



ARAŞTIRMA MAKALELERİ

Meme kanseri neoadjuvan kemoterapi sürecinde progresse ve yanıtız hastaların yanıtız hastalar ile karşılaştırılması Cengiz Yılmaz Özlem Özdemir	313
Kronik karaciğer hastalarında COVID-19; siroz hastaları için büyük tehlike Berat Ebik Nazım Ekin Ferhat Bacaksız Jihat Kılıç	319
Akut aort transeksiyonlarının endovasküler tedavisinde başarıyı etkileyen faktörler Özlem Balcıoğlu Sedat Karaca Mustafa Parıldar Ümit Kahraman Hakan Posacıoğlu	326
Covid-19 anksiyete sıklığında sosyal medya bağımlılığının rolü nedir? Kesitsel bir çalışma: pandemi sırasında psikolojik sağlık ve sosyal medya Ali Egren Melike Mercan Başpınar Okcan Basat	334
Transfüzyon bağımlı talasemi olgularında karaciğer demirini öngörmede serum ferritin düzeyi mi, T2 sekanslı manyetik rezonans görüntüleme mi daha etkin? Fatma Yıldırım Ayça Koca Yozgat Hayriye Tatlı Doğan Nesrin Turhan Hüsnüye Neşe Yaralı Namık Yaşar Özбек	342
Malign ve benign tiroit nodüllerinin ayırımında ARFI elastografi Gülen Demirpolat Lale Tuna Gülgün Kavukcu Yeşim Ertan Serpil Paksoy Celalettin Çevik	350
Tip 2 diabetes mellitus hastalarında sezgisel yemenin yeme tutumu ve glisemik kontrol ile ilişkisi Özlem Koçak Yasemin Yıldırım Banu Şarer Yürekli	360
Astım ve alerjik rinit komorbiditesi olan çocuklarda nazofaringeal mikrobiyotanın araştırılması Cengiz Çavuşoğlu Hasan Yüksel Adem Yaşar Tarık İnci Furkan Polat	371
Palyatif bakım kliniğinde yatan hastalara bakım veren bireylerin mental iyi oluş durumları ve sosyal destek düzeylerinin incelenmesi Fatma Ersin Dursun Çadircı Gül Kılıç Dedeoğlu	379
Meme kanseri hücrelerinde anastaz fenomeninin tanınması Bakiye Göker Bağca	387
Dispepsili hastalarda gastrointestinal parazitoz sıklığı ve proton pompa inhibitörü kullanımının gastrointestinal parazitoz ve histopatolojik bulgular üzerinde etkisi Elvina Almuradova Elvan Erdoğan Rashad İsmayilov Sebnem Oktem Ustun Rukiye Vardar	397
Açık ve robot yardımcı laparoskopik radikal prostatektominin erken dönem onkolojik ve fonksiyonel sonuçları açısından karşılaştırılması Serdar Kalemcı Kasım Emre Ergün Tuncer Bahçeci Fuat Kızılay Burak Turna	403
Orta seviye torakal vertebra fraktürlerinde perkütan balon kifoplasti deneyimi Gokhan Gurkan İsmail Kaya Murat Atar İnan Uzunoglu İlker Deniz Cingoz	411
Çocukluk çağı herpes zosterde predispozan faktörler ve klinik özellikler: retrospektif bir çalışma Bülent Nuri Kalaycı	417
Elit genç futbol akademisi sporcularında yaralanma insidansı: 3 yıllık geriye dönük takip Serdar Arslan Engin Dinç	425
Makuler hol cerrahisinin anatomik ve fonksiyonel başarısını etkileyen parametreler Esin Kırıkkaya Süleyman Kaynak	434
Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda nötrofil lenfosit oranı ile diyabet kontrolü arasındaki ilişki Hatice Ozisik Sevki Cetinkalp Aslı Suner Gokhan Ozgen Fusun Saygili Mehmet Erdogan	444
Benign prostat hiperplazisi nedeniyle transüretal prostat rezeksiyonu uygulanan hastalarda tedavi etkinliği ile ilişkili parametrelerin araştırılması Kasım Emre Ergün Serdar Kalemcı Tuncer Bahçeci Fuat Kızılay Mehmet Ceyhun Özyurt	452
Anaplastik tiroit kanseri hücre hattının morfolojik analizi Hatice Ozisik Berrin Özdiil Merve Özdemir Murat Sipahi Mehmet Erdogan Sevki Cetinkalp Gokhan Ozgen Fusun Saygili Gulgun Oktay Huseyin Aktug	460
Dünyada son beş yıla ait biyobenzer ilaç çalışmalarının sistematik değerlendirilmesi ve çıktılar Burak Cem Soner	465
Üst ekstremitte yumuşak doku defektlerinin serbest flepler ile rekonstrüksiyonu Ersin Gür Yiğit Özer Tiftikcioğlu	470
Farklı sektörlerde çalışanlarda tiroit hormon düzeylerini etkileyen işle ilgili faktörler Seher Kurtul Meral Türk	476
Ortalama trombosit hacmi ve ortalama trombosit hacmi/trombosit sayısı oranının periton diyaliz başlandıktan bir yıl sonraki değişimi Aygul Celtik Zalal Alatas Mumtaz Yilmaz Meltem Sezis-Demirci Gulay Ascı Mehmet Ozkahya Ercan Ok	484

OLGU SUNUMLARI

Sensörimotor demiyelizan polinöropati ile birlikte primer Raynaud Fenomeni: bir olgu sunumu Betül Sargın	490
İzole torasik longus sinir tutulumu ile seyreden brakiyal nörit Yağmur Çağla Reis Tuğba Alışık Barış Nacı	495
Serebral kitle izlenimi veren derin serebral venöz tromboz vakası Mesut Dorukoğlu Şeyma Çiftçi Aykaç Erkin Özgiray Ayşe Güler Cenk Eraslan	498
Ciddi restriksiyonu olan mitral anterior liflet için kordal ayırma Serkan Ertugay Tahir Yağdı	501

GÖRÜNTÜ SUNUMU

Kolelitiazeste postablatif tüm vücut tarama sintigrafisinde I-131 tutulumu Mertcan Guven Aylin Oral Sadık Tamsel Aysegül Akgun	505
---	-----

Cilt : 61
Sayı: 3
Eylül - 2022



INDEX COPERNICUS



egetipdergisi.com.tr

ISSN 1016 - 9113

EGE TIP DERGİSİ / EGE JOURNAL OF MEDICINE

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Resmi Yayın Organıdır/ *The Official Publication of Ege University Faculty of Medicine.*

İmtiyaz Sahibi/ Publisher Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Adına/ *On behalf of Ege University Faculty of Medicine Cemil GÜRGÜN Dekan/ Dean*

Cilt / Volume: 61 Sayı / Issue: 3 Eylül / September 2022 Sayfa / Pages: 313-505

Baş Editör / Editor-in-Chief

Okan BİLGE - Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı / *Dept. of Anatomy, İzmir, Türkiye*

Editörler / Editors

Ayşegül AKGÜN - Nükleer Tıp Anabilim Dalı / *Dept. of Nuclear Medicine, İzmir, Türkiye*

Raika DURUSOY - Halk Sağlığı Anabilim Dalı / *Dept. of Public Health, İzmir, Türkiye*

Yusuf ÖZBEL- Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı / *Dept. of Medical Parasitology, İzmir, Türkiye*

Gülgün KAVUKÇU - Radyodiagnostik Anabilim Dalı / *Dept. of Radiodiagnosics, İzmir, Türkiye*

Yiğit UYANIKGİL- Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı / *Dept. of Histology and Embryology, İzmir, Türkiye*

Pervin KORKMAZ - Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı / *Dept. of Chest Diseases, İzmir, Türkiye*

İlkbek GÜNÜŞEN - Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı / *Dept. of Anesthesiology and Reanimation, İzmir, Türkiye*

Ahmet Özgür YENİEL - Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı / *Dept. of Obstetrics and Gynecology, İzmir, Türkiye*

Biyoistatistik Uzmanları / Biostatisticians

Timur KÖSE - Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı / *Ege University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics and Medical Informatics, İzmir, Türkiye*

Mehmet N. ORMAN - Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı / *Ege University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics and Medical Informatics, İzmir, Türkiye*

Bilimsel Danışma Kurulu / Scientific Advisory Board

Andy J. Francis
Hershey, USA

Mark J. Sedler
New York, USA

Sherif A. M. Shazly
Assiut, Egypt

Ala-Eddin Al Moustafa
Doha, Qatar

Marija Milic
Priština, Kosova

Siva Santosh Kumar Pentapati
Bhubaneswar, India.

Alp Can
Ankara, Türkiye

Mehmet Turgut
Aydın, Türkiye

Susana Biasutto
Cordoba, Argentina

Ammad Ahmad Farooqi
Lahore, Pakistan

Metin Özdemirli
Washington D.C, USA

Şükrü Emre
İzmir, Türkiye

Bülent Özpolat
Texas, USA

Mustafa Çıkrıkçıoğlu
Geneva, Switzerland

Tarık Tihan
California, USA

Eduardo Weruaga Prieto
Salamanca, Spain

Natasa Katanic
Belgrade, Serbia

Theodore G. Troupis
Athens, Greece

Fahri Şahin
İzmir, Türkiye

Ioannis Koutelidakis
Thessaloniki, Greece

Ulvi Bayraktutan
Nottingham, UK

Hossein Samadi Kafil
Tabriz, Iran

Özer Makay
İzmir, Türkiye

Ümit Ali Kayışlı
Tampa Florida, USA

J. Patrick Barbet
Paris, France

Reza Rahbarghazi
Tabriz, Iran

Utku Yavuz
Göttingen, Germany

Jose A. Karam
Texas, USA

Serap Arbak
İstanbul, Türkiye

Valeri Zakhartchenko
Munchen, Germany

Juzar Ali
New Orleans, USA

Sergii Cherenko
Kyiv, Ukraine

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Hülya SEZGİN, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu, Bornova 35100, İzmir, Türkiye

Telefon / Phone : +90 232 390 31 03

E-posta / E-mail : egedergisi35@gmail.com

Web adresi / URL : www.egetipdergisi.com.tr / www.dergipark.gov.tr/etd

T.C. Kültür ve Turizm Bakanlığı / *Republic of Turkey Ministry of Culture and Tourism*
Sertifika / *Certificate* No. 52149


Basım / Press


Ege Üniversitesi Basım ve Yayınevi
Merkez Kampüs Bornova -İzmir
Tel: 0 232 342 12 52
E-posta: basimveyayinevisbm@mail.ege.edu.tr

Basım Tarihi / Date of Press

30.09.2022

Abone ve tek sayı istekleri için egedergisi35@gmail.com adresine mesaj gönderebilir ya da
0 (232) 3903103 / 0 (232) 3903186 numaralı telefonları arayabilirsiniz.
*For annual subscription or single issue requests, you may mail to egedergisi35@gmail.com or
you may call +902323903103 / +902323903186*

Bu sayıda yer alan tm yazarların ORCID (Open Researcher and Contributor ID) bilgisine web adresinde makalenin elektronik kopyasında yazar adı üzerindeki  simgesine tıklanarak erişilebilir.

ORCID (Open Researcher and Contributor ID) information of each author in this issue can be obtained by clicking the  icon above the author name through the electronic copy of the manuscript on the web site.

İÇİNDEKİLER
CONTENTS

ARAŞTIRMA MAKALELERİ
RESEARCH ARTICLES

Meme kanseri neoadjuvan kemoterapi sürecinde progrese ve yanıtız hastaların yanıtız hastalar ile karşılaştırılması*Comparison of progressed and unresponsive patients with responsive patients at interim assessment during breast cancer neoadjuvant chemotherapy*

Cengiz Yılmaz Özlem Özdemir 313

COVID-19 in chronic liver patients; great danger for cirrhosis patients*Kronik karaciğer hastalarında COVID-19; siroz hastaları için büyük tehlike*

Berat Ebik Nazım Ekin Ferhat Bacaksız Jihat Kılıc 319

Akut aort transeksiyonlarının endovasküler tedavisinde başarıyı etkileyen faktörler*Factors affecting success in endovascular treatment of acute aortic transections*Özlem Balcıoğlu Sedat Karaca Mustafa Parıldar
Ümit Kahraman Hakan Posacıoğlu 326**Covid-19 anksiyete sıklığında sosyal medya bağımlılığının rolü nedir? Kesitsel bir çalışma: pandemi sırasında psikolojik sağlık ve sosyal medya***What is the role of social media addiction in covid-19 anxiety frequency? A cross-sectional study: psychological health and social media during the pandemic*

Ali Egren Melike Mercan Başpınar Okcan Basat 334

Transfüzyon bağımlı talasemi olgularında karaciğer demirini öngörmede serum ferritin düzeyi mi, T2 sekanslı manyetik rezonans görüntüleme mi daha etkin?*Is serum ferritin level or T2-sequence magnetic resonance imaging more effective in predicting liver iron in transfusion-dependent thalassemia cases?*Fatma Yıldırım Ayça Koca Yozgat Hayriye Tatlı Doğan
Nesrin Turhan Hüsniye Neşe Yaralı Namık Yaşar Özbek 342**ARFI elastography for differentiating malignant and benign thyroid nodules***Malign ve benign tiroit nodüllerinin ayırımında ARFI elastografi*Gülen Demirpolat Lale Tuna Gülgün Kavukcu
Yeşim Ertan Serpil Paksoy Celalettin Çevik 350**Tip 2 diabetes mellitus hastalarında sezgisel yemenin yeme tutumu ve glisemik kontrol ile ilişkisi***The relationship between intuitive eating and eating attitude and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus*

Özlem Koçak Yasemin Yıldırım Banu Şarer Yürekli 360

Astım ve alerjik rinit komorbiditesi olan çocuklarda nazofaringeal mikrobiyotanın araştırılması

Investigation of nasopharyngeal microbiota in children with asthma and allergic rhinitis comorbidity

Cengiz Çavuşoğlu Hasan Yüksel Adem Yaşar Tarık İnci
Furkan Polat Ayça Aydın Uysal Ayça Aykut 371

Palyatif bakım kliniğinde yatan hastalara bakım veren bireylerin mental iyi oluş durumları ve sosyal destek düzeylerinin incelenmesi

Investigation of mental well-being status and social support levels of patients hospitalized in palliative care clinic

Fatma Ersin Dursun Çadircı Gül Kılıç Dedeoğlu 379

Meme kanseri hücrelerinde anastaz fenomeninin tanımlanması

Identification of the phenomenon of anastasis in breast cancer cells

Bakiye Göker Bağca 387

The frequency of gastrointestinal parasitosis and the effect of proton pump inhibitor use on gastrointestinal parasitosis and histopathological findings in patients with dyspepsia

Dispepsili hastalarda gastrointestinal parazitöz sıklığı ve proton pompa inhibitörü kullanımının gastrointestinal parazitöz ve histopatolojik bulgular üzerinde etkisi

Elvina Almuradova Elvan Erdogan Rashad Ismayilov
Sebnem Oktem Ustun Rukiye Vardar 397

Açık ve robot yardımcı laparoskopik radikal prostatektominin erken dönem onkolojik ve fonksiyonel sonuçları açısından karşılaştırılması

Comparison of early oncologic and functional results of open and robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy

Serdar Kalemci Kasım Emre Ergün Tuncer Bahçeci
Fuat Kızılay Burak Turna 403

Percutaneous balloon kyphoplasty experience in mid-thoracic vertebra fractures

Orta seviye torakal vertebra fraktürlerinde perkütan balon kifoplasti deneyimi

Gokhan Gurkan İsmail Kaya Murat Atar İnan Uzunoglu
İlker Deniz Cingoz Baran Taskala Nurullah Yuceer 411

Çocukluk çağı herpes zosterde predispozan faktörler ve klinik özellikler: retrospektif bir çalışma

Clinical features in childhood herpes zoster and predisposing factors: a retrospective study

Bülent Nuri Kalaycı 417

Injury incidence in elite youth soccer academy athletes: A 3-year retrospective follow up

Elit genç futbol akademisi sporcularında yaralanma insidansı: 3 yıllık geriye dönük takip

Serdar Arslan Engin Dinç 425

- Parameters affecting the anatomical and functional success of macular hole surgery**
Maküler hol cerrahisinin anatomik ve fonksiyonel başarısını etkileyen parametreler
Esin Kırıkkaya Süleyman Kaynak 434
- The relationship between neutrophil lymphocyte ratio and diabetes control in patients with type 2 diabetes mellitus**
Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda nötrofil lenfosit oranı ile diyabet kontrolü arasındaki ilişki
Hatice Ozisik Sevki Cetinkalp Aslı Suner
Gokhan Ozgen Fusun Saygili Mehmet Erdogan 444
- Benign prostat hiperplazisi nedeniyle transüretral prostat rezeksiyonu uygulanan hastalarda tedavi etkinliği ile ilişkili parametrelerin araştırılması**
Investigation of parameters related to treatment efficiency in patients undergoing transurethral prostate resection for benign prostatic hyperplasia
Kasım Emre Ergün Serdar Kalemci Tuncer Bahçeci
Fuat Kızılay Mehmet Ceyhun Özyurt 452
- The morphological analysis of anaplastic thyroid cancer cell line**
Anaplastik tiroit kanseri hücre hattının morfolojik analizi
Hatice Ozisik Berrin Ozdil Merve Ozdemir Murat Sipahi
Mehmet Erdogan Sevki Cetinkalp Gokhan Ozgen Fusun Saygili
Gulgun Oktay Huseyin Aktug 460
- Dünyada son beş yıla ait biyobenzer ilaç çalışmalarının sistematik değerlendirilmesi ve çıktıları**
The systematic evaluation of biosimilar medicine studies for the last five years in the world, and the outcomes
Burak Cem Soner 465
- Üst ekstremitte yumuşak doku defektlerinin serbest flepler ile rekonstrüksiyonu**
Reconstruction of upper extremity soft tissue defects with free flaps
Ersin Gür Yiğit Özer Tiftikcioğlu 470
- Work-related factors affecting the thyroid hormone levels among workers in different sectors**
Farklı sektörlerde çalışanlarda tiroit hormon düzeylerini etkileyen işle ilgili faktörler
Seher Kurtul Meral Türk 476
- The change of mean platelet volume and mean platelet volume to platelet count ratio one year after initiation of peritoneal dialysis**
Ortalama trombosit hacmi ve ortalama trombosit hacmi/trombosit sayısı oranının periton diyalizi başlandıktan bir yıl sonraki değişimi
Aygul Celtik Zalal Alatas Mumtaz Yilmaz Meltem Sezis-Demirci
Gulay Asci Mehmet Ozkahya Ercan Ok 484

OLGU SUNUMLARI

CASE REPORTS

Primer Raynaud's Phenomenon with sensorimotor demyelinating polyneuropathy: a case report

Sensörimotor demiyelizan polinöropati ile birlikte primer Raynaud Fenomeni: bir olgu sunumu

Betul Sargın

490

İzole torasikus longus sinir tutulumu ile seyreden brakial nörit

Brachial neuritis with isolated long thoracic nerve involvement

Yağmur Çağla Reis

Tuğba Alışık

Barış Nacır

495

Serebral kitle izlenimi veren derin serebral venöz tromboz vakası

Deep cerebral venous thrombosis case giving impression of a cerebral tumor

Mesut Dorukoğlu

Şeyma Çiftçi Aykaç

Erkin Özgiray

Ayşe Güler

Cenk Eraslan

498

Chordal cutting for severely restricted mitral anterior leaflet

Ciddi restriksiyonu olan mitral anterior liflet için kordal ayırma

Serkan Ertugay

Tahir Yağdı

501

GÖRÜNTÜ SUNUMU

IMAGE PRESENTATION

Lodine-131 uptake in a patient with cholelithiasis on post-therapeutic scan

Kolelitiyaziste postablatif tüm vücut tarama sintigrafisinde I-131 tutulumu

Mertcan Guven

Aylin Oral

Sadik Tamsel

Aysegul Akgun

505

Meme kanseri neoadjuvan kemoterapi sürecinde progrese ve yanıtız hastaların yanıtız hastalar ile karşılaştırılması

Comparison of progressed and unresponsive patients with responsive patients at interim assessment during breast cancer neoadjuvant chemotherapy

Cengiz Yılmaz^{ID} Özlem Özdemir^{ID}

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Meme kanseri neoadjuvan kemoterapi sürecinde radyolojik olarak progrese veya yanıtız olup operasyona yönlendirilen hastalar ile tedaviye yanıtız hastaların karşılaştırılması hedeflendi.

Gereç ve Yöntem: Hastanemizde meme kanseri nedeni ile neoadjuvan kemoterapi sonrası opere olmuş kadın hastalar retrospektif olarak tarandı. Ara radyolojik görüntülemesi olanlar çalışmaya dahil edildi. Hastalar ara görüntüleme sonuçlarına göre tedaviye yanıtız, yanıtız (stabil hastalık) ve progrese olmak üzere üç gruba ayrıldı. Yanıtız veya progrese olup operasyona yönlendirilen hastalar ile yanıtız olup kemoterapiye devam eden hastalar hasta ve tümör karakteristikleri bakımından ayrı ayrı karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 96 kadın hasta dahil edildi. Ara radyolojik görüntüleme sonuçlarına göre hastaların %90,6'sı (87 hasta) tedaviye yanıtızdı. Dört hasta (%4,2) tedaviye yanıtızlık, beş hasta (%5,2) ise progresyon nedeni ile toplamda dokuz hasta (%9,4) erkenden operasyona yönlendirilmişti. Yanıtız hastaların yanıtız hastalara göre ortalama yaşı istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek, tümör gradı ve Ki-67 indeksi ise daha düşük saptandı (sırasıyla; 60 vs. 49, $p=0,035$, $1,5 \pm 0,6$ vs. $2,4 \pm 0,5$, $p=0,007$ ve 10 ± 4 vs. 37 ± 22 , $p=0,003$). Progrese olan hastaların yanıtız hastalara göre tümör gradı ve Ki-67 indeksi daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamlı değildi. Tedaviye yanıtız hastalar çoğunlukla luminal A (3/4 hasta), progrese hastalar ise çoğunlukla triple negatif (3/5 hasta) moleküler alt tipte idi.

Sonuç: Düşük proliferasyon indeksi ve gradı olan luminal meme kanserleri neoadjuvan kemoterapiye duyarız olma eğilimindedir. Diğer taraftan yüksek proliferasyon indeksi ve gradı olan hormon reseptörleri negatif tümörler neoadjuvan tedaviye iyi yanıt verebildikleri gibi progresyon açısından da risk teşkil edebilirler. İleri klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Meme kanseri, neoadjuvan kemoterapi, ara radyolojik görüntüleme, klinik yanıt.

ABSTRACT

Aim: It was aimed to compare the breast cancer patients who were progressed or unresponsive to neoadjuvant chemotherapy with the patients clinically responsive to the treatment at interim radiological assessment.

Materials and Methods: Female patients operated in our hospital for breast cancer after neoadjuvant chemotherapy were retrospectively screened. Patients having interim radiological assessment were included in the study. Patients were divided into three groups as responsive, unresponsive (stable) and progressive according to the imaging results. Unresponsive and progressive patients were compared to responsive patients in terms of patient and tumor characteristics.

Sorumlu yazar: Cengiz Yılmaz
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, İzmir, Türkiye
E-posta: drcengizyilmaz@gmail.com
Başvuru tarihi: 06.10.2021 Kabul tarihi: 15.12.2021

Results: A total of 96 patients were included in the study. According to the interim imaging results, 90.6% of patients (87 patients) had a radiological response to the treatment. Four patients (4.2%) with radiological unresponsiveness and five patients (5.2%) with radiological progression (9 patients in total, 9.4%) were referred to operation. The mean age of the unresponsive patients was found to be statistically higher than the responding patients (60 vs. 49, $p=0.035$). The tumor grade and Ki-67 index of unresponsive patients were lower than the responsive patients (respectively; 1.5 ± 0.6 vs. 2.4 ± 0.5 , $p=0.007$ and 10 ± 4 vs. 37 ± 22 , $p=0.003$). Although the tumor grade and Ki-67 index were higher in patients who progressed than the responders, they weren't statistically significant. Unresponsive patients were mostly luminal A (3/4 patients), and progressive patients were mostly triple negative (3/5 patients) molecular subtype.

Conclusion: Luminal breast cancers with low proliferation index and grade tend to be insensitive to neoadjuvant chemotherapy. On the other hand, hormone receptor negative tumors with high proliferation index and grade may respond well to neoadjuvant chemotherapy and may also pose a risk for progression. Further clinical studies are needed.

Keywords: Breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, interim radiological imaging, clinical response.

GİRİŞ

Neoadjuvan kemoterapi (NAKT) lokal ileri meme kanseri tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Erken evre agresif moleküler alt tiplerde ve oligometastatik hastalıkta da kullanılabilir (1, 2). Meme koruyucu cerrahiye olanak sağlamak, aksiller diseksiyon olasılığını ve lenf ödem riskini azaltmak, tümörün kemoterapiye yanıtını değerlendirmek ve mikrometastatik hastalığı erdike etmek hedeflenir (3-5). Genellikle antrasiklin temelli kemoterapiler ve taksanlar (paklitaksel veya dosetaksel) ardışık olarak kullanılır. Gereğinde trastuzumab ve pertuzumab gibi Her2 (insan epidermal büyüme faktör reseptörü 2) hedefleyici biyolojik ajanlar tedaviye eklenebilmektedir (6). Tedavi sürecinde tümörün kemoterapiye yanıtını değerlendirmek için meme ultrasonografisi veya MRI kullanılabilir (7). Hastaların büyük çoğunluğu NAKT'ye yanıt verirken, az bir kısmı tedavi sırasında progresse olmakta veya tedaviye yanıtız (stabil) kalabilmektedir (4, 8). Progresyon geliştiği zaman veya yanıtız hastalık durumunda cerrahi düşünülebilir veya tedaviye farklı bir kemoterapi ile devam edilebilir (3). Kemoterapiye dirençli hastaların klinikopatolojik karakteristikleri anlaşılabilir ise riskli hastalar daha yakın izlenebilir veya bu hastalara NAKT hiç düşünülmemeyebilir. Bu grup hastalar ile ilgili literatür bilgileri oldukça yetersizdir. Bu amaçla hastanemizde meme kanseri nedeni ile NAKT başlanmış ancak progresyon veya yanıtızlık nedeni ile erkenden operasyona yönlendirilmiş hastaların belirlenmesi, hasta ve tümör karakteristiklerinin incelenmesi ve bu grup hastaların yanıtız hastalar ile karşılaştırılması hedeflendi.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastanemizde Ocak 2015- Eylül 2021 tarihleri arasında NAKT sonrası opere olmuş kadın hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Bu hastalardan ara radyolojik görüntülemesi (meme ultrasonografisi veya MRI) olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar ara görüntüleme sonuçlarına göre RECIST 1.1 kriterleri kullanılarak progresse, yanıtız ve yanıtız olmak üzere üç gruba ayrıldı. Progresse (görüntülemede tümör boyutunun $\geq 20\%$ artmış olması) veya yanıtız olup NAKT tamamlanmadan operasyona yönlendirilen hastalar ile tedaviye yanıtız olup (tümör boyutunun $\geq 30\%$ azalmış olması) NAKT sonrası operasyona yönlendirilen hastalar belirlendi (9). Hastaların demografik verileri, radyolojik ve patolojik tümör karakteristikleri, uygulanan NAKT rejimleri, meme ve aksillaya uygulanan cerrahileri ve patolojik yanıt durumları incelendi. Tümörler östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve Her2 pozitiflik durumuna göre hormon pozitif Her2 (-), Her2 (+) ve triple negatif olmak üzere basit üç moleküler alt tipe ayrıldı. Hormon reseptör yüzdeleri, Her2 pozitifliği ve Ki-67 düzeyine bakılarak Luminal A, LB-Her2 (-), LB-Her2 (+), Her2 zengin ve triple negatif olmak üzere beş moleküler alt tipe ayrıldı. Luminal A moleküler alt tip; ER kuvvetli pozitif ve PR $> 20\%$ pozitif ve Her2 negatif ve Ki-67 $< 14\%$ olarak tanımlandı. Her2 negatif diğer luminal kanserler ise LB-Her2 (-) olarak tanımlandı. Patolojik tam yanıt; memede ve aksillada invaziv tümör görülmemesi, parsiyel yanıt; patolojik olarak tümör boyutunun tedavi öncesi klinik tümör boyutuna göre en az 30% azalmış olması veya tümör selülaritesinin en az 30% azalmış olması

olarak tanımlandı. Daha az yanıtli hastalar patolojik yanıtli olarak değerlendirildi.

Etik Kurul: Hastanemiz lokal etik kurulundan çalışma onayı alındı.

İstatistik: Yanıtli ve progrese olan hastalar, yanıtli hastalar ile ayrı ayrı karşılaştırıldı. İstatistiki hesaplamalar için SPSS 22.0 istatistik programı kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare testi ve Fisher Exact test ile kategorik bir değişken ile normal dağılımı olan numerik değişkenler Student's t-testi ile, normal dağılımı olmayan değişkenler ise Mann Whitney U testi ile analiz edildi. P değerinin $\leq 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Meme kanseri nedeni ile NAKT başlanmış, opere olmuş ve ara radyolojik görüntülemesi olan 96 kadın hastanın verileri değerlendirildi. Hastaların ortalama yaşı 50 ± 10 yıl idi. Hastaların büyük çoğunluğu invaziv duktal karsinom histolojisine (89 hasta; %92,7), az bir kısmı ise invaziv lobüler karsinom (İLK) ve diğer histolojilere (müsinöz, intrakistik papiller, mikropapiller ve metaplastik) sahipti. Yaklaşık %48'si hormon pozitif Her2 (-), %27'si Her2 (+), %25'i triple negatif idi. Daha spesifik olarak yaklaşık %10 LA, %38 LB-Her2 (-), %18 LB-Her2 (+), %9 Her2 zengin ve %25 triple negatif idi. Hastaların %94'üne ara görüntülemeye kadar antrasiklin temelli tedaviler, %6'sına ise taksan içeren kemoterapiler verilmişti. Her2 (+) hastalığı olan 26 hastanın 25'ine sitotoksik kemoterapiye ek olarak trastuzumab veya dual anti-Her2 hedefleyici tedavi verilmişti. Her2 (+) olan bir hasta antrasiklin içeren kemoterapi sonrası progresyon nedeni ile anti-Her2 tedavi alamadan cerrahiye yönlendirilmişti.

Ara görüntüleme sonuçlarına göre hastaların %90,6'sı (87 hasta) tedaviye radyolojik yanıtli olup (Grup1) NAKT'ye devam edilmiş, tedavisi tamamlanmış ve opere olmuştu. Dört hasta (%4,2) tedaviye yanıtli olması (Grup 2) ve beş hastada (%5,2) progresyon saptanması nedeni ile (Grup3), toplamda 9 hasta (%9,4) ara görüntüleme sonrası operasyona yönlendirilmişti. Hastaların hasta ve tümör karakteristikleri, NAKT rejimleri, cerrahi ve patoloji sonuçları tablo-1'de gösterilmiştir.

Yanıtli hastalar (Grup 1, n=87) ile yanıtli hastalar (Grup 2, n=4) karşılaştırıldığında (Tablo-1); yanıtli hasta grubunun ortalama yaşı istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptandı (49 ± 10 vs. 60 ± 10 , $p=0,035$). Yanıtli dört hastanın tamamı hormon pozitif Her2 (-) idi. Üçü LA, biri LB-Her2 (-) idi ($p=0,008$). Yanıtli hasta grubunun ortalama tümör gradı ve Ki-67 değeri, yanıtli hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı daha düşük saptandı (sırasıyla; $1,5 \pm 0,6$ vs. $2,4 \pm 0,5$, $p=0,007$ ve 10 ± 4 vs. 37 ± 22 , $p=0,003$). Yanıtli olan dört hastanın hepsi patolojik olarak da yanıtli idi.

Yanıtli hastalar (Grup 1) ile progrese olan hastalar (Grup 3) karşılaştırıldığında (Tablo-1); yaş, histoloji, moleküler alt tip, tümör gradı ve Ki-67 arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Progrese olan beş hastanın üçü triple negatif, biri Her2 zengin ve diğeri LB-Her2 (-) idi ($p=0,314$). İstatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da ortalama tümör gradı ve ki-67 proliferasyon indeksi progrese grupta daha yüksek idi (sırasıyla; $2,4 \pm 0,5$ vs. $2,7 \pm 0,5$, $p=0,270$; 37 ± 22 vs. 51 ± 26 , $p=0,241$). Progrese olan beş hastanın hepsi patolojik olarak yanıtli idi.

Moleküler alt tipler incelendiğinde; LA grupta, 10 hastanın yedisi yanıtli (%70), üçü yanıtli (%30) idi. Bu grupta progresyon saptanmadı. LB-Her2 (-) grupta; 36 hastanın 34'ü klinik yanıtli, bir hasta progrese bir diğer hasta ise yanıtli idi. LB-Her2 (+) grupta; 17 hastanın tamamı yanıtli idi. Her2 zengin dokuz hastadan biri antrasiklin temelli tedavi altında progrese idi ancak diğerleri yanıtliydi. Triple negatif grupta ise; 24 hastanın 21'i yanıtli iken üç hasta progrese (%12,5) olmuştu (Tablo-1).

Genel olarak hastaların %43,8'üne total mastektomi, %53,1'ine ise aksiller diseksiyon yapılmışti. Progrese olan hastaların %80'ine total mastektomi yapılırken, progrese veya yanıtli bütün hastalara aksiller diseksiyon yapılmışti. Hastaların %31'i patolojik tam yanıtli, %51'i parsiyel yanıtli, %18'i ise patolojik yanıtli idi. Progrese ve yanıtli dokuz hastanın tamamı patolojik olarak yanıtli idi. Ara görüntülemeye yanıtli olduğu düşünölen hastaların %9,2'si (87 hastanın 8'i) patolojik olarak yanıtli saptandı (Tablo-1).

Tablo-1. Hastaların hasta ve tümör karakteristikleri, NAKT rejimleri, cerrahi ve patoloji sonuçları.

Kategori	Genel (G)	Radyolojik Yanıtlı (G 1)	Radyolojik Yanıtsız (G 2)	P değeri (G 1 vs. 2)	Radyolojik Progrese (G 3)	P değeri (G 1 vs. 3)
Hasta Sayısı, n (%)	96	87 (%90,6)	4 (%4,2)		5 (%5,2)	
Yaş, yıl	Ortalama 50 ± 10 (27-70)	49 ± 10 (27-70)	60 ± 10 (49-69)	p=0,035	47 ± 14 (28-61)	p=0,654
Histoloji, n (%) (n=96)	İDK 89 (%92,7)	81 (%93,1)	4 (%100,0)		4 (%80,0)	
	İLK 3 (%3,1)	3 (%3,4)	-	p=1,0	-	p=0,333
	Diğer 4 (%4,2)	3 (%3,4)	-		1 (%20,0)	
Basit Moleküler Alt Tip, n (%) (n=96)	HR(+) Her2(-) 46 (%47,9)	41 (%47,1)	4 (%100,0)		1 (%20,0)	
	Her2(+) 26 (%27,1)	25 (%28,7)	-	p=0,178	1 (%20,0)	p=0,163
	TN 24 (%25,0)	21 (%24,1)	-		3 (%60,0)	
	LA 10 (%10,4)	7 (%8,0)	3 (%75,0)		-	
Moleküler Alt Tip, n (%) (n=96)	LB-Her2(-) 36 (%37,5)	34 (%39,1)	1 (%25,0)		1 (%20,0)	
	LB-Her2(+) 17 (%17,7)	17 (%19,5)	-	p=0,008	-	p=0,314
	Her2 zengin 9 (%9,4)	8 (%9,2)	-		1 (%20,0)	
	TN 24 (%25)	21 (%24,1)	-		3 (%60,0)	
	Ortalama 2,4 ± 0,6 (1-3)	2,4 ± 0,5	1,5 ± 0,6	p=0,007	2,7 ± 0,5	p=0,270
Tümör Gradı (n=87)	Grad 1 3 (%3,1)	2 (%2,5)	2 (%50,0)		-	
	Grad 2 42 (%43,8)	40 (%50,6)	2 (%50,0)	p=0,005	1 (%25,0)	p=0,420
	Grad 3 40 (%41,7)	37 (%46,8)	-		3 (%75,0)	
Ki-67, % (n=93)	Ortalama 37 ± 22 (7-90)	37 ± 22 (7-90)	10 ± 4 (7-15)	p=0,003	51 ± 26 (15-80)	p=0,241
Meme Cerrahisi n (%) (n=96)	PM 54 (%56,3)	51 (%58,6)	2 (%50,0)	p=1,0	1 (%20,0)	p=0,160
	TM 42 (%43,8)	36 (%41,4)	2 (%50,0)		4 (%80,0)	
Aksilla Cerrahisi n (%) (n=96)	SLNB 45 (%46,9)	45 (%51,7)	-	p=0,120	-	p=0,056
	AD 51 (%53,1)	42 (%48,3)	4 (%100,0)		5 (%100,0)	
NAKT, n (%) (n=96)	A + T 83 (%86,5)	83 (%95,4)	-		-	
	ONLY A 7 (%7,3)	-	2 (%50,0)		5 (%100,0)	
	ONLY T 6 (%6,2)	4 (%4,6)	2 (%50,0)		-	
	- 71 (%74,0)	62 (%71,3)	4 (%100,0)		5 (%100,0)	
Anti-Her2, n (%) (n=96)	Trastuzumab 12 (%12,5)	12 (%13,8)	-		-	
	Trastuzumab + Pertuzumab 13 (%13,5)	13 (%14,9)	-		-	
	cT1 12 (%12,5)	10 (%11,5)	2 (%50,0)		-	
Tümör, n (%) (n=96)	cT2 60 (%62,5)	55 (%63,2)	1 (%25,0)		4 (%80,0)	
	cT3 7 (%7,3)	6 (%6,9)	-		1 (%20,0)	
	cT4 17 (%17,7)	16 (%18,4)	1 (%25,0)		-	
Aksiller Lenf Nodu n (%) (n=96)	cN0 5 (%5,2)	5 (%5,7)	-		-	
	cN1 54 (%56,3)	47 (%54,0)	4 (%100,0)		3 (%60,0)	
	cN2 27 (%28,1)	25 (%28,7)	-		2 (%40,0)	
	cN3 10 (%10,4)	10 (%11,5)	-		-	
Patolojik Yanıt n (%) (n=96)	Tam 30 (%31,3)	30 (%34,5)	-		-	
	Parsiyel 49 (%51,0)	49 (%56,3)	-		-	
	Yanıtsız 17 (%17,7)	8 (%9,2)	4 (%100)		5 (%100)	

G: Grup; İDK: İnvaziv Duktal Karsinom; İLK: İnvaziv Lobüler Karsinom, HR: Hormon Reseptörü; TN: Triple Negatif; LA: Luminal A; LB: Luminal B; NAKT: Neoadjuvan kemoterapi; PM: Parsiyel Mastektomi; TM: Total Mastektomi; SLNB: Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi; AD: Aksiller Diseksiyon; A+T: Antrasiklin + Taksan; A: Antrasiklin; T: Taksan; cT: Klinik Tümör; cN: Klinik Lenf Nodu.

TARTIŞMA

Çalışmamız ara radyolojik görüntüleme sonuçlarına göre meme kanserlerinin yaklaşık %10'u NAKT'ye dirençlidir (progresyon %5,2 ve yanıtızlık %4,2). Claude ve arkadaşlarının 1994-2007 yılları arasında NAKT almış 1762 hastayı değerlendirdikleri bir çalışmada %6 yanıtız hastalık, %3 progresif hastalık toplamda %9 tedaviye dirençli hastalık bildirilmiş olup çalışma sonuçlarımız ile uyumludur. Yine çalışmamıza benzer şekilde progrese hastalar ile yanıtli hastaların ortalama yaşları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (4). Çalışmamız sonuçlarına göre ileri yaşlarda görülen tümörlerin NAKT'ye yanıtız olma olasılığı istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptanmıştır. Bu durum genç hastalarda agresif ancak NAKT yanıtı iyi olan meme kanserlerinin sık görülmesi, ileri yaşlarda ise luminal ve agresif olmayan meme kanserlerin daha sık görülmesi ile açıklanabilir (10). Tek başına ileri yaşın NAKT'ye yanıtızlık bakımından bir risk faktörü olup olmadığı ile ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır.

İnvaziv duktal karsinom dışı histolojilerin NAKT'ye yanıtı ile ilgili bilgilerimiz yetersizdir. Yapılan kısıtlı sayıda çalışmalar neticesinde İLK, müsinöz karsinom, apokrin karsinom, metaplastik karsinom gibi alt tiplerin patolojik yanıt oranlarının İDK histolojisine göre daha kötü olduğu bildirilmektedir (11). Çalışmamızda İLK histolojisine sahip üç hastanın tamamı ve diğer histolojilere sahip (müsinöz, intrakistik papiller, mikropapiller, metaplastik) dört hastanın üçü klinik olarak tedaviye yanıt vermiştir. Metaplastik karsinomlu bir hasta ise antrasiklin temelli tedavi altında progrese olmuştur. Memenin metaplastik karsinomlarının NAKT altında %28 oranında progrese oldukları bildirilmektedir (12). Patolojik tam yanıt oranları da çok düşük olduğundan bu hastalara direkt cerrahi ile başlanması düşünülebilir.

Ara görüntüleme sonucuna göre hormon pozitif Her2 (-) 46 hastamızdan dördü (%8,7) yanıtız, biri (%2,2) ise progrese olmuştur. Yanıtız olan dört hastanın üçü LA moleküler alt tipte idi. LA moleküler alt tipte %30 (10 hastanın 3'ü) tedaviye yanıtızlık görülmüş ancak progresyon saptanmamıştır. Bu durum LA kanserlerin tümör proliferasyon hızlarının düşük olması ile açıklanabilir. Daha yavaş proliferasyon olduklarından kemoterapi yanıtları zayıf ve progresyon ihtimalinin düşük olduğu söylenebilir. Bu grupta patolojik tam yanıtların da çok düşük olduğu

(<%1) bildirilmektedir (13,14). Diğer taraftan LB-Her2 (-) grupta 36 hastanın 34'ü ara görüntülemede yanıtli olup sadece birer hastada yanıtızlık ve progresyon (toplam %5,6) görülmüştür.

Her2 (+) ve triple negatif meme kanserleri daha agresif ancak patolojik tam yanıt oranları yüksek olan moleküler alt tiplerdir (15). Çalışmamızda da Her2 (+) hastaların klinik yanıt oranları oldukça yüksek saptanmıştır. Her2 (+) 26 hastanın 25'i (%96,2) antrasiklin temelli tedavilere cevap vermiş sadece bir hasta antrasiklin temelli tedavi altında progrese olmuş ve cerrahiye yönlendirilmişti. Progrese olan hastada yanıt oranları yüksek olduğundan taksan ve anti-Her2 hedefleyici ajanlar ile tedaviye devam edilebilirdi. Triple negatif grupta ise 24 hastamızın 21'i (%87,5) ara görüntülemede yanıtli iken üç hasta (%12,5) progrese olmuştur. Genel olarak triple negatif meme kanseri kemosenitif kabul edilir ve NAKT ile %35-45 patolojik tam yanıtlar elde edilebilir. Ancak bazı alt tipler kemorezistan olup (bazal like-2 ve luminal androjen reseptör alt tip) neoadjuvan kemoterapiden fayda görmediği gibi progrese de olabilirler (15). Özellikle NAKT almakta olan triple negatif meme kanserli bu tür hastalar progresyon açısından daha dikkatli takip edilmelidirler.

Claude ve arkadaşlarının çalışmasında yüksek tümör gradı ve yüksek Ki-67 indeksi, hormon reseptör negatifliği, tümör boyutunun büyük olması klinik progresyon açısından riskli ve prediktif olduğu bildirilmiştir (4). Bizim çalışmamız ise ileri yaşın, düşük grad ve Ki-67 indeksinin klinik yanıtızlık (stabil hastalık) için prediktif faktörler olabileceğini düşündürmektedir. Diğer taraftan Claude ve arkadaşlarının çalışması ile tutarlı olarak, progresyon gösteren hastalarımızın çoğu tümör gradı ve ki-67 indeksi yüksek triple negatif histolojiye sahip tümörler idi. Dolayısı ile düşük proliferasyon indeksli, düşük gradlı, hormon reseptörleri kuvvetli pozitif meme kanserleri kemoterapiden belirgin etkilenmez iken, proliferasyon indeksi ve gradı yüksek, hormon reseptörleri negatif agresif kanserlerin kemoterapi yanıtı iyi olabileceği gibi progresyon açısından riskli de olabilirler. Bu grup hastalar NAKT sürecinde yakın takip edilmelidir.

SONUÇ

Meme kanseri nedeni ile NAKT almakta olan hastaların klinik yanıt oranları yüksektir. Ancak hastaların yaklaşık %10'unun kemoterapiden klinik olarak fayda görmedikleri söylenebilir.

Kemoterapiye yanıt vermeyen özellikle de progresyon riski taşıyan hastaların daha iyi tanımlanması gereklidir. Literatürde bu hastalar ile ilgili yeterince veri bulunmamaktadır. Çalışmamız sonuçlarına göre düşük proliferasyon indeksi ve gradı olan hormon reseptörleri kuvvetli pozitif luminal meme kanserleri neoadjuvan kemoterapiye duyarlı olma eğilimindedirler. Diğer taraftan yüksek proliferasyon indeksi ve gradı olan hormon reseptörleri negatif tümörler

neoadjuvan tedaviye iyi yanıt verebildikleri gibi progresyon açısından da risk teşkil edebilirler. Tek merkez deneyimleri progresse veya yanıtsız hastaları değerlendirmek için genellikle yeterli olmamaktadır. Bu konuda bilgi birikimine, çok merkezli çalışmalara veya meta analizlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Çıkar çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemektedirler.

Kaynaklar

1. Asselain B, Barlow W, Barlett J, et al. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol.* 2018; 19 (1): 27-39.
2. Tiwari A, Gogia A, Deo S, Shukla NK, Mathur S, and Sharma DN. Retrospective study of efficacy and safety of neoadjuvant docetaxel, carboplatin, and trastuzumab in HER2-positive locally advanced and oligometastatic breast cancer: An Indian experience. *Indian J Cancer.* 2017; 54 (1): 343-6.
3. Raphael J, Paramsothy T, Li N, Lee J, and Gandhi S. A single-institution experience of salvage therapy for patients with early and locally advanced breast cancer who progress during neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2017; 163 (1): 11-9.
4. Caudle AS, Gonzalez-Angulo AM, Hunt KK, et al. Predictors of tumor progression during neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28 (11): 1821-8.
5. Keskin S, Muslumanoglu M, Saip P, et al. Clinical and pathological features of breast cancer associated with the pathological complete response to anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy. *Oncology.* 2011; 81 (1): 30-8.
6. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2021; 39 (13): 1485-505.
7. Wang H, and Mao X. Evaluation of the Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Drug Des Devel Ther.* 2020; 14: 2423-33.
8. Choi MK, Park YH, Kil WH, et al. Clinicopathological features of early failure of neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014; 74 (3): 521-9.
9. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009; 45 (2): 228-47.
10. Loibl S, Jackisch C, Lederer B, et al. Outcome after neoadjuvant chemotherapy in young breast cancer patients: a pooled analysis of individual patient data from eight prospectively randomized controlled trials. *Breast Cancer Res Treat.* 2015; 152 (2): 377-87.
11. Nagao T, Kinoshita T, Hojo T, Tsuda H, Tamura K, and Fujiwara Y. The differences in the histological types of breast cancer and the response to neoadjuvant chemotherapy: the relationship between the outcome and the clinicopathological characteristics. *Breast.* 2012; 21 (3): 289-95.
12. Al-Hilli Z, Choong G, Keeney MG, et al. Metaplastic breast cancer has a poor response to neoadjuvant systemic therapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2019; 176 (3): 709-16.
13. Gao JJ, and Swain SM. Luminal A Breast Cancer and Molecular Assays: A Review. *Oncologist.* 2018; 23 (5): 556-65.
14. Haque W, Verma V, Hatch S, Suzanne Klimberg V, Brian Butler E, and Teh BS. Response rates and pathologic complete response by breast cancer molecular subtype following neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2018; 170 (3): 559-67.
15. Chica-Parrado MR, Godoy-Ortiz A, Jiménez B, Ribelles N, Barragan I, and Alba E. Resistance to Neoadjuvant Treatment in Breast Cancer: Clinicopathological and Molecular Predictors. *Cancers (Basel).* 2020; 12 (8).

COVID-19 in chronic liver patients; great danger for cirrhosis patients

Kronik karaciğer hastalarında COVID-19; siroz hastaları için büyük tehlike

Berat Ebik¹  Nazım Ekin¹  Ferhat Bacaksız¹  Jihat Kılıç² 

¹ University of Health Sciences, Diyarbakır Gazi Yasargil Education and Research Hospital, Division of Gastroenterology, Diyarbakır, Türkiye

² SBU Diyarbakır Gazi Yaşargil EAH, Internal Medicine Clinic, Diyarbakır, Türkiye

ABSTRACT

Aim: The aim of this study; to investigate the clinical course and mortality of COVID-19 in chronic liver patients with and without cirrhosis and to determine decompensation rates during COVID-19 in cirrhotic patients.

Materials and Methods: 96 patients with chronic liver disease (30 of them cirrhosis) and 153 patients without any comorbid disease were included in this study. It was examined whether there was a difference among these patient groups in terms of severity and mortality of COVID-19.

Results: Severe COVID-19 developed in 46.6% (14/30) cirrhotic patients, in 15.1% (10/66) non-cirrhotic patients, and in 12.4% (19/153) patients with no chronic liver disease ($p<0.001$). Although mortality was seen in 26.7% (8/30) cirrhotic patients and 1.3% (2/153) of the patients with no chronic liver disease, none of the patients in non-cirrhotic group was died. The rate of mortality in the cirrhotic patient group was statistically significantly higher than in the control group (26.6% vs 1.3%; $p<0.001$). In the patients with cirrhosis, the Child-Pugh score increased from 6.4 to 8 ($p=0.004$) and the MELD score from 10.4 to 15.8 during the course of COVID-19 ($p<0.001$).

Conclusion: As a result of our study; we conclude that in patients with chronic liver disease, the risk of developing severe COVID-19 and death is similar to patients without liver disease if the patient does not have cirrhosis. This shows us that preserved hepatic reserve can tolerate inflammation. However, we determined that COVID-19 developing in cirrhotic patients was more severe than in patients without cirrhosis and its mortality was quite high. The results of this study showed us that COVID-19 is an increased risk factor for mortality in patients with cirrhosis, as in other chronic diseases.

Keywords: COVID-19; chronic liver disease; cirrhosis; prognosis; mortality.

ÖZ

Amaç: Sirozu olan ve olmayan kronik karaciğer hastalarında COVID-19'un klinik seyrini ve mortalitesini araştırmak ve sirotik hastalarda COVID-19 sırasında kompensasyon oranlarını belirlemek.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya, kronik karaciğer hastalığı olan 96 hasta ile (30 tanesi sirotik) herhangi bir komorbid hastalığı bulunmayan 153 hasta alındı. Bu hasta grupları arasında COVID-19'un şiddeti ve mortalitesi açısından fark olup olmadığı incelendi.

Bulgular: Sirotik hastaların %46,6'sında (14/30) non-sirotik hastaların %15,1'inde (10/66), kronik karaciğer hastalığı olmayan hastaların %12,4'ünde (19/153)'ünde ağır COVID-19 gelişti ($p<0.001$). Sirotik hastaların %26,6'sında (8/30) ölüm görülmesine rağmen, kronik karaciğer hastalığı olanlarda ölüm oranı %1,3 (2/153) oldu. Sirotik olmayarak kronik karaciğer hastalarında ise mortalite görülmedi. Sirotik hastalarda ölüm oranı kontrol grubundaki hastalara göre anlamlı derecede yüksekti (%26,6'ya karşı %1,3; $p<0.001$). Sirotik hastaların COVID-19 sırasında Child-Pugh skoru 6,4'ten 8'e ($p=0.004$) MELD skoru ise 10,4'ten 15,8'e yükseldi ($p<0.001$).

Corresponding author: Berat Ebik
University of Health Sciences, Diyarbakır Gazi Yasargil
Education and Research Hospital, Division of
Gastroenterology, Diyarbakır, Türkiye
E-mail: beratebik@gmail.com
Application date: 14.07.2021 Accepted: 19.01.2022

Sonuç: Çalışmamız sonucunda; kronik karaciğer hastalarında, eğer hastanın sirozu yoksa ağır COVID-19 gelişme ve ölüm riskinin karaciğer hastalığı olmayan hastalarla benzer olduğu sonucuna ulaştık. Bu bize korunmuş hepatik rezervin, inflamasyonu tolere edebildiğini gösteriyor. Fakat sirotik hastalarda gelişen COVID-19'un, sirozu olmayan hastalara göre daha ağır seyrettiğini ve mortalitesinin oldukça yüksek olduğunu belirledik. Bu çalışmanın sonuçları bize sirozlu hastalarda COVID-19'un diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi mortalite için artmış bir risk faktörü olduğunu gösterdi.

Anahtar Sözcükler: COVID-19; kronik karaciğer hastalığı; siroz; prognoz; mortalite.

INTRODUCTION

The novel coronavirus-2019 disease (COVID-19), caused by the SARS-CoV-2 virus, basically affects the upper respiratory tract and lungs. While most patients can recover with mild symptoms, in those of advanced age or in high-risk groups, acute respiratory distress syndrome associated with severe pneumonia can lead to sepsis, septic shock and multiorgan dysfunction, and ultimately death. Since the end of 2019, the COVID-19 pandemic has caused at least 170 million cases and 3.5 million deaths worldwide at the time of writing (1).

Other than the lungs, COVID-19 also affects other systems. Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) receptors, by which the virus enters cells, are also found in hepatocytes and cholangiocytes (2). In addition, the cytokine storm formed with the effect of several inflammatory mediators such as interleukin-1 (IL-1) and IL-6, interferon- γ , and granulocyte colony stimulating factor, which emerge during the course of COVID-19, causes liver damage (3). Intrahepatic immune activation, microvascular thrombosis, and intestinal-liver perturbation have also been held responsible (4-6).

A more severe COVID-19 course and mortality have been reported at higher rates in patients with chronic diseases such as hypertension, diabetes and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (7-9).

The aim of our study was to investigate the clinical course of COVID-19 in patients with chronic liver disease. In this patient group, we tried to answer the question of whether the rate of development of severe COVID-19 and mortality are different from patients without liver disease. In addition, we examined whether patients with cirrhosis, known to have decreased liver reserve, pose a risk such as hypertension and diabetes, which are reported to have a more severe course of COVID-19 in the literature.

MATERIALS and METHODS

A total of 249 COVID-19 patients, who admitted our hospital between April and November 2020, with positive PCR tests were recruited in this

study. Of these patients, 96 had previously known chronic liver disease. As the control group, 153 patients in the similar age group but without any chronic disease were included.

Patients with chronic liver disease; they were divided into two groups as patients with cirrhosis and those without cirrhosis. It was statistically examined whether there was a difference between the patients in the control group and patients with chronic liver disease (cirrhotic and non-cirrhotic) between the development of severe COVID-19 and mortality.

During the treatment of COVID-19, patient's data belongs to liver dysfunction, coagulation disorders, and decompensation symptoms such as ascite, encephalopathy, and hepatorenal syndrome were recorded. The Child-Pugh and MELD scores of patients with cirrhosis before Covid-19 were compared with the Child-Pugh and MELD scores during Covid-19 infection. Child-Pugh and MELD scores were calculated based on clinical and laboratory data for cirrhotic patients every 3 days while they were hospitalized. The mean values of these scores were used in statistical analysis. It was attempted to determine how much decompensation developed in cirrhotic patients. The decompensation criteria were defined based on the ACLF and APASL criteria (jaundice [serum bilirubin >85 μ mol/L] and/or coagulopathy [international normalised ratio, INR>1.5] complicated by ascite or encephalopathy within 4 weeks) (10). Evaluation was also made of whether more severe COVID-19 and mortality developed in chronic liver disease patients with or without cirrhosis.

In accordance with the guideline recommendations, patients who did not have lung infiltration but had symptoms such as fever, headache, cough, loss of taste and smell, widespread body pain, diarrhea, and patients with lung infiltration but with oxygen saturation >92% were considered mild COVID-19.

Oxygen saturation is below 92% despite supplementation with oxygen, who needs non-invasive or mechanical ventilation, has a PaO 2

/FiO₂ ratio of <300 mm according to blood gas analysis, a respiratory rate >30 breaths/minute or lung infiltrates >50%. Also patients with septic shock or multi-organ failure were considered severe COVID-19 (11). Thus, liver functions and other laboratory parameters of patients with severe and mild COVID-19 were compared.

Ethics committee approval was obtained from the ethics committee of our hospital for the study, dated 16/10/2020, number 611.

Statistical analysis

Data obtained in the study were analyzed statistically using SPSS for Windows v. 26.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The distribution of continuous data was assessed with the Shapiro-Wilk test, variation coefficient, skewness and kurtosis. Continuous variables were stated as mean \pm standard deviation (SD), or median, minimum and maximum values and categorical variables as number (n) and percentage (%). The difference in the distribution of categorical data between the groups was analyzed with the Chi-square test. One-way ANOVA test was applied to determine the difference between the patients with chronic liver disease (cirrhotic and non-cirrhotic) and the patients in the control group, such as demographic data such as age and gender, length of hospital stay, mild and severe COVID-19 development rate, mortality. In the initial comparisons between the mild and severe COVID-19 groups, the Student's t-test was applied to parameters with normal distribution, and the Mann Whitney U-test to parameters not showing normal distribution. In the comparisons of patients with and without liver disease and cirrhotic patients, in groups with homogeneity of variances, the one-way Anova test was applied. To determine from which group the difference originated, Bonferroni correction was used. In groups where variances were not homogeneously distributed, the Welch ANOVA or Kruskal Wallis tests were applied. Paired t-test or Wilcoxon test was used to determine the difference between MELD and Child-Pugh scores before and during COVID-19 in patients with cirrhosis. In all the tests, a two-tailed p value of <0.05 was accepted as statistically significant.

RESULTS

A total of 249 patients were included in our study. 153 of these patients constituted the control group without any chronic disease. 96 patients

also had known chronic liver disease. While 26 (86.7%) patients with cirrhosis had compensated liver cirrhosis; 4 patients (13.3%) had decompensated liver cirrhosis. The most common etiologic cause in patients with non-cirrhotic chronic liver disease; chronic HBV infection (n=42). Other etiologic causes were autoimmune hepatitis (n=10), primary biliary cholangitis (n=7), liver transplantation (n=4), Wilson's disease (n=2) and chronic HCV infection (Table-1).

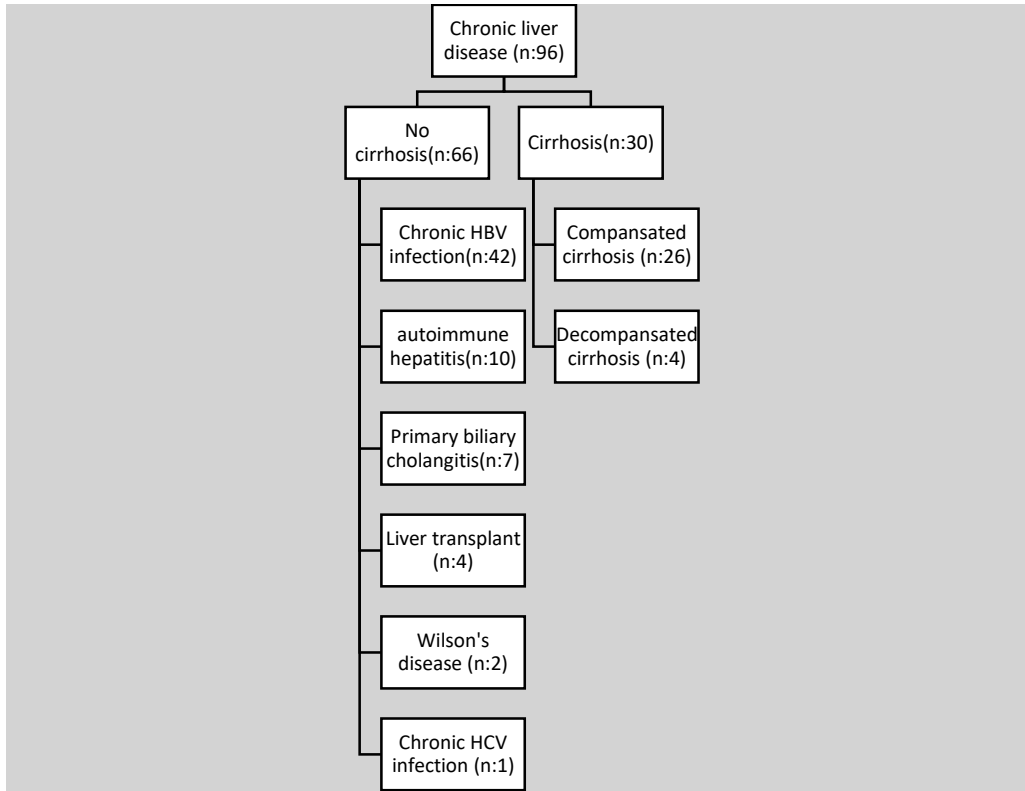
While the mean age of patients with cirrhosis was 65.8 \pm 14.0 (42-90), the mean age of patients with chronic liver disease without cirrhosis was 40.9 \pm 14.1 (20-75). The mean age of the control group was 53.1 \pm 10.7 (23-68). The total patient group comprised 130 (52.2%) females and 119 (47.8%) males. Severe COVID-19 developed in 14/30 (46.6%) cirrhotic patients, and in 10/66 (15.1%) non-cirrhotic patients. Severe COVID-19 developed in 19 (12.4%) patients in the control group (p<0.001). Mortality occurred in 8 patients with cirrhosis, all of whom died due to severe respiratory failure related to COVID-19. In the control group of 153 patients, mortality was seen in 2 patients. The rate of mortality in the cirrhotic patient group was statistically significantly higher than in the control group (26.6% vs 1.3%; p<0.001). The length of stay in hospital was longer in the patients with cirrhosis (16.6 days vs.8.2 days) (Table-2).

Significant differences were determined between the laboratory values of patients who had mild and severe Covid-19. While the mean albumin level of patients with mild COVID-19 was 4 \pm 0.3 g/dl, it was 2.8 \pm 0.5 g/dl in patients with severe COVID-19 (p<0.001). AST level was different in patients with mild and severe COVID-19. (40.4 \pm 21.2 vs 84.4 \pm 52.7 (IU/L) P=0.039) While the LDH level of patients with mild COVID-19 was 278.2 \pm 117.3 IU/L, this value was 374.5 \pm 108.9 IU/L in patients with severe COVID-19 (p=0.049). A statistically significant difference was found between the sodium levels of patients with mild and severe COVID-19, although not clinically. (138.9 \pm 2.6 vs 134.7 \pm 2.1 (mmol/L); p<0.001). Significant differences were found between the markers of inflammation in patients with mild and severe COVID-19. The mean CRP level of patients with mild COVID-19 was 28.7 \pm 43.9 mg/L, while the CRP level of patients with severe COVID-19 was 81.0 \pm 51.3 mg/L (p=0.010). In parallel, patients with severe COVID-19 had a higher mean ferritin level

(494.3±396.8 µg/L vs 202.7±214.1 µg/L; p=0.036). In severe COVID-19 patients, more severe lymphopenia developed. The mean lymphocyte count of patients with mild COVID-19 was 1461±576 cell/µl; in severe COVID-19

patients it was 702±423 cell/µl (p=0.002). More thrombocytopenia developed in patients with severe COVID-19. (93.4±41.3 103 cell/µl vs 204.6±75.4 103 cell/µl; p<0.001) (Table-3).

Table-1 Distribution of patients with chronic liver disease according to their etiology.



(HBV: Hepatitis B virus, HCV: Hepatitis C virus)

Table-2. Demographic data of cirrhotic and non-cirrhotic liver patients and patients in the control group, the average length of stay in the hospital, and the number of patients who died between groups.

	Cirrhotic patients	Chronic liver disease patients without cirrhosis	Covid-19 patients without liver disease and comorbid conditions	P*
Age	65.8±14.03* (42-90)	40.94±14.19 (20-75)	53.14±10.77 (23-68)	0.001
Gender				
Female	17 (56.7%)	35 (53%)	78 (51%)	
Male	13 (43.7%)	31 (47%)	75 (49%)	
Severe Covid-19	14 (46.6%)*	10 (15.1%)	19 (12.4%)	<0.001
Death	8* (26.6%)	0	2 (1.3%)	<0.001
Days of hospitalization	16.6* (3-22)	8.2 (6-37)	8.0 (4-19)	0.002

*One-way ANOVA test/ Chi-square test

Table-3. Difference between laboratory parameters of patients with mild and severe Covid-19

Parameters	Mild Covid-19±SD	Severe Covid-19±SD	P*
Albumin (g/dL)	4.00±0.39	2.87±0.57	<0.001
ALT(IU/L)	42.12±24.58	62.1±36.94	0.100
AST(IU/L)	40.47±21.26	84.44±52.77	0.039
ALP(IU/L)	99.53±38.19	101.12±54.76	0.935
GGT(IU/L)	68.63±48.58	103.45±51.3	0.098
LDH(IU/L)	278.24±117.31	374.55±108.9	0.049
T. Bilirubin (mg/dL)	0.91±0.83	1.37±0,34	0.128
INR	1.16±0.10	1.25±0.13	0.059
Sodium(mmol/L)	138.95±2,67	134.78±2.10	<0.001
Creatinine(mg/dL)	0.85±0.23	0.83±0.21	0.791
D-Dimer (ng/mL)	289.95±250.88	843.67±546.47	0.016
CRP (mg/L)	28.79±43.99	81.00±51.31	0.010
Ferritin (µg/L)	202.74±214.17	494.33±396.82	0.036
WBC (cell/µl)	6422±1726	5937±1848	0.504
Lymphocyte (cell/µl)	1461±576	702±423	0.002
Platelet (10 ³ cell/µl)	204.68±75.43	93.44±41,38	<0.001
WBC/Lymphocyte	4.89±1.85	11.41±7.05	0.001

(*Student's t-test or Mann Whitney U-test, SD: standard deviation, ; ALT: alanine transaminase; AST: aspartate transaminase; INR: international normalized ratio; ALP: alkaline phosphatase, GGT: gamma glutamyl transpeptidase WBC: white blood cell)

Of the 26 patients with compensated liver cirrhosis, decompensation developed in 13 (50%). The most frequently observed symptom of decompensation in the cirrhotic patients was ascite, which developed in 38.4% of the patients, followed by coagulopathy in 19.2%. In the patients with cirrhosis, the Child-Pugh score statistically significantly increased from 6.4 to 8 (p=0.004) and the MELD score from 10.4 to 15.8 during the course of COVID-19 (p<0.001).

DISCUSSION

As a result of this study, the course of COVID-19 in patients with non-cirrhotic chronic liver disease was determined to be similar to that of patients with no chronic liver disease. The risk of severe COVID-19 and mortality was similar in patients with non-cirrhotic chronic liver disease and

patients with no chronic liver disease. However, patients with compensated or decompensated cirrhosis of the liver were determined to be at a much greater risk of severe COVID-19 and associated mortality.

The increasing inflammation load in cirrhotic patients cannot be tolerated by the liver, and hepatic decompensation develops rapidly, as a result of which COVID-19 becomes a severe ARDS and multiorgan dysfunction table, resulting in mortality (12).

In the examination of the liver functions of the current study patients, hepatocellular damage was determined to be more evident than cholestatic damage. No significant difference was seen between the mild and severe COVID-19 patients in respect of the change in ALP and

GGT levels, although a difference was seen in that the ALT and AST levels were parallel to the severity of COVID-19. In a study by Tapper et al in 2015, it was reported that hypoxia affected the centrolobular region in the liver first, and with the development of necrosis in this region, ALT and AST elevation developed to exceed a level 20-fold of normal (13).

Mortality rates were higher in the presence of liver cirrhosis in the current study. Decompensation developed in one of every two patients with cirrhosis of the liver. There was a significant increase in the Child-Pugh and MELD scores of these patients and mortality occurred at a high rate in this patient group. The cause of death in these patients was not liver failure, but the very severe course of respiratory failure and the occurrence of hypoxia which could not be corrected despite mechanical ventilation and the development of multiorgan dysfunction associated with hypoxia. This situation could be related to an insufficient immune response in cirrhotic patients.

Parallel results have been obtained in other studies conducted in this context. In a large cohort study, hepatic decompensation developed in 46% of cirrhotic patients, and the initial grade of cirrhosis was shown to be an independent risk factor for COVID-19-related death (14). In another study, the presence of chronic liver disease was emphasized as a serious risk factor in the determination of the course of COVID-19 (15). The effect of chronic liver disease on COVID-19 was investigated in another study, and decompensation was reported at the rate of 20% and mortality at 43%, and the Child-Pugh score was seen to be predominant as a predictive marker of mortality (16).

In a broad-based study, the mortality rate in diabetes and hypertension patients who developed COVID-19 was found to be considerably higher than in COVID-19 patients without comorbid disease (17-18). In our study,

we found a higher mortality rate during COVID-19 in cirrhotic patients than in patients without comorbid disease. This result shows us that patients with cirrhosis have an increased risk of mortality during COVID-19, just like diabetes and hypertension.

CONCLUSION

The results of this study showed that if cirrhosis does not develop, patients with a chronic liver disease have a similar risk of severe COVID-19 and mortality as other patients. As cirrhosis has not developed in these patients, it can be said that the increasing inflammation load can be tolerated by the existing hepatic reserve. It is not possible to say the same for cirrhotic patients. When the Child-Pugh and MELD scores increase in patients with cirrhosis of the liver, there is an increased risk of severe COVID-19 and of associated mortality.

Funding

No funding was received for this work.

Author Contributions

Idea/Concept: Berat Ebik; **design:** Nazım Ekin; **checking/consultancy:** Ferhat Bacaksız; **data collection and/or processing:** Jihat Kılıç; **analysis and/or interpretation:** Nazım Ekin **literature review:** Jihat Kılıç; **writer of the article:** Berat Ebik; **critical review:** Ferhat Bacaksız; **materials:** Jihat Kılıç.

Ethics committee approval

Ethics committee approval was obtained from the ethics committee of our hospital for the study, dated 16/10/2020, number 611. Written consent was obtained from the patients for the use of pre-study data. The entire work was developed in accordance with the Helsinki Declaration regulation.

Conflict of interest: The authors report no relevant conflict of interest or disclosures relevant to this viewpoint.






References

1. Centers for Disease Control and Prevention. Commercial Laboratory Seroprevalence Survey Data. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/commercial-lab-surveys.html>
2. Wentao N, Xiuwen Y, Deqing Y, Jing B, Ran L, Yongjiu X, Chang H, Haibin W, et al, Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Critical Care* (2020) 24:422 <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03120-0>

3. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, *et al.* Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ* 2020; 368: m606.
4. Morgan K, Samuel K, Vandeputte M, Hayes PC, Plevris JN. SARS-CoV-2 Infection and the Liver. *Pathog (Basel, Switzerland)* 2020; 9. <https://doi.org/10.3390/pathogens9060430>.
5. Assante G, Williams R, Youngson NA. Is the increased risk for MAFLD patients to develop severe COVID-19 linked to perturbation of the gut-liver axis? *J Hepatol* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.05.051>.
6. Jothimani D, Venugopal R, Abedin MF, Kaliamoorthy I, Rela M. COVID-19 and Liver. *J Hepatol* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.06.006>.
7. Holman N, Knighton P, Kar P, *et al.* Risk factors for COVID-19- related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; published online Aug 13. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30271-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30271-0).
8. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 2020; 8: e21.
9. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: a systematic review, meta-analysis, and meta regression. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 220; 14: 395–403.
10. Sarin SK, Kedarisetty CK, Abbas Z, Amarapurkar D, Bihari C, Chan AC, *et al.* Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014. *Hepatol Int* 2014; 8: 453–71.
11. Clinical management of COVID-19. WHO interim guidance. COVID-19: Clinical care. 2020. <https://www.who.int/publications/item/clinical-management-of-COVID-19>.
12. Dong J, Dawei Z, Tieniu Y, Jinsong M, Peng Z, Jing X *et al.* Effect of COVID-19 on patients with compensated chronic liver diseases *Hepatology International* <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10058-6>
13. Tapper EB, Sengupta N, Bonder A. The incidence and outcomes of ischemic hepatitis: a systematic review with meta-analysis. *Am J Med* 2015; 128: 1314–21.
14. Thomas M, Andrew MM, Jonathan AC, Sherief AS, Costica A, Matthew JA *et al.* Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: an international registry study. *Journal of Hepatology* S0168-8278(20)33667-9 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.09.024>
15. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, *et al.* Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020; 94: 91–5. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>
16. Shiv KS, Ashok C, George K.L, Ming-H.Z, Dong J, Sherief A, Jaeseok H *et al.* Pre-existing liver disease is associated with poor outcome in patients with SARS CoV2 infection. The APCOLIS Study (APASL COVID-19 Liver Injury Spectrum Study) *Hepatology International* <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10072-8>
17. Emma B, Chirag B, Partha K, Andy W, Dominique B, Hassan I *et al.* Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19- related mortality in England: a whole-population study *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 813–22 Vol 8 October 2020
18. Raymond P, Michael A.L, Ian H, Sunu B.R, Antonia A.L, Hypertension is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2020 Apr-Jun; 21 (2): 1470320320926899. Published online 2020 May 14. doi: 10.1177/1470320320926899

Akut aort transeksiyonlarının endovasküler tedavisinde başarıyı etkileyen faktörler

Factors affecting success in endovascular treatment of acute aortic transections

Özlem Balcıoğlu¹  Sedat Karaca²  Mustafa Parıldar³ 
Ümit Kahraman²  Hakan Posacıoğlu² 

¹ Yakın Doğu Üniversitesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti

² Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³ Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Girişimsel Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada Akut Aort Transeksiyonu tanısıyla 2002 – 2018 yılları arasında endovasküler tedavi ile tedavi edilmiş hastaların sonuçları ve başarıyı etkileyebilecek faktörleri sunmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya toplam 17 hasta dahil edilmiş olup retrospektif olarak planlanmıştır. Hastaların tüm verilerine dosyaları taranarak ulaşılmış ve tüm hastaların demografik verileri kaydedilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan yazılı onam belgesi alınmıştır. Hastaların travma şekilleri ve cinsiyet oranları yüzdeler olarak hesaplanmıştır. Kesin tanı için kontrastlı torakoabdominal bilgisayarlı tomografi çekilerek endovasküler tedavi açısından değerlendirme yapılmıştır. Endovasküler tedaviye uygun görülen tüm hastalara ilk 24 saat içinde müdahale edilmiştir.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen hasta grubunun evrelemesinde büyük çoğunluğu evre 4 hastalar oluşturmakta olup etiyojide en büyük sebebin araç içi trafik kazaları olduğu göze çarpmaktadır. Çalışmaya dahil edilen 17 hastanın 2'si erken dönemde 1'i takip sürecinde kaybedilmiştir. Endovasküler tedavinin komplikasyonları olarak bilinen greftte migrasyon, psödoanevrizma ve greftte kıvrılma gibi komplikasyonlar ile karşılaşılmamıştır. On yedi hastanın 12'sinde sol subklaviyen arter kapatılmış olmasına rağmen sadece ikisine karotis – subklaviyen baypas uygulama ihtiyacı oluşmuştur.

Sonuç: Konvansiyonel cerrahiye oranla endovasküler tedavinin düşük mortalite ile uygulanabiliyor olması akut aort transeksiyonlarında mortaliteyi azaltmaktadır. Müdahalenin ilk 24 saatte, bu konuda deneyimli merkezlerde yapılması ve greft seçiminde aort çapının %10'unun aşılması, balon dilatasyonundan kaçınılması tedavi başarısını etkileyen en önemli faktörlerdendir.

Anahtar Sözcükler: Akut aortik transeksiyonlar, endovasküler tedavi, TEVAR.

ABSTRACT

Aim: In this study, it was aimed to present the results of patients treated with endovascular treatment between 2002 and 2018 with the diagnosis of Acute Aortic Transection and the factors that may affect the success.

Materials and Methods: A total of 17 patients were included in the study and it was planned as retrospectively. All data of the patients were collected by file searching method and demographic features of the patients were recorded.

Written informed consent was obtained from all patients prior to study. Trauma types and gender ratios of the patients were calculated as percentages.. Contrast-enhanced thoraco-abdominal computed tomography was performed for definitive diagnosis, and endovascular treatment was evaluated. All patients deemed suitable for endovascular treatment were intervened within the first 24 hours.

Sorumlu yazar: Özlem Balcıoğlu
Yakın Doğu Üniversitesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim
Dalı, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti
E-posta: ozlem.balcioglu@neu.edu.tr
Başvuru tarihi: 26.10.2021 Kabul tarihi: 17.01.2022

Results: The most majority of our patient group was in stage 4 and the most common etiology was recorded as in - vehicle traffic accidents. Of the 17 patients included in the study, 2 died in the early period and 1 died in the follow-up period. Complications such as graft migration, pseudo aneurysm and graft kinking, which are known as complications of endovascular treatment, were not encountered. Although the left subclavian artery was closed in 12 of 17 patients, only two of them required carotid-subclavian bypass.

Conclusion: The fact that endovascular treatment can be applied with low mortality compared to conventional surgery reduces mortality in acute aortic transections. The most important factors affecting the success of the treatment are that the intervention is performed in the 24 hours, in experienced centers, and that 10% of the aortic diameter is not exceeded in the graft selection, and balloon dilatation is avoided.

Keywords: Acute aortic transections, endovascular procedures, TEVAR

GİRİŞ

Travma sonrası nadir olarak görülen akut travmatik aort transeksiyonları (AAT) yüksek mortalite oranına sahip patolojiler olup, travma hastalarında meydana gelen ölümlerde kafa içi kanamalardan sonra 2. sırada yer almaktadır (1). Hastaların % 80-85 i hastaneye gelmeden, hastaneye ulaşanların %50'si ilk 24 saatte hayatını kaybetmektedir. Hızlı deselerasyon sonrasında aortada yüzey gerilim stresinin ve intravasküler basıncın artmasıyla aortanın intima düzeyinde meydana gelen yırtılmalar en önemli oluşum mekanizması olarak kabul edilmektedir. AAT'lerinin en önemli etiyolojik faktörü motorlu araç yaralanmaları olup tüm vakaların %70'ini oluşturmaktadır. Motorlu araç yaralanmalarının bir kısmını motorsiklet kazaları oluşturmakta ve olay esnasındaki kask kullanımı, aracın hızı ve düşme anındaki travmaya uğrayan tarafın olayla ilişkili olduğu düşünülmektedir. En çok bilinen diğer sebepleri yüksekten düşme, kayak sporu yaralanmaları ve göğüs travmalarıdır. AAT'nin %60'ı aortik isthmus bölgesinde oluşmakta; bunu %8-27 ile çıkan aorta, %8-18 ile arkus aorta ve %11-21 ile inen aorta takip etmektedir (2). Aort transeksiyonu tanısının koyulması öncelikle şüphelenmeyi gerektirmektedir. Bu hastalar genellikle çoklu travma hastası olarak ilk kez hastanelerin acil servislerinde değerlendirilmektedirler. Yaralanmanın oluş şekli mutlaka öğrenilmeli ve detaylı fizik muayene mutlaka yapılmalıdır. Ön arka pozisyonda çekilen akciğer grafisinde; akciğerde kontüzyon, pnömotoraks, plevral efüzyon, kaburga kırıkları, mediasten genişlemesi gibi bulguların olması durumunda AAT akla gelmeli ve kesin tanı için kontrastlı torako-abdominal bilgisayarlı tomografi (TAA-BT) çekilmelidir (3).

Meydana gelen AAT'leri bilgisayarlı tomografi görüntülerindeki ciddiyete göre dört basamakta

sınıflandırılmaktadır. Evre 1; intimal hasar, Evre 2; intramural hematoma, Evre 3: psödoanevrizma (yalancı anevrizma), Evre 4: serbest rüptür (4). Evre 1 patolojiler girişim gerektirmeyen tek grup olup sadece medikal tedavi ile takip edilen ve kendi kendine iyileşebilen tablolardır. Bu evredeki hastaların TAA-BT ile yakından takip edilmeleri ve lezyonun iyileşme süresinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Uluslararası damar cerrahi birliğinin yayınladığı rehber kılavuz doğrultusunda evre 2-4 derecelerindeki yaralanmalara müdahale etmek şarttır. Evre 2 ve 3 için TEVAR tekniği ile "erken cerrahi" yapılması, Evre 4 için tanı koyulduğu anda "acil girişim" yapılması önerilmektedir. İçinde bulunduğumuz yüzyılın başına kadar AAT'nin tedavisi konvansiyonel olarak açık cerrahi ile yapılmaktaydı. Açık olarak yapılan konvansiyonel cerrahi; yüksek lateral torakotomi insizyonu kullanılarak yapılmaktadır. Aortaya kros klemp koyulması, tek taraflı akciğer ventilasyonu, kardiyopulmoner baypas gerekliliği ve yüksek kan kaybı operasyon mortalitesinin yüksek olmasına sebep olmaktadır. Abdominal aort anevrizmalarının endovasküler yolla başarılı bir şekilde tedavi edilmesinin ardından 2000'li yılların başından itibaren önce torasik aort anevrizmalarında daha sonra torasik aort transeksiyonlarında da endovasküler yöntemle tedavi seçeneği kullanılmaya başlanmıştır. Yıllar içerisinde teknoloji alanında kaydedilen gelişmelere paralel olarak endovasküler greft üretme tekniklerinin gelişmesi ikinci nesil stent greftlerin durabilitesini artırmıştır. Yeni nesil stent greftlerin anatomik plana daha fazla uyum sağlaması sayesinde torasik aorta patolojilerinin endovasküler yolla tedavisi konvansiyonel cerrahiye güçlü bir alternatif haline gelmiştir (5). Uluslararası vasküler cerrahi birliğinin 2011 yılında yayınladığı rehber kılavuzda AAT'lerinin endovasküler teknikle tedavi edilmesinin açık cerrahiye veya hiç tedavi almamış hasta grubuna

göre yaşam ömrünü uzattığı, omurilik iskemi riskini, böbrek yetmezliği riskini, greft ve sistemik enfeksiyon riskini azalttığını bildirmiştir (1). Bu çalışmada endovasküler teknikle stent greft uygulanarak (TEVAR) tedavi edilen 17 AAT hastasının sonuçları ve başarıyı etkileyen faktörlerin sunulması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma 2002-2018 yılları arasında AAT tanısıyla Ege Üniversitesi Kalp ve Damar Cerrahisinde TEVAR uygulanmış 17 hastayı içermektedir. Hastaların tüm medikal bilgilerine geriye dönük olarak dosya tarama sistemi kullanılarak ulaşılmıştır. Tüm hastalardan tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alınmıştır. Çalışmamızın etik kurul onayı; Yakın Doğu Üniversitesi Etik Kurul Komisyonunun 30.09.2021 tarihli toplantısında YDU/2021/95-1419 numaralı belgesi ile onaylanmıştır. Hastaların travma şekli, yaş, cinsiyet, 1. Derece aile yakınlarında geçirilmiş aorta cerrahisi varlığı kaydedilmiştir. Tüm hastalar çoklu travma hastası olarak acil serviste değerlendirilmiş ve kesin tanı için tüm hastalara kontrastlı torako-abdominal bilgisayarlı tomografi (TAA-BT) çekilmiştir (Şekil-1). Çekilen TAA-BT'ler; konuda uzman girişimsel radyoloji ekibi ve kalp ve damar cerrahisi ekibi tarafından değerlendirilmiştir. Aortanın lezyon öncesi ve sonrası ölçümleri yapılarak endovasküler tedavi açısından uygunluğu değerlendirilmiştir. Endovasküler tedavi uygulanan hastalarda aşağıdaki parametreler dikkate alınmıştır;

- Lezyon ile endovasküler greftin proksimal ucu arasında 2 cm'lik, distal ucu arasında 10 cm'lik normal aort dokusunun varlığı,
- İliak arterlerde tıkaçıcı lezyon olmaması ve çapının en az 7 cm olması,
- Aortanın tortiyöz nitelikte olmaması.

Yapılan ölçümler sonucunda her hasta için en uygun stent greft seçilmiştir. Tutunma bölgelerindeki aorta çapı greft seçimindeki en önemli kriter olup çalışmanın yapıldığı dönemde tüm dünyada en fazla kullanılan ve ülkemizde de ulaşılabilir olan greft çeşitleri "conformable TAG" (c-TAG device (Gore&Associates) ve "Vailant Captiva system" (medtronic,Inc) kullanılmıştır (6). TEVAR işleminin zamanlaması hastaların aorta dışı mevcut yaralanmaları (özellikle kafa içi kanama) ve mevcut klinik durumlarına göre yapılmıştır. Klinik olarak stabil olan Evre-2 ve Evre-3 hastalar ilk 24 saat içinde, Evre-4 hastalar acil olarak operasyona alınmıştır (Şekil-2). TEVAR işlemi genel anestezi altında girişimsel radyoloji kliniği anjiyografi ünitesinde yapılmıştır.

Tüm hastalar supin pozisyonunda uyutulmuş ve meme altından dize kadar cerrahi olarak boyanıp steril koşullar altında örtülmüştür. Aortaya erişim yolu olarak bilateral femoral arterler kullanılmıştır. Bir taraf cerrahi olarak değerlendirilirken diğer taraf perkütan olarak kanüle edilmiştir. Cerrahi eksplorasyon yapılan taraftan arteriyel kanülasyon yapılarak önce kılavuz tel, ardından taşıyıcı sert tel ((super-stiff Backup Meier guidewire (Boston Scientific/Schneider, Bülach, Switzerland)) gönderilerek stent greft lezyonun en az 2 cm proksimaline geçecek şekilde yerleştirilmiş ve usulüne uygun olarak açılmıştır. Perkütan kanülasyon yapılan tarafa yerleştirilen 5F (F=french) veya 7F boyutundaki intraduser üzerinden ilerletilen "pig-tail" kateter (Alfa Flow Optimed, Ettlingen, Germany or Cordis, Waterloo, Belgium) arkus aortaya ilerletilmiştir (Şekil-3). Böylece işlem öncesi yapılan aortografiler sayesinde, lezyonun yeri kesin olarak belirlenmiştir. Stent greft açıldıktan sonra aortografi çekilerek işlem başarısı ve olası kaçak durumu yerinde değerlendirilmiştir. Proksimal tutunma yeri yetersiz olan vakalarda subklaviyan arter stent greft ile kapatılmıştır. Arteriyel kanülasyon aşamasında kilo bazlı (1 mg/kg) heparin uygulanmış, işlem sonrasında heparin etkisi protamin sülfat ile geri döndürülmüştür. Kanama riski yüksek olan hastalara ve / veya kafa içi kanaması olan hastalara heparin uygulanmamış veya düşük doz uygulanmıştır. Taşıyıcı sistem arterden uzaklaştırıldıktan sonra arteryotomi insizyonu polipropilen sütürlü kontinü olarak kapatılmış ve kanülasyon distalindeki nabız varlığı kontrol edilmiştir. Cilt ve cilt altı dokular anatomik plana uygun olarak kapatılmıştır. Perkütan kanülasyon tarafına işlem sonrasında altı saat boyunca kompresyon uygulanmıştır. Postoperatif dönemde tüm hastalar kalp ve damar cerrahisi yoğun bakım ünitesine transfer edilmiş ve hastanın yandaş hastalıklarının derecesine göre ekstübasyonu yapılmıştır. Yoğun bakım takipleri süresince saatlik periferik nabız muayenesi, anlık tansiyon arteryel takibi ve gerektiğinde kan gazı takibi yapılmıştır. Gerek duyulan durumlarda sistemik tansiyonu kontrol altında tutmak için intravenöz esmolol veya nitroprussid kullanılmıştır. Hemodinamik olarak stabilitesi sağlanan hastalar yandaş hastalıklarına göre ya ilgili kliniklere refere edilmiş ya da kalp ve damar cerrahisi servisinde takip edilmişlerdir. Kafa içi yaralanması olmayan hastalara ekstübasyondan sonraki günde, günlük tek doz 100 mg trombosit inhibitörü (asetilsalisilik asit) başlanmıştır. Taburcu olan hastalara postop 1. Ay, 6. Ay ve ve

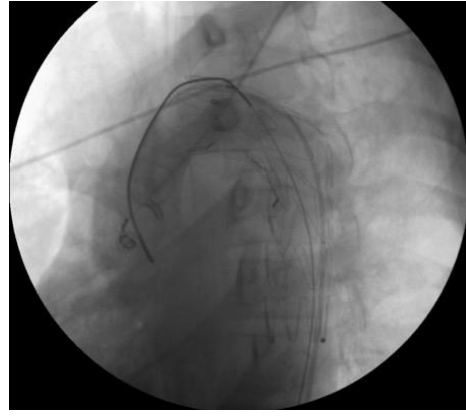
1. senede kontrol TAA-BT çekilerek erken ve geç dönem komplikasyonları araştırılmıştır (Şekil-4). Birinci sene tetkikinde problem saptanmayan hastaların kontrolüne yıllık TAA-BT çekimi ile devam edilmiştir.



Şekil-1. Kontrastlı Torakoabdominal anjiyo tomografi. Sagittal kesit. Evre 3 (psödoanevrizma) Akut Aort Transeksiyonu; Sarı ok psödoanevrizmayı göstermektedir.



Şekil-2. Kontrastlı Torakoabdominal anjiyo tomografi. Sagittal kesit. Evre 4 (Rüptür) Akut Aort Transeksiyonu; Sarı ok rüptür bölgesini göstermektedir.



Şekil-3. TEVAR işlemi sırasında arkus aorta.



Şekil-4. Postoperatif kontrastlı Torakoabdominal anjiyo tomografide stent greft. Sarı ok grefti işaret etmektedir.

BULGULAR

AAT tanısıyla TEVAR uygulanarak tedavi edilmiş olan 17 hastanın 1'i kadın ve 16'sı erkektir. Hasta popülasyonunun yaş ortalaması 40,8 olup, sahip oldukları ek hastalıklar ve travma sebepleri Tablo-1'de sunulmuştur. Hasta grubumuzun etiyolojik faktörler açısından en büyük grubunu araç içi trafik kazaları (n:11,%64,7) oluşturmuştur. Bunu sırasıyla yüksekte düşme (n:5,%29,5) ve araç dışı trafik kazası (n:1%5,8) izlemiştir. TAA-BT sonuçlarına göre hastaların %47 (n:8)'si evre 4, %23,5 (n:4)'i evre 3, %23,5'i (n:4) evre1 ve %5,8(n:1)'i evre 2 AAT tanısı almıştır. Uluslararası Damar Birliği evre 4 hastaların tanı koyar koymaz; evre 2 ve 3 hastalarının ilk 24 saat içinde tedavi edilmesini önermektedir. Evre 1 hastaların medikal olarak takip edilebileceği ve mevcut patolojinin

radyolojik olarak ilerlemesi durumunda girişim planlanması gerektiği önerilmektedir (1). Tanı koyulan hastalarda, sistemik tansiyon kontrolünün sağlanması ve kalp hızını kırıci tedavi başlanması girişim zamanına kadar geçecek sürede güvenli ve yararlı olarak kabul edilmiştir (7,16). Bu doğrultuda çalışmamızdaki tüm evre 2-4 hastalarına ilk 24 saatte müdahale edilmiştir. Erken (24 saat içinde) ve geç (24 saatten sonra) müdahale edilen hastaların mortalite sonuçlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada geç müdahalenin mortaliteyi azalttığı saptanmış olsa da, beklerken oluşabilecek rüptür olasılığından ötürü günümüzde bu yaklaşım kabul görmemiştir (7). Tip 1 grubundaki hastalara tansiyon regülasyonu ve kalp hızı kontrolü için medikal tedavi başlatılmış ve takibe alınmıştır (8). Bu hastaların hastane takipleri esnasında çekilen kontrol TAA-BT'lerinde lezyonda ilerleme olup işlem gerektirecek hasta olmamıştır. İşlem uygulanan tüm hastaların işlem başarısı %100 olarak kaydedilmiş olup operasyon sırasında herhangi bir komplikasyon veya operasyona bağlı ölüm yaşanmamıştır. Çalışmaya dahil edilen 17 hastanın üçü exitus olmuştur. İkiisi, ilk 30 günde hastane içi kaybedilmiş olup ölüm sebepleri kafa içi kanama ve çoklu organ yaralanmalarıdır. Bir

hasta uzun dönem takip sırasında Multipl myelom nedeniyle aort patolojisinden bağımsız olarak kaybedilmiştir. Diğer 14 hasta yaşamına devam etmektedir. Hastaların ortalama aorta çapları 23 mm olarak, kullanılan greftlerin çaplarının ortalaması 26,05 mm (20-32 mm) olarak hesaplanmıştır. Greft seçerken önerilen aort çapına %10-%20 oranında eklemeye yapılarak (oversizing edilmesi) seçilmesi gerektiği olsa da hastalığın karakteri gereği anevrizma ve aterosklerozdan farklı olduğuna dikkat çekilerek bu oranın alt sınırda tutulması önerilmektedir. Bizler de çalışmamızda greft seçimini aorta çapının %10 unu geçmeyecek şekilde seçtik. Hiçbir hastaya greft açıldıktan sonra balonla genişletme işlemi uygulanmamıştır. 17 hastanın 12'sinde (%70,5) proksimal tutunma bölgesi yetersiz bulunup bu hastaların sol subklaviyan arteri stent greft ile kapatılmış ve sol kol iskemi açısından takibe alınmıştır. Takibe alınan hastaların 2'sinde sol kolda dolaşım bozukluğu ortaya çıkması nedeniyle, sol karotis arterden sol subklaviyan artere baypas uygulanmıştır. Karotiko-subklaviyan baypas uygulanan hastaların işlem öncesinde karşı taraf vertebrobaziler sistem akımı değerlendirilmiştir.

Tablo-1. Akut aort transeksiyon hastalarının demografik özellikleri ve travma sebepleri.

HASTA	CİNSİYET	TRANSEKSİYON SINIFLAMASI	YAŞ	KRONİK HASTALIKLAR
1	Erkek	Araç İçi trafik kazası	57	HT - KAH
2	Erkek	Araç İçi trafik kazası	53	HT
3	Erkek	Yüksekten Düşme	26	-
4	Erkek	Araç İçi trafik kazası	31	-
5	Erkek	Araç Dışı Trafik Kazası	20	-
6	Erkek	Yüksekten Düşme	17	SİGARA
7	Erkek	Spontan	24	SİGARA
8	Erkek	Araç Dışı Trafik Kazası	62	SİGARA - DM - HT - KAH
9	Erkek	Araç Dışı Trafik Kazası	36	SİGARA
10	Erkek	Yüksekten Düşme	19	-
11	Erkek	Araç Dışı Trafik Kazası	49	-
12	Erkek	Araç içi trafik kazası	58	SİGARA - KOAH - KAH
13	Kadın	Araç Dışı Trafik Kazası	73	HT - KAH
14	Erkek	Araç Dışı Trafik Kazası	47	SİGARA
15	Erkek	Araç Dışı Trafik Kazası	47	SİGARA
16	Erkek	Yüksekten Düşme	60	SİGARA - HT - KAH
17	Erkek	Araç Dışı Trafik Kazası	16	-

Her iki taraf femoral bölge girişimleri %100 başarı ile gerçekleştirilmiş olup işleme bağlı kanama, tromboemboli, arteryel diseksiyon, pseodoanevrizma gibi komplikasyonlarla karşılaşılma riski düşüktür.

Hastaların uzun dönem takipleri işlemden 1 ay sonra çekilen TAA-BT'yi takiben 6. Ay ve 1. yılda yapılmıştır (Şekil-3). Herhangi bir problem saptanmayan hastaların takiplerine yıllık TAA-BT ile devam edilmiştir. Greft implantasyonuna spesifik komplikasyonlar arasında tutunma bölgelerinde kaçak meydana gelme riski Demetriades ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada %13,6 ya kadar, Dubose ve arkadaşları tarafından yapılan çok merkezli retrospektif çalışmada ise %2.5 olarak bildirilmiş olsa da serimizde bu komplikasyona hiç rastlanmamıştır (9,10). Klinik deneyimimiz ve gözlemlerimiz sonucunda bunun en önemli faktörlerinin greft seçiminde aort çapını %10'undan daha büyüğünün seçilmemesi ve balon anjioplasti uygulanmamasıdır. TEVAR ilişkili diğer komplikasyonlar; greftte içe kıvrılma, greft migrasyonu (greftin yer değiştirmesi) ve psödoanevrizma. Yapılan çalışmalarda bildirilen görülme oranları sırasıyla %0,03-%10 (içe kıvrılma), %1-%2,8 (greftte migrasyon) ve %5-%10 psödoanevrizma iken serimizde bu komplikasyonların hiçbirisiyle karşılaşılma riski düşüktür (10, 11).

TARTIŞMA

AAT'lerinin hemen hemen hepsi ani meydana gelen deselerasyon mekanizması sonrasında oluşmakta ve hastaların çoğu olay yerinde hayatlarını kaybetmektedir. Horizontal deselerasyonlar daha çok trafik kazalarında meydana gelirken, vertikal deselerasyonlar yüksekten düşmelerde meydana gelir. Horizontal deselerasyonlardaki yaralanma daha çok istmus bölgesinde, vertikal deselerasyon sonrası oluşan yaralanmalar daha çok çıkan ve inen aortada oluşmaktadır (12). Serimizdeki tüm yaralanmalar istmus bölgesinde olmuştur. Aort patolojilerinde endovasküler tekniğin ilk kullanımı 1991 yılında Parodi ve arkadaşlarının hayvanlar üzerinde yaptıkları deneysel çalışma ile gösterilmiştir (13). Yıllar içinde abdominal aort anevrizmalarının endovasküler teknikte başarılı bir şekilde tedavi edilmesi bu tekniğin torasik aort patolojilerinde de kullanılmasının araştırılmasına sebep olmuştur. 2000'li yılların başlarında öncelikle torasik aort anevrizmalarında uygulanmaya başlanan TEVAR yöntemi sağladığı düşük mortalite ve morbidite ile kısa sürede AAT'lerinde de açık cerrahiye

alternatif olarak uygulanmaya başlanmıştır (14). Açık cerrahi teknikte uygulanan yüksek lateral torakotomi, tek akciğer ventilasyonu, ağır kan kaybı ve uzun operasyon süresi yöntemin mortalite ve morbiditesinin yüksek olmasına sebep olmaktadır. Omurilik beslenmesinin de etkilendiği bu yöntemde strok ve parapleji gibi nörolojik komplikasyon insidansı yapılan çalışmalarda %16 - %20 olarak bildirilmiştir (15). Azizzadeh ve arkadaşlarının her iki tekniği karşılaştıran çalışmalarında, endovasküler tekniğin açık cerrahiye oranla hastane içi mortalitede üç kat daha düşük olduğu kaydedilmiştir (16). AAT'lerinin tedavisinde zamanlama çok önemlidir. Tedavi planlamasında önem arz eden diğer konular; sol subklaviyan arterin kapatılması durumunda revaskülarizasyonun yapıp yapılmayacağı, işlem sırasında uygulanacak heparin dozu, beyin omurilik sıvısı (BOS) drenaj kateterinin gerekliliği ve işlem sırasında kullanılacak erişim yollarının açık mı yoksa perkütan mı olacağıdır. Günümüzde birçok merkezde sol subklaviyan arterin TEVAR işlemi sırasında kapatılması durumunda revaskülarizasyonun kolda oluşacak iskemi durumuna göre planlanması gerektiği konusunda fikir birliğine varılmıştır. McBride ve arkadaşları sol subklaviyan arteri kapatılan 82 TEVAR hastası ile yaptıkları çalışmada hiçbir hastada ek girişime ihtiyaç olmadığını belirttiler (17). Bizlerin de görüşü bu yönde olup klinik deneyim olarak kolun zengin kollateral yapısından dolayı dolaşım bozukluğunun sık görülmediği yönündedir. Konvasiyonel cerrahide aortaya klemp koyulması gerektiğinden hastalar tam doz heparin ile heparinize edilirdi. TEVAR'da hastaların kafa içi kanaması ve solid organ yaralanması mevcut ise heparin uygulamasından kaçınılabilmektedir. Heparin uygulanan grupta da heparin dozunun açık cerrahiye göre yarı dozda uygulanması yeterli antikoagülasyonu sağlamaktadır. Bu uygulamalar heparine bağlı kanama riskini azaltmakta ve hastanın kan transfüzyon gereksinimini düşürmektedir. AAT nedeniyle TEVAR uygulanacak hastalara BOS drenaj kateteri yerleştirilmesi ilk yıllarda omurilik iskemisini önlemek amacıyla uygulanmış olsa da, ilerleyen yıllarda düşük strok ve düşük parapleji riski ortaya koyulduktan sonra bu uygulamanın sadece özel durumlarda (örneğin; geçirilmiş abdominal aorta cerrahisi veya iliak arterlerin tıkalı olması gibi) yapılmasının yeterli olacağı yönünde görüş birliğine varılmıştır (4, 18, 19).

Çalışmamızdaki başlıca kısıtlılıklar; çalışmanın tek merkezli olması, vaka sayısının kısıtlı olması istatistiksel olarak sonuçlarımızın toplum geneline uyarlanmasını engellemektedir. Retrospektif olarak dizayn edilmesinden ötürü travma skorlarına ulaşılamamış ve bu skorların mortalite ve morbidite üzerine olan etkisi araştırılmamıştır. Hastalarımızın yaş ortalaması orta yaş grubunu içermekte olup daha genç popülasyonda benzer sonuçların elde edilip edilemeyeceği belirsizdir. Dördüncü yıldan sonra bazı hastaların takipten çıkmış olması uzun dönem verilerle ilgili zorluk yaşamamıza sebep olmuştur. Bu konudaki Türkçe kaynaklar sınırlıdır (19, 20). Çalışmamız ülkemizden bildirilmiş olan en geniş serilerden biri olsa da, ulusal veri sisteminin olmayışı ülke istatistiklerinin oluşmamasına sebebiyet vermektedir.

SONUÇ

Akut Aort transeksiyonu tedavisinde operasyon başarısını belirleyen en önemli faktörler; kesin tanının hızlı bir şekilde koyulması, patolojinin ayrıntılı olarak incelenmesi ve işlem zamanlamasının iyi yapılmasıdır. Vakit kaybının

mortaliteyi arttırdığı bu patolojilerde deneyimli merkez sayısının artırılması işlem başarısını arttıracaktır. Günümüzde AAT'lerinin öncelikli tedavi yöntemi düşük mortalite, düşük strok ve paralizi riski nedeniyle TEVAR tekniğidir. Üretilen stent greftlerin yıllar içinde torasik aortaya daha uyumlu hale gelmesiyle birlikte AAT tanısıyla TEVAR uygulanan hastaların başarı şansı artmıştır. Hasta popülasyonunun daha çok gençlerden oluşması uzun dönem takiplerde aortada meydana gelebilecek değişiklikler karşısında tekrar girişim gerektirip gerektirmeyeceği konusu henüz net olmamakla birlikte bu konuda çok merkezli prospektif çalışmalara ve istatistiksel verilere ihtiyaç duyulmaktadır.

Çıkar çatışması: Yazarların çıkar çatışması yoktur.

Teşekkür: Ege Üniversitesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı ve Girişimsel Radyoloji Anabilim Dalı çalışanlarına bu çalışma boyunca göstermiş oldukları özverili davranışları için teşekkür ederiz.




Kaynaklar

1. Lee WA, Matsumura JS, Mitchell RS, et al. Endovascular repair of traumatic thoracic aortic injury: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery. *J Vasc Surg.* 2011; 53 (1): 187-192. doi:10.1016/j.jvs.2010.08.027
2. Akhmerov A, DuBose J, Azizzadeh A. Blunt Thoracic Aortic Injury: Current Therapies, Outcomes, and Challenges. *Ann Vasc Dis.* 2019; 12 (1): 1-5. doi:10.3400/avd.ra.18-00139
3. Agee CK, Metzler MH, Churchill RJ, Mitchell FL. Computed tomographic evaluation to exclude traumatic aortic disruption. *J Trauma.* 1992; 33 (6): 876-881. doi:10.1097/00005373-199212000-00014
4. Azizzadeh A, Keyhani K, Miller CC 3rd, Coogan SM, Safi HJ, Estrera AL. Blunt traumatic aortic injury: initial experience with endovascular repair. *J Vasc Surg.* 2009; 49 (6): 1403-1408. doi:10.1016/j.jvs.2009.02.234
5. Mouawad NJ, Paulisin J, Hofmeister S, Thomas MB. Blunt thoracic aortic injury - concepts and management. *J Cardiothorac Surg.* 2020; 15 (1): 62. Published 2020 Apr 19. doi:10.1186/s13019-020-01101-6
6. Hoornweg LL, Dinkelman MK, Goslings JC, et al. Endovascular management of traumatic ruptures of the thoracic aorta: a retrospective multicenter analysis of 28 cases in The Netherlands. *J Vasc Surg.* 2006; 43 (6): 1096-1102. doi:10.1016/j.jvs.2006.01.034
7. Demetriades D, Velmahos GC, Scalea TM, et al. Blunt traumatic thoracic aortic injuries: early or delayed repair--results of an American Association for the Surgery of Trauma prospective study. *J Trauma.* 2009; 66 (4): 967-973. doi:10.1097/TA.0b013e31817dc483
8. Sandhu HK, Leonard SD, Perlick A, et al. Determinants and outcomes of nonoperative management for blunt traumatic aortic injuries. *J Vasc Surg.* 2018; 67 (2): 389-398. doi:10.1016/j.jvs.2017.07.111
9. Demetriades D, Velmahos GC, Scalea TM, et al. Operative repair or endovascular stent graft in blunt traumatic thoracic aortic injuries: results of an American Association for the Surgery of Trauma Multicenter Study. *J Trauma.* 2008; 64 (3): 561-571. doi:10.1097/TA.0b013e3181641bb3
10. DuBose JJ, Leake SS, Brenner M, et al. Contemporary management and outcomes of blunt thoracic aortic injury: a multicenter retrospective study [published correction appears in *J Trauma Acute Care Surg.* 2015 Mar; 78 (3): 656]. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015; 78 (2): 360-369. doi:10.1097/TA.0000000000000521

11. Chalvatzoulis E, Megalopoulos A, Trellopoulos G, et al. Endovascular repair of traumatic aortic transection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010; 11 (3): 238-242. doi:10.1510/icvts.2010.235473
12. Buket S, Yağdı T, Çıkrıkçıoğlu M, Durmaz İ. Aortanın Travmatik Lezyonları. In: Buket S, Yağdı T (Editors). *Aort Cerrahisi*. 2003 Edition. Tavaslı Matbaası 2003: 407-438.
13. Parodi JC, Palmaz JC, Barone HD. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg*. 1991 Nov; 5 (6): 491-9. doi: 10.1007/BF02015271. PMID: 1837729.
14. Azizzadeh A, Keyhani K, Miller CC 3rd, Coogan SM, Safi HJ, Estrera AL. Blunt traumatic aortic injury: initial experience with endovascular repair. *J Vasc Surg*. 2009; 49 (6): 1403-1408. doi:10.1016/j.jvs.2009.02.234
15. von Oppell UO, Dunne TT, De Groot MK, Zilla P. Traumatic aortic rupture: twenty-year metaanalysis of mortality and risk of paraplegia. *Ann Thorac Surg*. 1994; 58 (2): 585-593. doi:10.1016/0003-4975 (94) 92270-5
16. Azizzadeh A, Charlton-Ouw KM, Chen Z, et al. An outcome analysis of endovascular versus open repair of blunt traumatic aortic injuries. *J Vasc Surg*. 2013; 57 (1): 108-115. doi:10.1016/j.jvs.2012.05.110
17. McBride CL, Dubose JJ, Miller CC 3rd, et al. Intentional left subclavian artery coverage during thoracic endovascular aortic repair for traumatic aortic injury. *J Vasc Surg*. 2015; 61 (1): 73-79. doi:10.1016/j.jvs.2014.05.099
18. Mouawad NJ, Paulisin J, Hofmeister S, Thomas MB. Blunt thoracic aortic injury - concepts and management. *J Cardiothorac Surg*. 2020; 15 (1): 62. Published 2020 Apr 19. doi:10.1186/s13019-020-01101-6
19. Ergun O, Canyığıt M, Hıdıroğlu M, et al. Endovascular treatment for acute traumatic thoracic aortic transection. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2015; 21 (4): 285-290. doi:10.5505/tjtes.2015.21556
20. Sanioğlu S, Sahin S, Aydoğan H, Barutça H, Eren E. Akut travmatik aort transeksiyonunda endovasküler onarım: olgu sunumu [Endovascular repair for an acute traumatic aortic transection: a case report]. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2012; 18 (2): 178-180. doi:10.5505/tjtes.2012.45389

Covid-19 anksiyete sıklığında sosyal medya bağımlılığının rolü nedir? Kesitsel bir çalışma: pandemi sırasında psikolojik sağlık ve sosyal medya

What is the role of social media addiction in covid-19 anxiety frequency? A cross-sectional study: psychological health and social media during the pandemic

Ali Egren¹  Melike Mercan Başpınar²  Okcan Basat² 

¹ İstanbul Bağcılar Yüzyıl Aile Sağlığı Merkezi, İstanbul, Türkiye

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Pandemi sürecinde gerek iletişim gerek bilgilendirme amacı ile sosyal medya maruziyeti artmıştır. Bu çalışmanın amacı koronavirüs anksiyetesi ile sosyal medya bağımlılığı arasındaki ilişkiyi saptamaktır.

Gereç ve Yöntem: Tek merkezli, kesitsel tipte olan araştırmaya Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Polikliniği'ne 15 Eylül 2020- 15 Ekim 2020 tarihleri arasında başvuran 297 hasta alındı. Katılımcılara Koronavirüs Anksiyete Ölçeği (KAÖ) kısa formu, Hasta Sağlık Anketi-9 (PHQ-9), Bergen Sosyal Medya Bağımlılığı Ölçeği (BSMBÖ) uygulandı. Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Anlamlılık $p \leq 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular: Ortalama yaşı $37,30 \pm 13,86$ yıl ve %66 'ı (n:196) kadın, %34'ü (n:101) erkek olan 297 hastanın %11,8'inde (n= 35) koronavirüs anksiyetesi, %23,2'sinde (n= 69) olası depresyon ve %9,1'inde (n= 27) sosyal medya bağımlılığı izlenmiştir. KAÖ puanı ortalaması $3,06 \pm 3,71$, PHQ-9 puanı ortalaması $5,13 \pm 5,87$, BSMBÖ puanı ortalaması $11,15 \pm 4,99$ saptanmıştır. PHQ-9 puanının sırasıyla KAÖ ($p = 0,043$; $r = 0,118$) ve BSMBÖ ($p = 0,004$; $r = 0,166$) puanı arttıkça arttığı gözlenmiştir. KAÖ ile BSMBÖ puanları arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ($p = 0,525$; $r = -0,037$). Düşük eğitim düzeyinin (ilkokul / ortaokul) KAÖ puanı üzerine 2,7 kat risk artırıcı (OR= 2,691; C.I.= 1,300-5,571; $p = 0,008$) etkisi olduğu bulunmuştur.

Sonuç: Koronavirüs anksiyetesi görülenlerle görülmeyenlerin sosyal medya bağımlılık sıklığının benzer olması, medya kaynaklı artan bilgi maruziyetinde korkulduğu gibi koronavirüs anksiyetesinin artmayabileceğini, eğitim düzeyinin asıl risk faktörü olduğunu göstermiştir.

Anahtar Sözcükler: COVID-19 virüs, anksiyete, sosyal medya, bağımlılık, depresyon

ABSTRACT

Aim: During the pandemic process, social media exposure has increased for both communication and information purposes. The aim of this study is to determine the relationship between coronavirus anxiety and social media addiction.

Materials and Methods: In this single-center, cross-sectional search, 297 patients who applied to Gaziosmanpaşa Training and Research Hospital Family Medicine Outpatient Clinic between September 15, 2020, and October 15, 2020 were included.

Sorumlu yazar: Melike Mercan Başpınar
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği, İstanbul, Türkiye
E-posta: drmelikemercan@gmail.com
Başvuru tarihi: 07.09.2021 Kabul tarihi: 21.01.2022

The short form of the Coronavirus Anxiety Scale (CAS), the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9), and the Bergen Social Media Addiction Scale (BSMAS) were administered to the participants. IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Turkey) program was used for statistical analysis of the obtained data. Significance was evaluated at the $p \leq 0.05$ level.

Results: Of 297 patients with a mean age of 37.30 ± 13.86 years old, 66% of cases was ($n=196$) female, 34% was ($n=101$) male. 11.8% ($n= 35$) of cases had coronavirus anxiety, 23.2% ($n= 69$) had probable depression and 9.1% ($n= 27$) had social media addiction. The mean CAS score was 3.06 ± 3.71 , the mean PHQ-9 score was 5.13 ± 5.87 , and the mean BSMAS score was 11.15 ± 4.99 . It was observed that the PHQ-9 score increased as the CSA ($p= 0.043$; $r=0.118$) and BSMAS ($p= 0.004$; $r= 0.166$) scores increased. No significant correlation was observed between CSA and BSMAS scores ($p= 0.525$; $r=-0.037$). It was found that low education level (primary school/secondary school) had a 2.7 times increasing effect ($OR= 2.691$; $C.I.= 1.300-5.571$; $p= 0.008$) on the CSA score.

Conclusion: The fact that the frequency of social media addiction is similar between those who have coronavirus anxiety and those who are not, has shown that coronavirus anxiety may not increase as feared in the increased exposure to information from the social media. Education level is the main risk factor.

Keywords: COVID-19 virus; anxiety; social media; addiction; depression.

GİRİŞ

COVID-19 salgını son yılların en ciddi uluslararası sağlık sorunu olup oluşturduğu acil tehdiye ek olarak, sosyal ve ekonomik sonuçlarıyla psikososyal sorunları da beraberinde getirmiştir (1). SARS-CoV ve MERS-CoV gibi önceki koronavirüs salgınlarına benzer şekilde COVID-19 pandemisinin hızla yayılması ve hastalığın ağır geçirilme ihtimali; ciddi bir kaygı oluşturarak koronavirüs anksiyetesi ifadesini doğurmuştur (2).

Önceki pandemiler sırasında medya aracılığı ile yüksek yoğunlukta haber yapılma sıklığının sağlıkla ilgili tutum ve davranışları önemli ölçüde şekillendirdiği ve sağlık kuruluşu başvuru sayılarını pandemi ciddiyeti ile orantısız oranda arttırdığı gösterilmiştir (3). Özellikle sosyal medya, pandemi nedeni kapanma dönemlerinde yüz yüze temas kısıtlamalarından kaynaklanan sorunlara kısmen köprü olmuş, Facebook, Twitter, Instagram gibi sosyal medya platformları birçok insan için bilgileri, fikirleri, deneyimleri, endişeleri veya korkuları paylaşmanın temel yolu olmuştur (4). Ancak sosyal medyaya birincil COVID-19 bilgi kaynağı olarak maruz kalan katılımcılar, belirgin şekilde daha fazla belirsizlik, kaygı ve depresyon hali göstermişlerdir (5).

Çalışmamızda pandemi dönemi sosyal medya platformları ve internetin hem iletişim hem bilgi kaynağı olarak artan kullanımı sonucu güncel koronavirüs anksiyete sıklığı, sosyal medya bağımlılık düzeyi ve genel psikososyolojik sağlığın değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma; tek merkezli, kesitsel tipte bir araştırma olarak planlandı. Araştırmanın evrenini 15 Eylül 2020- 15 Ekim 2020 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Polikliniği'ne başvuran 297 hasta oluşturmuştur. Çalışmaya katılmayı kabul eden, 18 yaş ve üzeri, COVID-19 enfeksiyonu geçirmemiş, bilinen psikiyatrik hastalığı veya iletişim problemi olmayan gönüllüler çalışmaya dahil edilmiştir. Yazılı onamları alınan katılımcılara yüz yüze görüşme tekniği ile koronavirüs anksiyete düzeyini belirlemek için Koronavirüs Anksiyete Ölçeği (KAÖ) kısa formu, depresyon varlığını ölçmek için Hasta Sağlık Anketi-9 (PHQ-9), sosyal medya bağımlılık düzeyini ölçmek için Bergen Sosyal Medya Bağımlılığı Ölçeği (BSMBÖ) uygulanmıştır.

Koronavirüs Anksiyete Ölçeği kısa formu pandemi döneminde Lee tarafından koronavirüs anksiyetesini saptamak için geliştirilmiştir (6). Türkçe diline Biçer ve arkadaşları tarafından çevrilmiştir. En düşük 0 puan, en yüksek 20 puan alınabilen 5 soruluk ölçekte 9 puan ve üzeri skor koronavirüs anksiyetesinin mevcut olduğu şeklinde yorumlanır (7).

Bergen Sosyal Medya Bağımlılık Ölçeği'ni (BSMBÖ) Andreassen ve arkadaşları 2016 yılında geliştirmiş (8). Demirci 2019'da Türkçe'ye uyarlamıştır (9). 6 soruluk ölçekte 19 ve üzeri puan sosyal medya bağımlılığı olduğu şeklinde değerlendirilir (9).

Hasta sağlık anketi-9 (PHQ-9) Türkçe versiyonu 9 soruluk, 10 puan ve üzeri olası depresyonu gösteren, Sarı ve arkadaşları tarafından Türkçe 'ye uyarlanmış bir ölçektir (10).

Bu çalışma için Gaziosmapaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 02.09.2020 tarih ve 156 nolu etik kurul onayı alınmıştır.

İstatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) yazılımı ile tanımlayıcı istatistiksel metotların (minimum, maksimum, ortalama, standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında iki grup arası arasında Mann Whitney U testi, ikiden fazla grup arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi ve Continuity (Yates) Düzeltmesi uygulanmıştır. Koronavirüs anksiyete puanının çalışmadaki verilerle ilişkisi Spearman's rho korelasyon testi ile incelenmiştir. Koronavirüs anksiyete varlığı için risk etkeni tespitinde lojistik regresyon analizi kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışma, yaşları 18 -83 yaş aralığı ve ortalaması $37,30 \pm 13,86$ yıl olan, 196'sı (%66,0) kadın, 101'i (%34,0) erkek olmak üzere toplam 297 olgu ile yapılmıştır. KAÖ, BSMBÖ ve PHQ-9 ölçeklerinin çalışma popülasyonundaki Cronbach Alfa katsayıları sırasıyla 0,885, 0,852 ve 0,915 olarak hesaplanmış ve ölçek iç güvenirliklerinin yüksek olduğu görülmüştür. Katılımcıların %11,8'inde (n= 35) koronavirüs anksiyetesi, %23,2'sinde (n= 69) olası depresyon ve %9,1'inde (n= 27) sosyal medya bağımlılığı tespit edilmiştir. Koronavirüs anksiyetesi olan olguların yaş ortancası (medyan=40), anksiyetesi olmayan (medyan=33) olgulara göre (p= 0,016), sosyal medya bağımlısı olanların yaş ortancası (medyan= 35) olmayanlara (medyan= 34) göre (p< 0,001) anlamlı düzeyde daha büyük, olası depresif olanların yaş ortancası (medyan= 30) olmayanların yaşına (medyan= 34) göre anlamlı derecede daha küçük (p= 0,039) saptanmıştır. KAÖ skorunun yaş arttıkça arttığı gözlenmiştir (p< 0, 001; r= 0,237). KAÖ puanının, PHQ-9 depresyon puanı ile arasında pozitif yönlü (p= 0,043; r= 0,118) ilişki saptanırken, BSMBÖ puanı ile arasında anlamlı bir ilişki (p= 0,525; r= -0,037) izlenmemiştir. PHQ-9 depresyon puanı ile BSMBÖ puanı arasında pozitif yönlü bir ilişki bulunmaktadır (p= 0,004; r= 0,166).

Tablo-1'de demografik özelliklere göre her 3 ölçeğin puanları gösterilmiştir. Kadınların erkeklere göre ve kronik hastalığı olanların olmayanlara göre anlamlı derecede daha yüksek KAÖ puanı (p= 0,015 ve p= 0,001) olsa da, cinsiyete göre koronavirüs anksiyete oranları açısından fark izlenmedi (p= 0,094). Tablo-2'de koronavirüs anksiyetesi olan grubun, anksiyetesi olmayan grup ile karşılaştırılmasında, anksiyete görülme oranında kronik hastalık varlığı ve düşük düzey eğitilmiş olmanın istatistiksel açıdan anlamlı fark oluşturduğu görüldü (p= 0,049 ve p= 0,013). Koronavirüs anksiyetesi görülme oranı ek hastalığı olan olgularda (%18,0), ek hastalığı olmayan olgulardan (%9,1), temel düzeyde eğitim alan olgularda (%17,9) lise/üniversite mezunlarından (%7,8) daha yüksek saptandı. Hem sosyal medyanın normal ve bağımlı kullanıcıları arasında hem de olası depresif olan ve olmayan gruplar arasında koronavirüs anksiyetesi olanlarla olmayanların arasında istatistiksel anlam bulunamadı (p= 0,670 ve p= 0,560).

Tablo-3'te sosyal medya bağımlılığı olanlar ile olmayanlar karşılaştırılmıştır. Sosyal medya bağımlılığı görülme oranı bekâr olgularda (%15,7), evli olgulara (%4,9) göre, lise/üniversite mezunlarında (%12,8), temel düzeyde eğitim alan olgulara (%3,4) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (sırasıyla p= 0,004 ve p= 0,011). Gelir düzeyleri arasında sosyal medya bağımlılığı görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0,001). Geliri giderinden az olan olguların sosyal medya bağımlısı olma oranı (%15,4), geliri giderine denk olan olgulardan (%5,4) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p= 0,027). (Tablo-4)'te olası depresyon olan ve olmayan gruplar karşılaştırılmıştır. Kadınlarda depresyon görülme oranı (%27,0), erkeklerden (%15,8), bekâr olgularda depresyon görülme oranı (%31,3), evli olgulardan (%18,1) anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (sırasıyla p= 0,043, p= 0,013). Depresyon olan ve olmayan gruplar arasında gelir durumunda farklılık izlenmiştir (p< 0,001). Geliri giderinden az olan olgularda depresyon görülme oranı (%47,7), geliri giderine denk olan (%15,1) ve geliri giderinden yüksek olan olgulardan (%19,7) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde sık gözlenmiştir (p1= 0,001; p2= 0,001).

Tablo-1. Demografik özelliklere göre ölçek puanlarının değerlendirilmesi.

		Koronavirus anksiyetesi puanı	PHQ-9 toplampuan	Bergen sosyal medya bağımlılık puanı
		Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)
Cinsiyet	Kadın	3,45±3,92 (2)	5,90±5,84 (4)	10,90±4,91 (9)
	Erkek	2,29±3,14 (1)	3,64±5,67 (1)	11,62±5,13 (10)
	*p	0,015	<0,001	0,189
Medeni durum	Bekâr	2,59±3,39 (1)	6,52±6,66 (4)	13,0±5,23 (12)
	Evli	3,35±3,88 (2)	4,25±5,14 (2,5)	9,98±4,47 (8)
	*p	0,151	0,004	<0,001
Eğitim	Temel düzey eğitim	3,99±3,99 (3)	3,61±4,73 (1)	9,09±4,08 (7)
	Lise/üniversite	2,45±3,39 (1)	6,12±6,32 (4)	12,49±5,08 (12)
	*p	<0,001	<0,001	<0,001
Gelir düzeyi	Geliri giderinden az	3,06±3,53 (2)	8,65±6,67 (8)	12,18±5,67 (11)
	Geliri giderine denk	3,19±3,69 (2)	4,04±5,26 (2)	10,11±4,44 (8,5)
	Geliri giderinden yüksek	2,73±3,95 (1)	4,41±5,2 (2,5)	12,74±5,04 (12)
	†p	0,264	<0,001	<0,001
Kronik hastalık	Yok	2,60±3,44 (1)	5,28±6,0 (3)	12,12±5,1 (11,5)
	Var	4,13±4,1 (3)	4,79±5,57 (3)	8,88±3,88 (7)
	*p	0,001	0,556	<0,001

*Mann Whitney U Test

†Kruskal Wallis Test

Tablo-2. Demografik özelliklere göre koronavi-rüs anksiyetesi gruplarının değerlendirilmesi.

		Koronavirus anksiyetesi		p
		Yok	Var	
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kadın	168 (%85,7)	28 (%14,3)	*0,094
	Erkek	94 (%93,1)	7 (%6,9)	
Medeni durum	Bekâr	107 (%93)	8 (%7)	*0,062
	Evli	155 (%85,2)	27 (%14,8)	
Eğitim	Temel düzey eğitim	96 (%82,1)	21 (%17,9)	*0,013
	Lise/üniversite	166 (%92,2)	14 (%7,8)	
Gelir düzeyi	Geliri giderinden az	59 (%90,8)	6 (%9,2)	†0,727
	Geliri giderine denk	146 (%88)	20 (%12)	
	Geliri giderinden yüksek	57 (%86,4)	9 (%13,6)	
Kronik hastalık	Yok	189 (%90,9)	19 (%9,1)	*0,049
	Var	73 (%82,0)	16 (%18)	
Sosyal medya bağımlılığı	Yok	237 (%87,8)	33 (%12,2)	*0,670
	Var	25 (%92,6)	2 (%7,4)	
Olası depresyon	Yok	203 (%89,0)	25 (%11,0)	*0,560
	Var	59 (%85,5)	10 (%14,5)	

*Continuity (yates) düzeltmesi

†Ki-kare Test

Tablo-3. Demografik özelliklere göre sosyal medya bağımlılığı olan ve olmayan grupların değerlendirilmesi.

		Sosyal Medya Bağımlılığı		
		Normal kullanıcı	Medya bağımlısı	p
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kadın	178 (%90,8)	18 (%9,2)	*1,000
	Erkek	92 (%91,1)	9 (%8,9)	
Medeni durum	Bekâr	97 (%84,3)	18 (%15,7)	*0,004
	Evli	173 (%95,1)	9 (%4,9)	
Eğitim	Temel düzey eğitim	113 (%96,6)	4 (%3,4)	*0,011
	Lise/üniversite	157 (%87,2)	23 (%12,8)	
Gelir düzeyi	Geliri giderinden az	55 (%84,6)	10 (%15,4)	†0,038*
	Geliri giderine denk	157 (%94,6)	9 (%5,4)	
	Geliri giderinden yüksek	58 (%87,9)	8 (%12,1)	
Ek hastalık	Yok	183 (%88)	25 (%12)	*0,014
	Var	87 (%97,8)	2 (%2,2)	

¹Continuity (yates) düzeltmesi²Ki-kare Test**Tablo-4.** Demografik özelliklere göre PHQ-9 depresyon gruplarının değerlendirilmesi.

		PHQ-9		
		Depresyon yok	Depresyon olası	p
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kadın	143 (%73,0)	53 (%27,0)	*0,043
	Erkek	85 (%84,2)	16 (%15,8)	
Medeni durum	Bekâr	79 (%68,7)	36 (%31,3)	†0,013
	Evli	149 (%81,9)	33 (%18,1)	
Eğitim	Temel düzey eğitim	96 (%82,1)	21 (%17,9)	†0,082
	Lise/üniversite	132 (%73,3)	48 (%26,7)	
Gelir düzeyi	Geliri giderinden az	34 (%52,3)	31 (%47,7)	†0,000*
	Geliri giderine denk	141 (%84,9)	25 (%15,1)	
	Geliri giderinden yüksek	53 (%80,3)	13 (%19,7)	
Ek hastalık	Yok	162 (%77,9)	46 (%22,1)	†0,486
	Var	66 (%74,2)	23 (%25,8)	

^{*}Continuity (yates) düzeltmesi

†Ki-kare Test

Koronavirus anksiyetesi varlığı üzerine yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi, gelir ve ek hastalık parametrelerinin etkilerini Backward stepwise lojistik regresyon analizi ile değerlendirdiğimizde; modelin anlamlı bulunduğu ($p= 0,004$) ve Negelkerke R square değerinin 0,071 olarak saptandığı, modelin açıklayıcılık katsayısının (%88,2) iyi düzeyde olduğu ve eğitim harici parametrelerin istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadığı ($p>0,05$) görüldü. Modelde ilkökul veya ortaokuldan mezun olmayı ifade eden temel düzeyde eğitim almanın koronavirus anksiyetesini 2,7 kat arttırıcı etkisi olduğu görülmüştür (OR= 2,691; C.I.= 1,300-5,571; $p= 0,008$).

TARTIŞMA

Üçüncü basamak bir sağlık kuruluşunda ayaktan tedavi için aile hekimliği polikliniğine başvuran hastalar arasında koronavirus anksiyetesi sıklığı %11,8 bulunmuştur. Anksiyete düzeyi ile sosyal medya bağımlılık düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamış olup anksiyetesi olanlarla olmayanlar arasında da sosyal medya bağımlılığı görülme sıklığının benzer olduğu gösterilmiştir. Düşük eğitim düzeyinin koronavirus anksiyetesi üzerine 2,7 kat arttırıcı etkisi olduğu gözlenmiştir. Sosyal medya bağımlılık düzeyi olası depresyon düzeyi ile ilişkili bulunmuştur.

Lee ve arkadaşları tarafından 2020 yılı Mart ayında KAÖ kullanılarak yapılan çalışmada katılımcıların koronavirus anksiyete sıklığı %25,4 olarak bildirilmiştir (6). Eylül ve Ekim ayında yapılan çalışmamızda ise koronavirus anksiyetesi katılımcıların %11,8'inde saptanmıştır. Ülkemizde Eylül ayında normalleşme dönemine girilmiş olmasının ve ölüm sayılarının pandemi başlangıcındaki sayılara göre azalmasının literatüre göre daha düşük bulduğumuz koronavirus anksiyete sıklığının sebebi olduğu düşünülmüştür.

Salari ve ark.nın yaptığı metaanalizde koronavirus anksiyetesi oranının 21-40 yaş grubunda önemli ölçüde daha yüksek olduğunu bildirilmiştir (11). Huang ve ark.nın yaptığı çalışmada ise gençlerde yaşlı bireylere göre anksiyete oranı daha fazla raporlanmıştır (12). Çalışmamızda koronavirus anksiyetesi olanların yaş ortalaması olmayanlardan daha büyük görünse de popülasyon genç ve orta yaşlı bireylerden oluştuğu için sonuçlar aslında literatüre benzerdir.

Caycho-Rodríguez ve ark. ile ülkemizde Evren ve ark.'nın (13) yaptığı çalışmalarda kadınların

erkeklerden (14) daha fazla COVID-19 anksiyete semptomlarına sahip olduğu görülmüştür. Wang ve ark.'nın yaptığı çalışmada kadınlarda COVID-19 anksiyete riski erkeklere göre üç kat fazla izlenmiştir (15). Bizim çalışmamızda kadınlarda daha yüksek KAÖ puanı olsa da koronavirus anksiyete sıklığı cinsiyetler arası benzer bulunmuştur.

COVID-19 pandemisi ile ilişkili depresyon oranı Fancourt ve ark. tarafından %26,0 (16), Zhang ve ark.nın çalışmasında %29,2 (17) sıklık ile bizim çalışmamızdaki %23,0 olası depresyon oranına benzer izlenmiştir.

Depresyon ve anksiyete genellikle birlikte görülmektedir (18). Yapılan birçok çalışmada COVID-19 nedenli depresyon ve anksiyete arasında pozitif yönde ilişki gözlemlenmiştir (15, 19). Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde KAÖ anksiyete puanı ile PHQ-9 depresyon puanı arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Sosyal medyanın muhtemelen en kötü özelliği, kişilerde olumsuz ruh sağlığı sonuçlarına yol açan hatalı, telaşlı ve abartılı bilgileri yayma potansiyelidir (20). Birçok çalışmada sosyal medya kullanımının uzamasının, anksiyete, depresyon ve stres gibi olumsuz ruh sağlığı sonuçlarıyla ilişkili olduğu büyük ölçüde gösterilmiştir (21, 22). Çalışmamızda da literatüre uyumlu şekilde PHQ-9 depresyon puanı ile BSMBÖ bağımlılık puanı arasında pozitif yönlü bir ilişki bulunmuştur. Bu durum sosyal medya bağımlılığı gelişiminde pandemi gibi akut gelişen durumlarda koronavirus anksiyetesinin hemen gelişmemiş olabileceğini, posttravmatik stres bozukluğu gibi sonrasında belirecek durumların araştırılması gerekebileceğini düşündürmüştür.

Salari ve ark.'nın yaptığı çalışmada, yüksek eğitim seviyesine sahip kişilerde psikolojik ve mental belirtilerin yaygınlığı, öz sağlıkları ile ilgili yüksek farkındalıklarının sonucu olarak yüksek izlenmiştir (10). Başka bir çalışmada da katılımcılardan üniversite mezunu olanlar daha yüksek anksiyete ve depresyon bildirmiştir (23). Çalışmamızda ise düşük düzey eğitimin anksiyete arttırıcı risk faktörü oluşunun nedeni zamanla COVID-19 hakkında bilgilenenin artması ve bulaşı önleme yöntemlerinin yaygınlaşmasında eğitim düzeyi nedenli faktörler olabileceği yönünde yorumlanmıştır.

Stanton ve ark.'nın yaptığı çalışmada düşük gelir düzeyine sahip kişilerin COVID-19'a bağlı anksiyete düzeylerinin yüksek gelir grubundakilere göre daha yüksek olduğu

saptanmıştır (24). Ülkemizde Kavaklı ve ark.'nın pandemi başlangıcında yaptığı çalışmada benzer şekilde düşük gelir düzeyine anksiyete oranları daha fazla olduğu bildirilmiştir (25). Çalışmamızda gelir düzeyleri arasında koronavirus anksiyetesi görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bunun nedeni olarak; ülkemizdeki sosyal devlet anlayışına bağlı olarak hastaların tedavi imkanlarına ulaşmalarının kolay olması ve ücretsiz olarak tedavi edilmeleri ile dar gelirli bireylerin anksiyete oranlarını azalttığı düşünülmektedir.

Mazza ve ark.'nın yaptığı çalışmada kronik hastalığı bulunan bireylerde anksiyete ve depresyon oranlarının daha fazla olduğu bildirilmiştir (26). Birçok çalışma sonuçlarında da kronik hastalığı bulunan bireylerde anksiyete ve depresyon oranlarının daha fazla olduğu rapor edilmiştir (27, 28). Ülkemizde Özdin ve ark.'nın yaptığı çalışmada benzer şekilde bulgular bildirilmiştir (29). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak ek hastalığı olan bireylerde koronavirus anksiyetesi görülme oranı, ek hastalığı olmayan bireylerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek izlenmiştir.

Kaynaklar

1. Qiu J, Shen B, Zhao M, et al. A nationwide survey of psychological distress among Chinese people in the COVID-19 epidemic: implications and policy recommendations. *Gen Psychiatr.* 2020; 33 (2). <https://doi.org/10.1136/gpsych-2020-100213>
2. Xiang Y-T, Yang Y, Li W, et al. Timely mental health care for the 2019 novel coronavirus outbreak is urgently needed. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(3):228-9. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30046-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30046-8)
3. Keramarou M, Cottrell S, Evans M, et al. Two waves of pandemic influenza A (H1N1) 2009 in Wales—the possible impact of media coverage on consultation rates, April–December 2009. *Euro Surveill.* 2011; 16 (3): 19772. <https://doi.org/10.2807/ese.16.03.19772-en>
4. Wiederhold BK. Using social media to our advantage: alleviating anxiety during a pandemic. *Cyberpsychol Behav Soc Netw.* 2020; 23 (4): 197- 8. <https://doi.org/10.1089/cyber.2020.29180.bkw>
5. Bendau A, Petzold MB, Pyrkosch L, et al. Associations between COVID-19 related media consumption and symptoms of anxiety, depression and COVID-19 related fear in the general population in Germany. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2021; 271 (2): 283-91. <https://doi.org/10.1007/s00406-020-01171-6>
6. Lee SA. Coronavirus Anxiety Scale: A brief mental health screener for COVID-19 related anxiety. *Death Stud.* 2020; 44 (7): 393-401. <https://doi.org/10.1080/07481187.2020.1748481>
7. Biçer İ, Çakmak C, Demir H, et al. Koronavirüs anksiyete ölçeği kısa formu: Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Anatol Clin.* 2020; 25 (Special Issue on COVID 19): 216-25.
8. Andreassen CS, Billieux J, Griffiths MD, et al. The relationship between addictive use of social media and video games and symptoms of psychiatric disorders: A large-scale cross-sectional study. *Psychol Addict Behav.* 2016; 30 (2): 252. <https://doi.org/10.1037/adb0000160>
9. Demirci I. The adaptation of the Bergen Social Media Addiction Scale to Turkish and its evaluation of relationship with depression and anxiety symptoms/Bergen Sosyal Medya Bagimliliği Olceginin Turkceye uyarlanmasi, depresyon ve anksiyete belirtileriyle iliskisinin degerlendirilmesi. *Anadolu Psikiyatri Derg.* 2019; 20 (Si 1): 15-23. <https://doi.org/10.5455/apd.41585>

SONUÇ

Çalışma popülasyonumuzda koronavirus anksiyetesi görülenlerle görülmeyenler arasında sosyal medya bağımlısı olma durumuna göre fark saptanmaması ve BSMBÖ bağımlılık puanı ile KAÖ anksiyete puanlarının birbirinden bağımsız oluşu, pandemi dönemi sosyal medyanın aşırı kullanımının koronavirus anksiyetesi gibi korkulacak sonuçlarının olmayabileceğini göstermiştir. Hatta düşük eğitim düzeyinin koronavirus anksiyetesi için bağımsız tek risk faktörü olması pandemi dönemi sosyal medya kullanımının COVID-19 hakkında bilgilendirme ve eğitim ihtiyacı amaçlı kullanımının yararlı olabileceğini düşündürmüştür.

Teşekkür

Çalışmaya katılan tüm gönüllülere katılımlarından dolayı teşekkür ederiz.

Finansal Kaynak

Bu makale ile ilgili herhangi bir finansal kaynaktan yararlanılmamıştır.


Çıkar çatışması: Bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.


10. Sari YE, Kokoglu B, Balcioglu H et al. Turkish reliability of the patient health questionnaire-9. *Biomed Res (Aligarh)*. 2016;27:S460-S2.
11. Salari N, Hosseinian-Far A, Jalali R, et al. Prevalence of stress, anxiety, depression among the general population during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Global Health*. 2020; 16 (1): 1-11. <https://doi.org/10.1186/s12992-020-00589-w>
12. Huang Y, Zhao N. Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 outbreak in China: a web-based cross-sectional survey. *Psychiatry Res.* 2020;288:112954. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112954>
13. Evren C, Evren B, Dalbudak E, et al. Measuring anxiety related to COVID-19: A Turkish validation study of the Coronavirus Anxiety Scale. *Death Stud*. 2020:1-7. <https://doi.org/10.1080/07481187.2020.1774969>
14. Caycho-Rodríguez T, Vilca LW, Carbajal-León C, et al. Coronavirus Anxiety Scale: New psychometric evidence for the Spanish version based on CFA and IRT models in a Peruvian sample. *Death Stud*. 2021:1-10. <https://doi.org/10.1080/07481187.2020.1865480>
15. Wang Y, Di Y, Ye J, et al. Study on the public psychological states and its related factors during the outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in some regions of China. *Psychol Health Med*. 2021; 26 (1): 13-22. <https://doi.org/10.1080/13548506.2020.1746817>
16. Fancourt D, Steptoe A, Bu F. Trajectories of anxiety and depressive symptoms during enforced isolation due to COVID-19 in England: a longitudinal observational study. *Lancet Psychiatry*. 2021; 8 (2): 141-9. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30482-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30482-X)
17. Zhang J, Lu H, Zeng H, et al. The differential psychological distress of populations affected by the COVID-19 pandemic. *Brain Behav Immun*. 2020; 87: 49-50. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.031>
18. Choi KW, Kim YK, Jeon HJ. Comorbid Anxiety and Depression: Clinical and Conceptual Consideration and Transdiagnostic Treatment. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2020; 1191: 219-235. DOI: 10.1007/978-981-32-9705-0_14. PMID: 32002932
19. Gao J, Zheng P, Jia Y, et al. Mental health problems and social media exposure during COVID-19 outbreak. *PLoS One*. 2020; 15 (4): e0231924. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231924>
20. González-Padilla DA, Tortolero-Blanco L. Social media influence in the COVID-19 Pandemic. *Int Braz J Urol*. 2020; 46 (Supp. 1): 120-4. <https://doi.org/10.1590/s1677-5538.ibju.2020.s120-124>
21. Zhong B, Jiang Z, Xie W, et al. Association of social media use with mental health conditions of nonpatients during the COVID-19 Outbreak: Insights from a national survey study. *J Med Internet Res*. 2020; 22 (12): e23696. <https://doi.org/10.2196/23696>
22. Ni MY, Yang L, Leung CM, et al. Mental health, risk factors, and social media use during the COVID-19 epidemic and cordon sanitaire among the community and health professionals in Wuhan, China: cross-sectional survey. *JMIR Ment Health*. 2020; 7 (5): e19009. <https://doi.org/10.2196/19009>
23. Tang F, Liang J, Zhang H, et al. COVID-19 related depression and anxiety among quarantined respondents. *Psychol Health*. 2021; 36 (2): 164-78. <https://doi.org/10.1080/08870446.2020.1782410>
24. Stanton R, To QG, Khalesi S, et al. Depression, anxiety and stress during COVID-19: associations with changes in physical activity, sleep, tobacco and alcohol use in Australian adults. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17 (11): 4065. <https://doi.org/10.3390/ijerph17114065>
25. Kavaklı M, Ak M, Uğuz F, et al. The mediating role of self-compassion in the relationship between perceived COVID-19 threat and death anxiety. *Turkish J Clinical Psychiatry*. 2020; 23 (Supp): 15-23.
26. Mazza C, Ricci E, Biondi S, et al. A nationwide survey of psychological distress among Italian people during the COVID-19 pandemic: immediate psychological responses and associated factors. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17 (9): 3165. <https://doi.org/10.3390/ijerph17093165>
27. Xiong J, Lipsitz O, Nasri F, et al. Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: A systematic review. *J Affect Disord*. 2020; 277: 55-64. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.08.001>
28. Wang C, Pan R, Wan X, et al. Immediate psychological responses and associated factors during the initial stage of the 2019 coronavirus disease (COVID-19) epidemic among the general population in China. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17 (5): 1729. <https://doi.org/10.3390/ijerph17051729>
29. Özdin S, Bayrak Özdin Ş. Levels and predictors of anxiety, depression and health anxiety during COVID-19 pandemic in Turkish society: The importance of gender. *Int J Soc Psychiatry*. 2020; 66 (5): 504-11. <https://doi.org/10.1177/0020764020927051>

Transfüzyon bağımlı talasemi olgularında karaciğer demirini öngörmeye serum ferritin düzeyi mi, T2 sekanslı manyetik rezonans görüntüleme mi daha etkin? *Is serum ferritin level or T2-sequence magnetic resonance imaging more effective in predicting liver iron in transfusion-dependent thalassemia cases?*


Fatma Yıldırım¹ 

Ayça Koca Yozgat² 

Hayriye Tatlı Doğan³ 

Nesrin Turhan⁴ 

Hüsniye Neşe Yaralı⁵ 

Namık Yaşar Özbek² 

¹ Ankara Şehir Hastanesi, Patoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji ve Onkolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

³ Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Şehir Hastanesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁴ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Şehir Hastanesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁵ Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji ve Onkolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında aşırı demir yüklenmesi, sürekli şelasyon tedavisi ve demir düzeyi izlemine gerektiren bir durumdur. Serum ferritin düzeyinin tayini, demir yükünü takip etmek için basit bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, karaciğer demir düzeyi tayininde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi yöntemlerin daha kesin olduğunu vurgulamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Talasemide demir yükünün anlaşılmasına katkıda bulunmak amacıyla, kök hücre transfüzyonuna hazırlık amacıyla karaciğer biyopsisi yapılan 14 transfüzyon bağımlı talasemi hastasının karaciğer demir düzeyi sonuçlarını karaciğer T2 MRG ve serum ferritin sonuçları ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Serum ferritin değeri ortalaması 2488,43±1520,18 mg/L idi. T2*MRG sonuçlarına göre karaciğer demir yükü değerlendirildiğinde sekiz hastada hafif düzey, beş hastada orta düzey, bir hastada ileri düzey demir birikimi saptandı. Modifiye Scheuer sınıflamasına göre biyopsilerde demir düzeyi iki hastada derece 1; yedi hastada derece 2; üç hastada derece 3 ve iki hastada derece 4 olarak değerlendirildi. Ferritin düzeyi arttıkça karaciğer demir biyopsi skoru da istatistiksel anlamlı olarak artmaktaydı ($r=0,544$ ve $p=0,044$). Karaciğer T2 MRG düzeyi ile karaciğer demir biyopsi skoru arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ve ters yönlü korelasyon mevcuttu ($r=-0,724$ ve $p=0,003$). Karaciğer biyopsi demir skoruna göre demir düzeyini ayırt etmede ferritin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ($p=0,096$); T2*MRG ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlı bulundu (AUC=0,967; 95% CI: 0,880-1,000 ve $p=0,005$).

Sonuç: Çalışmamızda serum ferritin ve T2 MRG sonuçlarının karaciğer biyopsisi demir düzeyi ile korele olduğunu saptadık. Ancak ferritin düzeyinin karaciğer biyopsisi demir düzeyini göstermede sensitivite ve spesifitesinin düşük olduğu, T2 MRG ise sensitivite ve spesifitesinin yüksek olduğunu saptadık.

Anahtar Sözcükler: Talasemi major, karaciğer demir düzeyi, serum ferritin, T2 manyetik rezonans görüntüleme.

Sorumlu yazar: Fatma Yıldırım
Ankara Şehir Hastanesi, Patoloji Bölümü, Ankara, Türkiye
E-posta: fatma_unal@hotmail.com
Başvuru tarihi: 11.11.2021 Kabul tarihi: 07.02.2022

ABSTRACT

Aim: Iron overload in transfusion-dependent thalassemia patients is a condition that requires continuous chelation therapy and monitoring. Determination of serum ferritin level is considered a simple method to monitor body iron load; however, it highlights that other methods of liver iron level determination, such as magnetic resonance imaging (MRI), are more precise.

Materials and Methods: In order to contribute to understanding of liver iron load in thalassemia, liver iron level results of 14 transfusion-dependent thalassemia patients who underwent liver biopsy in preparation for stem cell transfusion were compared with liver T2 MRI and serum ferritin results.

Results: The mean serum Ferritin value was 2488.43 ± 1520.18 mg/L. When liver iron load was evaluated according to T2*MRI results, mild iron accumulation was found in eight patients, moderate level in five patients, and advanced iron accumulation in a patient. According to the modified Scheuer classification, iron level in biopsies was grade 1 in two patients; grade 2 in seven patients; It was grade 3 in three patients and grade 4 in two patients. As the ferritin level increased, the liver iron biopsy score also increased statistically significantly ($r=0.544$ and $p=0.044$). There was a statistically significant and inverse correlation between liver T2*MRI level and liver iron biopsy score ($r=-0.724$ and $p=0.003$). Ferritin level was not found statistically significant in differentiating iron level according to liver biopsy iron score ($p=0.096$). The area under the ROC curve for T2*MRI measurements was statistically significant ($AUC=0.967$; 95% CI: 0.880-1,000 and $p=0.005$).

Conclusion: In our study, we found that serum ferritin and T2 MRI results were correlated with liver biopsy iron levels. However, we found that the sensitivity and specificity of ferritin level in liver biopsy to show iron level was low, and the sensitivity and specificity of T2 MRI was high.

Keywords: Thalassemia major, liver iron level, serum ferritin, T2 magnetic resonance imaging.

GİRİŞ

Transfüzyon bağımlı talasemi, (Talasemi majör) erken yaşta başlanan şelat tedavileri sonrası ölümcül bir hastalıktan kronik bir hastalığa dönüşmüştür. Erken yıllarda kardiyak nedenlerden dolayı talasemi majör hastalarının yaklaşık %50'si genç yaşta kaybedilirken (1); miyokardiyal siderozisin değerlendirilmesi ile birlikte kardiyak fonksiyonların takibi sonrası, talasemi majör hastalarının yaşam beklentisi ve yaşam kalitesi önemli ölçüde iyileşmiştir (2). Talasemi majör hastalarının tedavisinde kardiyak ölümler büyük bir sorun olarak devam etse de, artan yaşam beklentisi sonucunda demir kaynaklı karaciğer toksisitesi nedeniyle artan sayıda ölüm de gözlenmektedir (3). Son dönemlerde, CORDELIA gibi çalışmalar, talasemi majör hastalarında, karaciğer ve kalbin aşırı demir yükü değerlendirmesinde birbirinden ayrı ve bağımsız parametreler olmadığını da göstermiştir (4).

Serum ferritin düzeyi, primer hemokromatozisli hastalarda demir yükünü takip etmek için yaygın olarak kullanılan basit bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Serum ferritini ekonomik ve demir düzeyini belirlemek için en pratik test olmasına rağmen, toplam vücut demirinin en iyi belirteci değildir (5). Enfeksiyon, inflamasyon ve karaciğer hastalığı varlığında serum ferritini yükselir. Bu nedenle, talasemi majör hastalarında ferritin

düzeyinin demir yükünü göstermede yeterli olmadığı, karaciğerde doğrudan demir ölçümü ve T2 sekanslı manyetik rezonans görüntüleme (T2*MRG) gibi diğer yöntemlerin daha kesin olduğunu vurgulanmaktadır (5).

Özellikle son yıllarda karaciğer demir yükü prevalansında bir artış saptanmaktadır. Bu artışın sebebi, ilk yıllarda miyokardiyal demir yüküne odaklanması nedeniyle karaciğer demir yükünün ihmal edilmesi ve yeterli şelasyonun yapılmaması ile açıklanmaktadır (6). Bu yaklaşım sonucunda ise, kardiyak mortalitenin artık önde gelen faktör olmadığı ve karaciğer komplikasyonlarının insidansının arttığı bildirilmektedir (7).

Ayrıca son yıllarda hematopoietik kök hücre nakli transfüzyon bağımlı talasemi hastalarının tedavisinde bir dönüm noktası oluşturarak, hastalara yaşam boyu süren bir hastalıktan kür elde etme şansı sunmuştur (8). Çalışmamızda 2019 yılından itibaren hastanemizde talasemi majör tanısı ile takip edilen ve hematopoietik kök hücre transplantasyonu planlanan hastalarda yapılan karaciğer biyopsilerinde talasemili hastaların ferritin düzeyi, T2*MRG demir düzeyi ve karaciğer biyopsilerinde saptanan demir yükü ve fibrozis derecesini karşılaştırmayı, böylece daha az invaziv bir şekilde hastalarda karaciğer demir yükünü öngörüp öngöremeyeceğimizi değerlendirdik.

GEREÇ ve YÖNTEM

Transfüzyon bağımlı talasemi olgularında karaciğerde izlenen demir yükünün anlaşılmasına katkı sağlamak amacıyla hastanemizde takibi yapılan ve karaciğer tru-cut biyopsisi olan 14 talasemi majör hastası çalışmaya dahil edildi. Hastaların hepsine hematopoietik kök hücre nakli planlanmış ve Pesaro risk sınıflaması hesaplanabilmesi için karaciğer tru-cut biyopsisi yapılmıştı (9). Karaciğer tru-cut biyopsi materyali öncelikle hematoksilin-eozin boyalı preparat ile değerlendirildi. Demir yükünü değerlendirmek için Prusya mavisi histokimyasal boyama yöntemi; fibrozis derecesini belirlemek için Masson Trikrom histokimyasal boyama yöntemi kullanıldı. Karaciğer biyopsisinde demir yükü Modifiye Scheuer (10) derecelendirme sistemine göre, fibrozis derecelendirmesi Modifiye İshak (11) derecelendirme sistemine göre gastrointestinal sistem konusunda deneyimli tek bir patoloj tarafından değerlendirildi. Tüm hastaların Hepatit B, Hepatit C ve HIV enfeksiyonları için serolojik taramaları yapılmış olup, hiçbirisinde pozitif bir serolojik test saptanmamıştır.

Hastalarda kardiyak ve karaciğer T2*MRG 1.5 tesla MRI Signa HDxt tarayıcı (GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin, ABD) ile yapıldı. Miyokardiyal T2*MRG'yi değerlendirmek için tek bir kısa eksenli orta ventriküler kesit alındı. Miyokard T2*MRG >20 milisaniye (ms) normal olarak alındı. 10 ile 20 ms arasındaki T2*MRG hafif-orta ve 10 ms>T2*MRG ağır kardiyak demir yükü olarak kabul edildi. Karaciğer T2*MRG'yi ölçmek için karaciğerden tek bir enine kesit alındı. Talasemi modülü (Cardiovasküler Imaging Solution, London, UK) ile analiz yapıldı. Karaciğer T2*MRG>6.3 ms normal kabul edildi. 2,7-6,3 ms arası ve 1.4-2.7 ms arası sırasıyla hafif ve orta olarak kabul edildi. T2*MRG değeri <1.4 ms olan olgular ise ağır hepatik demir yüklenmesi olarak kabul edildi.

Ayrıca karaciğer biyopsisi yapıldığı gün ölçümü yapılan serum ferritin düzeyleri hastane bilgi sisteminden kaydedildi.

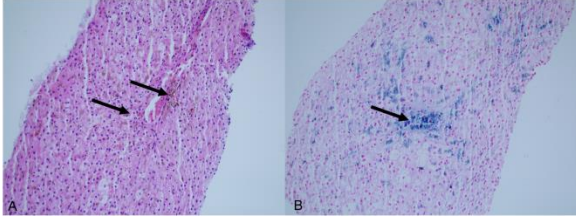
İstatistiksel Analiz: Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, US) paket programında yapıldı. Sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın dağılıp dağılmadığı Shapiro Wilk testiyle incelendi. Tanımlayıcı istatistikler sürekli sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya medyan (minimum - maksimum) biçiminde ifade edilirken, kategorik değişkenler olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlanmadığı sürekli sayısal değişkenler yönünden farkların önemliliği ise Mann Whitney U

testi ile incelendi. Kategorik veriler Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testiyle değerlendirildi. Yaş, ferritin ve MRG ölçümleri ile biyopsi skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olup olmadığı Spearman'ın sıra sayıları korelasyon testi kullanılarak incelendi. Karaciğer biyopsi skoru 1-2 olan grup ile 3-4 olan grubu ayırt etmede ferritin ve MRG ölçümlerinin belirleyici olup olmadığı ROC analizi ile araştırıldı. ROC eğrisi altında kalan alanların önemli bulunması durumunda Jouden indeks kullanılarak duyarlılık ve seçicilik düzeyleri toplamının maksimumuna ulaştığı değer en iyi kesim noktası olarak belirlendi. Ardından en iyi kesim noktalarındaki duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif tahmini değerler ile tanısal doğruluk oranları tespit edildi. $p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 14 hastanın dokuz tanesi kadın, beş tanesi erkekti. Ortalama yaşları $11,1\pm 6,2$ (Dağılım:4-30) olarak hesaplandı. Hastaların sadece bir tanesi 18 yaş üstüydü, ancak takipleri çocuk hematoloji kliniği tarafından yapılmakta olduğu için çalışmaya dahil edildi. Serum ferritin değeri ortalaması $2488,43\pm 1520,18$ (Dağılım: 364-4773 $\mu\text{g/L}$) idi. Tüm hastalar demir şelasyonu tedavisi almaktaydı. MRG sonuçlarına göre 14 hastanın 12'sinde kardiyak demir yükü normal olarak ölçüldü. Sadece bir hastada ileri düzey kardiyak demir birikimi saptandı. Bir hastada ise kardiyak MRG bulguları yeterli olmadığı için değerlendirme dışı bırakıldı (Tablo-1). T2*MRG sonuçlarına göre karaciğer demir yükü değerlendirildiğinde sekiz hastada hafif düzey, beş hastada orta düzey, bir hastada ileri düzey demir birikimi saptandı. Modifiye Scheuer sınıflamasına göre biyopsilerde demir düzeyi iki hastada derece 1, yedi hastada derece 2, üç hastada derece 3 ve iki hastada derece 4 olarak değerlendirildi (Şekil-1). Modifiye İshak skorlamasına göre karaciğer biyopsilerinin fibrozis dereceleri üç hastada derece 0, beş hastada derece 1, üç hastada derece 2, iki hastada derece 3 ve bir hastada derece 4 olarak saptanmıştır (Tablo-1).

Yaş ve kalp T2*MRG ölçümleri ile karaciğer demir biyopsi skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon görülmedi ($p>0,05$). Ferritin düzeyi arttıkça karaciğer demir biyopsi skoru da istatistiksel anlamlı olarak artmaktaydı ($r=0,544$ ve $p=0,044$). Karaciğer T2*MRG düzeyi ile karaciğer demir biyopsi skoru arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ve ters yönlü korelasyon mevcuttu ($r=-0,724$ ve $p=0,003$).



Şekil-1. Karaciğer biyopsi materyali kesitinde santral ven çevresinde daha yoğun olmak üzere hepatositler içerisinde kahverengi, kaba granüler pigment birikimi (A: H&E 20X); Histokimyasal olarak Prusya Mavisini özel boyasında mavi renkli pigment şeklinde izlenen demir birikimi görülmektedir (B: Prusya Mavisini 20X).

Yaş, ferritin ve MRG ölçümleri ile fibrozis skorları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir korelasyon görülmedi ($p>0,05$) (Tablo-2).

Karaciğer demir biyopsi skorları yönünden olgular Skor 1-2 ve Skor 3-4 olarak ikiye ayrılarak karşılaştırmalar yapılmıştır. Buna göre karaciğer demir biyopsi skoru 1-2 olan grup ile 3-4 olan grup arasında sırasıyla; yaş, cinsiyet, ferritin ve kalp T2*MRG düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$). Buna

karşın karaciğer demir biyopsi skoru 1-2 olan gruba göre 3-4 olan grubun karaciğer T2*MRG düzeyi istatistiksel olarak daha düşüktü ($p=0,004$) (Şekil-1). Öte yandan karaciğer demir biyopsi skoru 1-2 olan gruba göre 3-4 olan grupta orta ileri derecede karaciğer T2*MRG bulgusu olanların oranı daha yüksek olmasına rağmen söz konusu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,091$) (Tablo-3).

Karaciğer biyopsi demir skoruna göre olguları ayırt etmede ferritin ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,096$). Buna karşın eğri altında kalan alanın %95 güven aralığı 0.50 değerini içermediği için Jouden indeks kullanılarak ferritine ilişkin optimal kesim noktası arayışına girildiğinde en iyi kesim noktasının 1481,5 olduğu görüldü. Bu noktada ferritin duyarlılığı %100, seçiciliği %55,6 olup pozitif ve negatif tahmini değerler sırasıyla; %55,6 ve %100 idi. Tanısal doğruluk oranı ise %71,2 olarak saptandı (Tablo-4). Ancak, söz konusu kesim noktasının karaciğer biyopsi demir skoru 1-2 olan grup ile 3-4 olan grubu ayırt etmede yeterli olmadığı görülmüştür ($p=0,086$).

Tablo-1. Olguların demografik ve klinik özellikleri.

	n=14
Yaş (yıl)	11,1±6,2
Yaş aralığı (yıl)	5-30
Cinsiyet	
Erkek	5 (%35,7)
Kadın	9 (%64,3)
Ferritin	2488,43±1520,18
Ferritin düzeyi	
0-1000	3 (%21,4)
1001-2000	3 (%21,4)
2001-3000	2 (%14,3)
3001-4000	2 (%14,3)
>4000	4 (%28,6)
Karaciğer T2*MRG (msn)	5,05±2,56
Karaciğer T2*MRG sınıflama	
Hafif	8 (%57,1)
Orta	5 (%35,7)
İleri	1 (%7,1)
Kalp T2*MRG (msn)	37,27±16,38
İleri derece Kalp T2*MRG	1 (%7,1)
Karaciğer biyopsisi demir derecesi	
1	2 (%14,3)
2	7 (%50,0)
3	3 (%21,4)
4	2 (%14,3)
Karaciğer biyopsisi fibrozis derecesi	
0	3 (%21,4)
1	5 (%35,7)
2	3 (%21,4)
3	2 (%14,3)
4	1 (%7,1)

Tablo-2. Yaş, ferritin ve MRG ölçümleri ile karaciğer biyopsisi demir ve fibrozis dereceleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri.

Yaş		
Korelasyon katsayısı	-0,117	-0,162
p-değeri †	0,955	0,580
Ferritin		
Korelasyon katsayısı	0,544	0,209
p-değeri †	0,044	0,473
Kc T2*MRG		
Korelasyon katsayısı	-0,724	-0,034
p-değeri †	0,003	0,908
Kalp T2*MRG		
Korelasyon katsayısı	0,102	0,091
p-değeri †	0,740	0,767

† Spearman'ın sıra sayıları korelasyon testi.

Tablo-3. Karaciğer biyopsisi demir skoruna göre olguların demografik ve klinik özellikleri.

	Skor 1-2 (n=9)	Skor 3-4 (n=5)	p-değeri
Yaş (yıl)	12 (5-30)	10 (7-12)	0,699†
Cinsiyet			0,266‡
Erkek	2 (%22,2)	3 (%60,0)	
Kadın	7 (%77,8)	2 (%40,0)	
Ferritin	2015,44±1511,51	3339,80±1237,66	0,122¶
Kc T2*MRG (msn)	6,38±2,05	2,66±1,34	0,004¶
Kc T2*MRG sınıflama			0,091‡
Hafif	7 (%77,8)	1 (%20,0)	
Orta-ileri	2 (%22,2)	4 (%80,0)	
Kalp T2*MRG (msn)	34,37±8,40	41,90±25,26	0,550¶

† Mann Whitney U testi, ‡ Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi, ¶ Student's t testi.

Tablo-4. Karaciğer biyopsisi demir skoruna göre olguları ayırt etmede ferritin ve MRG ölçümlerine ait ROC analizi sonuçları ve tanısal performans göstergeleri.

Eğri altında kalan alan	0,778	0,967	0,650
%95 Güven Aralığı	0,527-1,000	0,880-1,000	0,260-1,000
p-değeri	0,096	0,005	0,380
En iyi kesim noktası	-	<3,05	-
Duyarlılık	-	%80,0	-
Seçicilik	-	%100,0	-
Pozitif tahmini değer	-	%100,0	-
Negatif tahmini değer	-	%90,0	-
Doğruluk	-	%92,9	-

Karaciğer biyopsi demir skoruna göre olguları ayırt etmede karaciğer T2*MRG ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlı bulundu (AUC=0,967; 95% CI: 0,880-1,000 ve p=0,005). Karaciğer demir skoru 1-2 olan grup ile 3-4 olan grubu ayırt etmede karaciğer T2*MRG ölçümlerine ait en iyi kesim noktası 3,05 olarak tespit edildi. Karaciğer T2*MRG'nin bu noktadaki duyarlılığı %80, seçiciliği %100 olup pozitif ve negatif tahmini değerler sırasıyla; %100 ve %90 idi. Tanısal doğruluk oranı ise %92,9 olarak saptandı (Tablo-4).

Karaciğer biyopsi demir skoruna göre olguları ayırt etmede kalp T2*MRG ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,380).

TARTIŞMA

Talasemi majorlu olgularda prognoz, yeni şelatör ajanların kullanımı ve artan kan güvenliği önlemleri ile birlikte oldukça iyi seyretmektedir. Klinik olarak uygun olgularda hematopoetik kök hücre transplantasyonu hastalıkta kür elde etme olasılığını ortaya çıkarmıştır. Olgularda klinik semptomlar ortaya çıkmadan önce noninvaziv yöntemler ile organ demir yükünün öngörülüp tedavi şemasının organ demir yüküne göre belirlenmesi talasemi majorlu olguların sağ kalımını dramatik olarak artırmıştır (12). 2003 yılından itibaren karaciğer ve kalp MRG talasemi major hastalarının yıllık takip planlarına alındıktan sonra kardiyak ölümlerde keskin bir şekilde düşüş gözlenmiştir (13).

Talasemi majör olgularında hemoglobin değerinin 9 gr/dL'nin altına düşmeyecek sıklıkta transfüzyon yapılması gerekmektedir (14). Ancak bu sıklıkta yapılan kan transfüzyonları kalp ve karaciğer başta olmak üzere organlarda demir birikimlerine neden olabilmektedir. Bu nedenle düzenli ve etkin bir şelasyon tedavisi yanı sıra organların demir birikimi açısından takibi önemlidir. Organlarda demir aşırı birikimi gerçekleştikten sonra depolanan demirin uzaklaştırılması yavaş ve yetersiz olmaktadır. Metabolizma içerisinde aşırı demir yükü, hücrelerin lipid membranlarına, organellerine ve DNA'ya zarar veren, hatta hücre ölümüne ve fibroze neden olan zararlı serbest radikallerin üretilmesinde oldukça reaktif rol almaktadır (15). Bu nedenle talasemi majör olgularında toplam vücut demir durumunun etkin bir şekilde izlenmesi esastır. Vücut demir yükünü takip için

kullanılan parametrelerden bir tanesi serum ferritindir. Hastalarda serum ferritini düzenli aralıklarla takip etmek vücut demir yükünün eğilimini gösterecektir. Son dönemlerde, T2*MRG'nin kalp ve karaciğer demir yükünü noninvaziv ve serum ferritininin daha hassas bir şekilde gösterdiği araştırmalarda ortaya konmuştur (16, 17). Vücut demir yükünü en doğru gösteren parametre ise karaciğer demir yüküdür.

Çalışmamızda serum ferritin düzeyi arttıkça karaciğer demir biyopsi skorunun da istatistiksel olarak anlamlı artışı (r=0,544 ve p=0,044) ve karaciğer T2*MRG düzeyinin milisaniye olarak uzadıkça karaciğer demir biyopsi skorunun istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gösterdiğini saptadık (r=-0,724 ve p=0,003). Ancak karaciğer biyopsisinde demir yükünü öngörmeye serum ferritin düzeyinin yeterli olmadığını, T2*MRG yönteminin ise istatistiksel olarak daha spesifik ve sensitif olduğunu gösterdik (p=0,086, p<0,005, sırasıyla). Perifanis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da serum ferritin düzeyi ve karaciğer T2 MRG sonuçlarının korele olduklarını bulmuşlardır (p=0.0001) (18). Ayrıca yaşları 8-40 arasında değişen 20 Kıbrıs kökenli transfüzyon bağımlı talasemi olgusunda yapılan çalışmada serum ferritin düzeyi ile karaciğer T2*MRG arasında bir korelasyon saptanmıştır (r - 0.63, p<0,005) (19). Çalışmamızda ise ferritin düzeyinin karaciğer biyopsisi demir düzeyini göstermede güvenilir olmadığını göstermiş olduk. Bilindiği üzere ferritin akut faz reaktanı olması nedeniyle farklı patolojiler sonucunda da serumda yükselebilmekte ve demir yükünü öngörmeye yanıltıcı sonuçlara neden olabilmektedir. Ancak serum ferritini birçok hastanede kolay ulaşılabilir olması nedeniyle transfüzyon bağımlı talasemi hastalarının takibinde halen önemli bir yer tutmaktadır. Özellikle olguların takipleri sırasında serum ferritin düzeyi 1500 mg/L olan olgularda karaciğer demir yükü açısından en az bir kere T2*MRG yapılması önerilmektedir (20). Bu nedenle transfüzyon bağımlı talasemi olgularında ayda bir kez serum ferritini takibi ve yılda bir kez de T2*MRG ile kalp ve karaciğer demir yükünün takibi önerilmektedir.

Son yıllarda karaciğer demir yükünü öngörmek için karaciğer biyopsisi son derece nadir durumlarda yapılmaktadır. Karaciğer biyopsisi gibi invaziv bir işlem yerine, serum ferritin düzeyi gibi daha az invaziv ve MRG gibi noninvaziv

yöntemler kalp, karaciğer, pankreas, hipofiz bezi ve diğer organlardaki demir birikimini öngörmek için kullanılmaya başlanmıştır. Bu yüzden karaciğer biyopsisi yapılmış olgulara ulaşmak güçleşmiştir. Çalışmamızın da en önemli kısıtlayıcısı az hasta sayısına sahip olmasıdır. Ayrıca hasta sayımızın az olması hasta grubumuzu erişkin ve çocuk olarak iki ayrı kategoride değerlendirmemizi de engellemiştir.

Sonuç olarak; serum ferritin düzeyi her ne kadar birçok hastanede kolaylıkla uygulanabilir bir yöntem olsa da, çalışmamızda karaciğer demir yükünü öngörmeye yeterli olmadığı saptanmıştır. MRG görüntülemenin ise karaciğer biyopsisi yerine kullanılabilir güvenilir bir yöntem olduğu çalışmamızda da görülmüştür.

Çıkar çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını bildirirler.




Kaynaklar

1. Telfer P, Coen PG, Christou S, Hadjigavriel M, Kolnakou A, Pangalou E, Pavlides N, Psiloinis M, Simamonian K, Skordos G, Sitarou M, Angastiniotis M. Survival of medically treated thalassemia patients in Cyprus. Trends and risk factors over the period 1980-2004. *Haematologica*. 2006; 91: 1187-92.
2. Modell B, Khan M, Darlison M, Westwood MA, Ingram D, Pennell DJ. Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2* cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008;10:42.
3. Voskaridou E, Ladis V, Kattamis A, et al. A national registry of haemoglobinopathies in Greece: deduced demographics, trends in mortality and affected births. *Ann Hematol* 2012; 91: 1451–8.
4. Aydinok Y, Porter JB, Piga A, Elalfy M, El-Beshlawy A, Kilingç Y, Viprakasit V, Yesilipek A, Habr D, Quebe-Fehling E, Pennell DJ. Prevalence and distribution of iron overload in patients with transfusion-dependent anemias differs across geographic regions: results from the CORDELIA study. *Eur J Haematol*. 2015 Sep; 95 (3): 244-53.
5. Mazza P, Giua R, De Marco S, Bonetti MG, Amurri B, Masi C, Lazzari G, Rizzo C, Cervellera M, Peluso A, et al. Iron overload in thalassemia: comparative analysis of magnetic resonance imaging, serum ferritin and iron content of the liver. *Haematologica*. 1995 Sep-Oct; 80 (5): 398-404. PMID: 8566878.
6. Angelucci E, Barosi G, Camaschella C, Cappellini MD, Cazzola M, Galanello R, Marchetti M, Piga A, Tura S. Italian Society of Hematology practice guidelines for the management of iron overload in thalassemia major and related disorders. *Haematologica*. 2008; 93: 741- 52.
7. Paschos P, Vlachaki E, Pasvanti C, Sinakos E, Kalpaka A, Klonizakis P, Perifanis V.. Safety and efficacy of combination therapy with pegylated interferon alpha-2a and ribavirin in treating patients with chronic hepatitis C and beta-thalassaemia major: a Greek single-center experience. *Acta Haematol*. 2011; 126: 231-3.
8. Strocchio L, Locatelli F. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018 Apr; 32 (2): 317-28.
9. Lucarelli G, Galimberti M, Giardini C, et al. Bone marrow transplantation in thal- assemia. The experience of Pesaro. *Ann New York Acad Sci* 1998;850:270–5.
10. Turlin B, Deugnier Y. Evaluation and interpretation of iron in the liver. *Semin Diagn Pathol*. 1998 Nov; 15 (4): 237-45. PMID: 9845425.
11. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, Denk H, Desmet V, Korb G, MacSween RN, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*. 1995 Jun; 22 (6): 696-9.
12. Dessì C, Leoni G, Moi P, Danjou F, Follesa I, Foschini ML, Morittu M, Zappu A, Defraia E, Bina P, Cunico A, Civolani A, Podda RA, Origa R. Thalassemia major between liver and heart: Where we are now. *Blood Cells Mol Dis*. 2015 Jun; 55 (1): 82-8.
13. Pennell DJ, Udelson JE, Arai AE, Bozkurt B, Cohen AR, Galanello R, Hoffman TM, Kiernan MS, Lerakis S, Piga A, Porter JB, Walker JM, Wood J; American Heart Association Committee on Heart Failure and Transplantation of the Council on Clinical Cardiology and Council on Cardiovascular Radiology and Imaging. Cardiovascular function and treatment in β -thalassemia major: a consensus statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013; 128: 281-308.
14. Capellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V. Guidelines for the management of transfusion dependent Thalassaemia, Published by Thalasasemia International Federation, 2014.

15. Brittenham GM. The red cell cycle. In: Brock JH, Halliday JW, Pippard MJ, Powell LW, editors. *Iron Metabolism in Health and Disease*. London: Saunders; 1994.
16. Kolnagou A, Natsiopoulos K, Kleanthous M, Ioannou A, Kontoghiorghes GJ. Liver iron and serum ferritin levels are misleading for estimating cardiac, pancreas, splenic and total body iron load in thalassemia patients: factors influencing the heterogenic distribution of excess storage iron in organs as identified by MRI T2*. *Toxicol Mech Methods*. 2013; 23: 48–56.
17. Eghbali A, Taherhamadi H, Shahbazi M, Bagheri B, Ebrahimi L. Association between serum ferritin level, cardiac and hepatic T2-star MRI in patients with major b-thalassemia. *Iran J Pediatr Hematol Oncol*. 2014; 4: 17–21.
18. Perifanis V, Christoforides A, Vlachaki E, Tsatra I, Spanos G, Athanassiou-Metaxa M. Comparison of effects of different long-term iron-chelation regimens on myocardial and hepatic iron concentrations assessed with T2* magnetic resonance imaging in patients with b-thalassemia major. *Int J Hematol*. 2007; 86: 385–9.
19. Kolnagou A, Natsiopoulos K, Kleanthous M, Ioannou A, Kontoghiorghes GJ. Liver iron and serum ferritin levels are misleading for estimating cardiac, pancreas, splenic and total body iron load in thalassemia patients: factors influencing the heterogenic distribution of excess storage iron in organs as identified by MRI T2*. *Toxicol Mech Methods*. 2013; 23: 48–56.
20. Chuansumrit A, Laothamathat J, Sirachainan N, Sungkarat W, Wongwerawattanakoon P, Kumkrua P. Correlation between liver iron concentration determined by magnetic resonance imaging and serum ferritin in adolescents with thalassaemia disease. *Paediatr Int Child Health*. 2016 Aug; 36 (3): 203-8.

ARFI elastography for differentiating malignant and benign thyroid nodules

Malign ve benign tiroid nodüllerinin ayırımında ARFI elastografi

Gülen Demirpolat¹  Lale Tuna²  Gülgün Kavukcu³ 

Yeşim Ertan⁴  Serpil Paksoy⁵  Celalettin Çevik⁶ 

¹ Department of Radiology Balıkesir University Faculty of Medicine Cagıs Yerleskesi, Balıkesir, Türkiye

² Kırklareli Training and Research Hospital, Department of Radiology, Kırklareli, Türkiye

³ Department of Radiology, Ege University Faculty of Medicine, İzmir, Türkiye

⁴ Department of Pathology, Ege University Faculty of Medicine, İzmir, Türkiye

⁵ Department of Pathology, Balıkesir University Faculty of Medicine Balıkesir University School of Medicine, Cagıs Yerleskesi, Balıkesir, Türkiye

⁶ Department of Public Health Nursing Balıkesir University Faculty of Health Science Cagıs Yerleskesi, Balıkesir, Türkiye

ABSTRACT

Aim: To examine the diagnostic performance of virtual touch tissue quantification (VTQ) mode of Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) elastography imaging in differentiating benign and malignant thyroid nodules.

Materials and Methods: Two hundred four solid and mostly solid nodules >5mm were prospectively evaluated with ultrasonography, VTQ mode of ARFI elastography, fine needle aspiration biopsy, and when indicated with tissue pathology. Three shear-wave velocities (SWV) measurements were done in 196 nodules. The SWV ratio for each nodule was calculated as the mean value of the SWV of the nodule divided by the mean value of the adjacent parenchyma. The diagnostic performance of SWV value and SWV-ratio were assessed by a receiver-operating characteristic (ROC) curve analysis.

Results: The mean SWV value in the normal parenchyma, in benign and malignant thyroid nodules, were 2.13±0.44 m/s, 2.06±0.80 m/s, and 2.06±0.88 m/s respectively. The SWV-ratios were 0.97±0.37 for benign thyroid nodules and 1.02±0.40 for malignant thyroid nodules. There was no significant difference between benign and malignant nodules in terms of mean SWV values (t=0.008) (P=0.994) or SWV-ratios (t =0.596; P=0.527). No cut-off point was found to predict malignancy. In subgroup analysis, AUCs for the SWV and SWV-ratio were significantly different-between nodules <10 mm and those ≥10 mm, but not with any other two groups (all P>0.05) (Table-2). The cutoff points for the differential diagnosis were 2.59 m/s for SWV and 1.0 for SWV- ratio respectively for nodules <10 mm.

Conclusion: VTQ mode of ARFI imaging does not have a good diagnostic performance for detecting malignancy and cannot contribute to reducing unnecessary thyroid biopsies.

Keywords: Thyroid, ultrasonography, elastography.

ÖZ

Amaç: Malign ve benign tiroid nodüllerini ayırd etmede “Acoustic Radiation Force Impulse” (ARFI) elastografinin “virtual touch tissue elastografi” (VTE) modunun tanısal performansını değerlendirmek

Gereç ve Yöntem: Çapı > 5 mm olan iki yüz dört adet solid ve ağırlıklı solid nodül prospektif olarak ultrasonografi, ARFI elastografinin VTQ modu, ince iğne aspirasyon biyopsisi ve endike olduğunda doku patolojisi ile değerlendirildi.

Corresponding author: Gülen Demirpolat
Department of Radiology Balıkesir University Faculty of
Medicine Cagıs Yerleskesi, Balıkesir, Türkiye
E-mail: gulendemirpolat@hotmail.com
Application date: 18.01.2022 Accepted: 22.02.2022

Yüz doksan altı nodülde üç makaslama dalgası hızı (shear wave velocity-SWV) ölçümü yapıldı. Her bir nodül için SWV oranı, nodülün SWV'sinin ortalama değerinin komşu parankimin ortalama değerine bölünmesiyle hesaplandı. SWV değeri ve SWV oranının tanısal performansı, ROC analizi ile değerlendirildi.

Bulgular: Benign ve malign tiroid nodüllerinde normal parankimdeki ortalama SWV değeri sırasıyla $2,13\pm0,44$ m/s, $2,06\pm0,80$ m/s ve $2,06\pm0,88$ m/s idi. SWV oranları benign tiroid nodülleri için $0,97\pm0,37$ ve malign tiroid nodülleri için $1,02\pm0,40$ idi. Ortalama SWV değerleri ($t=0,008$) ($P=0,994$) veya SWV oranları ($t=0,596$; $P=0,527$) açısından benign ve malign nodüller arasında anlamlı fark yoktu. Maligniteyi öngörmek için herhangi bir cut-off noktası bulunmadı. Alt grup analizinde, SWV ve SWV oranı için AUC'ler, <10 mm ve ≥ 10 mm nodüller arasında önemli ölçüde farklıydı. Bunun dışında herhangi iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (tümü $P>0,05$). SWV ve SWV oranı için en iyi cut-off noktaları, <10 mm nodüller için sırasıyla SWV için 2.59 m/s ve SWV oranı için 1.0 idi.

Sonuç: ARFI görüntülemenin VTQ modu, maligniteyi saptamak için iyi bir tanısal performansa sahip değildir ve gereksiz tiroid biyopsilerinin azaltılmasına katkıda bulunamaz.

Anahtar Sözcükler: Tiroid, ultrasonografi, elastografi.

INTRODUCTION

Although thyroid nodules are frequent and detected in 19–67% of the population on high-resolution ultrasound (US), only 5-15% are malignant. Routine use of neck ultrasonography has resulted in an increased number of fine-needle aspiration biopsies (FNAB) and thyroidectomies. It is, therefore crucial to distinguish suspicious nodules from benign nodules to avoid unnecessary surgery (1-3). Even though several suspicious ultrasound features predicting thyroid nodule malignancy were described, the overall diagnostic performance of US is low. Its sensitivity and specificity range between 38.8 to 91.7% and 53 to 96.6% respectively (1). FNAB is the standard and most accurate tool to differentiate malignant nodules (4). However inadequate results can be observed in 10-20% of specimens in US-guided FNABs (5, 6). Moreover false negative and false positive rates are up to 5% and 5.7% respectively. New methods are required for differentiating benign and malignant nodules.

Ultrasound elastography (USE) imaging evaluates tissue stiffness and is used to assess malignancy since hard consistency on palpation is a classical feature of malignant thyroid nodules. In conventional or real-time elastography (RTE), tissue stiffness can be measured qualitatively or semi-quantitatively. It depends on the measurement of the tissue distortion by an external pressure that is produced by manual compression. Operator dependency, poor reproducibility, and qualitative results are the limitations of conventional elastography (7-8).

Virtual touch imaging (VTI) and virtual touch tissue quantification (VTQ) are two modes of acoustic radiation force-based elasticity imaging, where high-intensity short-duration acoustic pulses are utilized for mechanical excitation of the tissue. The VTI mode displays the localized tissue displacement as a gray-scale image. Localized tissue displacement generates shear waves which are perpendicular to the acoustic radiation waves. With the VTQ mode, the time to peak displacement (shear wave velocity-SWV) within a sampling box positioned on a two-dimensional B mode image (the region of interest; "ROI") is measured and is expressed in m/s. Shear wave propagation speed is faster in stiffer tissues (4, 6, 9-11). Firmness on palpation is considered a feature of malignant thyroid nodules. It has been hypothesized that the VTQ mode of ARFI imaging may help predict which thyroid nodules are cancerous and thereby reduce the number of unnecessary biopsies and surgery (4-7, 12 -14).

We aimed to examine the diagnostic performance of VTQ mode of ARFI imaging in the evaluation of thyroid nodules and to determine a cutoff value for differentiating malignant nodules.

MATERIALS and METHODS

This prospective study was designed and conducted in accordance with the ethical guidelines of the Helsinki Declaration and approved by the institutional review board (Decision number of the ethics committee: 13-1.1/6). All patients were informed of the details and gave written informed consent. The study was performed in two referral centers: Balıkesir University, Department of Radiology in Balıkesir

(center 1) and Ege University Department of Radiology in Izmir (center 2). The study period was from March 2013 to April 2016.

Conventional US examination of the thyroid gland was performed in all patients by one of two radiologists with 5 and 25 years of experience in thyroid ultrasonography. Patients with at least one solid or partially cystic (less than 50% cystic component) thyroid nodule >5 mm in diameter referred for US-guided FNAB were enrolled in the study. Patients with predominantly cystic nodules, nodules with eggshell calcifications and previous interventions such as ablation or biopsy performed during the last 6 months, were excluded.

For the patients with multiple nodules, the most suspicious nodule or nodules (up to two) for malignancy on conventional US examination or the one with the largest diameter was selected for analysis.

The standard of a reference method for the final diagnosis of a benign or malignant thyroid nodule was histology results or benign cytology with at least 6 months follow-up US. FNAB was done after thyroid USE on the same day. Indications for referral to surgery were compressive symptoms, nondiagnostic or indeterminate results in 2 FNABs, malignancy or suspicious malignancy on FNAB, or the preferences of the patients. Cytological and/or postsurgical histopathological results were obtained within the study period.

The one-to-one matching of histopathological diagnoses with the corresponding nodules on US examinations was performed according to distinctive features such as laterality and dimension.

Nodules were established as benign when the nodule cytology was benign and did not show more than 20% increase in size during follow-up for at least 6 months or histological analysis of the surgical specimen was benign. Patients with suspicious or malign cytology were included if thyroidectomy was performed and the diagnosis of malignancy was confirmed with histological evaluation of the specimen. Patients with nondiagnostic biopsy results were referred to re-aspersion after a 3-months waiting period and were included in the study if a final diagnosis could be achieved during the study period. Nine patients with indeterminate or non-diagnostic cytology result by FNAB without repeated FNAB, and 9 patients with suspicious or malignant cytology by FNAB without histopathologic

confirmation and 14 patients with benign cytology by FNAB but without follow up, 6 patients without FNAB results, 1 patients with repeated biopsy but nondiagnostic results, 2 patient with repeated biopsy but unavailable biopsy results, 3 patients with less than 3 SWV measurements and 3 patients who had history of thyroid surgery were excluded.

Conventional Ultrasound

US was performed with Acuson S2000 equipment (Siemens AG, Erlangen, Germany) and a 4-9 MHz multifrequency linear probe was used in all examinations. The thyroid nodules were evaluated for number, location, size, absence of halo, echogenicity, margin smooth or poorly marginated; calcifications (absent, macro calcification or micro calcifications), shape (taller than wide or not), and the presence of any cystic component was investigated. The largest diameter of the nodule was accepted as the nodule size. To investigate whether the nodule size has any effect on the diagnostic performance of VTQ, the nodules were divided into three subgroups according to their sizes as Group 1: Nodules <10 mm; Group 2: Nodules sized 10–15 mm; Group 3: Nodules \geq 15 mm. Echogenicity was defined as hyper-, iso- or hypoechoic, compared with normal parenchyma or marked hypoechoic when the nodule was as hypoechoic as the nearby strap muscles. In heterogeneous nodules, the nodule was classified according to the lower echogenicity.

Nodules with a well-defined smooth margin were accepted as benign. Nodules with micro lobulated or spiculated borders were accepted as poorly marginated and malignant. Micro calcifications were defined as punctate hyperechoic foci < 1 mm without acoustic shadowing and ring-down artifact. In nodules with micro and macro calcifications, micro calcifications were accepted for the final decision.

ARFI Imaging:

After evaluating the nodules with the conventional US, ARFI-imaging (Virtual-Touch™-Tissue-Quantification, Siemens-ACUSON-S2000) was obtained by the same operator using the same probe. USE evaluation was performed in the longitudinal plane (to exclude the carotid arteries) with the transducer perpendicular to the neck with minimal scanning pressure. SWVs within a Region-of-Interest (ROI) cursor with a fixed dimension of 6×5 mm positioned on conventional ultrasound images were measured. The patients were asked not to breathe and swallow for a few seconds. Measurement after

deep inspiration was avoided. Three successful measurements in the solid portions of the target nodule were obtained. The mean SWV of each nodule was noted. Cystic areas and macro calcifications were not included in the ROI. After the nodule examination, three consecutive measurements in healthy thyroid tissue surrounding the target nodule were performed. When the target nodule was surrounded by multiple nodules and the other lobe at the same depth had a knobby appearance, the ROI was placed at any normal tissue. The SWV ratio for each nodule was calculated as the mean value of the SWV of nodule divided by the mean value of the adjacent parenchyma. The nodules with a VTQ value exceeding the threshold of the software (displayed as X.XX m/s) were excluded from the study.

Reference Standard:

All thyroid FNABs were performed under US guidance by a radiologist using a 21-G or 25-G needle attached to a 10-mL syringe. Smears were air-dried for Giemsa staining in center 1, and fixed in 90% ethanol for Papanicolaou or hematoxylin-eosin stains in center 2. All cytological and histopathological examinations were made by an experienced cytologist and a pathologist. Four cytological diagnostic categories were used: malignant, suspicious of malignancy, benign or insufficient material. Histological diagnoses were based on World Health Organization criteria valid in the study period.

Statistical analysis:

The statistical analysis was performed with SPSS v. 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) for Windows. Continuous variables from the study groups were reported as mean \pm standard deviation. A descriptive analysis of all variables was performed by determining the frequency distribution. The characteristic parameters of the quantitative variables (mean, standard deviation, and range) were calculated and differences were considered statistically significant if $P < .05$. The mean nodule diameter, SWV, and SWV-ratio of benign and malignant nodules were compared with independent sample t-test. Chi-square test was used in the evaluation of categorical data. The diagnostic performance of SWV and SWV-ratio, in differentiating benign from malignant nodules were evaluated by receiver-operating characteristic curve (ROC) analysis. Separate ROC analyses were performed and areas under the receiver-operating characteristic curves (AUC) were calculated with subgroups of nodules with different sizes.

RESULTS

One-hundred-seventy-six patients (34 men and 142 women) with 204 nodules were included in the study. The final diagnosis was benign in 173 nodules either by histology or FNAB and sonographic follow-up. Among the malignant nodules, there were 27 papillary carcinomas (7 of them were follicular variants of papillary carcinoma), 2 medullary carcinomas, and 2 follicular carcinomas. The patient's age ranged from 16 to 84 years (mean \pm SD= 51.2 \pm 12.5 yrs.). No significant difference was found between the ages of patients with benign (51.9 \pm 12.6 yrs.) or malignant nodules (48 \pm 11.8 yrs.).

Thirty (14.7 %) patients had a single nodule and 174 (85.3%) patients had multiple nodules. Ninety-nine of the 204 nodules were located in the right lobe; 90 nodules in the left lobe and 15 nodules in the isthmus of the thyroid gland.

The mean nodule size (mean \pm SD (range)) was 21.11 \pm 9.28 mm. It was similar in benign (21.39 \pm 8.85 -range 5.5-56.5 mm) and malignant (19.55 \pm 11.45 mm -range 6-52 mm) nodules.

Basic characteristics of the 204 nodules on grayscale ultrasonography and mean SWV and SWV-ratios of benign and malignant nodules are given in Table-1. The risk of malignancy was not associated with the number of nodules, nodule position, or shape (taller-than-wide) ($P > .05$). Absence of cystic component, presence of micro calcifications, absence of halo, poorly-defined margin, hypo echogenicity and marked hypo echogenicity showed significant association with malignancy ($P < .001$). Among the different features of the US, pure solid echo structure was the most sensitive (87.1%) and had the highest negative predictive value (NPV) (94, 87%). However, having an irregular margin was the most specific (91.33%) feature with the highest positive predictive value (PPV) (51, 61%).

Virtual Touch Tissue Quantification Analysis

The SWV value was shown as X.XX m/s in 8 nodules. They were counted as unsuccessful measurements and were not included in the statistical analysis. Three appropriate measurements were done in the remaining 196 nodules. In 9 patients (12 nodules) with multinodular goiter, nodules occupied the entire gland and a measurement from the normal parenchyma was not possible.

The mean SWV value in the normal parenchyma, in benign and malignant thyroid nodules, were 2.13 \pm 0.44 m/s, 2.06 \pm 0.80 m/s and 2.06 \pm 0.88 m/s respectively, and the difference between benign

and malign nodules was not significant ($t=0.008$) ($P=0.994$) (Figures. 1-4).

The nodule to adjacent parenchyma SWV-ratio were 0.97 ± 0.37 for benign thyroid nodules and 1.02 ± 0.40 for malignant thyroid nodules respectively and the difference was not statistically significant ($t = 0.596$; $P=0.527$).

With ROC curve analyses the area under the curve (AUC) was 0.532 (95 % CI: 0.415-0.648, $p<0.001$) for SWV-ratio and 0.482 (95 % CI: 0.366-0.599, $p<0.001$) for mean SWV values. In both of the analysis, AUC values were close to

0.5 and no cut-off point was found to predict malignancy.

In subgroup analysis, AUCs for the SWV and SWV ratio were significantly different—between nodules <10 mm and those ≥ 10 mm, but not with any other two groups (all $P>0.05$) (Table-2). The cutoff points for the differential diagnosis were 2.59m/s for SWV and 1.0 for SWV ratio for nodules <10 mm. The sensitivity, specificity, accuracy, PPV, and NPV for SWV were 71%, 90%, 0.600%, 83.3%, 81.8% respectively, and were 86%, 80%, 0.628%, 66.7%, and 87.5%, respectively, for SWV-ratio for nodules <10 mm.

Table-1. Basic characteristics of the sonographic and elastography features of the 204 thyroid nodules.

	Frequency, N, %	Benign Nodules (n=173), %	Malignant Nodules (n=31), %	P* value
Position				0.412
Right	99 (48.5)	81 (81.8)	18 (18.2)	
Left	90 (44.1)	78 (86.7)	12 (13.3)	
Isthmus	15 (7.4)	14 (93.3)	1 (6.7)	
Nodule size				0.133
Mean \pm SD		21.39 \pm 11.45	19.55 \pm 8.85	
Max		56.5	52	
Min.		5.5	6	
Number of the nodules				0.058
Single	30 (17.7)	22 (12.7)	8 (25.8)	
Multiple	174 (85.3)	151 (87.3)	23 (74.2)	
Echostructure				0.002*
Solid	126 (61.8)	99 (57.2)	27 (87.1)	
Mixed solid and cystic	78 (38.2)	74 (42.8)	4 (12.9)	
Echogenicity				0.001*
Isoechoic, hyperechoic	122 (59.8)	115 (66.5)	7 (22.6)	
Hypoechoic	49 (24)	38 (22.0)	11 (35.5)	
Marked hypoechoic	33 (16.2)	20 (11.6)	13 (41.9)	
Anteroposterior/Transvers diameter				0.122
Anteroposterior<Transvers diameter	181 (88.7)	156 (90.2)	25 (80.6)	
Anteroposterior \geq Transvers diameter	23 (11.3)	17 (9.8)	6 (19.3)	
Calcifications				0.001*
None	139 (68.1)	126 (73.4)	12 (38.7)	
Micro calcifications	39 (18.6)	25 (14.4)	14 (45.2)	
Isolated macro calcifications	27 (13.2)	22 (12.7)	5 (16.1)	

*p-value indicates comparison between benign and malignant nodules.

†Data in parenthesis indicate percentages.

Table-2. Subgroup analysis for the diagnostic performance of SWV and SWV ratio in differentiating benign from malignant thyroid nodules.

	AUC (%95 CI)	
Nodules	SWV	SWV-ratio
<10 mm	0.800* (95% CI : 0.575, 1.000)	0.814** (95% CI : 0.603, 1.000)
10-15mm	0.545 (95% CI :0.315, 776)	0.550 (95% CI :0.308, 792)
≥ 15 mm	0.345 (95% CI :0.213, 477)	0.418 (95% CI :0.273, 563)

*Compared with AUC of SWV in nodules ≥ 10 mm, $p<0.05$

**Compared with AUC of SWV-ratio in nodules ≥ 10 mm, $p<0.05$

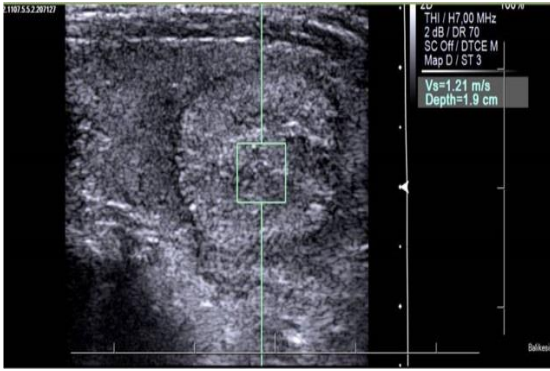


Figure-1. VTQ image from an entirely solid benign nodule. The nodule is isoechoic with smooth margins and a halo. The SWV is 1.21m/s; mean SWV was 1.43 m/s.

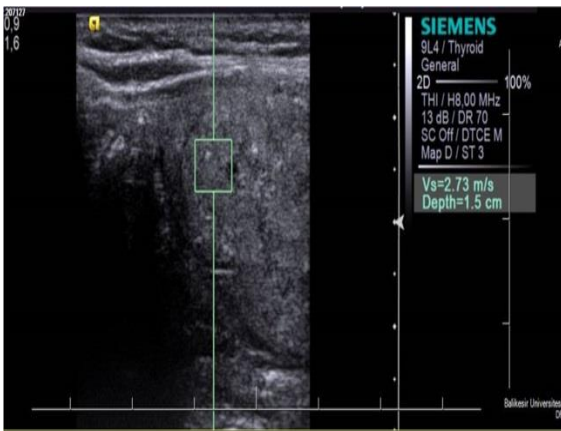


Figure-2. VTQ image of a 65-year-old woman with a benign nodule. The nodule is isoechoic with smooth margins and a halo. The SWV is 2.73 m/s; mean SWV was 2.75m/s.

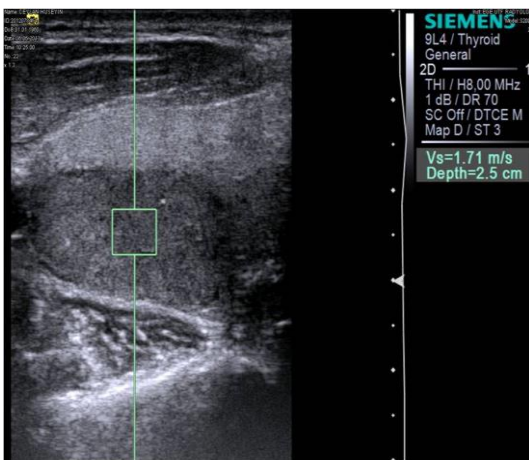


Figure-3. VTQ image in a 53-year-old man. The ROI is placed within a hypoechoic thyroid nodule in the right thyroid lobe measuring a velocity of 1.71 m/s; the mean SWV was 1.69 m/s. Histology revealed follicular carcinoma.

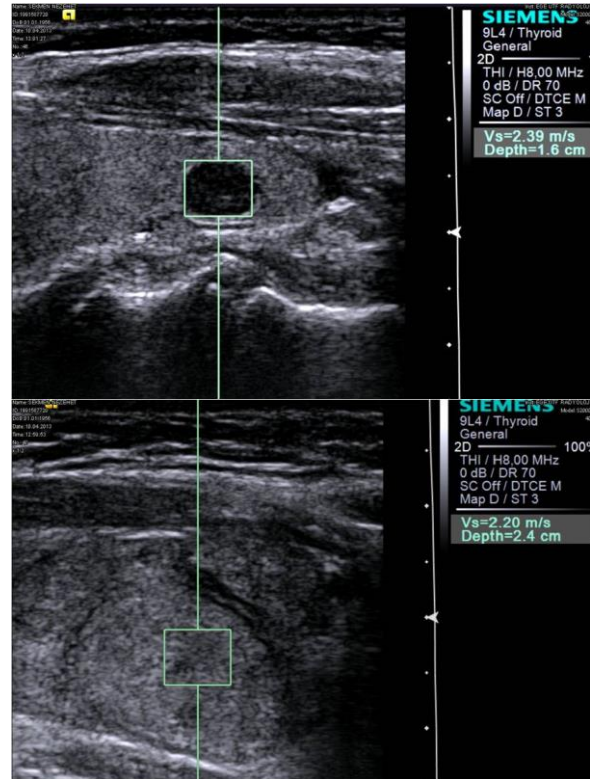


Figure-4. Virtual touch quantification images of a 57-year-old woman with papillary carcinoma in both thyroid lobes. The SWV value was 2.39m/s when the region of interest was placed within the marked hypoechoic nodule in the right lobe (a), and 2.20 m/s when the region of interest was placed within the isoechoic nodule in the left lobe (b).

DISCUSSION

In this study absence of cystic component and halo, the presence of micro calcifications, hypo-marked hypo echogenicity and poorly defined margins were associated with malignancy with varying sensitivities, specificities, NPVs, and PPVs, but none of them had both high sensitivity and high PPV. Among the assessed categories a pure solid composition (87.1%), absence of a halo (74.19%), and hypo-marked hypo echogenicity (77.42%) had the highest sensitivity with a fairly low PPV. The chance of being malignant was only 21.43% in a pure solid nodule, 23.71% in nodules without a halo, and 29.27% within hypo-marked hypo echogenic nodules. Poorly defined margin was the feature with the highest PPV (51.61%); however, it was not sensitive enough to diagnose malignancy.

In contrast to earlier reports, this current study does not confirm the usefulness of shear-wave-

based ARFI imaging in distinguishing benign and malignant nodules. The mean SWVs of benign and malignant thyroid nodules and nodule-free parenchyma were similar. The difference between the mean SWV -ratios of benign and malignant thyroid nodules compared with the adjacent thyroid tissue was not statistically significant. VTQ mode of SWE did not achieve enough diagnostic performance in distinguishing malignant and benign nodules.

In previous studies the diagnostic performance of ARFI imaging shows significant heterogeneity for sensitivity (57% to 100 %), specificity (62% to 96%), PPV (37.5% to 100%) and NPV (59.2% to 97.8%) (4-7, 13, 15). One reason for this heterogeneity can be the relatively small sample size of the series since small series (less than 50 patients) have low statistical power for calculating the real diagnostic performance (16). Even when these studies were excluded; heterogeneity in the sensitivity and specificity persisted. A meta-analysis by Zhan et al showed that with an increasing number of thyroid nodules investigated, the sensitivity and specificity of ARFI imaging might decrease as with RTE imaging (9). The potential bias risk associated with patient selection and reference standard may be another reason for different diagnostic performances. Most of the studies do not reflect the normal population because of enrolling patients who were referred for surgery and had pathological confirmation of their nodules with histology. The high malignancy rate in these studies might have affected the results (6, 7, 12-15, 17-19). The preferred method for suspicious thyroid nodules is cytological examination after US-guided FNAB and managing according to cytology and US features. However, false-positive and false-negative results of cytological examination also might have affected the results of the studies.

The results of the studies comparing the diagnostic performance of conventional US with and without ARFI imaging show discrepancy. One study showed that sensitivity, PPV, and NPV increase with combining SWE with B-mode US (20). However, they used a few sonographic features (hypo echogenicity, micro calcifications, and intranodular vascularity) as predictors of malignancy. It is known that the risk of malignancy increases with an increasing number of suspicious US features (2, 3, 21, 22). In another study, the diagnostic performances of US and VTQ mode of ARFI imaging added US were

similar. The authors concluded that if the radiologist received adequate training for ARFI imaging and US is combined with VTQ and virtual touch tissue imaging (VTI) modes of ARFI imaging, PPV, and specificity of US significantly improved (12).

Xu et al showed superior overall diagnostic performance of ARFI imaging to conventional US but VTQ mode of ARFI was not useful for nodules in men, in single nodules and for nodules sized 5-10 mm (14). In concordance with their results, Zhang et al reported an association between the diagnostic value of VTQ and nodule size. It was relatively high for nodules > 20 mm and inadequate for nodules ≤ 10 mm in diameter (15). But in a recent study, Zhang et al suggested that adding ARFI imaging for nodules smaller than 10 mm improves the number of correctly diagnosed nodules significantly compared to conventional US (19). With our study, ARFI was diagnostic in distinguishing benign and malignant nodules less than 10mm, but the diagnostic value was insufficient in larger nodules.

In this study no cut-off value was found for SWV predicting malignancy. The cut-off value for the SWV ranged from 2.01 m/s to 3.74 m/s in previous studies and there is not an agreement on a single value (4-7, 9, 16, 18, 19, 23-26). One factor for this variety may be the technical limitations of ARFI imaging. If the measurement is not reliable due to motion or breathing or the SWV is beyond 0-9 m/s, it is displayed as "X.XX m/s" on the screen. No consensus has been reached on the value of X.XX m/s. The numbers of the nodules with invalid measurements and whether they were included in the mean value calculation are not clear in all studies (9, 11, 12, 15, 19, 24). In some studies it is allocated to be 0 m/s, 8.4 m/s or 9 m/s with 0 m/s corresponding to cystic portion and 8.4 m/s or 9 m/s corresponding to solid portion. (4, 6, 9, 14, 15, 18, 25-30). These nodules were discarded in some previous studies as in our study (13, 17, 19, 27, 31-32). If the nodules with invalid measurements were included in our study and recorded as "9 m/s", the mean SWV value of malign nodules could have been significantly higher than the benign nodules. Measurement differences' such as the position of the ROI and the number of measurements may affect the mean value of the nodules and might be another reason for the variety of cut-off values of SWV. Generally, in large nodules, the ROI was moved randomly in the solid portion of the nodules. Less often

measurements were made without movement of the probe (11, 14). The number of measurements made in different studies ranged from 2 to 10 (4, 5). The wide range of cut of values of SWV also shows the overlaps of the stiffness of benign and malignant nodules.

The value of SWV-ratio in the differential diagnosis of thyroid nodules was evaluated in a few studies (4, 15, 25). Although different best cut-off (Youden cut-off) points were found; high diagnostic accuracy was reported for SWV-ratio. Our results were not concordant with theirs. In a study by Zhang et al, the diagnostic performance of SWV and SWV-ratio were compared between 3 groups of nodules which were classified according to their sizes as nodules ≤ 10 mm, 11-20 mm, and >20 mm. The specificity and PPV of SWV-ratio were higher than SWV in nodules larger than 10 mm but lesser in smaller nodules (15). With our study, a cut-off value for SWV for predicting malignancy could be calculated for only nodules <10 mm in size, and a sub analysis for sensitivity and specificity in terms of nodule size was not applicable. The better diagnostic performance with nodules < 10 mm can be secondary to patient selection bias. FNAB was performed for a nodule < 10 mm, if the nodule was highly suspicious for malignancy on B-mod images and the rate of malignancy among these nodules was 70%.

This study has some limitations. Although USE could only be used as an adjunctive method to US and could not be used as an independent test for the diagnosis of thyroid nodules, we did not

compare the accuracy of USE added grayscale US to grayscale US. The malignancy rate was higher than the normal population in our study because we did not include the coalescent nodules and nodules having more than 25% cystic component. Most of these nodules have a high probability of being benign. In this study we could not investigate whether there was a significant difference in VTQ measurements of different types of malignant nodules. Since 27 of malignant nodules were papillary carcinoma, 2 were follicular, and 2 were medullary carcinoma. There are also technical limitations for the VTQ mode of ARFI imaging. The sampling ROI for VTQ is 6x5 mm and cannot be altered and is only suitable for nodules ≥ 5 mm in diameter. The presence of macro calcifications in the nodule and the values exceeding the upper detection limit of 9cm/s are also limitations of SWE. The lack of evaluation of inter and intra observer variability is a limitation of our study.

CONCLUSION

Our results indicated that ARFI imaging or any B-mode US feature does not have good diagnostic performance to detect malignancy in a thyroid nodule. We believe more prospective studies in a large series and screening populations are needed to evaluate the diagnostic accuracy of VTQ mode of ARFI imaging and combined different features of conventional US should be investigated.

Conflict of interest disclosure: The authors declared no conflicts of interest

References

1. Liu BJ, Li DD, Xu HX et al. Quantitative shear wave velocity measurement on acoustic radiation force impulse elastography for differential diagnosis between benign and malignant thyroid nodules: meta-analysis. *Ultrasound in Medicine & Biology* 2015; 41 (12): 3035-43.
2. Yoon JH, Lee HS, Kim EK, Moon HJ, Kwak JY. Malignancy risk stratification of thyroid nodules: comparison between the thyroid imaging reporting and data system and the 2014 American thyroid association management guidelines. *Radiology* 2016; 278 (3): 917-24.
3. Kwak JY, Han KH, Yoon JH et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology* 2011; 260 (3): 892-9.
4. Bojunga J, Dauth N, Berner C, et al. Acoustic radiation force impulse imaging for differentiation of thyroid nodules. *PLoS One*. 2012;7(8):e42735.
5. Calvete AC, Mestre JD, Gonzalez JM et al. Acoustic radiation force impulse imaging for evaluation of the thyroid gland. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2014; 33 (6): 1031-40.
6. Zhang FJ, Han RL, Zhao XM. The value of virtual touch tissue image (VTI) and virtual touch tissue quantification (VTQ) in the differential diagnosis of thyroid nodules. *European Journal of Radiology*. 2014; 83 (11): 2033-40.

7. Hu X, Liu Y, Qian L. Diagnostic potential of real-time elastography (RTE) and shear wave elastography (SWE) to differentiate benign and malignant thyroid nodules: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(43):e8282.
8. Zhan J, Jin JM, Diao XH, Chen Y. Acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) for differentiation of benign and malignant thyroid nodules—A meta-analysis. *European Journal of Radiology* 2015; 84(11): 2181-6.
9. Zhuo J, Ma Z, Fu WJ, Liu SP. Differentiation of benign from malignant thyroid nodules with acoustic radiation force impulse technique. *The British Journal of Radiology* 2014; 87 (1035): 20130263.
10. Dudea SM, Botar-Jid C. Ultrasound elastography in thyroid disease. *Medical Ultrasonography* 2015; 17 (1): 74-96.
11. Xu JM, Xu HX, Xu XH F et al. Solid hypo-echoic thyroid nodules on ultrasound: the diagnostic value of acoustic radiation force impulse elastography. *Ultrasound in Medicine & Biology* 2014; 40 (9): 2020-30.
12. Zhang YF, Xu JM, Xu HX, et al. Acoustic Radiation Force Impulse Elastography: A Useful Tool for Differential Diagnosis of Thyroid Nodules and Recommending Fine-Needle Aspiration: A Diagnostic Accuracy Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(42):e1834.
13. Hamidi C, Göya C, Hattapoğlu S et al. Acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging for the distinction between benign and malignant thyroid nodules. *La Radiologia Medica* 2015; 120 (6): 579-83.
14. Xu JM, Xu XH, Xu HX et al. Conventional US, US elasticity imaging, and acoustic radiation force impulse imaging for prediction of malignancy in thyroid nodules. *Radiology* 2014; 272 (2): 577-86.
15. Zhang Y-F, Xu H-X, He Y et al. (2012) Virtual Touch Tissue Quantification of Acoustic Radiation Force Impulse: A New Ultrasound Elastic Imaging in the Diagnosis of Thyroid Nodules. *PLoS ONE* 7(11): e49094.
16. Tian W, Hao S, Gao B et al. Comparison of diagnostic accuracy of real-time elastography and shear wave elastography in differentiation malignant from benign thyroid nodules. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94 (52): e2312.
17. Gu J, Du L, Bai M et al. Preliminary study on the diagnostic value of acoustic radiation force impulse technology for differentiating between benign and malignant thyroid nodules. *Journal of Ultrasound in Medicine* 2012; 31 (5): 763-71.
18. Hou XJ, Sun AX, Zhou XL et al. The application of virtual touch tissue quantification (VTQ) in diagnosis of thyroid lesions: a preliminary study. *European Journal of Radiology* 2013; 82 (5): 797-801.
19. Zhang YF, Xu HX, Xu JM et al. Acoustic radiation force impulse elastography in the diagnosis of thyroid nodules: useful or not useful? *Ultrasound in Medicine & Biology* 2015; 41 (10): 2581-93.
20. Sebag F, Vaillant-Lombard J, Berbis J et al. Shear wave elastography: a new ultrasound imaging mode for the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010; 95 (12): 5281-8.
21. Fernandez-Sanchez J. TI-RADS classification of thyroid nodules based on a score modified according to ultrasound criteria for malignancy. *Revista Argentina de Radiologia* 2014; 78 (3): 138–48.
22. Moifo B, Takoeta EO, Tambe J, Blanc F, Fotsin JG. Reliability of thyroid imaging reporting and data system (TIRADS) classification in differentiating benign from malignant thyroid nodules. *Open Journal of Radiology* 2013; 3 (3): 103–7.
23. Grazhdani H, Cantisani V, Lodise P et al. Prospective evaluation of acoustic radiation force impulse technology in the differentiation of thyroid nodules: accuracy and interobserver variability assessment. *Journal of Ultrasound* 2014; 17 (1): 13-20.
24. Zhan J, Diao XH, Chai QL, Chen Y. Comparative study of acoustic radiation force impulse imaging with real-time elastography in differential diagnosis of thyroid nodules. *Ultrasound in Medicine & Biology* 2013; 39 (12): 2217-25.
25. Zhang FJ, Han RL. The value of acoustic radiation force impulse (ARFI) in the differential diagnosis of thyroid nodules. *European Journal of Radiology* 2013; 82 (11): e686-e690. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0720048X13003446>
26. Zhang YF, Liu C, Xu HX et al. Acoustic radiation force impulse imaging: a new tool for the diagnosis of papillary thyroid microcarcinoma. *BioMed Research International* 2014; 416969. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/416969/>


27. Li T, Zhou P, Zhang X et al. Diagnosis of thyroid nodules using virtual touch tissue quantification value and anteroposterior/transverse diameter ratio. *Ultrasound in medicine & biology*, 2015; 41(2):384-92.
28. Zhang H, Shi Q, Gu J et al. Combined value of virtual touch tissue quantification and conventional sonographic features for differentiating benign and malignant thyroid nodules smaller than 10 mm. *Journal of Ultrasound in Medicine* 2014; 33 (2): 257-64.
29. Jung WS, Ann YY, Ihn YK, Park YH. The Diagnostic performance of acoustic radiation force impulse elasticity imaging to differentiate malignant from benign thyroid nodules: comparison with conventional B-Mode sonographic findings. *Journal of the Korean Society of Radiology* 2016; 74 (2): 96-104.
30. Huang X, Guo LH, Xu HX J et al. Acoustic radiation force impulse induced strain elastography and point shear wave elastography for evaluation of thyroid nodules. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015; 8 (7): 10956-63.
31. Zhang F, Zhao X, Han R et al. Comparison of acoustic radiation force impulse imaging and strain elastography in differentiating malignant from benign thyroid nodules. *Journal of Ultrasound in Medicine* 2017; 36 (12): 2533-43.
32. Liu BJ, Lu F, Xu HX et al. The diagnosis value of acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography for thyroid malignancy without highly suspicious features on conventional ultrasound. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* 2015; 8(9): 15362-72.

Tip 2 diabetes mellitus hastalarında sezgisel yemenin yeme tutumu ve glisemik kontrol ile ilişkisi

The relationship between intuitive eating and eating attitude and glycemik control in patients with type 2 diabetes mellitus

Özlem Koçak¹ 

Yasemin Yıldırım¹⁻² 

Banu Şarer Yürekli¹⁻³ 

¹ Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kronik Hastalıklar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Ege Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³ Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışma, Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) hastalarında sezgisel yemenin yeme tutumu ve glisemik kontrol ile ilişkisini belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Araştırmanın örneklemini; 18 Kasım 2019 – 12 Mart 2020 tarihleri arasında Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Polikliniği'ne gelen T2DM tanılı ve dahil edilme kriterlerini karşılayan 385 birey oluşturmuştur. Çalışma verileri; bireylerin demografik bilgilerine, sağlık bilgilerine ve biyokimyasal verilerine yönelik sorular ile Sezgisel Yeme Ölçeği (IES-2) ve Yeme Tutum Testinin (EAT-26) yer aldığı bir form kullanılarak yüz yüze görüşme yöntemi ile elde edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya katılan bireylerin yaş ortalaması 59,12±9,78 olup %62,6'sı kadındı. Sezgisel yeme ile bireylerin vücut ağırlığı, BKİ değeri, bel çevresi ve trigliserit değeri arasında istatistiksel olarak negatif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0,05$). EAT-26 puanı ile IES-2 alt ölçeklerinden olan "duygusal sebeplerden ziyade fiziksel sebeplerle yeme" alt ölçeği arasında istatistiksel olarak negatif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki belirlendi ($p<0,05$). Ayrıca EAT-26 puanı ile "açlık ve tokluk işaretlerine güven" alt ölçeği arasında istatistiksel olarak pozitif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulundu ($p<0,05$).

Sonuç: Çalışma sonucunda; sezgisel yeme ile T2DM'li bireylerin antropometrik ölçümleri, trigliserit değerleri ve yeme tutumları arasında zayıf düzeyde anlamlı ilişki olduğu belirlenmiştir. Sezgisel yemenin yeme tutumu ve glisemik kontrol ile arasındaki nedensellik ilişkisini daha iyi belirleyebilmek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Tip 2 diabetes mellitus, sezgisel yeme, glisemik kontrol.

ABSTRACT

Aim: The aim of the study was to determine the relationship between intuitive eating and eating attitude and glycemik control in patients with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM).

Materials and Methods: The sample of the study included 385 individuals who applied to the Endocrinology and Metabolism Diseases Polyclinic between November 18, 2019 and March 12, 2020, who were diagnosed with T2DM, and who met the inclusion criteria. Data were obtained using a form consisting of questions on individuals' demographic information, health information and biochemical data, the Intuitive Eating Scale (IES-2) and the Eating Attitudes Test (EAT-26) via face-to-face interview method.

Sorumlu yazar: Yasemin Yıldırım
Ege Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, İç Hastalıkları
Hemşireliği Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
E-posta: yasemin.kyildirim@ege.edu.tr
Başvuru tarihi: 22.12.2021 Kabul tarihi: 02.03.2022

Results: The mean age of the participants was 59.12±9.78 and 62.6% of them were female. There was a negative and weak significant correlation between intuitive eating and the individuals' bodyweight, BMI, waist circumferences and triglyceride values ($p<0.05$). There was a negative and weak significant correlation between the EAT-26 score and the "eating for physical rather than emotional reasons" subscale of the IES-2 ($p<0.05$). Additionally, a positive and weak significant correlation was found between the EAT-26 score and the "reliance on hunger and satiety cues" subscale ($p<0.05$).

Conclusion: As a result of the study, it was found that there was a negative and weak significant correlation between intuitive eating and anthropometric measurements, triglyceride values and eating attitudes of individuals with T2DM. Further studies are needed to better determine the causal relationship between intuitive eating and eating attitude and glycemic control.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, intuitive eating, glycemic control.

GİRİŞ

Yirmi birinci yüzyılın en önemli sağlık sorunlarından birisi olan Diabetes Mellitus (DM), sürekli tıbbi bakım gerektiren kronik bir hastalıktır (1). Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation-IDF) verileri, 20-79 yaş grubu yetişkin nüfusta 2019 yılında dünya çapında 463 milyon diyabetik hasta bulunduğunu ve 2045 yılında bu sayının 700 milyona ulaşacağını bildirmektedir. Tüm diyabet vakalarının %90'ını Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) vakalarının oluşturduğu rapor edilmiştir (1).

T2DM tedavisinde, kilo ve glikoz kontrolünü sağlamak ve tıbbi tedaviye olan ihtiyacı azaltmak için beslenme/diyet ve egzersiz girişimleri temel taş niteliğindedir. Beslenme modelleri olarak; düşük glisemik indeks (GI) diyeti, enerji kısıtlı diyet, düşük karbonhidrat diyeti ve Akdeniz diyeti gibi bazı diyetler kilo ve glisemik kontrolü yönetmek için kullanılmaktadır ve fayda sağlamaktadır (2). Ancak bazı araştırmalar enerji kısıtlı, yasaklı besin içeren beslenme modellerinin uzun dönemde uygulanamayıp daha yüksek miktarlarda toplam kalori, doymuş yağ ve şeker tüketiminin olduğu ve T2DM kontrolü için önerilenden daha fazla vücut ağırlığına sahip olmanın devam ettiğini göstermiştir (3, 4). Willig'e göre, hastaya önerilen ve hastanın gerçekte uyguladığı diyet arasındaki uyumsuzluk, diyabetle ilgili komplikasyonlar açısından zaten risk altında olan bir popülasyonda zayıf glisemik kontrolü daha da şiddetlendirebilir (4). Bu bağlamda enerji kısıtlı diyetlerin başarısızlığına bir tepki olarak "Sezgisel Yeme" kavramı ortaya çıkmıştır (5).

Sezgisel Yeme kavramı, klinik diyetisyeni olarak görev yapan Evelyn Tribole ve meslektaşı Elyse Resch tarafından 1995 yılında geliştirilmiştir (5).

Sezgisel yeme; duygusal veya çevresel uyarılardan etkilenmeden, fizyolojik açlık ve tokluk sinyallerine göre yemek yeme biçimi şeklinde tanımlanan bir çeşit adaptif yeme tarzıdır (6, 7). Besin, zihin ve vücut arasında sağlıklı bir ilişki kurulması hedeflenmektedir. Sezgisel yemenin ardındaki temel öncül "vücudumuz hem sağlıklı beslenme hem de uygun ağırlığı korumak için yenilmesi gereken yiyeceğin miktarını ve türünü bilir" şeklindedir. Bu kavram "vücut bilgeliği" olarak da adlandırılır. Sezgisel yemenin temel özelliği "vücut bilgeliği" kazanmaktır (8). Sezgisel olarak beslenen bireyler neyin ne zaman ne miktarda yenileceği konusunda kendi hislerine güvenirlir. Sezgisel yeme kavramı bireyin ihtiyaç duyduğu en uygun enerji dengesini sağlayan doğal bir fizyolojik yetenek olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca besinler iyi-kötü olarak sınıflandırılmaz ve yiyecek türleri üzerinde herhangi bir kısıtlama getirilmez (6). Sezgisel yeme dört temel yaklaşıma dayanır: (i) yemek yeme için koşulsuz izin, (ii) duygusal nedenler yerine fiziksel nedenler için yeme, (iii) açlık ve tokluk sinyallerine güven ve (iv) sağlığını onurlandırma-hoşgörülü beslenme (9). Sezgisel yeme kavramını geliştiren Tribole ve Resch'e göre sezgisel yemenin 10 temel ilkesi vardır. Bunlar; diyet zihniyetini reddedin, açlığınızı onurlandırın, besinler ile barışın, gıda polisine meydan okuyun, doyduğunuzu hissedin, memnuniyet faktörünü keşfedin, duygusal durumlarınızla besinleri kullanmadan başa çıkın, bedeninize saygı gösterin, egzersiz yaparak farkı hissedin ve sağlığınızı onurlandırın-hoşgörülü beslenin şeklindedir (5).

Araştırmalar; sezgisel yemenin daha düşük beden kitle indeksi (BKİ) (10-13), daha iyi kilo kontrolü (14), daha düşük kolesterol ve kan basıncı (15, 16) ve daha iyi glisemik kontrol (17-

19) ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ek olarak sezgisel yeme daha düşük yeme bozukluğu (20, 21), daha düşük beden görünüşü endişesi (22), daha düşük içselleştirilmiş kilo ön yargısı (23), daha yüksek psikolojik iyi oluş (9, 24, 25) ve daha yüksek vücut memnuniyeti (26, 27) ile ilişkilidir. Sezgisel yemenin sağlıklı yeme davranışını geliştirdiği (28) ve daha iyi diyet kalitesi ile ilişkili olduğu da çalışmalarda belirtilmiştir (29, 30). Sezgisel yeme uygulamaları daha düşük enerji alımı ve glisemik indeks ile ilişkilendirilmektedir (4). NutriNet-Santé çalışmasına katılan 9581 erkek ve 31.955 kadında sezgisel yeme ve gıda alımı ilişkisini inceleyen araştırmada “duygusal sebeplerden ziyade fiziksel sebeplerle yeme” ve “açlık ve tokluk işaretlerine güven” alt ölçekleri puanı yüksek olan kadınlarda anlamlı derecede düşük enerji alımı olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada “duygusal sebeplerden ziyade fiziksel sebeplerle yeme” alt ölçek puanı yüksek olan kadın ve erkeklerde daha düşük tatlı ve yağlı gıda alımı olduğu belirlenmiştir (31). Brezilya’da yapılan ve katılımcıların %52,2’sini T2DM’li bireylerin oluşturduğu bir çalışmada, sezgisel yeme ilkelerine dayalı 14 haftalık bir beslenme eğitimi müdahalesi sonunda bireylerin sezgisel yeme düzeylerinde artış olduğu ve sezgisel beslenenlerin sağlıkla ilgili yaşam kalitesi puanlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır (32).

Literatürde hem sağlıklı bireylerde hem de T2DM hastalarında sezgisel yeme durumunun incelendiği çeşitli çalışmalar olmakla birlikte (2, 4, 18, 19, 33-42); ülkemizde, bildiğimiz kadarıyla, T2DM’li bireylerde sezgisel yeme, yeme tutumu ve glisemik kontrol ilişkisini değerlendiren bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Bu bağlamda bu çalışmanın temel amacı; T2DM’li bireylerde sezgisel yemenin yeme tutumu ve glisemik kontrol ile ilişkisini incelemektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırmanın Genel Planı

Bu araştırma tanımlayıcı, kesitsel tipte bir çalışmadır. Araştırmanın örneklemini; 18 Kasım 2019-12 Mart 2020 tarihleri arasında İzmir’de bir üniversite hastanesinin Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Polikliniği’ne gelen T2DM tanısı almış ve dahil edilme kriterlerini karşılayan 385 birey oluşturmuştur. Araştırmaya 18 yaşından büyük, en az 6 ay önce T2DM tanısı almış ve HbA1c (%) sonucu olan

hastalardan gönüllü olarak araştırmayı kabul edenler dahil edilmiştir. Araştırmacı tarafından bireylere yüz yüze görüşme tekniği ile uygulanan anket formunda sosyo-demografik bilgilere yönelik sorular, antropometrik ölçümler, biyokimyasal veriler, Sezgisel Yeme Ölçeği-2 (IES-2) ve Yeme Tutum Testi-26 (EAT-26) yer almıştır.

Antropometrik Ölçümler: Çalışmada bireylerin vücut ağırlığı, boy uzunluğu, bel ve kalça çevresi ölçümleri tekniğine uygun şekilde bizzat araştırmacı tarafından alınmıştır. Katılımcıların vücut ağırlığı ölçümleri mümkün olan en ince kıyafetlerle, 0,1 kg’a hassas, Sinbo SBS 4429 marka dijital baskül ile boy uzunlukları ise baş Frankfurt düzleminde ve ayaklar yan yana iken mezür kullanılarak ölçülmüştür (43).

Bireylerin BKİ değerleri; “vücut ağırlığı/boy uzunluğu (kg/[m]²)” formülü kullanılarak vücut ağırlığının, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle hesaplanmıştır. Ulaşılan değerler Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırmasına göre gruplandırılmıştır (44).

Biyokimyasal Veriler: Araştırmada katılımcıların biyokimyasal verileri elektronik hasta dosyasından elde edilmiştir. Bireylerin glisemik kontrolü, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) glisemik kontrol hedeflerine göre açlık kan şekeri (AKŞ) değeri 80-130 mg/dL ve HbA1c değeri ≤ %7 iken hedef değerinde (yeterli glisemik kontrol) olarak değerlendirilmiştir (45).

Sezgisel Yeme Ölçeği (IES-2): Tylka ve Kroon Van Diest tarafından “21 madde ve üç alt boyuttan” oluşan bir ölçek olarak geliştirilen IES (2006), aynı kişiler tarafından 2013 yılında yenilenecek IES-2 versiyonu oluşturulmuştur (6, 9). IES-2 Baş ve arkadaşları (2017) tarafından Türkçeye uyarlanarak geçerlik ve güvenilirliği yapılmıştır (Cronbach α katsayısı: 0,82) (46). Ölçek toplam 23 maddeden ve dört alt faktörden oluşmaktadır (6, 47). Bu alt faktörler; koşulsuz yeme izni (UPE), duygusal sebeplerden ziyade fiziksel sebeplerle yeme (EPR), açlık ve tokluk işaretlerine güven (RHSC), vücut-besin seçimi örtüşmesi (B-FCC) şeklindedir. Bu testte sorular “kesinlikle katılmıyorum”- “kesinlikle katılıyorum” arasında değişen beşli likert ölçeğe göre değerlendirilmiştir. Ölçek toplam puanı veya alt boyut puanları en az bir en çok beş puan olmakla birlikte “ne kadar yüksek olursa sezgisel yeme de o kadar yüksek” anlamına gelmektedir (9).

Yeme Tutum Testi (EAT-26): EAT-26 ölçeği, kişilerin yeme tutumlarını ve yeme davranışı bozukluğu riskini belirlemek amacıyla 1982 yılında Garner ve Garfinkel tarafından geliştirilmiştir (48). Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirliği Ergüney-Okumuş ve Sertel-Berk tarafından yapılmıştır (Cronbach α katsayısı: 0,84) (49). Ölçek, altı basamaklı likert tip bir ölçektir. Testin toplam puan 0-78 arasında değişmektedir ve kesme değer 20 puandır. EAT-26 puanının 20 puan ve üzeri olması yeme bozukluğu bulunma durumunu göstermektedir. 20 ve üzeri puan "bozulmuş yeme davranışı" olarak ifade edilirken 20 puan altı ise "normal yeme davranışı" olarak değerlendirilmektedir. Ölçekten alınan puanların artması, yeme tutum bozukluğu varlığının daha belirgin olması anlamına gelmektedir (48).

Etik Açıklamalar

Araştırmanın uygulanabilmesi için 30.10.2019 tarihli tıbbi etik kurul onayı alınmıştır (Karar no: 19-10.2T/39). Çalışmanın yapılacağı kurumdan da yazılı izin alınmıştır. Katılımcılara araştırmanın amacı, uygulama şekli ve ulaşılması planlanan sonuçlar hakkında gerekli açıklamalar yapılmış ve çalışmaya uygun bireylerden sözlü ve yazılı onam alınmıştır.

Verilerin Değerlendirilmesi

Araştırmada elde edilmiş olan verilerin analizi için bilgisayar ortamında Statistical Package for Social Science (SPSS) v17.0 (SPSS Incorporation, Chicago, ABD) istatistik paket programı kullanılmıştır. Analiz sonuçları %95'lik güven aralığında, $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uyma durumu Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri kullanılarak belirlenmiştir. Veriler normal dağılıma uymamaktadır. Değişkenler, Sezgisel Yeme Ölçeği ve alt boyutları Kruskal Wallis analizi ve Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Bireylerin antropometrik ölçümleri ve biyokimyasal verileri ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri incelenmiştir. Sezgisel Yeme Ölçeği ile değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Spearman Korelasyon testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Araştırmaya katılan bireylerin ortalama yaşı $59,12 \pm 9,78$ ve %62,6'sı kadındı. Bireylerin en fazla oranla %53,8'i ilköğretim mezunu, %75,8'i

evli ve %53,0'ünün ekonomik durumu gelir gidere denk idi. Çalışmadaki bireylerin %39,2'si 11 yıl ve üzeri T2DM tanı süresine sahip ve %51,7'si oral anti diyabetik kullanmaktaydı (Tablo-1).

Çalışmaya dâhil edilen bireylerin antropometrik ölçümlerinin ve bazı biyokimyasal verilerinin ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri Tablo-2'de gösterilmiştir. Bireylerin %50,7'si obez, %82,9'u bel çevresi sınıflandırmasına göre yüksek riskli grupta, %85,7'si bel/kalça oranı sınıflandırmasına göre riskli grupta değerlendirildi. AKŞ değerinin bireylerin %53,0'ında yüksek, HbA1c değerinin ise bireylerin %50,9'unda hedef değerde olduğu saptandı (Tablo-3). Bireylerin Sezgisel Yeme Ölçeği (IES-2) toplam ve alt ölçek puanlarının ortalaması ile Yeme Tutum Testi puan ortalaması ve yeme tutumlarının değerlendirilmesi Tablo-4'te gösterildi. Katılımcıların IES-2 toplam puan ortalaması $3,05 \pm 0,26$ ve %76,6'sı normal yeme davranışına sahipti (Tablo-4).

Tablo-5'de değişkenler arasındaki ilişki korelasyon analizi ile incelendi. Buna göre; vücut ağırlığı, BKİ ve bel çevresi ile "Sezgisel Yeme Ölçeği" toplam puanı, "koşulsuz yeme izni" alt ölçeği puanı, "duygusal sebeplerden ziyade fiziksel sebeplerle yeme" alt ölçeği puanı ve "vücut-besin seçimi örtüşmesi" alt ölçeği puanı arasında istatistiksel olarak negatif yönde ve zayıf düzeyde, "açlık ve tokluk işaretlerine güven" alt ölçeği puanı ile arasında ise pozitif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulundu ($p < 0,05$). Yaş değişkeni ile "Sezgisel Yeme Ölçeği" toplam puanı, "duygusal sebeplerden ziyade fiziksel sebeplerle yeme" alt ölçeği puanı ve "vücut-besin seçimi örtüşmesi" alt ölçeği puanı arasında istatistiksel olarak pozitif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki saptandı ($p < 0,05$). Bel/kalça oranı ve "vücut-besin seçimi örtüşmesi" alt ölçeği puanı arasında istatistiksel olarak negatif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki görüldü ($p < 0,05$). Trigliserit değeri ile "Sezgisel Yeme Ölçeği" toplam puanı arasında istatistiksel olarak negatif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulundu ($p < 0,05$). Bireylerin "Yeme Tutum Testi" puanı ile "duygusal sebeplerden ziyade fiziksel sebeplerle yeme" alt ölçeği puanı arasında negatif yönde ve zayıf düzeyde, "açlık ve tokluk işaretlerine güven" alt ölçeği puanı arasında ise pozitif yönde ve zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p < 0,05$).

Tablo-1. Hastaların sosyo-demografik ve hastalığa ilişkin özellikleri.

Özellikler	n	%
Yaş (yıl) $\bar{X} \pm SD$		59,12±9,78
Cinsiyet		
Erkek	144	37,4
Kadın	241	62,6
Eğitim Durumu		
Okur-yazar değil	12	3,1
Okur-yazar	14	1,8
İlköğretim (ilkokul-ortaokul)	207	53,8
Ortaöğretim (lise)	91	23,6
Ön lisans / lisans	60	15,6
Lisansüstü	8	2,1
Medeni Durum		
Evli	292	75,8
Bekâr	20	5,2
Dul/boşanmış	73	19,0
Ekonomik Durum		
Gelir giderden az	145	37,6
Gelir gidere denk	204	53,0
Gelir giderden fazla	36	9,4
Tip 2 DM Tanı Süresi		
6 ay-5 yıl	117	30,4
6 yıl-10 yıl	117	30,4
11 yıl ve üzeri	151	39,2
İlaç Türü		
Oral anti diyabetik	195	51,7
İnsülin	72	19,1
Her ikisi	110	29,2
Toplam	385	100,0

Tablo-2. Hastaların antropometrik ölçümlerinin ve biyokimyasal verilerinin ortalaması.

Özellikler	n	\bar{X}	SS	Min	Maks
Vücut Ağırlığı (kg)	385	82,76	15,55	46,30	155,00
Boy uzunluğu (cm)	385	163,98	9,01	141,00	192,00
BKİ (kg/m ²)	385	30,80	5,53	20,58	59,80
Bel çevresi (cm)	385	104,90	12,23	74,00	168,00
Kalça çevresi (cm)	385	110,62	10,79	84,00	165,00
Bel / kalça oranı	385	0,95	0,08	0,71	1,27
AKŞ (mg/dL)	385	151,90	64,94	39,00	427,00
HbA1c (%)	385	7,53	1,81	4,90	15,70
Total Kolesterol (mg/dL)	343	184,49	43,22	88,00	401,00
Trigliserit (mg/dL)	343	177,36	119,20	37,00	1090,00
LDL (mg/dL)	333	102,62	34,52	30,00	216,00
HDL (mg/dL)	335	49,56	33,24	18,00	572,00

Tablo-3. Hastaların antropometrik ölçümlerinin ve glisemik kontrole ilişkin bulgularının sınıflandırması.

Ozellikler	n	%
BKI sınıflandırması		
Normal	47	12,2
Hafif şişman	143	37,1
Obez	195	50,7
Bel çevresi sınıflandırması		
Normal	25	6,5
Risk	41	10,6
Yüksek risk	319	82,9
Bel/kalça oranı sınıflandırması		
Normal	55	14,3
Risk	330	85,7
AKŞ (mg/dL)		
Düşük	10	2,6
Hedef değerde	171	44,4
Yüksek	204	53,0
HbA1c (%)		
Hedef değerde	196	50,9
Yüksek	189	49,1
Toplam	385	100,0

Tablo-4. Hastaların sezgisel yeme ölçeği ve yeme tutum testi puan ortalaması ile yeme tutumlarının değerlendirilmesi.

Ölçekler	n	X	SS	Min	Maks
Sezgisel yeme toplam puan (IES-2)	385	3,05	0,26	2,13	3,78
Alt Ölçekler					
Koşulsuz yeme izni	385	2,91	0,43	1,33	4,00
Duygusal sebeplerden ziyade fiziksel sebeplerle yeme	385	2,95	0,48	1,75	4,13
Açlık ve tokluk işaretlerine güven	385	3,19	0,49	1,83	4,33
Vücut-besin seçimi örtüşmesi	385	3,32	0,78	1,00	5,00
Yeme tutum testi puanı (EAT-26)	385	15,72	5,46	4,00	43,00
Yeme Tutumu	n			%	
Normal Yeme Davranışı	295			76,6	
Bozulmuş Yeme Davranışı	90			23,4	

Tablo-5. Hastaların sezgisel yeme ölçeği toplam ve alt ölçek puanları ile yaş, antropometrik ölçümler, biyokimyasal veriler ve yeme tutum testi puanı arasındaki ilişki.

Değişkenler	n	IES-2	UPE	EPR	RHSC	B-FCC
Yaş (yıl)	385	0,177**	0,096	0,124*	-0,013	0,108*
Vücut Ağırlığı (kg)	385	-0,149**	-0,114*	-0,162**	0,141**	-0,149**
BKİ (kg/m ²)	385	-0,193**	-0,139**	-0,198**	0,123*	-0,177**
Bel Çevresi (cm)	385	-0,153**	-0,140**	-0,145**	0,121*	-0,127*
Bel/Kalça oranı	385	-0,078	-0,088	-0,034	0,063	-0,100*
AKŞ (mg/dl)	385	-0,054	-0,088	-0,036	0,018	-0,021
HbA1c (%)	385	-0,095	-0,094	-0,079	0,039	-0,039
Total Kolesterol (mg/dl)	343	-0,084	-0,060	0,013	-0,082	-0,078
Trigliserit (mg/dl)	343	-0,109*	-0,049	-0,073	0,004	-0,104
LDL (mg/dl)	333	-0,080	-0,045	-0,014	-0,052	-0,080
HDL (mg/dl)	335	0,094	0,029	0,103	-0,058	0,098
EAT-26	385	0,030	0,060	-0,100*	0,121*	0,046

Spearman Korelasyon Testi (r), * p<0,05, ** p<0,01; IES-2: Sezgisel yeme ölçeği toplam puanı; UPE: Koşulsuz yeme izni; EPR: Duygusal sebeplerden ziyade fiziksel sebeplerle yeme; RHSC: Açlık ve tokluk işaretlerine güven; B-FCC: Vücut-besin seçimi örtüşmesi; EAT-26: Yeme tutum testi puanı

TARTIŞMA

Bu çalışmada T2DM'li bireylerde sezgisel yemenin yeme tutumu ve glisemik kontrol ile ilişkisi araştırılmıştır. Çalışma sonucunda elde edilen bulgular literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Sezgisel yemeyi konu alan çalışmalardan, sezgisel yemenin glisemik kontrol ile ilişkisini inceleyen ve katılımcılarını Tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM) hastası adölesanların oluşturduğu bir çalışmada bireylerin IES-2 toplam puan ortalaması $3,37 \pm 0,42$ olarak rapor edilmiştir (19). T2DM'li 179 bireyle yürütülmüş başka bir çalışmada ise bireylerin IES-2 toplam puan ortalaması $3,22 \pm 0,39$ olarak bulunmuştur (18). Bizim çalışmamızda ise bireylerin IES-2 toplam puan ortalaması $3,05 \pm 0,26$ olarak "orta düzey" de saptanmıştır (Tablo-4). Çalışma sonuçlarımız belirtilen çalışma sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

Diyabetli bireyler yaşam tarzının değiştirilmesi (yeme alışkanlıkları, egzersiz, kilo kontrolü vb.), evde kan şekeri ölçümü, ayak bakımı ve ilaçların düzenli kullanılması gibi bazı sorumluluklara uymak zorundadır. Hastalara önerilen kısıtlayıcı diyetler ve yasaklanan yiyecekler hastalarda anksiyeteye yol açmakta, düşüncelerin yiyecekler ve kilo kontrolüne yoğunlaşmasına neden olmaktadır (50). Tüm bu nedenlerle diyet rejimine uymada çeşitli zorluklarla karşılaşan diyabetlilerin yeme tutum ve davranışlarında sıklıkla bozulmalar görülmektedir (51). Yapılan araştırmalar T2DM hastalarında yeme bozukluğu görülme oranlarının %14 ile %40 arasında değiştiğini göstermektedir (52, 53). Bizim çalışmamızdaki EAT-26 sonuçları da literatür ile paralellik göstermektedir. Çalışmamızdaki bireylerin %23,4'ünde bozulmuş yeme davranışı olduğu saptanmıştır (Tablo-4).

Sezgisel yeme, kilo yönetimi diyetlerine alternatif olarak popüler hale geldikçe, sezgisel yeme üzerine yapılan ilk çalışmalar çoğunlukla kronik metabolik hastalıklarla bağlantılı sağlık göstergeleri üzerine olan etkilerini araştırmaya yönelik olmuştur (54). Yapılan birçok araştırmada sezgisel yeme ve BKİ arasında güçlü bir negatif yönlü ilişki olduğu rapor edilmiştir (10-14, 17, 26, 55, 56). Bizim çalışmamızda da literatürdeki verilerle benzer şekilde sezgisel yeme ile bireylerin vücut ağırlığı, BKİ değeri ve bel çevresi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde ve zayıf düzeyde ilişki olduğu belirlenmiştir ($p < 0,01$) (Tablo-5). Ağırlık kaybı, sezgisel yemenin temel hedeflerinden biri olmamasına

rağmen çalışmamızdan elde edilen verilere göre sezgisel yemenin bu yönde olumlu etkileri olduğu görülmektedir.

Literatürde sezgisel yemeyi inceleyen birçok çalışma olmasına karşın T2DM ile ilişkisini araştıran çalışma sayısı çok azdır. Buna rağmen yapılan çalışmalardan elde edilen veriler diyabetin glisemik kontrolü ve sezgisel yeme arasında olumlu bir ilişki olduğu yönündedir. Miller ve arkadaşlarının yaptıkları randomize kontrollü çalışmada T2DM hastalarında esas olarak açlık ve tokluk sinyallerine dayanan bir beslenme yaklaşımının geleneksel tedavilere kıyasla HbA1c seviyelerinde daha fazla düşüş sağladığı saptanmıştır (57). T2DM'li 179 hasta ile yapılan başka bir çalışmada yüksek sezgisel yeme düzeyi, yetersiz glisemik kontrolün %89 daha az görülmesi ile ilişkilendirilmiştir. Yine aynı çalışmada; HbA1c değeri hedef aralıkta olan bireylerin, hedefin üstünde olanlara göre anlamlı şekilde daha yüksek sezgisel yeme puanına sahip olduğu saptanmıştır (18). T1DM'li adölesanlar ile yürütülmüş, sezgisel yeme ve glisemik kontrol arasındaki ilişkiyi inceleyen bir vaka kontrol çalışmasında kontrol grubuna kıyasla T1DM'li olanların IES-2 ve alt ölçek puanlarının anlamlı derecede daha düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca IES-2 ve "duygusal sebeplerden ziyade fiziksel sebeplerle yeme" alt ölçeği puanındaki her bir birim artış için HbA1c değerinin sırasıyla %22 ve %11 daha düşük olduğu bulunmuştur (19). Ülkemizde 91 prediyabetli bireyin katıldığı sezgisel yeme ve kan parametreleri ilişkisini konu alan bir çalışmada, sezgisel yeme davranışı ile AKŞ ve HbA1c değeri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (58). Bizim çalışmamızdaki bireylerin IES-2 puanı ile AKŞ ve HbA1c arasında negatif yönde ilişki olmasına rağmen bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p > 0,05$) (Tablo-5). Van Dyke ve arkadaşlarının sezgisel yeme ve sağlık göstergeleri hakkında yapmış oldukları literatür derlemesinde sezgisel yemenin serum kolesterol seviyelerini iyileştirdiği rapor edilmiştir (8). Hawks ve arkadaşları, sezgisel yeme ve sağlık parametreleri arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında sezgisel yemenin daha düşük trigliserit ve daha yüksek HDL kolesterol düzeyleri ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu ve kardiyovasküler hastalık riskini anlamlı şekilde azalttığını saptamışlardır (59). Bizim çalışmamızda sezgisel yemenin trigliserit

değerini istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalttığı saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo-5).

Araştırmalar sezgisel yeme ile yeme bozukluğu semptomatolojisi arasında ters bir ilişki olduğunu (IES-2 ve alt ölçek puanları ile EAT-26 puanı arasında negatif ilişki) rapor etmektedir (9, 47, 60-62). Bununla birlikte sezgisel yemenin sağlıklı yeme davranışını geliştirdiği de araştırmalarda belirtilmektedir (30, 63). Akay'ın yapmış olduğu derlemede, sezgisel yemeyi teşvik eden çalışmaların, sağlıklı yeme tutum ve davranışlarının gelişmesine yardımcı olmasının yanında aşırı yeme veya tıknırcasına yeme epizotlarını önemli ölçüde azalttığı rapor edilmiştir (64). Ülkemizdeki araştırmalarda IES-2 ve EAT-26 puanı arasında negatif yönde anlamlı ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcut olmakla birlikte (35, 39, 41), IES-2 ve EAT-26 puanı arasında anlamlı ilişkinin olmadığını belirten çalışmalar da vardır (34, 36). Bizim çalışmamızda IES-2 ve EAT-26 puanları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo-5). Çalışmamızda bozulmuş yeme davranışına sahip olanların oranının az olmasının (%23,4) sezgisel yeme ve yeme tutumu arasındaki ilişkinin net olarak belirlenememesinin bir nedeni olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, EAT-26 puanı ile IES-2 alt ölçeklerinden olan "duygusal sebeplerden ziyade fiziksel sebeplerle yeme" alt

ölçeği arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde ve zayıf düzeyde bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo-5). Bu sonuca göre fiziksel nedenlerle beslenen bireylerde duygusal yeme davranışı görülmemesinin bozulmuş yeme davranışını azaltabileceği düşünülmektedir.

SONUÇ

Bireylerin sağlık durumu değerlendirilirken fiziksel, ruhsal ve sosyal iyilik hali göz önünde bulundurulmalıdır. Yapılan çalışmalarda, sezgisel yemenin diyet dışı bir yaklaşım olarak sağlığın bu zorunlu boyutlarını iyileştirmek için kalori ve besin çeşidi kısıtlayıcı diyetlere kıyasla uzun vadede uygulanabilirliği daha iyi bir alternatif olabileceği rapor edilmektedir. Ancak sezgisel yemenin yeme tutumu ve glisemik kontrol ile arasındaki nedensellik ilişkisini daha iyi belirleyebilmek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Sezgisel yeme eğitimi sonrası takip sonuçlarını da içeren randomize kontrollü çalışmaların yapılmasının konunun daha iyi aydınlatılmasını sağlayabileceği düşünülmektedir.

Araştırmanın Sınırlılıkları

Çalışmanın tek bir merkezde yapılması ve kontrol grubunun bulunmaması bu araştırmanın majör sınırlılıklarıdır.

Çıkar çatışması: Çalışmada herhangi bir kurum ve kişi ile çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. IDF. Diabetes Atlas 2019. Available from: <http://www.diabetesatlas.org>.
2. Quansah DY, Gross J, Gilbert L, Helbling C, Horsch A, Puder JJ. Intuitive eating is associated with weight and glucose control during pregnancy and in the early postpartum period in women with gestational diabetes mellitus (GDM): A clinical cohort study. *Eating behaviors*. 2019; 34: 101304.
3. Huffman FG, De La Cera M, Vaccaro JA, Zarini GG, Exebio J, Gundupalli D, et al. Healthy Eating Index and Alternate Healthy Eating Index among Haitian Americans and African Americans with and without Type 2 Diabetes. *Journal of nutrition and metabolism*. 2011; 2011: 398324.
4. Willig AL, Richardson BS, Agne A, Cherrington A. Intuitive eating practices among African-American women living with type 2 diabetes: a qualitative study. *J Acad Nutr Diet*. 2014; 114 (6): 889-96.
5. Tribole E, Resch E. *Intuitive eating: A revolutionary program that works*. New York: St. Martin's Press; 2012.
6. Tylka TL. Development and psychometric evaluation of a measure of intuitive eating. *Journal of Counseling Psychology*. 2006; 53 (2): 226-40.
7. Tribole E, Resch E. *Intuitive Eating: Research Update*. SCAN's Pulse. 2017;36:1-5.
8. Van Dyke N, Drinkwater EJ. Relationships between intuitive eating and health indicators: literature review. *Public health nutrition*. 2014; 17 (8): 1757-66.
9. Tylka TL, Kroon Van Diest AM. The Intuitive Eating Scale-2: Item refinement and psychometric evaluation with college women and men. *Journal of Counseling Psychology*. 2013; 60 (1): 137-53.
10. Camilleri GM, Méjean C, Bellisle F, Andreeva VA, Kesse-Guyot E, Hercberg S, et al. Intuitive eating is inversely associated with body weight status in the general population-based NutriNet-Santé study. *Obesity* (Silver Spring, Md). 2016; 24 (5): 1154-61.

11. Cole RE, Clark HL, Heileson J, DeMay J, Smith MA. Normal Weight Status in Military Service Members Was Associated With Intuitive Eating Characteristic. *Mil Med.* 2016; 181 (6): 589-95.
12. Madden CE, Leong SL, Gray A, Horwath CC. Eating in response to hunger and satiety signals is related to BMI in a nationwide sample of 1601 mid-age New Zealand women. *Public health nutrition.* 2012; 15 (12): 2272-9.
13. Tylka TL, Calogero RM, Daniélsdóttir S. Is intuitive eating the same as flexible dietary control? Their links to each other and well-being could provide an answer. *Appetite.* 2015; 95: 166-75.
14. Tylka TL, Calogero RM, Daniélsdóttir S. Intuitive eating is connected to self-reported weight stability in community women and men. *Eating Disorders.* 2019: 1-9.
15. Bacon L, Stern JS, Van Loan MD, Keim NL. Size Acceptance and Intuitive Eating Improve Health for Obese, Female Chronic Dieters. *Journal of the American Dietetic Association.* 2005; 105 (6): 929-36.
16. Schaefer JT, Magnuson AB. A review of interventions that promote eating by internal cues. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics.* 2014; 114 (5): 734-60.
17. Keirns NG. Unique Impact of Intuitive Eating on Physical Indicators of Health 2018.
18. Soares FLP, Ramos MH, Gramelisch M, de Paula Pego Silva R, da Silva Batista J, Cattafesta M, et al. Intuitive eating is associated with glycemic control in type 2 diabetes. *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity.* 2020.
19. Wheeler BJ, Lawrence J, Chae M, Paterson H, Gray AR, Healey D, et al. Intuitive eating is associated with glycaemic control in adolescents with type I diabetes mellitus. *Appetite.* 2016; 96: 160-5.
20. Carbonneau E, Carbonneau N, Lamarche B, Provencher V, Bégin C, Bradette-Laplante M, et al. Validation of a French-Canadian adaptation of the Intuitive Eating Scale-2 for the adult population. *Appetite.* 2016; 105: 37-45.
21. Linardon J, Mitchell S. Rigid dietary control, flexible dietary control, and intuitive eating: Evidence for their differential relationship to disordered eating and body image concerns. *Eating behaviors.* 2017; 26: 16-22.
22. Keirns NG, Hawkins MAW. The relationship between intuitive eating and body image is moderated by measured body mass index. *Eating behaviors.* 2019; 33: 91-6.
23. Braun TD, Unick JL, Abrantes AM, Dalrymple K, Conboy LA, Schifano E, et al. Intuitive eating buffers the link between internalized weight stigma and body mass index in stressed adults. *Appetite.* 2022; 169: 105810.
24. Hazzard VM, Telke SE, Simone M, Anderson LM, Larson NI, Neumark-Sztainer D. Intuitive eating longitudinally predicts better psychological health and lower use of disordered eating behaviors: findings from EAT 2010-2018. *Eating and weight disorders : EWD.* 2021; 26 (1): 287-94.
25. Homan KJ, Tylka TL. Development and exploration of the gratitude model of body appreciation in women. *Body Image.* 2018; 25: 14-22.
26. Bruce LJ, Ricciardelli LA. A systematic review of the psychosocial correlates of intuitive eating among adult women. *Appetite.* 2016; 96: 454-72.
27. Ramos MH, Silva JM, De Oliveira TAV, da Silva Batista J, Cattafesta M, Salaroli LB, et al. Intuitive eating and body appreciation in type 2 diabetes. *Journal of health psychology.* 2022; 27 (2): 255-67.
28. Craven MP, Fekete EM. Weight-related shame and guilt, intuitive eating, and binge eating in female college students. *Eating behaviors.* 2019;33:44-8.
29. Horwath C, Hagmann D, Hartmann C. Intuitive eating and food intake in men and women: Results from the Swiss food panel study. *Appetite.* 2019; 135: 61-71.
30. Barad A, Cartledge A, Gemmill K, Misner NM, Santiago CE, Yavelow M, et al. Associations Between Intuitive Eating Behaviors and Fruit and Vegetable Intake Among College Students. *Journal of nutrition education and behavior.* 2019; 51 (6): 758-62.
31. Camilleri GM, Méjean C, Bellisle F, Andreeva VA, Kesse-Guyot E, Hercberg S, et al. Intuitive Eating Dimensions Were Differently Associated with Food Intake in the General Population-Based NutriNet-Santé Study. *The Journal of nutrition.* 2017; 147 (1): 61-9.
32. Pereira RA, Alvarenga MDS, de Andrade LS, Teixeira RR, Teixeira PC, da Silva WR, et al. Effect of a nutritional behavioral intervention on intuitive eating in overweight women with chronic kidney disease. *Journal of renal nutrition: the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation.* 2022.


33. Altay OM. Sağlık çalışanları arasında sezgisel yeme davranışının sıklığının saptanması [Yüksek Lisans Tezi]: Bahçeşehir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü 2019.
34. Atalay S. Sezgisel yeme, yeme tutumu, diyet kalitesi ve beden kütle İndeksi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi [Yüksek Lisans Tezi]: Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2017.
35. Ergin KC. Kadınlarda sezgisel yeme ile yeme tutumu ve mental iyi oluş arasındaki ilişkinin incelenmesi [Yüksek Lisans Tezi]: Üsküdar Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü; 2020.
36. Özkan N. Yetişkin bireylerde sezgisel yeme ve yeme farkındalığının beslenme durumu ile ilişkisi [Yüksek Lisans Tezi]: Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2018.
37. Yayan G, Karaca E. Sezgisel yeme davranışının vücut kompozisyonu ve bazı biyokimyasal parametreler üzerine etkisi. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2019; 12 (1): 79-86.
38. Atak NDA. Akdeniz diyetine bağlılıkla yeme farkındalığı ve sezgisel yeme farkındalığı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi [Yüksek Lisans Tezi]: Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2020.
39. Çetin B. Katı diyet kontrolü, esnek diyet kontrolü ve sezgisel yeme: Yeme bozukluğu ve beden imaj endişeleri üzerindeki farklı ilişkiler [Yüksek Lisans Tezi]: Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2019.
40. Çolak ET. Hemşirelik fakültesi öğrencilerinde sezgisel yeme ile öz yeterlik ve beden kitle indeksi arasındaki ilişki [Yüksek Lisans Tezi]: Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2021.
41. Yaşar Y. Üniversite öğrencilerinde sezgisel yeme ölçeği-2 ile yeme tutum testi-26 ve antropometrik ölçümler arasındaki ilişki [Yüksek Lisans Tezi]: Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2018.
42. Ramos MH, Silva JM, De Oliveira TAV, da Silva Batista J, Cattafesta M, Salaroli LB, et al. Intuitive eating and body appreciation in type 2 diabetes. *Journal of health psychology*. 2020;1359105320950791.
43. Pekcan G. Beslenme durumunun saptanması. *Diyet El Kitabı*. 2008: 67-141.
44. WHO. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008, 2011.
45. TEMD. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2020. Available from: http://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/20200625154506-2020tbl_kilavuz86bf012d90.pdf.
46. Bas M, Aşçı FH, Karabudak E, Kiziltan G. Eating attitudes and their psychological correlates among Turkish adolescents. *Adolescence*. 2004; 39 (155): 593.
47. Bas M, Karaca KE, Sağlam D, Arıci G, Cengiz E, Koksall S, et al. Turkish version of the Intuitive Eating Scale-2: Validity and reliability among university students. *Appetite*. 2017; 114: 391-7.
48. Garner DM, Olmsted MP, Bohr Y, Garfinkel PE. The eating attitudes test: psychometric features and clinical correlates. *Psychological medicine*. 1982; 12 (4): 871-8.
49. Ergüney-Okumuş FE, Sertel-Berk HÖ. Yeme Tutum Testi Kısa Formunun (YTT-26) Üniversite Örnekleminde Türkçeye Uyarlanması ve Psikometrik Özelliklerinin Değerlendirilmesi. *Psikoloji Çalışmaları*. 2019;40(1):57-78.
50. Çobanoğlu ZSÜ, Altuntaş Y, Karamustafaloğlu K, Şengül A, Çobanoğlu N. Tip 1 ve Tip 2 diabetes mellitus hastalarında yeme bozuklukları ve bozulmuş yeme davranışı. *Düşünen Adam: Psikiyatrik ve Nörolojik Bilimler Dergisi*. 2008;21:24-31.
51. Yannakoulia M. Eating behavior among type 2 diabetic patients: a poorly recognized aspect in a poorly controlled disease. *Rev Diabet Stud*. 2006; 3 (1): 11-6.
52. García-Mayor RV, García-Soidán FJ. Eating disorders in type 2 diabetic people: Brief review. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2017; 11 (3): 221-4.
53. Nicolau J, Simó R, Sanchís P, Ayala L, Fortuny R, Zubillaga I, et al. Eating disorders are frequent among type 2 diabetic patients and are associated with worse metabolic and psychological outcomes: results from a cross-sectional study in primary and secondary care settings. *Acta Diabetologica*. 2015; 52 (6):1037-44.
54. Therrien É. Exploration of the dimensions of intuitive eating in individuals with diagnosed eating disorders: McGill University Libraries; 2020.
55. Ruzanska UA, Warschburger P. Intuitive eating mediates the relationship between self-regulation and BMI - Results from a cross-sectional study in a community sample. *Eating behaviors*. 2019; 33: 23-9.

56. Van Dyck Z, Herbert BM, Happ C, Klevevan GV, Vögele C. German version of the intuitive eating scale: Psychometric evaluation and application to an eating disordered population. *Appetite*. 2016; 105: 798-807.
57. Miller CK, Kristeller JL, Headings A, Nagaraja H, Miser WF. Comparative effectiveness of a mindful eating intervention to a diabetes self-management intervention among adults with type 2 diabetes: a pilot study. *J Acad Nutr Diet*. 2012; 112 (11): 1835-42.
58. Güney D. Prediyabetli bireylerde sezgisel yeme davranışının kan parametrelerine olan etkisinin incelenmesi [Yüksek Lisans Tezi]: Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2019.
59. Hawks S, Madanat H, Hawks J, Harris A. The relationship between intuitive eating and health indicators among college women. *Journal of Health Education*. 2005; 36 (6): 331-6.
60. Shouse SH, Nilsson J. Self-silencing, emotional awareness, and eating behaviors in college women. *Psychology of Women Quarterly*. 2011; 35 (3): 451-7.
61. Akırmak Ü, Bakıner E, Boratav HB, Güneri G. Cross-cultural adaptation of the intuitive eating scale-2: psychometric evaluation in a sample in Turkey. *Current Psychology*. 2018: 1-11.
62. Bruce LJ. Intuitive eating in relation to other eating patterns and psychosocial correlates: Deakin University; 2017.
63. Burnette CB. An Intuitive Eating Intervention for College Women With Disordered Eating: Evaluating Two Accessible and Affordable Approaches. 2020.
64. Akay GG. Yeme bozukluklarında fiziksel açlığı duygusal açlıktan ayırt edebilme. *Türkiye Klinikleri J Psychol-Special Topics*. 2016; 1 (2): 17-22.


Astım ve alerjik rinit komorbiditesi olan çocuklarda nazofaringeal mikrobiyotanın araştırılması

Investigation of nasopharyngeal microbiota in children with asthma and allergic rhinitis comorbidity


Cengiz Çavuşoğlu¹ 

Hasan Yüksel² 

Adem Yaşar² 

Tarık İnci¹ 

Furkan Polat¹ 

Ayça Aydın Uysal¹ 

Ayça Aykut¹ 

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Celâl Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

ÖZ

Amaç: Çalışmada sağlıklı, astımlı ve alerjik rinitli çocukların nazofaringeal bakteriyel mikrobiyotasının karşılaştırılması, hastalarda olası mikrobiyal disbiyozisin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya toplam 15 olgu alınmıştır. Olguların beşi astımlı, beşi alerjik rinitli ve beşi sağlıklı kontrol grubudur. Nazal lavaj örneklerinden 16S metagenomiks ile üst solunum yolu mikrobiyotası belirlenmiştir.

Bulgular: Üst solunum yolu mikrobiyotasında en baskın şube astım hastalarında Firmucutes, sağlıklı kontrol grubu ve alerjik rinit grubunda ise Proteobacteria olarak saptanmıştır. Üst solunum yolu mikrobiyotasındaki en baskın cins ise astım hastalarında *Dolosigranulum*, sağlıklı kontrol grubunda *Moraxella* olarak saptanmıştır. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında astım hastalarında *Moraxella* cinsinin oranının azaldığı; *Staphylococcus*, *Streptococcus* ve *Corynebacterium* cinslerinin oranlarının arttığı belirlenmiştir.

Sonuç: Sonuç olarak; çocukluk çağında üst solunum yolu mikrobiyotasının alerjik rinit ve astım patogenezi belirlemedeki rolü kesin olarak saptanamamıştır. Gruplar arası oransal fark bulunması, tüm havayolu mikrobiyomunun çalışılması durumunda olası bir farkın olabileceğini desteklemektedir.

Anahtar Sözcükler: Astım, alerjik rinit, nazofaringeal mikrobiyota, 16S metagenomiks, yeni nesil dizileme.

ABSTRACT

Aim: The goal of this study was to compare the nasopharyngeal bacterial microbiota of healthy children with asthma and allergic rhinitis, identify potential microbial dysbiosis in patients.

Materials and Methods: The study included a total of 15 patients. There were five patients with asthma, five with allergic rhinitis, and five healthy controls. The upper respiratory tract microbiota were identified using 16S metagenomics analysis of nasal lavage samples.

Results: Firmucutes was the most prevalent phylum in the upper respiratory tract microbiota of asthma patients, while Proteobacteria were found in the healthy control and allergic rhinitis groups. Dolosigranulum was identified as the most dominant genus in the upper respiratory tract microbiota of asthma patients. Moraxella was the most prevalent genera in the upper respiratory tract microbiota of the healthy control group. When asthma patients were compared to the control group, the ratio of the Moraxella genus decreased while the ratios of Staphylococcus, Streptococcus, and Corynebacterium species increased.

Sorumlu yazar: Cengiz Çavuşoğlu
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
E-posta: cengizc2003@yahoo.com
Başvuru tarihi: 15.09.2021 Kabul tarihi: 08.03.2022

Conclusion: *In conclusion, it has not been determined that upper respiratory tract microbiota has a role in determining the pathogenesis of allergic rhinitis and asthma in childhood. The fact that there is a proportional difference between groups' supports that there may be a possible difference if the entire airway microbiome is studied.*

Keywords: *Asthma, allergic rhinitis, nasopharyngeal microbiota, 16S metagenomics, next generation sequencing.*

GİRİŞ

Alerjik astım, hava yollarının immunglobulin E (IgE) aracılı kronik inflamatuvar hastalığıdır. IgE aracılı diğer "atopik" hastalıklar atopik dermatit, alerjik rinit ve gıda alerjisidir. Bu hastalıklar tipik olarak erken çocukluk döneminde ortaya çıkmakta ve birçok insanda ömür boyu devam etmektedir. Astım yüksek prevalansı ve yol açtığı mortalite nedeniyle en sorunlu atopik bozukluktur. Astım, son yıllarda dünyada yaklaşık on çocuktan birini etkileyen en yaygın çocukluk hastalığı olmuştur. Bunun yanı sıra bu hastalık, çocukların günlük yaşamını etkilemekte, acil servis başvurularında ve okula gidemedikleri gün sayısında artışa yol açmaktadır (2-4).

Astımın altında yatan neden, genetik ve çevresel faktörlerin karmaşık bir sonucu olup, bu durum hastalığın belirgin bir şekilde heterojen olmasına neden olmaktadır. İnsan genetiğinin astım patogenezinde katkıda bulunduğu açıktır; ancak astım prevalansındaki hızlı yükselme, değişen çevresel faktörlerin de gelişmekte olan insan bağışıklık sistemini bu aşırı duyarlılık hastalıklarına doğru yönlendirdiğini göstermektedir (5-7). Çok sayıda çalışmada, kırsal bölgelerde büyüyen çocuklarda astım gelişme olasılığının azaldığı bulunmuş; çevreye özgü endotoksinlere daha yüksek seviyelerde ve yaşamın erken döneminde maruz kalmanın doğal bağışıklığın aktivasyonunda ve inflamatuvar tepkileri bastırma kabiliyetinde önemli bir rol oynadığı öne sürülmüştür. Ayrıca sezaryen doğumun çocukluk çağı astımında risk faktörü olabileceği, tersi biçimde emzirmenin çocukluk çağı astımını engelleyici olabileceği ileri sürülmüştür (8). Hava yolu mikrobiyotası ile astım arasında nedensel bir ilişki olup olmadığı bilinmemektedir. Bununla birlikte, birçok çalışmada, disbiyoz ile solunum yolu hastalığı, hışıltılı solunum ve astım arasındaki olası bir ilişkiyi araştırmak için üst solunum yolu mikrobiyotası belirlenmeye çalışılmıştır (8, 9).

Nazal mikrobiyom disbiyozu ve alerjik rinit gelişimi arasındaki ilişki konusunda hala sınırlı araştırma olmasına rağmen nazal mikrobiyomun,

lokalize immün yanıtların modülasyonunda, patofizyolojide ve alerjik rinit gelişiminde potansiyel olarak önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir (10).

Bu çalışmada sağlıklı, astımlı ve alerjik rinitli çocukların nazofaringeal bakteriyel mikrobiyotasının karşılaştırılması; astım ve alerjik rinitli hastalarda olası mikrobiyal disbiyozisin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastalar ve kontrol grubu

Çalışmaya Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Alerji ve Astım polikliniğine başvuran olgular arasından seçilen 15 hasta dâhil edildi. Dâhil edilen hastaların son 10 gün içerisinde üst solunum yolu enfeksiyonu semptomu göstermemiş olmalarına dikkat edildi. Mikrobiyom analizi için; herhangi bir kronik ve/veya atopik hastalığı olmayan, alerjen deri prick testi negatif olan ve son üç ay içinde antibiyotik, sistemik kortikosteroid ya da inhaler kortikosteroid almayan beş olgu kontrol grubu olarak belirlendi. Alerjik sensitizasyon paternine bağlı olarak yıl boyu ya da özellikli mevsimde nazal kaşıntı, tıkanıklık, hapşırma ve rinore gibi klinik bulguları olan beş olgu "Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma" (ARIA) (11) kriterlerine göre değerlendirilerek alerjik rinitli hasta grubu olarak tanımlandı. Saptanmış olan bir alerjik sensitizasyon paternine eşlik eden, bronkodilatör tedavi ile düzelen, epizodik olarak ortaya çıkan, spirometri ile ya da klinik olarak saptanan yineleyen hışıltı, dispne ve öksürük gibi bronşial yangı ve obstrüksiyon bulguları olan beş olgu "Global Initiative For Asthma" (GINA) (12) tanı kriterlerine göre değerlendirilerek astımlı olgu grubu olarak belirlendi.

Nazofaringeal örneklerin alınması

Olgulara baş geri tekniği kullanılarak nazal lavaj yapıldı (13). Bu işlemde, oturur pozisyonda baş geriye yaslanmış ve yumuşak damak isteğe bağlı olarak kapatılmış şekilde iken steril bir pipetle,

her bir burun deliğine beş ml, toplam 10 ml steril izotonik serum fizyolojik damlatıldı. Damlatma işlemi sonrasında baş öne doğru hareket ettirildi ve lavaj sıvısının burundan dışarı, steril test tüpüne aktarılması sağlandı. Gerekirse kaba burundan üflenmesine izin verildi. Örnekler daha sonraki analizler için -80 °C'de saklandı.

Yeni nesil dizileme çalışmaları

Yeni nesil dizileme çalışmaları kitin üreticisinin tanımladığı şekilde yapıldı (14). Nazofaringeal sürüntü örneklerinden "PureLink Microbiome DNA Purification Kit" (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, ABD) kullanılarak dekosiribonükleik asit (DNA) izolasyonu yapıldı. Örneklerden izole edilen DNA'ların miktar tayinleri yapıldı ve DNA'lar dizileme yapılarına kadar -20 °C'de saklandı. Ion 16S™ Metagenomics Kit (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, ABD) kullanılarak örneklerden elde edilen DNA'ların 16S değişken bölgeleri amplifiye edildi. Amplifiye edilen ürünler temizlendikten sonra Ion 16S™ Metagenomics Kit (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, ABD) ile DNA kütüphanesi hazırlandı. Ion Universal Library Quantitation Kit (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, ABD) kullanılarak kütüphaneler kantite edildi. Ion Chef™ Instrument (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, ABD) kullanılarak kalıp hazırlandı ve Ion S5 System (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, ABD) ile dizileme işlemi gerçekleştirildi.

Dizileme sonuçları <https://www.thermofisher.com/account-center/cloud-signin-identifier.html> adresindeki operasyonel taksonomik birimler (OTÜ) incelenerek değerlendirildi.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 24.0 programı kullanıldı. Olgu sayısının az olması sebebiyle non-parametrik Kruskal-Wallis varyans analizi testi ile p değerleri hesaplandı.

BULGULAR

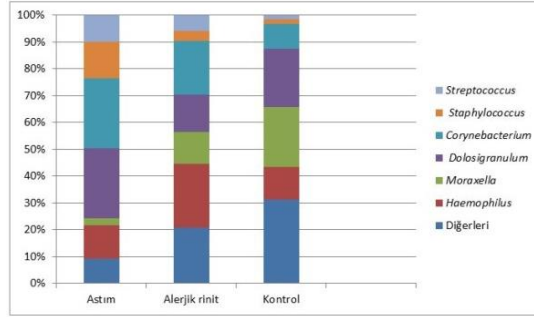
Çalışma grubu

Çalışmaya medyan yaşı 12 yaş olan, yedisi erkek, sekizi kız çocuğu olmak üzere toplam 15 olgu alınmıştır. Çalışmaya alınan olgular alerjik

astım, alerjik rinit ve sağlıklı kontrol grubu olmak üzere beşerli üç gruba ayrılmıştır. Çalışma gruplarının demografik bilgileri ve mikrobiyotayı etkileyebilecek diğer özellikleri (doğum şekilleri, anne sütü alma süreleri, evde sigara kullanılması durumu, evcil hayvan varlığı, sık antibiyotik kullanımı) Tablo-1'de özetlenmiştir.

Çalışma grubunun 16S metagenomik sonuçları

Çalışmaya alınan olguların nazal lavaj örneklerinden 16S metagenomik ile elde edilen üst solunum yolu mikrobiyotası, mikrobiyotada yer alan mikroorganizma tipleri ve göreceli oranları belirlenmiştir. Astım hastalarında üst solunum yolu mikrobiyotasında en baskın şubenin Firmucutes (%51,2) olduğu, bunu Actinobacteria (%26,8) ve Proteobacteria (%21,5)'nin izlediği saptanmıştır. Kontrol grubunda ve alerjik rinit grubunda ise sırasıyla %57 ve %49 ile en baskın şube Proteobacteria olarak belirlenmiştir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında astım hastalarında *Moraxella* cinsinin oranının azaldığı *Staphylococcus*, *Streptococcus* ve *Corynebacterium* cinsinin oranının arttığı saptanmıştır. Ayrıca kontrol grubunda mikrobiyotanın %90,8'ini altı baskın cins oluştururken, bu oranın alerjik rinit grubunda %79,2, kontrol grubunda ise %68,8 olduğu saptanmıştır. 12 aydan daha uzun süreyle anne sütü alan çocuklarda üst solunum yolu mikrobiyotasında *Dolosigranulum* cinsinin göreceli oranı %27, *Corynebacterium* cinsinin %24 olarak belirlenirken anne sütünü 12 aydan az süreyle alan çocuklarda *Dolosigranulum*'ün göreceli oranı %4, *Corynebacterium*'ün ise %3 olarak saptanmıştır. Ayrıca normal doğum ile doğan çocuklarda *Dolosigranulum*'ün göreceli oranı %27, *Corynebacterium*'ün %21 olarak belirlenirken; sezaryen ile doğan çocuklarda *Dolosigranulum*'ün göreceli oranı %11, *Corynebacterium*'ün ise %14 olarak saptanmıştır. Çalışma gruplarının üst solunum yolu mikrobiyotasında yer alan mikroorganizma cinsleri ve göreceli oranları Tablo-2 ve Şekil-1'de özetlenmiştir.



Şekil-1. Çalışma gruplarında üst solunum yolu mikrobiyotasında yer alan mikroorganizma cinsleri ve göreceli oranları.

Tablo-1. Çalışma gruplarının demografik bilgileri ve mikrobiyotayı etkileyebilecek diğer özellikleri.

Hastalar*	Yaş	Cinsiyet**	Doğum şekli	Anne sütü	Evde sigara	Evcil hayvan	Yaşam yeri	Sık antibiyotik kullanımı
KONT1	17	E	Normal	24 ay	Evet	Yok	Şehir	Yok
KONT2	12	K	Sezaryen	16 ay	Hayır	Var	Köy	Yok
KONT3	10	K	Normal	9 ay	Hayır	Yok	Şehir	Yok
KONT4	8	K	Normal	14 ay	Hayır	Yok	Şehir	Yok
KONT5	7	E	Sezaryen	6 ay	Hayır	Yok	Şehir	Yok
ASTIM1	12	K	Normal	24 ay	Evet	Yok	Şehir	Yok
ASTIM2	10	K	Normal	14 ay	Hayır	Yok	Şehir	Yok
ASTIM3	14	E	Normal	18 ay	Evet	Yok	Şehir	Yok
ASTIM4	12	K	Sezaryen	24 ay	Evet	Var	Şehir	Yok
ASTIM5	10	E	Sezaryen	18 ay	Hayır	Yok	Şehir	Yok
AR1	14	K	Normal	6 ay	Evet	Yok	Şehir	Yok
AR2	13	E	Normal	24 ay	Evet	Yok	Şehir	Yok
AR3	14	K	Sezaryen	18 ay	Hayır	Yok	Şehir	Yok
AR4	10	E	Sezaryen	25 ay	Hayır	Yok	Şehir	Yok
AR5	12	K	Normal	2 ay	Hayır	Yok	Şehir	Yok

*KONT: sağlıklı kontrol grubu olguları, ASTIM: astımlı olgular, AR: alerjik rinittli olgular

**K: kadın, E: erkek

Tablo-2. Çalışma gruplarının üst solunum yolu mikrobiyotasında yer alan mikroorganizma tipleri ve göreceli oranları

Şube ve cinsler	Astım (N=5)	Alerjik rinit (N=5)	Kontrol (N=5)	p
Proteobacteria şubesi	%21,6 (1-53)	%49 (1-81)	%57 (8-93)	>0,05
• <i>Haemophilus</i> cinsi	%12,4 (0-30)	%23,8 (0-61)	%12,2 (0-61)	>0,05
• <i>Moraxella</i> cinsi	%2,6 (0-7)	%11,8 (0-32)	%22,2 (0-80)	>0,05
Firmicutes	%51,2 (30-81)	%25,6 (8-60)	%29,4 (4-78)	>0,05
• <i>Staphylococcus</i> cinsi	%13,6 (0-48)	%3,6 (0-11)	%1,8 (0-7)	>0,05
• <i>Streptococcus</i> cinsi	%10 (0-31)	%6 (0-15)	%1,4 (0-5)	>0,05
• <i>Dolosigranulum</i> cinsi	%26,2 (5-49)	%14 (0-55)	%22 (0-54)	>0,05
Actinobacteria şubesi	%26,8 (6-56)	%24,2 (3-44)	%11 (2-38)	>0,05
• <i>Corynebacterium</i> cinsi	%26 (5-55)	%20 (3-43)	%9,2 (0-38)	>0,05
Bacteroides şubesi	%0 (0-0)	%0,6 (0-3)	%0,6 (0-2)	>0,05
Diğer şubeler	%0,4 (0-1)	%0,6 (0-1)	%2 (0-10)	>0,05
Örnek başına dizileme	210928	206521	236766	>0,05
Shannon averaj	2.02	2.1	1.62	>0,05

†Tabloda yüzdeler çalışma gruplarında ilgili şube ve cinsin ortalama saptanma yüzdesini, parantez içlerindeki sayılar ise ilgili şube veya cinsin belirtilen çalışma grubunda en az ve en çok görülme oranlarını göstermektedir.

TARTIŞMA

Hava yolu mikrobiyotası ile astım arasında nedensel bir ilişki olup olmadığı bilinmemektedir (8). Teo SM ve ark. (15) erken çocukluktan geç ergenliğe kadar olan dönemde *Moraxella*, *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Staphylococcus*, *Haemophilus* ve *Alloiococcus*'dan oluşan altı baskın cinsin üst hava yolu mikrobiyotasını oluşturduğunu belirlerken; Lappan R ve ark. (16) sağlıklı çocuklarda nazofaringeal örneklerde baskın cinsleri sırasıyla *Moraxella*, *Dolosigranulum*, *Haemophilus*, *Corynebacterium*, *Streptococcus* ve *Staphylococcus* olarak; Bogaert D ve ark. (17) *Moraxella*, *Haemophilus*, *Streptococcus*, *Flavobacterium*, *Dolosigranulum* ve *Corynebacterium* olarak bulmuştur. Bizim çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunda üst hava yolu mikrobiyotasında en baskın cinsin *Dolosigranulum* olduğu bunu sırasıyla *Moraxella*, *Haemophilus*, *Corynebacterium*, *Staphylococcus* ve *Streptococcus* cinslerinin izlediği saptanmıştır.

Çalışmamızda sağlıklı çocuklarda saptanan cinslerin ve baskınlıklarının Lappan R ve ark. (16)'nın çalışmasıyla benzerlik gösterdiği, buna karşın Teo SM ve ark. (15) ve Bogaert D ve ark. (17)'nin çalışmalarından farklı olarak bizim çalışmamızda sağlıklı grupta *Alloiococcus* ve *Flavobacterium* cinsinin yer almadığı görülmüştür. Ayrıca diğer çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda sağlıklı çocuklarda en baskın cinsin *Dolosigranulum* olduğu, *Staphylococcus* ve *Streptococcus* cinslerinin göreceli bolluğunun daha az olduğu saptanmıştır. Sağlıklı ve astımlı çocuklarda saptanan yaygın nazofaringeal bakterilerin göreceli bolluğunun değerlendirildiği çeşitli çalışmaların verileri Tablo 3'te gösterilmiştir. *Dolosigranulum* ile *Alloiococcus* cinslerinin 16S rRNA dizi homolojisinin yakın ilişkili olduğu ve bu durumun 16S rRNA geni için eski taksonomik veritabanları kullanılan çalışmalarda yanlış sınıflandırmaya yol açabildiği belirtilmektedir (16,18). Bizim çalışmamızdaki veri tabanında *Alloiococcus* olmasına karşın hiçbir örnekte saptanmamıştır.

Teo SM ve ark. (15) sağlıklı çocuklarda üst hava yolu mikrobiyotasını oluşturan şubelerin *Proteobacteria* (%48), *Firmicutes* (%38), *Actinobacteria* (%13), *Bacteroidetes* (%1); Bogaert D ve ark. (25) *Proteobacteria* (%64), *Firmicutes* (%21), *Bacteroidetes* (%11), *Actinobacteria* (%3) olduğunu saptamışlardır. Yapılan çalışmalara benzer şekilde bizim

çalışmamızda da sağlıklı kontrol grubunda üst hava yolu mikrobiyotasını oluşturan en baskın şubenin *Proteobacteria* (%57) olduğu, bunu *Firmicutes* (%29), *Actinobacteria* (%11) ve *Bacteroidetes* (%1)'in izlediği saptanmıştır.

Birçok çalışmada doğum şeklinin solunum mikrobiyotasının gelişimini ve solunum sağlığını etkileyebileceği öne sürülmüştür (8,19). Sezaryen ile doğan yenidoğanlarda, nazofaringeal mikrobiyota dengesizliğinin yanı sıra hişiltılı solunum veya astım yokluğu ile ilişkili bakteri cinsleri olan *Corynebacterium* ve *Dolosigranulum* ile kolonizasyonun azaldığı, üç aydan daha uzun süre emzirmenin uzun süreli artmış *Dolosigranulum* ve *Corynebacterium* miktarı ile ilişkili olduğu ve böylece gelişen hava yolunda daha fazla mikrobiyota stabilitesi sağladığı belirtilmiştir (8, 19-21). Bununla birlikte, diğer çalışmalarda yenidoğanlarda doğum şeklinin farklı mikrobiyota modelleri ile ilişkili olduğu, ancak altı haftalıkken mikrobiyota tekrar örneklendiğinde, farklılıkların kalmadığını bulunmuştur (8, 22). Bizim çalışmamızda normal doğan ve 12 ay üzerinde emzirilen 7-17 yaş çocuklarda hava yolu mikrobiyotasında *Dolosigranulum* ve *Corynebacterium* cinslerinin miktarlarının daha yüksek olduğu belirlenmiş ancak solunum sağlığı ile arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Nazal mikrobiyota ile astım fenotipleri ve astımın şiddeti arasındaki ilişki hala kesin olarak tanımlanmamıştır (10). Perez-Losada ve ark. (23) ve McCauley ve ark. (24) sağlıklı kontrollerden farklı olarak astımlı çocukların nazal sekresyonlarında *Moraxella*, *Staphylococcus*, *Dolosigranulum*, *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Haemophilus*, *Prevotella* ve *Alloiococcus* cinslerinden oluşan; *Moraxella* cinsinin baskın olduğu farklı bir mikrobiyota bileşimi gösterdiğini bildirmişlerdir. Bununla birlikte yapılan diğer çalışmalarda sağlıklı çocuklarda da *Moraxella*'nın en baskın cins olduğu benzer mikrobiyota profili saptanmıştır (15-17). Sonuç olarak, *Moraxella* ve solunum yolu hastalığı arasındaki ilişki çelişkilidir. Bazıları *Moraxella* çokluğunu mikrobiyal stabilite ve solunum hastalığının olmamasıyla ilişkilendirirken; diğerleri *Moraxella*'nın baskın olduğu bir mikrobiyal profilin artan solunum hastalığı ve astım alevlenmeleri vakaları ile ilişkili olduğunu bulmuştur (24-27).

Çeşitli çalışmalarda, *Corynebacterium* sayısının fazlalığının, hava yolu mikrobiyotasının

stabilizasyonunu ve daha hafif hastalığa yol açan koruyucu etkiler sağladığı; ayrıca enfeksiyona karşı immün yanıtlarda aktif bir rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (15, 20, 26, 28, 29). Üst ve alt hava yolu mikrobiyomu ve transkriptom üzerine yapılan bir çalışmada, *Corynebacterium*'un astımlı olmayanların nazal hava yolunda inflamasyonu sağlayan genlerle negatif etkileşime girdiği ve dolayısıyla koruma sağladığı öne sürülmüştür (28).

Tablo-3'de de karşılaştırılabileceği üzere diğer çalışmaların tersine bizim çalışmamızda astımlı hastaların nazal mikrobiyotasının *Moraxella*

cinsinden daha fakir olduğu, diğer çalışmalarla benzer olarak astımlı olgularda *Staphylococcus*, *Corynebacterium* ve *Dolosigranulum*'un nazal mikrobiyomda daha bol olduğu saptanmıştır. Ayrıca bazı çalışmalarda (16, 21) *Corynebacterium*'un astımdan koruduğu; *Corynebacterium* ve *Dolosigranulum*'un sağlıklı bir nazofaringeal mikrobiyom için karakteristik olduğu belirtilmesine karşın bizim çalışmamızda *Corynebacterium* ve *Dolosigranulum* cinsleri astımlı grupta kontrol grubundan daha bol saptanmıştır.

Tablo-3. Çeşitli çalışmalarda sağlıklı ve astımlı çocuklarda saptanan yaygın nazofaringeal bakterilerin göreceli bolluğu.

Cins	Bu çalışma	Perez-Losada ve ark (32)	McCauley ve ark. (33)	Bu çalışma	Teo ve ark. (24)	Lappan ve ark. (25)	Bogaert ve ark. (26)
	Astım	Astım	Astım	Kontrol	Kontrol	Kontrol	Kontrol
<i>Dolosigranulum</i>	%26,2	%9,3	-	%22	-	%16,3	%5
<i>Corynebacterium</i>	%26	%8,8	%4,9	%9,2	%13,5	%13,3	%2
<i>Staphylococcus</i>	%13,6	%13,9	%30,5	%1,8	%10,3	%1,4	-
<i>Haemophilus</i>	%12,4	%3,5	%4,3	%12,2	%9,7	%13,4	%20
<i>Streptococcus</i>	%10	%4,9	%8,4	%1,4	%15,5	%7,1	%12
<i>Moraxella</i>	%2,6	%35,3	%33,9	%22,2	%31,2	%47,6	%40
<i>Alloicoccus</i>	%0,2	-	%8,4	%0	%8,8	-	-
<i>Flavobacterium</i>	%0	-	-	%0	%0	-	%10
<i>Prevotella</i>	%0	%6	-	%0	-	-	-

Nazal mikrobiyom disbiyozu ve alerjik rinit gelişimi arasındaki ilişki konusunda yapılmış sınırlı sayıdaki çalışmada alerjik rinitte nazal mikrobiyom disbiyozunun rolü tam olarak ortaya konulamamıştır (10, 30). Bizim çalışmamızda da alerjik rinitte daha bol miktarda saptanan *Corynebacterium* cinsi dışında, alerjik rinitte nazofaringeal mikrobiyotanın kontrol grubuyla benzer olduğu görülmüştür.

SONUÇ

Bu çalışma ülkemizde astım ve alerjik rinitli çocuklarda nazofaringeal mikrobiyotanın araştırılmasının yapıldığı ilk çalışma olmuştur. Gruplardaki olgu sayının az oluşu çalışmanın en önemli kısıtlılığı olmuştur. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar diğer çalışmalardan elde edilen bulgularla kısmen uyum göstermekte kısmen de çelişmektedir. Ayrıca, yapılan diğer çalışmaların sonuçları arasında da tam bir uyum görülmemektedir. Bu bulgular ışığında astım ve sağlıklı mikrobiyotayı ayırabilecek kesin bir profil

olmadığı, astım hastalığında kompozisyonu değişen mikrobiyotanın tek sorumlu olmadığı sonucuna varılmıştır.

Sonuç olarak nazofarinks mikrobiyotasının astım patofizyolojisini nasıl etkilediğini belirlemek ve astım hastalarında nazal disbiyozisi hedef alan kişiye özel tedavi seçenekleri geliştirmek için olguların immünogenetik özelliklerinin ve epitel yanıtlarının incelendiği, çevre ve mikrobiyota arasındaki kompleks etkileşimleri dikkate alan, 16S metagenomiksin ötesinde transkriptomik ve metabolomik incelemelerin de yapılacağı, geniş gruplarla yürütülecek, iyi planlanmış boylamsal çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar çatışması: Yazarlardan hiçbirinin dolaylı veya dolaysız herhangi bir bağlantıları, akademik rekabete yönelik ilgili ticari kaynaklar veya diğer finansman kaynakları dahil olmak üzere yanlılığı bulunmamaktadır.

Teşekkür: Bu proje Ege Üniversitesi BAP Birimi tarafından desteklenmiştir (TGA-2018-20225).




Kaynaklar

1. Stiemsma LT, Turvey SE. Asthma and the microbiome: *defining the critical window in early life*. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2017; 13: 3.
2. Mallol J, Crane J, von Mutius E et al. The International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) phase three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013; 41 (2): 73–85.
3. Who.int [http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/]. World Health Organization: Asthma [Accessed 10 Sept 2016]. Available from: www.who.int
4. Beasley R, ISAAC Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet*. 1998; 351(9111): 1225–32.
5. Paaso EM, Jaakkola MS, Lajunen TK, Hugg TT, Jaakkola JJ. The importance of family history in asthma during the first 27 years of life. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188(5): 624–6.
6. Subbarao P, Mandhane PJ, Sears MR. Asthma: epidemiology, etiology and risk factors. *CMAJ*. 2009; 181 (9): 181-90.
7. Slager RE, Hawkins GA, Li X, Postma DS, Meyers DA, Bleecker ER. Genetics of asthma susceptibility and severity. *Clin Chest Med*. 2012; 33 (3): 431-43
8. Aguilera AC, Dagher IA, Kloefer KM. Role of the Microbiome in Allergic Disease Development. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020; 20 (9): 44.
9. Ver Heul A, Planer J, Kau AL. The Human Microbiota and Asthma. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019; 57 (3): 350-63.
10. Dimitri-Pinheiro S, Soares R, Barata P. The Microbiome of the Nose-Friend or Foe?. *Allergy & Rhinology*. 2020; 11: 1-10.
11. Brożek JL, Bousquet J, Agache I et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140 (4): 950-8.
12. Ginasthma.org [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final-_wms.pdf]. Global Strategy For Asthma Management and Prevention. [Accessed 05.12.2020]. Available from: www.ginasthma.org
13. Naclerio RM, Meier HL, Adkinson NF Jr et al. In vivo demonstration of inflammatory mediator release following nasal challenge with antigen. *Eur J Respir Dis Suppl*. 1983; 128 (Pt 1): 26-32.
14. IonTorrent User Guide. Ion 16S™ Metagenomics Kit Catalog Number A26216 Publication Number MAN0010799 Revision C.0.
15. Teo SM, Mok D, Pham K et al. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development. *Cell Host Microbe*. 2015; 17 (5): 704-15.
16. Lappan R, Imbrogno K, Sikazwe C et al. A microbiome case-control study of recurrent acute otitis media identified potentially protective bacterial genera. *BMC Microbiol*. 2018; 18 (1):13.
17. Bogaert D, Keijsers B, Huse S et al. Variability and diversity of nasopharyngeal microbiota in children: a metagenomic analysis. *PLoS One*. 2011; 6 (2): e17035.
18. Lappan R, Jamieson SE, Peacock CS. Reviewing the Pathogenic Potential of the Otitis-Associated Bacteria *Alloiococcus otitidis* and *Turicella otitidis*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020; 10: 51.
19. Bosch AATM, Levin E, van Houten MA et al. Development of Upper Respiratory Tract Microbiota in Infancy is Affected by Mode of Delivery. *EBioMedicine*. 2016; 9: 336-45.
20. Bosch AATM, de Steenhuijsen Pitsers WAA, van Houten MA et al. Maturation of the Infant Respiratory Microbiota, Environmental Drivers, and Health Consequences. A Prospective Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 196 (12): 1582-90.
21. Brugger SD, Eslami SM, Pettigrew MM et al. *Dolosigranulum pigrum* Cooperation and Competition in Human Nasal Microbiota. *mSphere*. 2020; 5 (5).
22. Chu DM, Ma J, Prince AL, Antony KM, Seferovic MD, Aagaard KM. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nat Med*. 2017; 23 (3): 314-26.
23. Pérez-Losada M, Alamri L, Crandall KA, Freishtat RJ. Nasopharyngeal Microbiome Diversity Changes over Time in Children with Asthma. *PLoS One*. 2017; 12 (1).
24. McCauley K, Durack J, Valladares R et al. Distinct nasal airway bacterial microbiotas differentially relate to exacerbation in pediatric patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 144 (5): 1187–97.

25. Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *N Engl J Med.* 2007; 357 (15): 1487–95.
26. Biesbroek G, Tsivtsivadze E, Sanders EA et al. Early respiratory microbiota composition determines bacterial succession patterns and respiratory health in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 190 (11): 1283–92.
27. Teo SM, Tang HHF, Mok D et al. Airway Microbiota Dynamics Uncover a Critical Window for Interplay of Pathogenic Bacteria and Allergy in Childhood Respiratory Disease. *Cell Host Microbe.* 2018; 24 (3): 341–52.
28. Chun Y, Do A, Grishina G et al. Integrative study of the upper and lower airway microbiome and transcriptome in asthma. *JCI Insight.* 2020; 5 (5).
29. Kloefer KM, Sarsani VK, Poroyko V et al. Community-acquired rhinovirus infection is associated with changes in the airway microbiome. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140 (1): 312–5.
30. Lal D, Keim P, Delisle J et al. Mapping and comparing bacterial microbiota in the sinonasal cavity of healthy, allergic rhinitis, and chronic rhinosinusitis subjects. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2017; 7 (6): 561–9.

Palyatif bakım kliniğinde yatan hastalara bakım veren bireylerin mental iyi oluş durumları ve sosyal destek düzeylerinin incelenmesi

Investigation of mental well-being status and social support levels of patients hospitalized in palliative care clinic

Fatma Ersin¹  Dursun Çadircı²  Gül Kılıç Dedeoğlu³ 

¹Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

²Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

³Harran Üniversitesi Hastanesi, Şanlıurfa, Türkiye

ÖZ

Amaç: Palyatif bakım süreci, bakım veren için çeşitli zorlukları beraberinde getirmektedir. Bu nedenle bakım verenin ruh sağlığı olumsuz etkilemekte ve sosyal desteğe gereksinim duymaktadırlar. Bu çalışma palyatif bakım kliniğinde yatan hastalara bakım veren bireylerin mental iyi oluş durumları ve algıladıkları sosyal destek düzeylerini belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma tanımlayıcı tipte olup, Mart-Ekim 2020 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışmanın örneklemini 166 bakım veren birey oluşturmuştur. Verilerin toplanmasında tanıtıcı bilgi formu, Warwick-Edinburgh Mental İyi Oluş Ölçeği ve Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeği kullanılmıştır. Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistikler, Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis analizi ve Spearman Korelasyon analizi yapılmıştır.

Bulgular: Bakım veren bireylerin mental iyi oluş ölçeği toplam puan ortalamaları 51,39±12,3, çok boyutlu algılanan sosyal destek ölçeği toplam puan ortalamaları 54,15±15,14 olarak saptanmıştır. Bakım vericilerin mental iyi oluş düzeyleri ile algıladıkları sosyal destek arasında pozitif yönde, orta düzeyde, anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r=.620$, $p<0,001$).

Sonuç: Bakım verenlerin mental iyi oluş durumları ve algıladıkları sosyal desteğin artırılması için girişimsel çalışmaların yapılması önerilmektedir.

Anahtar Sözcükler: Palyatif bakım, bakım verenbirey, mental iyi oluş, sosyal destek.

ABSTRACT

Aim: Palliative care process brings with it various difficulties for caregivers. For this reason, the mental health of the caregiver is adversely affected, and they need social support. This study was conducted to determine the mental well-being and perceived social support levels of the individuals who care for the patients in the palliative care clinic.

Materials and Methods: The study is of descriptive type and was conducted between March and October 2020. The sample of the study consisted of 166 caregivers. Introductory information form, Warwick-Edinburgh Mental Well-Being Scale and Multidimensional Perceived Social Support Scale were used to collect data. Descriptive statistics, Mann Whitney U test and Kruskal Wallis analysis and Spearman Correlation analysis were used in the analysis of the data.

Results: The mental well-being scale total score averages of caregivers were 51.39±12.30, and the multidimensional perceived social support scale total score averages were 54.15±15.14. A positive, moderate, and significant relationship was found between caregivers' mental well-being and perceived social support ($r=.620$, $p<0.001$).

Sorumlu yazar: Fatma Ersin
Harran Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Halk Sağlığı
Hemşireliği Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye
E-posta: fatmaersin1@gmail.com
Başvuru tarihi: 22.10.2021 Kabul tarihi: 15.03.2022

Conclusion: *It is recommended to carry out interventional studies to increase the mental well-being of caregivers and their perceived social support.*

Keywords: *Palliative care, caregiver, mental well-being, social support.*

GİRİŞ

Dünyada yılda ortalama 40 milyon insanın palyatif bakıma ihtiyacı olduğu ve sadece %14'ün palyatif bakım alabildiği, bunlardan %78'inin düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşadıkları tahmin edilmektedir (1). Palyatif bakım süreci, hastalar ve onlara bakım verenler için çeşitli zorlukların yaşandığı bir süreçtir. Özellikle hastalık terminal aşamaya ilerlediğinde hem hastalar hem de bakım verenler fiziksel, psikolojik ve sosyal açıdan olumsuz etkilenirler dolayısıyla sosyal ve duygusal desteğe ihtiyaç duyarlar (2-7). Bu nedenle hastaların yanı sıra bakım verenlerinde (aile, akraba, bakıcı, sağlık çalışanı) fiziksel, mental ve sosyal destek ihtiyaçlarının karşılanması gerekir (8). Çünkü mental yönden iyi olan bireyler, stresli durumlarla baş edebilir, çalışma koşullarında üretkenler ve sahip oldukları yetenekler sayesinde topluma yararlı olabilirler. Literatürde mental iyi oluş düzeyi yüksek olan bireylerin hem psikolojik hem de fiziksel sağlıklarının daha iyi olduğu, diğer insanlarla iyi ilişkiler kurabildikleri, çalışma ortamında verimli oldukları ve yaşam sürelerinin uzadığı saptanmıştır (9-11). Mental iyi oluş hem bireysel hem de çevresel ve toplumsal olarak yaşamın devamında önemlidir (12, 13).

Yapılan araştırmalar hastalara bakım verme sırasında algılanan sosyal desteğin, psikolojik sağlığın iyileştirilmesinde önemli bir yere sahip olduğunu göstermektedir (14-17). Bu nedenle bakım verenlerin mental iyi oluş durumları ve sosyal destek algılarının belirlenmesi ve sonuçlar doğrultusunda yapılacak girişimler hem hastaların hem de bakım verenlerin sağlığının sürdürülmesinde oldukça önemlidir. Bu çalışma palyatif bakım kliniğinde yatan hastalara bakım veren bireylerin mental iyi oluş durumları ve algıladıkları sosyal destek düzeylerini belirlemek amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Tanımlayıcı tipte yapılan bu çalışmaya, Harran Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Başhekimliği'nden, Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (13.04.2020 tarih, 07 no'lu oturum ve 18 sayılı karar) alınan izin sonrası, Mart 2020 - Ekim 2020 tarihleri arasında

Palyatif Bakım Kliniğine yatan hastalara bakım veren ve çalışmaya katılmayı kabul eden 166 birey katılmıştır. Veriler, 20 sorudan oluşan tanıtıcı bilgi formu (18,19), Warwick-Edinburgh Mental İyi Oluş Ölçeği ve Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeği ile toplanmıştır.

Warwick-Edinburgh Mental İyi Oluş Ölçeği (WEMİÖ): Tennant ve ark (12). tarafından geliştirilmiş, Keldal (13) tarafından Türkçe geçerlik ve güvenilirliği yapılmıştır. Toplam 14 maddeden oluşan ölçek hem psikolojik iyi oluş hem de öznel iyi oluşu kapsamakta ve bireylerin pozitif mental sağlıklarıyla ilgilenmektedir. Beşli likert tipinde bir ölçektir, minimumve maksimum değerleri 14-70'tir. Ölçeğin puanlanması 1-5 arasında değişmektedir (1: hiç katılmıyorum, 5: tamamen katılıyorum). Ölçek Cronbach Alfa değeri 0,89 bulunmuştur (13). Çalışmamızda ise ölçeğin Chronbach Alfa değeri 0,96 saptanmıştır.

Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeği: Zimet ve ark. (14) tarafından 1988 yılında geliştirilmiş, Eker ve ark (5) tarafından 1995 yılında Türkçe geçerlik güvenilirliği test edilmiştir. Ayrıca 2001 yılında Eker ve arkadaşları tarafından ölçeğin gözden geçirilmiş formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması tekrar yapılmıştır (15). Ölçek toplam 12 maddeden ve üç alt boyuttan oluşmuştur (aile, arkadaş, özel bir insan). Yedili Likert tipi bir ölçektir. Uygulayıcı ölçek maddelerine en az 1 en fazla 7 puan verebilmektedir. Her alt boyutta dört madde puanları toplanarak, alt boyut puanı ve bütün alt boyut puanlarının toplanmasıyla da ölçeğin toplam puanı ortaya çıkmaktadır. Ölçeğin minimum ve maksimum değerleri 12-84'tür. Ölçekte puan yükseldikçe algılanan sosyal destek düzeyi de artmaktadır. Ölçeğin toplam puan üzerinden Chronbach Alfa değeri 0,89'dur (15). Çalışmamızda ölçeğin Chronbach Alfa değeri 0,93 olarak bulunmuştur.

Verilerin değerlendirmek için SPSS 20.00 paket programı kullanılmıştır. Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistikler (sayı, yüzde, ortanca, minimum-maksimum değerler), normal dağılıma uymayan verilerin analizi için Mann Whitney U Testi, Kruskal Wallis Analizi ve Spearman Korelasyon Analizi kullanılmıştır. Normal dağılıma uygunluk analizlerinden Shapiro-Wilk Testi yapılmıştır.

BULGULAR

Palyatif bakım alan hastaların %14,5'i 60-69 yaş arası, %20,5'i 70-79 yaş arası, %39,2'si 80-89 yaş arasında, %25,8'i 90 yaş ve üzeriydi. Hastaların %48,2'si kadın, %46,4'ü ise evliydi. Bakım alan hastaların %34,3'ü okuryazar değil, %38'i sadece okuma-yazma biliyor, %12'si ilkokul, %8,4'ü ortaokul ve %7,3'ü lise ve üzeri öğrenim görmüştü. Hastaların %25,9'u inme, %68,7'si diabetes mellitus, %5,4'ü terminal dönem kanser tanısı ile klinikte yatmaktaydı. Tanı aldıkları süre, hastaların %85'inde altı yıldan az, %15'inde ise altı yıl ve üstüydü. Bakım veren bireylerin sosyo-demografik özellikleri Tablo-1'de, bakım verme ile ilgili özellikleri ise Tablo-2'de verilmiştir.

Bakım veren bireylerin mental iyi oluş ölçeği toplam puan ortalamaları $51,39 \pm 12,3$ (minimum:14, maksimum:70), çok boyutlu algılanan sosyal destek ölçeği toplam puan ortalamaları ise $54,15 \pm 15,14$ (minimum:20, maksimum:84) olarak saptandı. Bakım verenlerin demografik özelliklerine göre mental iyi oluş ölçeği ve çok boyutlu algılanan sosyal destek ölçeği puan ortalamalarının karşılaştırılması Tablo-3'te gösterilmiştir. Bakım verenlerin bakım verme ile ilgili özelliklerine göre mental iyi oluş ölçeği ve çok boyutlu algılanan sosyal destek ölçeği puan ortalamalarının karşılaştırılması Tablo-4'te belirtildi.

Bakım veren bireylerin mental iyi oluş düzeyleri ile algıladıkları sosyal destek arasında pozitif yönde, orta düzeyde, anlamlı bir ilişki saptandı ($r=.620, p<0,001$)

Tablo-1. Bakım veren bireylerin sosyo-demografik özelliklerinin dağılımı (n=166).

Değişkenler	n	%
Yaş		
20-39	26	15,7
40-59	84	50,6
60 ve üzeri	56	33,7
Cinsiyet		
Kadın	115	69,3
Erkek	51	30,7
Medeni Durumunuz		
Evli	139	83,7
Bekâr	27	16,3
Eğitim Durumunuz		
Okur Yazar Değil	24	14,5
Okuryazar	46	27,6
İlkokul	33	19,9
Ortaokul	39	23,5
Lise ve üzeri	24	14,5
Çocuk Sahibi Olma Durumu		
Evet	142	85,5
Hayır	24	14,5
Mesleğiniz		
Ev Hanımı	94	56,6
Esnaf	14	8,4
İşsiz	6	3,6
Devlet Memuru	36	21,7
Emekli	16	9,7
Sosyal Güvence Varlığı		
Var	161	97
Yok	5	3
Başka bir işte Çalışma Durumu		
Çalışıyor	49	29,5
Çalışmıyor	117	70,5
Ekonomik Durum		
İyi	30	18,1
Orta	97	58,4
Kötü	39	23,5
Toplam	166	100

Tablo-2. Bakım veren bireylerin bakım verme ile ilgili özelliklerinin dağılımı.

Özellikler	n	%
Bakım verme süresi (n=166)		
6 yıl ve altı	112	67,5
7 yıl ve üstü	54	32,5
Bakım verme nedeni (n=166)		
Aile bağı olduğu için	103	62
Ekonomik katkı sağladığı için	63	38
Hastaya bakım veren başka birey varlığı (n=166)		
Var	80	48,2
Yok	86	51,8
Bakım verme sırasında güçlük yaşama durumu (n=166)		
Evet	143	86,1
Hayır	23	13,9
Bakım verme sürecinde yaşanan güçlükler (n=143)		
İş ile ilgili sorunlar	2	1,4
Sağlık sorunları	69	48,2
Maddi sorunlar	35	24,5
Aile ilişkilerinde yaşanan sorunlar	37	25,9
Sorumlulukları yerine getirme durumu(n=166)		
Evet	69	41,6
Hayır	97	58,4

Tablo-3. Bakım verenlerin demografik özelliklerine göre mental iyi oluş ölçeği ve çok boyutlu algılanan sosyal destek ölçeği puan ortalamalarının karşılaştırılması.

Değişkenler	Mental iyi Oluş Ölçeği Toplam Puanı Ortanca (Min.-Maks.)	İstatistiki Değer	Ölçekler	
			Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeği Toplam Puanı Ortanca (Min.-Maks.)	İstatistiki Değer
Yaş				
20-39	63,5(42-70)	p<0,001	67(28-79)	p = 0,01
40-59	53,5(14-70)		54(20-84)	
60 ve üzeri	47(23-70)		51,5(29-76)	
Cinsiyet				
Kadın	47(14-70)	p<0,001	48(20-81)	p<0,001
Erkek	62(28-70)		67(21-84)	
Medeni Durum				
Evli	50(14-70)	p= 0,011	52(20-84)	p = 0,022
Bekâr	58(34-70)		60(32-80)	
Eğitim Durumunuz				
Okur Yazar Değil	41(14-59)	p<0,001	40(20-66)	p<0,001
Okuryazar	46(23-70)		45(28-72)	
İlkokul	53(28-66)		50(21-76)	
Ortaokul	63(28-70)		69(28-84)	
Lise ve üzeri	63(41-70)		66(47-80)	
Sosyal Güvencesi				
Var	51(14-70)	p = 0,962	54(20-84)	p =0,660
Yok	50(42-64)		52(40-80)	
Çocuk Sahibi Olma Durumu				
Var	50(14-70)	p = 0,094	53,5(20-84)	p = 0,156
Yok	56,5(32-70)		59(32-80)	
Başka bir işte Çalışma				
Çalışıyor	64(28-70)	p<0,001	69(21-84)	p<0,001
Çalışmıyor	46(14-70)		47(20-80)	
Ekonomik Durum				
İyi	52(28-70)	p<0,001	59,5(21-76)	p<0,001
Orta	56(14-70)		60(20-84)	
Kötü	42(23-65)		41(27-70)	

Min.-Maks.: Minimum-Maksimum

Tablo-4. Bakım verenlerin bakım verme ile ilgili özelliklerine göre mental iyi oluş ölçeği ve çok boyutlu algılanan sosyal destek ölçeği puan ortalamalarının karşılaştırılması.

Değişkenler	Ölçekler			
	Mental iyi Oluş Ölçeği Toplam Puanı Ortanca (Min.-Maks.)	İstatistiki Değer	Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeği Toplam Puanı Ortanca (Min.-Maks.)	İstatistiki Değer
Bakım Verme Süresi				
6 yıl ve altı	55(14-70)	p = 0,046	54(20-84)	p = 0,597
7 yıl ve üstü	47,5(27-68)		54(21-81)	
Bakım Verme Nedeni				
Aile bağı	55(14-70)	p = 0,010	60(20-81)	p<0,001
Ekonomik katkı	46(23-70)		44(25-84)	
Hastaya bakım veren başka birey varlığı				
Var	61(14-70)	p<0,001	65(20-84)	p<0,001
Yok	46(23-70)		42,5(25-76)	
Bakım verme sırasında güçlük yaşama durumu				
Evet	49(14-70)	p<0,001	51(20-84)	p<0,001
Hayır	67(50-70)		70(51-81)	
Sorumlulukları yerine getirme durumu				
Evet	62(28-70)	p<0,001	65(38-84)	p<0,001
Hayır	45(14-70)		44(20-80)	

Min.-Maks.: Minimum-Maksimum

TARTIŞMA

Palyatif bakımda, psikososyal bakım ve mental iyi oluş, hastaların, ailelerinin ve bakıcılarının günlük yaşamının tüm yönlerini içerecek şekilde geniş bağlamda ele alınmaktadır. Bakım verme süreci bireyleri fiziksel, psikososyal ve duygusal olarak olumsuz yönde etkilemektedir (16). Karakaya'nın çalışmasında (17) palyatif bakım hastalarına bakan kişilerin %66,1'inin sağlığının olumsuz etkilendiği belirtilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada, bakım verenlerin yüksek düzeyde anksiyete ve depresyon belirtileri bildirdiği ifade edilmiştir (20). Yine palyatif bakım veren bireylerin psikolojik ve sosyal profilinin incelendiği bir çalışmada da bakım verenlerin %44'ünün anksiyete ve depresyon yaşadığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada katılımcıların zayıf psikososyal iyilik haline sahip oldukları da belirtilmiştir (21). Çalışmamızda bakım veren bireylerin mental iyi oluş ölçeği puan ortalaması 51,39±12,3 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada mental iyi oluş ölçeğinden alınabilecek en yüksek puanın 70 olduğu düşünüldüğünde bakım veren bireylerin mental iyi oluş durumlarının düşük olduğu söylenebilir. Covid-19 pandemisi sırasında yapılan bu çalışmada pandemiye bağlı olarak bakım veren bireylerin mental sağlığının olumsuz yönde etkilenmiş olabileceği düşüncesindeyiz.

Literatürde sosyal desteğin bakım verenlerde koruyucu bir faktör olduğu (22), bakım verenlerin dostluğa, yalnız olmadıklarını hissetmeye, sosyal ve duygusal desteğe ihtiyacı olduğu belirtilmektedir (23,24). Yapılan çalışmalarda bakım verenlerin sosyal destek düzeylerinin bu çalışma ile benzer olduğu görülmektedir (25-28). Dökmen'in (23), hasta, yaşlı ve engelliye bakım veren bireylerle yaptığı çalışmada, bakım verenlerin algıladığı sosyal destek düzeyinin bu çalışmadan daha düşük olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda bakım veren bireylerin algıladıkları sosyal destek düzeyleri 54,15±15,14'tü. Bu çalışmada kullanılan çok boyutlu algılanan sosyal destek ölçeğinden alınabilecek en yüksek puanın 84 olduğu düşünüldüğünde bakım verenlerin algıladıkları sosyal destek düzeyinin düşük olduğu söylenebilir. Hem bakım verme süreci hem de covid 19 pandemisi nedeniyle bakım veren bireylerin sınırlı kişilerarası ilişkilerde bulunması algıladıkları sosyal destek düzeylerini düşürmüştür olabilir.

Çalışmamızda 60 yaş ve üzeri bakım veren kişilerin mental iyi oluş ve algıladıkları sosyal destek ölçeği ortanca puanlarının daha düşük olduğu görülmüştür. Yapılan bir çalışmada katılımcıların yaşları ile psikolojik iyi oluş ölçeği puan ortalamaları arasında anlamlı bir fark olduğu belirtilmiştir (29). Kılıç'ın (19)

çalışmasında yaş arttıkça sosyal destek algısı daha düşük bulunmuştur. Karakurt ve ark'nın çalışmasında da yaş arttıkça algılanan sosyal destek düzeyi düşük çıkmıştır (30). Arıkan ve ark'nın çalışmasında ise yaş arttıkça bakım verenlerin algıladıkları sosyal desteğin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (27). Bizim çalışmamızda ileri yaşta mental iyi oluş ve algılanan sosyal destek düzeylerinin düşük olması beklenen bir sonuçtur. Çünkü ileri yaşlılık beraberinde kronik hastalıklar getirmekte ve kişinin sağlığını olumsuz yönde etkileyebilmektedir.

Bakım verme sürecinde cinsiyet önemli bir değişkendir (23). Bu çalışmada bakım veren bireylerin çoğunun kadın olduğu (%69,3) ve kadın bakım verenlerin erkeklere göre mental iyi oluş durumları ve algıladıkları sosyal destek ortanca puanlarının daha düşük çıktığı görülmektedir. Literatürde de bu çalışmaya benzer olarak bakım verenlerin çoğunun kadın olduğu belirtilmektedir (17, 29, 31). Yapılan bir çalışmada bakım verenlerin cinsiyeti ile psikolojik iyi oluş durumları arasında anlamlı bir fark saptanmıştır. Kadınların psikolojik iyi oluş durumları daha düşük bulunmuştur (29). Başka bir çalışmada da bakım verenlerin cinsiyeti ile anksiyete durumu arasında anlamlı bir fark olduğu belirtilmektedir (20). Farklı çalışmalarda da bu çalışmaya benzer olarak kadınların algıladıkları sosyal desteğin erkeklere göre daha düşük olduğu belirtilmiştir (19, 30). Ayrıca bu çalışmada bakım verenlerin çoğu aile bağı nedeni ile bakım verdiğini ifade etmiştir. Böyle bir durumda kadın hem ücret almamakta hem de boş zaman hakkını kullanamamaktadır (32). Bakım vericilik kadınlara özel bir durum gibi kabul edilmektedir. Bakıma gereksinimi olan yaşlı, engelli ve hasta yakınlarına bakmak geleneksel olarak kadın görevi olarak görülmektedir (23). Bu nedenlerden dolayı çalışmada kadınların mental iyi oluş durumları ve algıladıkları sosyal desteğin düşük çıkması beklenen bir sonuçtur.

Bu çalışmada evli bakım verenlerin mental iyi oluş durumları ve algıladıkları sosyal destek ortanca puanları bekârlara göre daha düşük çıkmıştır. Literatürde evli bakım verenlerin ruh sağlığının daha iyi olduğu, algıladıkları sosyal desteğin daha yüksek olduğu belirtilmektedir (23). Jinekolojik kanserli kadınlara bakım verenlerde yapılan bir çalışmada bekâr bakım verenlerin algıladıkları sosyal destek evli olanlara göre daha düşük çıkmıştır (33). Bizim çalışmamızda evli bakım verenlerin mental iyi

oluş durumları ve algıladıkları sosyal destek düzeylerinin düşük çıkması bakım vermenin yanında evliliğin getirdiği sorumluluklar (anne, eş vs.) ile açıklanabilir. Çünkü evli bakım verenler hem bakım vermeye hem de sorumluluklarına zaman ayırmak zorundadırlar. Bu durum bakım verenlerin kendilerine yeterince zaman ayırmalarını engellemiş ve mental iyi oluş ve sosyal destek düzeylerinin düşük çıkmasına neden olmuş olabilir.

Ayrıca bakım verenlerin başka bir işte çalışma durumu ve ekonomik durumu ile mental iyi oluş ve algılanan sosyal destek ortanca puanları arasında anlamlı bir fark saptanmıştır. Bakım verenlerin başka bir işte çalışma durumu ile mental iyi oluş ve algılanan sosyal destek ortanca puanlarının yüksek çıkması beklenen bir sonuçtur.

Çalışmada uzun süre bakım verenlerin (7 yıl ve üstü) mental iyi oluş durumlarının daha kısa süreli (6 yıl ve altı) bakım verenlere göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca bakım verme süresi ile algılanan sosyal destek arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Uzun süreli bakım verenler, bakım verme sırasında kendi sağlık sorunlarını görmezden gelerek ertelemekte, sosyal ortamlardan kendilerini izole etmekte, duygusal ve mental açıdan korku veya kayıplar yaşamaktadırlar (34, 35). Uzun vadede yaşanan ağır yük ve psikolojik stres kişiyi olumsuz etkiler (36) ve bireylerin kişilerarası ilişkilerinde sorun yaşamasına neden olabilir.

Çalışmada aile bağı olan bakım verenlerin mental iyi oluş durumları ve algıladıkları sosyal desteğin yüksek olduğu görülmüştür. Yapılan bir çalışmada bireylerin bakım verilen bireyle ilişkisinin olması durumu ile psikolojik iyi oluş durumu arasında anlamlı bir fark olduğu belirtilmiştir (29). Kılıç'ın çalışmasında da çalışmamıza benzer şekilde bakım verilen birey ile aile bağı olan bakım verenlerin algıladıkları sosyal destek yüksek çıkmıştır (19). Çalışmadan elde edilen bu sonuçlar aile bağı olan bakım verenlerin bu süreci bir sorumluluk olarak algılamaları ile ilişkili olabilir.

Çalışmada bakım verenlerin algıladıkları sosyal destek arttıkça mental iyi oluş düzeylerinin de pozitif yönde arttığı saptanmıştır. Zaten bizim sonuçlarımıza benzer şekilde çalışmalarda da bakım vericilerin psikolojik sağlığının geliştirilmesinde verilen sosyal desteğin önemli olduğu belirtilmektedir (37-39). Engelli çocukları olan ebeveynler, göçmenler ve cinsiyetlerini

değiştirmek isteyen kişiler gibi farklı örneklerden oluşan bir meta analizde, sosyal desteğin ruh sağlığı ile yüksek korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (40). Çalışmamızda da sosyal destek arttıkça mental iyi oluş düzeylerinin pozitif yönde arttığı saptandı.

Çalışmanın Sınırlılıkları

Pandemi nedeniyle kliniğe yatan hasta sayısı sınırlı sayıda kalmış ve bu durum daha fazla sayıda bakım verene ulaşılmasını ve çalışmaya katılma oranını sınırlandırmıştır.

SONUÇ

Sonuç olarak palyatif kliniklerinde yatan hastalara bakım veren bireylerin mental iyi oluş ve algıladıkları sosyal destek düzeylerinin istenen düzeyde olmadığı ve birçok faktörden etkilendiği saptanmıştır (yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, başka bir işte çalışma, ekonomik durum,

bakım verme nedeni, hastaya bakım veren başka birey varlığı, bakım verme sırasında güçlük yaşama durumu, sorumlulukları yerine getirme durumu). Bunun yanında algılanan sosyal destek ile mental iyi oluş durumu arasında pozitif yönde, orta düzeyde, anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Sosyal destek ağlarının artırılması mental iyi oluş düzeyini olumlu yönde etkileyebileceği için palyatif bakım hastalarına bakım veren bireyler açısından sosyal destek ağlarının güçlendirilmesine yönelik çalışmaların yapılmasının önemli olduğu düşüncesindeyiz. Sonuç olarak bakım verenlerin mental iyi oluş ve algıladıkları sosyal destek düzeylerinin artırılması için girişimsel çalışmaların planlanması önerilmektedir.

Çıkar çatışması: Çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Palliative Care-World Health Organization. Erişim Adresi: <https://www.who.int/health-topics/palliative-care>. Erişim Tarihi: 18.08.2021.
2. Egici MT, Can MK, Toprak D, et al. Care burden and burnout status of caregivers whose patients are treated in palliative care centers, JAREN 2019; 5 (2):123-31.
3. Mitrani VB, Czaja SJ. Family-based therapy for dementia caregivers: Clinical observations. Aging Ment Health 2000; 4 (3): 200-9.
4. Stoltz P, Uden G, Willman A. Support for family carers who care for an elderly person at home a systematic literature review. Scand J Caring Sci 2004; 18: 111-9.
5. Eker D, Arkar H. Çok boyutlu algılanan sosyal destek ölçeği'nin faktör yapısı, geçerlik ve güvenilirliği. Türk Psikoloji Dergisi 1995;34:45-55.
6. Zabora J, BrintzenhofeSzoc K, Curbow B, Hooker C, Piantadosi S. The prevalence of psychological distress by cancer site. Psychooncology 2001;10:19e28.
7. Karakurt P, Köse TS, Yıldız ÇN, Doğan M. Palyatif bakım kliniğinde yatan hastaların bakım vericilerinin bakım yükü ve sosyal destek düzeylerinin belirlenmesi. International Health Sciences Conference (IENSC 2018) (abstract), 14-17 November 2018, Diyarbakır, Türkiye, 172-7.
8. Oechsle K, Goerth K, Bokemeyer C, Mehnert A. Symptom burden in palliative care patients: perspectives of patients, their family care givers, and their attending physicians. Support Care in Cancer 2013; 21 (7): 1955-62.
9. Keyes C.L. The mental health continuum: From languishing to flourishing in life. J Health Soc Behav 2002; 43:207-22.
10. Keyes CL, Dhingra SS, Simoes EJ. Change in level of positive mental health as a predictor of future risk of mental illness. Am J Public Health 2010; 100:2366-71.
11. Lyubomirsky S, King L, Diener E. The benefits of frequent positive affect: Does happiness lead to success? Psychol Bull 2005; 131: 803-55.
12. Tennant R, Hiller L, Fishwick R, Platt S, Joseph S, Weich S. et al. The Warwick-Edinburgh Mental Well-being Scale (WEMWBS): Development and UK validation. Health Qual Life Outcomes 2007; 5 (1): 50-63.
13. Keldal G. Turkish Version of the Warwick-Edinburgh Mental Well-Being Scale: A validity and reliability study. The Journal of Happiness & Well-Being 2015; 3 (1): 103-15.
14. Zimet GD, Dahlem NW, Zimet SG, Farley GK. The multi dimensional scale of perceived social support. J Pers Assess 1988; 52: 30-41.
15. Eker D, Arkar H, Yaldiz H. Çok boyutlu algılanan sosyal destek ölçeği'nin gözden geçirilmiş formunun faktör yapısı, geçerlik ve güvenilirliği. Türk Psikiyatri Dergisi 2001; 12 (1):17-25.

16. Yılmaz DU, Sarı D. Kronik hastalığı olan hastalara bakım veren yakınlarının uyku kalitesi ve yorgunluk düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi* 2017; 20 (2): 90-8.
17. Karakaya C, Işıkhan V. Palyatif bakım hastalarına bakım veren aile üyelerinde yaşam kalitesinin değerlendirilmesi. *Toplum ve Sosyal Hizmet* 2020; 31 (4): 1437-58.
18. Ersin F, Havlioğlu S, Ceylan Gür S. Mental well-being and social support perceptions of nurses working in a Covid 19 Pandemic Hospital. *Perspect Psychiatr Care* 2021; 1–8.
19. Kılıç G. Yaşlı hastalara evde bakım veren bireylerin sosyal destek algıları, bakım yükleri ve etkileyen faktörlerin incelenmesi, Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Anabilim Dalı, Şanlıurfa, 2018.<http://acikerisim.harran.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/11513/1821/517345.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
20. Nipp RD, et al. Factors associated with depression and anxiety symptoms in family caregivers of patients within curable cancer. *Ann Oncol* 2016; 27: 1607–12.
21. Hudson PL, Thomas K, Trauer T, Remedios C, Clarke D. Psychological and social profile of family caregivers on commencement of palliative care. *J Pain Symptom Manage* 2011; 14 (3): 522-34.
22. Thielemann PA, Conner NE. Social support as a mediator of depression in caregivers of patients with end-stage disease. *J Hosp Palliat Nurs* 2009; 11: 82–90.
23. Dökmen ZY. Yakınlarına bakım verenlerin ruh sağlıkları ile sosyal destek algıları arasındaki ilişkiler. *Ankara Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi* 2012; 3 (1): 3-38.
24. Ali N, Kausar R. Social support and coping as predictors of psychological distress in family caregivers of stroke patients. *Pakistan Journal of Psychological Research* 2016;31(2):587-608.
25. Fertelli TK, Tuncay FÖ. İnmeli bireye bakım verenlerde bakım yükü, sosyal destek ve yaşam kalitesi arasındaki ilişki. *JAREN* 2019; 5 (2): 107-15.
26. Karahan AY, Küçükken S, Yılmaz H, Sallı A, Gungor T, Sahin M. Effects of rehabilitation services on anxiety, depression, care-giving burden and perceived social support of stroke caregivers. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2014; 57 (2): 68-72.
27. Arıkan F, Körükcü Ö, Artuk Uçar M, Özcan K, Sezgin Göksu S, Coşkun HŞ. Kanser hastalarına bakım verenlerin sosyal destek düzeyleri ve yaşam kalitesi. *Akd Tıp D* 2019; 5 (3): 398-407.
28. Tuna HM, Olgun N. İnmeli hastalara bakım veren hasta yakınlarında görülen tükenmişlik durumunda algılanan sosyal desteğin rolü. *Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Dergisi* 2010; 17 (1): 41-52.
29. Kim KH, Shin YS. The effect of caregiver reaction on psychological well-being among family caregivers of cancer patients. *Korean J Adult Nurs* 2017; 29 (6): 647-56.
30. Karakurt P, Tuncer SK, Çiltaş NY, Doğan M. Determination of caregiver burden and social support levels among caregivers providing care for patients hospitalized in palliative care clinics. *Galician Medical Journal* 2020; 27 (4): E2020414.
31. McDonalds J, Swami N, Hannon B, et al. Impact of early palliative care on caregivers of patients with advanced cancer: cluster randomised trial. *Ann Oncol.* 2017; 8: 163–8.
32. Strang VR. Family caregiver respite and leisure: A feminist perspective. *Scand J Caring Sci* 2001; 15: 74-81.
33. Pelit Aksu S, Şentürk Erenel A. Caregiver burden and the level of perceived social support of caregivers helping within patient care of patients with gynecologic cancer. *Florence Nightingale J Nurs* 2021; 29 (1): 113-23.
34. Bilgehan T, İnkaya B. Palyatif hastalarına bakım veren bireylerin bakım yükü ve etkileyen faktörler. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi* 2021; 24 (1): 51-8.
35. De Korte-Verhoef MC, Pasman HRW, Schweitzer BP, Francke AL, Onwuteaka Philipsen BD, Deliens L. Burden for family carers at the end of life; a mixed method study of the perspectives of family carers and GPs. *BMC Palliat Care* 2014; 13 (1): 2-9.
36. Herrup K. Reimagining Alzheimer's disease-an age-based hypothesis. *J Neurosci* 2010; 30 (50): 16755-62.
37. Franzén-Dahlin Å, Larson J, Murray V, Wredling R, Billing E. Predictors of psychological health in spouses of persons affected by stroke. *J Clin Nurs* 2007; 16 (5): 885-91.
38. Mant J, Carter J, Wade DT, Winner S. Family support for stroke: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 356 (9232): 808-13.
39. Grant JS, Elliott TR, Weaver M, Bartolucci AA, Giger JN. Telephone intervention with family caregivers of stroke survivors after rehabilitation. *Stroke* 2002; 33 (8): 2060-5.
40. Harandi TF, Taghinasab MM, Nayeri TD. The correlation of social support with mental health: A meta-analysis. *Electron Physician* 2017; 9 (9): 5212-22.

Meme kanseri hücrelerinde anastaz fenomeninin tanımlanması

Identification of the phenomenon of anastasis in breast cancer cells

Bakiye Göker Bağca 

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

ÖZ

Amaç: Çalışmada, dünya genelinde en yaygın kanser tiplerinden biri olan meme kanserinde, apoptoz ile ilişkili genlerin anastaz sürecindeki ifadesel değişimlerinin ve potansiyel rollerinin tanımlanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Farklı tipteki meme kanseri hücre hatları (MCF7 ve MDA-MB-231), meme kanseri kök hücreleri ve sağlıklı meme hücre hattı (MCF10A) kullanıldı. Apoptotik ve anastatik hücre yüzdeleri, akış sitometrisi aracılığıyla Annexin V testi ile belirlendi. Apoptotik hücrelere göre anastatik hücrelerin gen ekspresyon değişimleri qRT-PCR ve $2^{-\Delta\Delta Ct}$ yöntemi ile belirlendi. Anlamlı değişim gösteren genlerin görev aldıkları yolak ve biyolojik süreçler STRING v11.5 veri tabanı kullanılarak belirlendi.

Bulgular: Tüm hücre gruplarında etanol uygulaması sonucu kontrole göre apoptoz yüzdesinin arttığı ve apoptozu uyaran etmenin uzaklaştırılmasıyla apoptotik hücre yüzdesinin azaldığı belirlendi. Kontrol, apoptoz ve anastaz grupları arasında apoptotik hücre yüzdesindeki değişim en fazla MCF7 hücrelerinde belirlendi. Uyumlu şekilde bu hücre hattında en fazla sayıda gende ifade değişimi belirlendi. CASP7 ve APAF1 genleri tüm hücre hatlarında ekspresyon azalışı sergiledi. Tüm hücre gruplarında anastazın sistein tipi endopeptidaz aktivitesini (GO_ID: 0043027) ve ilaç direnci ilişkili yolları (KEGG_ID: hsa01524) ortak şekilde etkilediği belirlendi.

Sonuç: Hücrelerde anastaz fenomeninin apoptoz düzenleyici mekanizmalar ile etkileşiminin tanımlanması, hem sağlıklı hücrelerin onkojenik dönüşümünün hem de kanserde ilaç direnci mekanizmalarının aydınlatılabilmesi açısından önem taşımaktadır.

Anahtar Sözcükler: Anastaz, apoptoz, hücre ölümü, meme kanseri, kök hücre.

ABSTRACT

Aim: This study aimed to define the expression changes and potential roles of the apoptosis-related genes in the anastasis process in breast cancer, which is one of the most common cancer types.

Materials and Methods: Different types of breast cancer cell lines (MCF7 and MDA-MB-231), breast cancer stem cells, and healthy breast cell line (MCF10A) were used. Apoptotic and anastatic cell percentages were determined by the Annexin V test and flow cytometry. Gene expression changes in anastatic cells compared to apoptotic cells were determined by the qRT-PCR and $2^{-\Delta\Delta Ct}$ method. The pathways and biological processes of genes that show significant changes were determined using the STRING v11.5 database.

Results: In all cell groups, it was determined that the percentage of apoptosis increased as a result of ethanol application, and the percentage of apoptotic cells decreased with the removal of the apoptosis-inducing factor. The change in the percentage of apoptotic cells between the control, apoptosis, and anastasis groups was determined the most in MCF7 cells. Consistently, expression changes were determined in the largest number of genes in this cell line. CASP7 and APAF1 genes downregulated in all cell lines. In all cell groups, it was determined that anastasis affects Cysteine-type endopeptidase activity involved in execution phase of apoptosis (GO_ID: 0043027), and drug resistance-related pathways (KEGG_ID: hsa01524).

Sorumlu yazar: Bakiye Göker Bağca
Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi
Biyoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye
E-posta: goker.bb@gmail.com
Başvuru tarihi: 22.02.2022 Kabul tarihi: 22.03.2022

Conclusion: *The definition of the interaction of the anastasis phenomenon in cells with apoptosis regulatory mechanisms is important in terms of elucidating both the oncogenic transformation of healthy cells and the mechanisms of drug resistance in cancer.*

Keywords: *Anastasis, apoptosis, cell death, breast cancer, stem cell.*

GİRİŞ

Global kanser istatistik verilerinin ışığında 2020 yılı itibarıyla meme kanserleri, dünya genelinde en yüksek insidansa sahip kanser sınıfını oluşturmaktadır. Yıllık insidansı yaklaşık iki milyon üç yüz bin ile tüm kanserlerin %12'sini, yıllık ölüm sayısı ise yaklaşık altı yüz seksen beş bin ile kansere bağlı ölümlerin %7'sini oluşturmaktadır (1). Meme kanserleri de diğer kanserler gibi farklı hücrelerden köken alan heterojen bir hastalık grubudur. Genellikle taşıdıkları hormon reseptörlerine göre sınıflandırılmaktadırlar. Bununla birlikte meme kanserinde de hem heterojenite hem de tedavi direnci ve nüksten sorumlu olan temel faktörlerden biri kanser kök hücrelerinin varlığıdır (2). Kanser tedavisinde en önemli stratejilerin başında kanser hücrelerini apoptoza yönlendirmek gelmektedir. Tip I hücre ölümü olarak da bilinen apoptoz, iç ve dış uyaranlara bağlı olarak sıkı şekilde denetlenen genetik süreçler bütünüdür. Temel olarak kaspaz ailesi proteazları ve Bcl2 ailesinin pro- ve antiapoptotik üyeleri tarafından kontrol edilmektedir. Apoptozun indüklenmesinin ardından bu sürecin geri dönüşümsüz olduğu ve apoptotik cisimlerin oluşumu ve DNA fragmentasyonu ile karakterize edilen bir morfoloji ile hücreyi ölüme götürdüğü kabul edilmektedir (3). Bununla birlikte Tang ve arkadaşları, apoptozu uyaran etmenin ortadan kaldırılmasının, apoptozu kesintiye uğrattığını ve "anastaz" adı verilen süreç ile apoptozun geri çevrildiğini göstermiş, hem sağlıklı hem de kanser hücrelerinde belirlenen bu sürecin, hücrelerin malign transformasyonunda rol oynayabileceğini önermişlerdir (4). Bununla birlikte bu fenomeni yöneten moleküler mekanizmalar hakkında bilinenler oldukça sınırlıdır. Ekibimiz tarafından daha önce gerçekleştirilen çalışmada, glioblastom ve beyin kanseri kök hücrelerinde anastaz fenomeni tanımlanmış, bu sürecin "köklülük" genlerinin ekspresyon seviyeleri üzerine gösterdiği etki araştırılmıştır (5). Bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızda, farklı tipteki meme kanseri, sağlıklı meme ve meme kanseri kök hücre

hatlarında anastaz fenomeni tanımlanmış ve apoptoz ile ilişkili genlerin bu sürecin kontrolündeki potansiyel rolleri araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hücre kültürü çalışmaları

Çalışmada kullanılan östrojen ve progesteron reseptörü pozitif meme adenokarsinomu hücre hattı (MCF7; ATCC Katalog No: HTB-22), reseptör negatif meme adenokarsinomu hücre hattı (MDA-MB-231; ATCC Katalog No: HTB-26), meme kanseri kök hücre (MKKH) hattı (Celprogen Katalog No: 36102-29) ve sağlıklı meme epitel hücre hattı (MCF10A; ATCC; Katalog No: CRL-10317) ticari olarak temin edildi. MCF7, MDA-MB-231 ve MCF10A hücreleri %10 FBS ile desteklenmiş; MKKH'leri ise %2 FBS ile desteklenmiş %1 L-Glutamin ve %1 Penisilin/Streptomisin içeren DMEM (Capricorn; Katalog No: DMEM-HA) besi yeri kullanılarak, 37°C sıcaklık, %95 nem ve %5 CO₂ koşullarını sağlayan hücre kültürü inkübatöründe (Thermo Electron Corporation's Class 100) çoğaltıldı. Hücrelerin canlılık takibinde tripan mavisi boyası (Biological Industries; Katalog No: 03-102-1B) testi kullanıldı.

Apoptoz ve anastazın indüklenmesi

Apoptoz ve anastaz indüksiyonu, Tang ve arkadaşları tarafından yayınlanan makaleden uyarlanan protokol kullanılarak gerçekleştirildi (5, 6). Hücreler, her hücre hattı için kontrol, apoptoz ve anastaz gruplarını oluşturacak şekilde altı kuyucuklu plakalara, kuyucuk başına $3,5 \times 10^5$ hücre / 3 ml besi yeri konsantrasyonunda ekilerek 24 saat boyunca kültüre edildi. Bu sürenin sonunda apoptoz ve anastaz gruplarındaki hücrelerin üzerindeki besi yeri uzaklaştırılarak apoptoz indüksiyon besi yeri eklendi. Apoptoz indüksiyon besi yeri, hacimce final konsantrasyonu %4 etanol (Merck; Katalog No: 1070172511) içeren; her hücre tipi için uygun miktarda FBS ile desteklenmiş, %1 L-Glutamin ve %1 Penisilin/Streptomisin içeren DMEM besi yeri kullanılarak hazırlandı. Apoptoz indüksiyon besi yeri ile 38 dakikalık inkübasyon periyodunun tamamlanmasının ardından, apoptoz grubunu oluşturan hücreler akış sitometrisi ve RNA

izolasyonunda kullanılmak üzere tripsinize edilerek diğer işlem basamaklarına geçilirken, anastaz grubunu oluşturan hücrelerin üzerinde bulunan apoptoz indüksiyon besisi yeri uzaklaştırıldı ve hücreler iki kez FBS içermeyen besisi yeri ile yıkandı. Anastazi indüklemek için hücreler, altı saat boyunca her hücre tipi için uygun miktarda FBS ile desteklenmiş, %1 L-Glutamin ve %1 Penisilin/Streptomisin içeren DMEM besisi yeri ile inkübe edildi. Bu periyodun tamamlanmasının ardından anastaz grubunu oluşturan hücreler akış sitometrisi ve RNA izolasyonunda kullanılmak üzere tripsinize edilerek diğer işlem basamaklarına geçildi. Herhangi bir uygulama yapılmayan hücreler ise kontrol grubu olarak kullanıldı.

Apoptoz ve anastazın validasyonu

Kontrol, apoptoz ve anastaz gruplarını oluşturan hücreler, Annexin V testinde kullanılmak üzere tripsinize (Trypsin-EDTA; Capricorn; Katalog No: TRY-1B) edilerek 1200 rpm'de 5 dakika santrifüjlendi. Süpernatant uzaklaştırılarak hücreler iki defa PBS ile yıkandı. Ardından hücreler 100 µl 1x Annexin V bağlama tamponu (BD Biosciences; Katalog No: 556547), 5 µl PI ve 5 µl FITC Annexin V (BD Biosciences; Katalog No: 556547) içerisinde homojenize edilerek 37°C'de 15 dakika inkübe edildi. İnkübasyon periyodunun ardından akış sitometrisinin (BD Accuri C6, BD Biosciences) FL1 ve FL2 kanalları aracılığıyla 10.000 hücre okutulmuş canlı, apoptotik ve nekrotik hücre yüzdesi belirlendi.

qRT-PCR ile gen ekspresyon değişimlerinin tanımlanması

Kontrol, apoptoz ve anastaz gruplarını oluşturan hücreler, gen ekspresyon analizinde kullanılmak üzere tripsinize (Trypsin-EDTA; Capricorn; Katalog No: TRY-1B) edildi. Hücrelerden total RNA izolasyonu ve cDNA sentezi sırasıyla RNeasy Mini Kit (Qiagen; Katalog No: 74104) ve RT2 First Strand Kit (Qiagen; Katalog No: 330401) kullanılarak gerçekleştirildi. Apoptoz ilişkili genlerin ekspresyon seviyelerindeki değişimlerin belirlenmesi için *APAF1*, *DIABLO*, *BAD*, *FADD*, *BCL2*, *TRADD*, *CASP3*, *XIAP*, *CASP7*, *BID*, *FAS*, *BIRC3*, *TNF* ve *TP53* genlerine ait primerler, RealQ Plus 2x Master MixGreen reaksiyon karışımı (Ampliqon; Katalog No: A324402) ve LightCycler 480 (Roche) gerçek zamanlı kantitatif PCR cihazı kullanıldı, reaksiyonlar kit protokolüne uygun sıcaklık döngülerinde gerçekleştirildi. Normalizasyonda *ACTB* ve *GAPDH* referans genleri kullanıldı.

Anastatik hücrelerin apoptotik hücrelere göre gen ekspresyon değişimleri (Kat düzenlenmesi) $2^{-\Delta\Delta Ct}$ yöntemi kullanılarak belirlendi, Student'in T-testi kullanılarak p değerleri hesaplandı. Kat düzenlenmesi $\geq \pm 2,00$ ve $p < 0,05$ olanlar anlamlı olarak değerlendirildi.

İlişki analizleri

Ekspresyon seviyesi anlamlı değişim gösteren genler (kat düzenlenmesi $\geq \pm 2,00$; $p < 0,05$) arasındaki KEGG yolak ve Gen Ontoloji (GO) analizleri STRING v11.5 veri tabanı (<https://string-db.org/>) kullanılarak gerçekleştirildi (7). İlişki analizlerinde güven skoru 0,7 ("interaction score high confidence") olarak seçildi. Her analiz için ilişki değeri en yüksek olan beş sonuç listelenerek FDR değeri 0,05'ten küçük olanlar anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Apoptoz, apoptotik uyarının ortadan kaldırılmasıyla tersine dönebilmektedir

MCF7, MDA-MB-231, MKKH ve sağlıklı MCF10A hücrelerinde apoptozun indüklenmesi ve ardından apoptozu uyarı faktörün ortadan kaldırılması ile apoptotik hücre yüzdesinin azaldığı ve canlı hücre yüzdesinin arttığı Annexin V testi ile belirlendi (Şekil-1, Şekil-2 ve Tablo-1). Apoptozun uyarıldığı hücreler değerlendirildiğinde, kontrole göre canlı hücre yüzdesinde en yüksek azalış %75,4 ile MCF7 hücrelerinde belirlendi. Tüm hücre hatlarında anastatik hücre gruplarında apoptotik hücre gruplarına göre apoptotik hücre yüzdesinin azaldığı ve en yüksek azalışın %67,3 ile MCF7 hücrelerinde olduğu belirlendi.

Anastatik hücrelerde apoptozu düzenleyen genlerin ekspresyonunda anlamlı değişim meydana gelmektedir

Anastatik MCF7, MDA-MB-231, MKKH ve sağlıklı MCF10A hücrelerinde, apoptotik hücrelere göre meydana gelen gen ekspresyon değişimleri belirlendi (Şekil-3 ve Tablo-2). *APAF1*, *CASP7* genlerinin ekspresyonunun dört hücre hattında da anlamlı şekilde azaldığı belirlendi (kat düzenlenmesi $\geq \pm 2,00$; $p < 0,05$). En yüksek kat düzenlenmesi MDA-MB-231 hücrelerinin *TRADD* genin ekspresyonunda belirlendi (kat düzenlenmesi = -2164,77; $p < 0,05$). En çok sayıda gende anlamlı değişim MCF7 hücrelerinde belirlendi. On bir gende anlamlı kat düzenlenmesi meydana geldiği belirlendi (kat düzenlenmesi $\geq \pm 2,00$; $p < 0,05$). Benzer şekilde anastatik MDA-MB-231 hücrelerinde de apoptotik gruba göre on genin ekspresyonunun anlamlı

şekilde düzenlendiği belirlendi (kat düzenlenmesi $\geq \pm 2,00$; $p < 0,05$). En az gende düzenlenme ise MKKH grubunda belirlendi, anastatik hücrelerde apoptotik hücrelere göre dört genin ekspresyonunun anlamlı şekilde düzenlendiği belirlendi (kat düzenlenmesi $\geq \pm 2,00$; $p < 0,05$).

Anastaz, apoptozun sonlanma aşamasında yer alan sistein tipi endopeptidaz aktivitesini etkilemektedir

Anastatik MCF7, MDA-MB-231, MKKH ve sağlıklı MCF10A hücrelerinde, apoptotik hücrelere göre anlamlı değişim belirlenen (kat düzenlenmesi $\geq \pm 2,00$; $p < 0,05$) genlerin yer aldığı gen ontoloji ve KEGG yolak analizleri ile anastazda etkilenen moleküler süreçler tanımlanarak, en yüksek ilişki

belirlenen en fazla beş yolak listelendi (Şekil-4, Tablo-3-5). Apoptoz - çoklu türler yolağı (KEGG_ID: hsa04215) tüm hücrelerde ortak şekilde belirlenerek, bu yolda yer alan toplam 30 genden sekiz tanesinin anastatik MCF7 hücrelerinde ifade değişikliği gösterdiği tanımlandı. Apoptoz ilişkili yollara ek olarak, değerlendirilen tüm anastatik hücre grupları, platin ilaç direnci yolağı (KEGG_ID: hsa01524) ile ilişkilendirildi. Gen ontoloji analizi sonuçları değerlendirildiğinde ise tüm anastatik hücre gruplarında "apoptozun sonlanma aşamasında yer alan sistein tipi endopeptidaz aktivitesinin (GO_ID: 0043027) regüle edildiği belirlendi.

Tablo-1. Canlı, apoptotik ve nekrotik hücre yüzdeleri.

		Canlı hücre (%)	Apoptotik hücre (%)	Nekrotik hücre (%)
MCF7	Kontrol	93,00	6,00	1,00
	Apoptoz	17,60	76,80	5,60
	Anastaz	89,70	9,50	0,80
MDA-MB-231	Kontrol	98,50	1,30	0,20
	Apoptoz	52,70	46,70	0,60
	Anastaz	73,00	26,30	0,70
MKKH	Kontrol	98,90	0,60	0,50
	Apoptoz	34,90	65,00	0,10
	Anastaz	69,70	29,40	0,90
MCF10A	Kontrol	99,10	0,40	0,50
	Apoptoz	92,90	4,60	2,50
	Anastaz	98,20	0,30	1,50

Tablo-2. Anastatik hücrelerin gen ekspresyonlarının apoptotik hücrelere göre kat değişimleri

	Genler	MCF10A	MKKH	MDA-MB-231	MCF7
Negatif regülatör	<i>BCL2</i>	9,29**	1,27**	47,50**	7,75**
	<i>BIRC3</i>	-3,62**	-1,22**	-1,09*	2,84**
	<i>XIAP</i>	-6,30**	-1,73**	-1,27**	3,31**
Pozitif regülatör	<i>APAF1</i>	-4,81**	-2,64**	-156,50**	-6,00**
	<i>BAD</i>	1,20**	1,29**	-19,29**	-1,52**
	<i>BID</i>	-3,26**	1,01**	1,12**	-3,62**
	<i>CASP3</i>	-1,94**	-2,00**	-4,72**	-1,71**
	<i>CASP7</i>	-2,51**	-5,50**	-6,41**	-3,22**
	<i>DIABLO</i>	-1,66**	-4,23**	-58,49**	-3,02**
	<i>FADD</i>	-7,54**	-1,54**	-1,34**	-10,82**
	<i>FAS</i>	-3,08**	1,41**	-4,08**	-3,77**
	<i>TNF</i>	1,53**	-1,25**	-33,59**	-1,21**
	<i>TP53</i>	23,51**	1,31**	-45,89**	-3,35**
	<i>TRADD</i>	-1,89**	-1,95**	-2164,77**	-3,40**

** p <0,05; * p <0,01

Tablo-3. Anastatik hücrelerde yolak analizlerinin istatistiksel değerlendirilmesi

	MCF7	MDA-MB-231	MKKH	MCF10A
Ortalama kümeleme katsayısı	0,949	0,896	1	0,663
PPI* zenginleştirme p-değeri	< 1,0e-16	1,11e-16	5,88e-07	< 1,0e-16

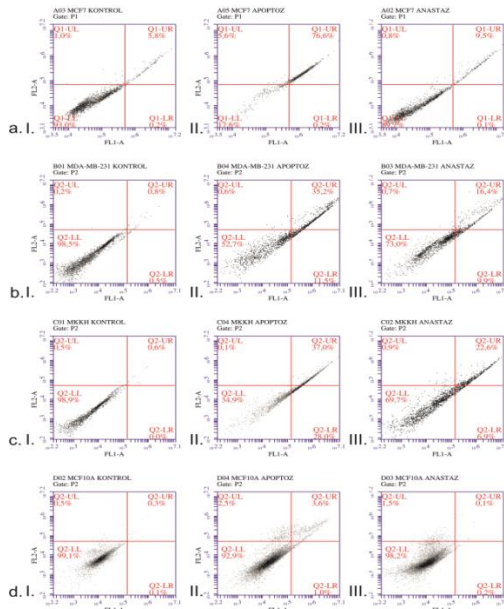
*PPI: protein- protein interaction

Tablo-4. Anastatik hücrelerde ekspresyon değişimi belirlenen genlerin KEGG yolak analizi.

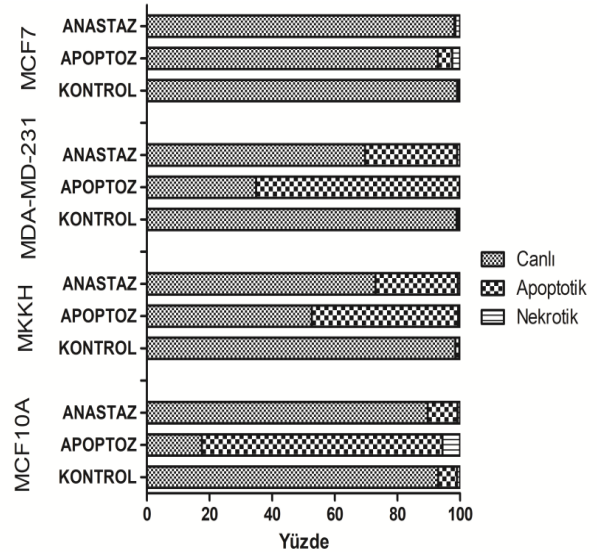
	KEGG_ID	Tanım	Yolakla ilişkili gen sayısı	Yolakta bulunan toplam gen sayısı	İlişki	FDR
MCF7	hsa04215	Apoptoz - çoklu türler	8	30	2,68	2,53E-18
	hsa01524	Platin ilaç direnci	8	70	2,31	8,03E-16
	hsa04210	Apoptoz	11	132	2,17	7,17E-22
	hsa04115	p53 sinyal yolu	5	72	2,09	1,14E-08
	hsa05222	Küçük hücreli akciğer kanseri	5	92	1,99	3,40E-08
MCF10A	hsa04215	Apoptoz - çoklu türler	7	30	2,71	1,90E-16
	hsa01524	Platin ilaç direnci	8	70	2,4	6,62E-17
	hsa04115	p53 sinyal yolu	5	72	2,18	3,84E-09
	hsa04210	Apoptoz	9	132	2,17	1,35E-17
	hsa05222	Küçük hücreli akciğer kanseri	5	92	2,07	1,02E-08
MDA-MB-231	hsa04215	Apoptoz - çoklu türler	5	30	2,51	1,63E-10
	hsa01524	Platin ilaç direnci	6	70	2,22	3,90E-11
	hsa04210	Apoptoz	10	132	2,17	9,82E-20
	hsa05134	Lejyonelloz	4	55	2,15	2,88E-07
	hsa04115	p53 sinyal yolu	5	72	2,13	6,88E-09
MKKH	hsa04215	Apoptoz - çoklu türler	4	30	2,81	2,55E-09
	hsa05134	Lejyonelloz	3	55	2,43	1,10E-05
	hsa04210	Apoptoz	4	132	2,17	3,75E-07
	hsa01524	Platin ilaç direnci	2	70	2,15	0,0049
	hsa04115	p53 sinyal yolu	2	72	2,13	0,0049

Tablo-5. Anastatik hücrelerde ekspresyon değişimi belirlenen genlerin gen ontoloji (GO) analizi.

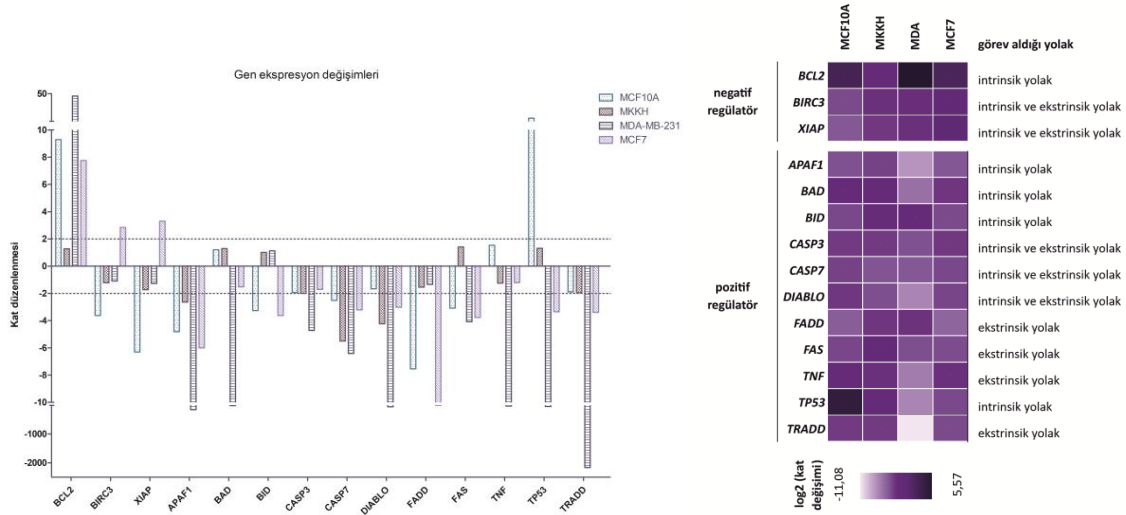
	GO_ID	Tanım	Yolakla ilişkili gen sayısı	Yolakta bulunan toplam gen sayısı	İlişki	FDR
MCF7	0043027	Apoptotik süreçte yer alan sistein tipi endopeptidaz inhibitör aktivitesi	2	25	2,15	0,0462
	0043028	Apoptotik süreçte yer alan sistein tipi endopeptidaz düzenleyici aktivite	3	44	2,08	0,0068
	0032813	Tümör nekroz faktörü reseptörü süper ailesi bağlanması	3	48	2,05	0,0068
	0002020	Proteaz bağlama	3	138	1,59	0,0374
	0042802	Proteaz bağlama	7	1896	0,82	0,0203
MCF10A	0005123	Ölüm reseptörü bağlanması	2	20	2,34	0,0482
	0043027	Apoptotik süreçte yer alan sistein tipi endopeptidaz inhibitör aktivitesi	2	25	2,24	0,0482
	0043028	Apoptotik süreçte yer alan sistein tipi endopeptidaz düzenleyici aktivite	3	44	2,17	0,0035
	0002020	Proteaz bağlama	3	138	1,67	0,0482
	0042802	Proteaz bağlama	6	1896	0,84	0,0482
MDA-MB-231	0097200	Apoptozun sonlanma aşamasında yer alan sistein tipi endopeptidaz aktivitesi	2	4	2,99	0,0038
	0070513	Ölüm alanı bağlama	2	11	2,55	0,0148
	0008656	Apoptotik süreçte yer alan sistein tipi endopeptidaz aktivatör aktivitesi	2	18	2,34	0,0205
	0005164	Tümör nekroz faktörü reseptörü bağlanması	2	31	2,10	0,037
	0032813	Tümör nekroz faktörü reseptörü süper ailesi bağlanması	3	48	2,09	0,0032
MKKH	0097200	Apoptozun sonlanma aşamasında yer alan sistein tipi endopeptidaz aktivitesi	2	4	3,39	0,0015



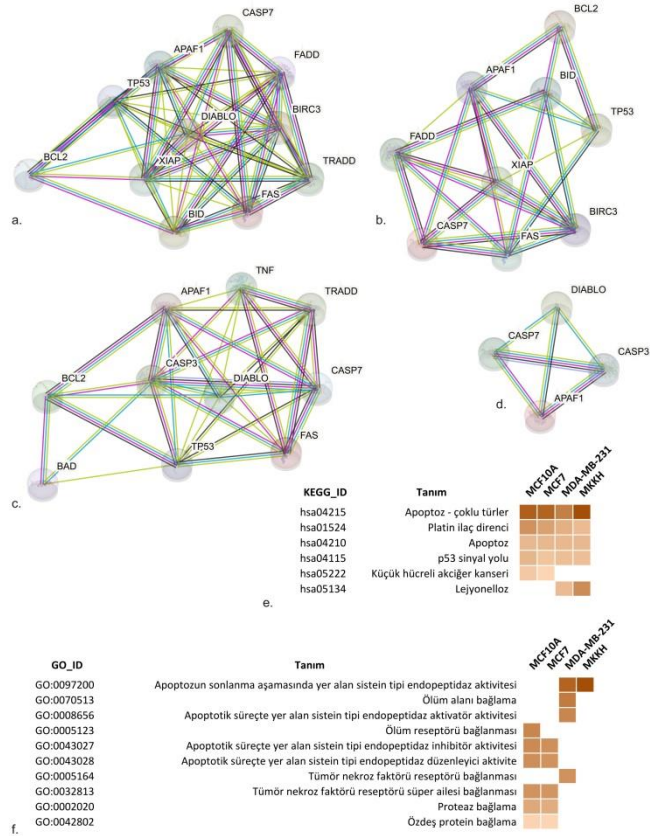
Şekil-1. Annexin V testi ile apoptoz ve anastazın valide edilmesi; a. MCF7, b. MDA-MB-231, c. MKKH, d. MCF10A hücreleri; I. Kontrol, II. Apoptoz, III. Anastaz grupları.



Şekil-2. Annexin V testi ile belirlenen canlı, apoptotik ve nekrotik hücrelerin dağılım yüzdeleri.



Şekil-3. Anastatik hücrelerin apoptotik hücelere göre gen ekspresyon değişimleri; a. Kat değişimi sütun grafiği, b. Kat düzenleme ısı haritası



Şekil-4. Anastatik hücrelerde anlamlı ifade değişimi belirlenen genlerin iliği analizleri; a. MCF7, b. MCF10A, c. MDA-MB-231, d. MKKH hüceleri; e. KEGG yolak analizi ısı haritası; f. GO analizi ısı haritası

TARTIŞMA

Çalışmamızda, güncel veriler doğrultusunda en yaygın kanser tipilerinden biri olarak sınıflandırılan meme kanseri hücrelerinde,

anastaz fenomeni araştırılmıştır. Bu amaçla kanser heterojenitesi göz önünde bulundurularak iki farklı tipteki meme kanseri hücre hattı, anastaz fenomeninin ilaç direnci üzerindeki olası etkinliği

nedeniyle meme kanseri kök hücreleri (MKKH) ve onkojenik transformasyona etkisinin belirlenebilmesi amacıyla sağlıklı meme hücreleri çalışmanın *in vitro* modelleri olarak kullanılmıştır. Bu hücrelerde apoptoz ve anastaz indüklenmiş ve bu süreçler valide edilmiştir. Anastatik hücrelerdeki apoptoz ilişkili genlerin ekspresyon değişimleri, apoptotik hücrelere göre belirlenmiş, bu genlerin yolak analizleri gerçekleştirilerek anastazın etkili olabileceği temel mekanizmalar tanımlanmıştır.

Apoptoz indüksiyonunun ardından canlı hücre yüzdesinde en büyük azalış MCF7 hücrelerinde belirlenmiştir. Bu hücreleri sırasıyla MKKH'leri ve MDA-MB-231 hücreleri takip etmiş, etanol uygulamasına bağlı olarak en az canlılık azalışı ise sağlıklı MCF10A hücrelerinde belirlenmiştir. Bu sonuçlar, ekibimizin aynı hücre grubunu içeren farklı bir çalışmasının sonuçları ile karşılaştırıldığında, benzer şekilde, MDA-MB-231 hücrelerinin apoptotik uyarılardan MCF7 ve MKKH hücrelerine göre daha az oranda etkilendiği, MCF10A hücre hattının ise en düşük oranda apoptoza yöneldiği önerilebilmektedir (2). Ayrıca apoptoz uyarımı ile uyumlu şekilde, anastazın indüklenmesi ile apoptotik hücre yüzdesinde en yüksek azalış MCF7, en düşük azalış ise MCF10A hücre hattında belirlenmiştir. Bu sonuç, hücrelerde hem apoptoz uyarımı için gereken indükleyici faktör miktarı ve maruziyet süresinin hem de apoptozun tersine çevrilmesi için gereken sürenin hücre tipleri arasında farklılık sergileyebileceğini göstermektedir.

Elde edilen tüm gen ekspresyon sonuçları değerlendirildiğinde en yüksek ifade değişimi MDA-MB-231 hücrelerinin *TRADD* geninde belirlenmiştir (kat düzenlenmesi = -2164,77; $p < 0,05$). En çok sayıda gende kat değişimi MCF7 hücrelerinde belirlenmiştir. Değerlendirilen on dört genden on bir tanesinde anlamlı kat düzenlenmesi meydana gelmiştir (kat düzenlenmesi $\geq \pm 2,00$; $p < 0,05$). Benzer şekilde anastatik MDA-MB-231 hücrelerinde de apoptotik gruba göre on genin ekspresyonu anlamlı şekilde düzenlenmiştir (kat düzenlenmesi $\geq \pm 2,00$; $p < 0,05$). Sitometrik ölçüm ile belirlenen apoptotik hücre yüzdesi değişimleri ile uyumlu olan bu sonuç, MCF7 ve MDA-MB-231 hücre hatlarının belirtilen koşullardaki apoptoz - anastaz dönüşümüne çalışmadaki diğer hücrelere göre daha duyarlı olabileceğini göstermektedir. En az gende düzenlenme ise MKKH grubunda belirlenmiş, anastatik hücrelerde apoptotik

hücrelere göre dört genin ekspresyonu anlamlı şekilde düzenlenmiştir (kat düzenlenmesi $\geq \pm 2,00$; $p < 0,05$).

Apoptozun temel olarak kaspazlar ve Bcl2 ailesi üyeleri tarafından düzenlendiği bilinmektedir (8). Çalışmada Bcl2 ailesinin antiapoptotik üyelerinden *BCL2* geninin apoptoza göre anastaz gruplarındaki ekspresyon seviyesinin tüm hücre hatlarında arttığı belirlenmiştir. MKKH' lerindeki değişim 2 katın altında olmakla birlikte tüm gruplardaki değişimler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$). Etanolün farklı hücre hatlarında *BCL2* bağımlı yolak üzerinden apoptozu indüklediği farklı çalışmalar aracılığıyla gösterilmiştir (9). Bununla uyumlu olmakla birlikte çalışmamızda apoptotik gruba göre anastatik grupta anti-apoptotik *BCL2* geninin ekspresyon seviyesinin artışı, anastaz mekanizmasında da bu geninin ekspresyon seviyesinin kritik basamaklardan birini oluşturabileceğini önermemize neden olmaktadır.

BAD ve *BID* genleri Bcl2 ailesinin proapoptotik üyelerini kodlamaktadır. Bu genlerin *BCL2* geninin kodladığı protein ile antagonize şekilde mitokondriden sitokrom C salınımı mekanizmasıyla intrinsik apoptozu düzenlediği bilinmektedir (8). Çalışmamızda *BAD* geninin ekspresyon seviyesi yalnızca MDA-MB-231; *BID* geninin ekspresyon seviyesi ise MCF10A ve MCF7 hücrelerinde anlamlı azalış göstermiştir. Bu sonuç anastazda Bcl2 ailesinin proapoptotik üyelerinin temel rol oynamayabileceğini önermemize neden olmuştur. Mitokondriden salınan sitokrom C, *APAF1* geni tarafından kodlanan Apaf1 proteinine bağlanarak apoptozom kompleksini oluşturmaktadır (8). *APAF1* geni Casp9'un kofaktörü olarak işlev göstererek intrinsik apoptotik yolağın temel düzenleyicilerinden olan Apaf1 proteinini kodlamaktadır (10). Bu genin ekspresyon azalışının meme kanseri hücrelerinde apoptoz inhibisyonu ve ilaç direnci ile ilişkili olabileceği önerilmiştir (11). Çalışmamızda *APAF1* geninin ekspresyonu dört hücre hattında da anlamlı şekilde azalmıştır (kat düzenlenmesi $\geq \pm 2,00$; $p < 0,05$). Apaf1'in ve intrinsik apoptotik yolağın meme kanserinde anastaz mekanizması ile ilişkili olabileceğini önermekteyiz.

Apoptozun bir diğer mekanizması ise hücre dışı ligandların spesifik reseptörleri uyarması ile düzenlenen ekstrinsik apoptoz yolağıdır. Bu yolak hücre membranında yer alan ölüm reseptörlerine spesifik şekilde bağlanabilen ligandlar tarafından

uyarılacak ölüm sinyalinin hücre içine aktarmakta ve hücreyi programlı şekilde ölüme yönlendirmektedir (12, 13). Bu süreçte yer alan *FAS* reseptörünün ekspresyon seviyesi MKKH dışında tüm gruplarda anlamlı azalış; *FAS* ilişkili adaptör proteini kodlayan *FADD* geni de benzer şekilde MCF10A ve MCF7'de anlamlı azalış göstermiştir (kat düzenlenmesi $\geq \pm 2,00$; $p < 0,05$). Bu yolda yer alan bir diğer reseptör - ligand ilişkisi de TNF - TNFR1 arasında bulunmaktadır. Bu süreçte yer alan aracı protein *TRADD* geni tarafından kodlanmaktadır. *FADD* ve *TRADD* genlerinin kodladığı aracı proteinlerin etkileşimi ile yolağın proteazı Kaspaz 8 aktive edilerek süreç devam ettirilmektedir (14). Çalışmamızda TNF geninin ekspresyon seviyesi sadece MDA-MB-231 hücre hattında, *TRADD* geninin ekspresyon seviyesi ise MCF7 ve MDA-MB-231 hücre hatlarında anlamlı azalış göstermiştir (kat düzenlenmesi $\geq \pm 2,00$; $p < 0,05$). Bütün olarak değerlendirildiğinde ekstrinsik yolağın MKKH'lerinde olmamakla birlikte MCF7 ve MDA-MB-231 hücrelerinde anastaz sürecinde rol oynayabileceğini öngörmekteyiz.

İntrinsik ve ekstrinsik yolak farklı uyarılar aracılığıyla indüklenip farklı yolaklar halinde düzenlenmekle birlikte, bu iki süreçte de ortak sonlandırıcı kaspazlar yer almaktadır. *CASP3* ve *CASP7* tarafından kodlanan Kaspaz3 ve Kaspaz7 proteinleri sırasıyla hücreyi ölüme götüren sonlandırıcı kaspazlardır (15). Çalışmamızda *CASP3*'ün ekspresyon seviyesi sadece MKKH ve MDA-MB-231 hücrelerinde anlamlı azalış göstermiş olmakla beraber, *CASP7*'nin ekspresyon seviyesi tüm hücrelerde anlamlı şekilde azalmıştır (kat düzenlenmesi $\geq \pm 2,00$; $p < 0,05$). Bu durum anastazın farklı hücrelerde farklı yolaklar üzerinden başlatılabilmekle birlikte sonlandırıcı kaspazın ifade değişiminin ortak şekilde rol oynayabileceğinin gösterilmesi bakımından dikkat çekmektedir.

XIAP ve *BIRC3* apoptoz inhibitör proteinleri kodlanmaktadır. Bu inhibitörlerin kodladığı proteinler kaspaz 3 ve kaspaz 7 ile etkileşim kurarak apoptozun sonlanmasını engellemektedir. Bu inhibitörlerin *DIABLO* geni tarafından kodlanan proapoptotik protein ile etkileşimi apoptoz inhibitörlerini engelleyerek apoptozun gerçekleştirilmesini sağlamaktadır (16). Çalışmamızda apoptoz inhibitörü proteinleri kodlayan *BIRC3* ve *XIAP* genlerinin sadece MCF7 hücrelerinde anlamlı şekilde artış

gösterdiği belirlenmiştir (kat düzenlenmesi $\geq \pm 2,00$; $p < 0,05$). Bu durum apoptozu indükleyen etmeden en yüksek oranda bu hücre grubunun etkilenmesi ile uyumlu görülmekte, apoptoz inhibitörlerinin anastaz sürecine katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. *DIABLO* geni ise sağlıklı MCF10A hücre hattı dışındaki tüm hücrelerde anlamlı azalış göstermiştir.

Çalışmamızın en dikkat çekici bulgularından birini ise *TP53* geni oluşturmaktadır. *TP53* geninin kodladığı tümör protein 53, hem intirinsik hem de ekstrinsik yolağın düzenlenmesinde rol oynamaktadır (17). Bu tümör baskılayıcı genin ekspresyon seviyesi MDA-MB-231 ve MCF7 hücrelerinde azalış gösterirken sağlıklı MCF10A hücrelerinde ise anlamlı artış göstermiştir (kat düzenlenmesi $\geq \pm 2,00$; $p < 0,05$). Benzer şekilde MKKH grubunda da artış belirlenmiş ancak bu artış anlamlı düzeyde bulunmamıştır (kat düzenlenmesi $< \pm 2,00$). Bu sonuç sağlıklı MCF10A hücrelerinde apoptoz - anastaz dönüşümünün daha düşük seviyede kalmasının temelinde yer alan nedenlerden biri olarak görülebilecektir.

Anastazın indüklendiği tüm hücre gruplarında ortak şekilde apoptozun sonlanma aşamasında yer alan sistein tipi endopeptidaz aktivitesinin etkilendiği belirlenmiştir (GO_ID: 0043028; FDR $< 0,05$; ilişki $> 2,00$). Apoptozun geri dönüşümsüz bir süreç olduğu genel kabulünün aksine, kaspaz kaskadının aktivasyonunun ardından bile hücrenin canlılığını geri kazanabileceği, anastaz alanında gerçekleştirilen öncül çalışmalarda belirlenmiştir (4). Bununla uyumlu olarak kaspaz aktivitesinin anastazda rol oynayabileceği çalışmamızdan elde edilen bulgularla desteklenmektedir. Ayrıca hücrelerde anastaz indüksiyonun, kanserde ilaç direnci ile ilişkili olabileceği (KEGG_ID: hsa01524; FDR $< 0,05$; ilişki $\geq 2,00$) belirlenmiştir.

SONUÇ

Sonuç olarak anastaz mekanizmasının farklı hücre hatlarında farklı genler tarafından düzenlenebileceği ancak özellikle *APAF1* ve *CASP7* genlerinin bu süreçte kilit rol oynayabileceğini önermekteyiz. Ayrıca *TP53* geninin ekspresyon artışının apoptoz - anastaz dönüşümünün engellenmesi açısından kritik bir süreci yürütebileceği de önerilmektedir. Kanser hücrelerinin programlı olarak ölüme yönlendirilmesi, tedavi stratejilerinin temelini

oluşturmaktadır. Apoptozun kesintiye uğrayarak hücre canlılığının geri kazanımı ise başta ilaç direnci gibi kötü prognoz ile ilişkili süreçlerin temelinde yer alan önemli fenomenlerden biri olarak dikkat çekmektedir. Bu süreci düzenleyen moleküler mekanizmaların aydınlatılmasının kanser araştırmaları için önemli bir dönüm noktası oluşturacağını önermekteyiz.

Çıkar çatışması: Herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.


Teşekkür: Çalışmamı gerçekleştirmek için laboratuvar imkânlarını kullanmamı sağlayan Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Cumhuriyet Gündüz'e ve desteklerinden dolayı Doç. Dr. Çığır Biray Avcı'ya teşekkürlerimi sunarım.


Kaynaklar


1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
2. Kusoglu A, Goker Bagca B, Ozates Ay NP, Gunduz C, Biray Avcı C. Telomerase inhibition regulates EMT mechanism in breast cancer stem cells. *Gene.* Published online 2020. doi:10.1016/j.gene.2020.145001
3. Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, et al. Molecular mechanisms of cell death: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ.* Published online 2018. doi:10.1038/s41418-017-0012-4
4. Tang HL, Tang HM, Mak KH, et al. Cell survival, DNA damage, and oncogenic transformation after a transient and reversible apoptotic response. *Mol Biol Cell.* Published online 2012. doi:10.1091/mbc.E11-11-0926
5. INCEBOZ M, GOKER BAGCA B, CANER A, GÜNDÜZ C. Anastasis in Glioblastoma, Brain Cancer Stem, and Brain Stem Cells. *J Basic Clin Heal Sci.* Published online 2021. doi:10.30621/jbachs.854986
6. Tang HM, Tang HL. Anastasis: Recovery from the brink of cell death. *R Soc Open Sci.* Published online 2018. doi:10.1098/rsos.180442
7. Szklarczyk D, Gable AL, Nastou KC, et al. The STRING database in 2021: Customizable protein-protein networks, and functional characterization of user-uploaded gene/measurement sets. *Nucleic Acids Res.* Published online 2021. doi:10.1093/nar/gkaa1074
8. Campbell KJ, Tait SWG. Targeting BCL-2 regulated apoptosis in cancer. *Open Biol.* Published online 2018. doi:10.1098/rsob.180002
9. Liu Y, Zuo H, Wang Y, et al. Ethanol promotes apoptosis in rat ovarian granulosa cells via the Bcl-2 family dependent intrinsic apoptotic pathway. *Cell Mol Biol.* Published online 2018. doi:10.14715/cmb/2018.64.1.21
10. Soengas MS, Alarcón RM, Yoshida H, et al. Apaf-1 and caspase-9 in p53-dependent apoptosis and tumor inhibition. *Science (80-).* Published online 1999. doi:10.1126/science.284.5411.156
11. Bakhshoudeh M, Mehdizadeh K, Hosseinkhani S, Ataei F. Upregulation of apoptotic protease activating factor-1 expression correlates with anti-tumor effect of taxane drug. *Med Oncol.* Published online 2021. doi:10.1007/s12032-021-01532-8
12. Siegmund D, Mauri D, Peters N, et al. Fas-associated Death Domain Protein (FADD) and Caspase-8 Mediate Up-regulation of c-Fos by Fas Ligand and Tumor Necrosis Factor-related Apoptosis-inducing Ligand (TRAIL) via a FLICE Inhibitory Protein (FLIP)-regulated Pathway. *J Biol Chem.* Published online 2001. doi:10.1074/jbc.M100444200
13. Hsu H, Xiong J, Goeddel Dv. The TNF receptor 1 associated protein TRADD signals cell death and NF kappa B activation. *Cell.* Published online 1995.
14. Pobezinskaya YL, Liu Z. The role of TRADD in death receptor signaling. *Cell Cycle.* Published online 2012. doi:10.4161/cc.11.5.19300
15. Chandler JM, Cohen GM, MacFarlane M. Different subcellular distribution of caspase-3 and caspase-7 following Fas-induced apoptosis in mouse liver. *J Biol Chem.* Published online 1998. doi:10.1074/jbc.273.18.10815
16. Scott FL, Denault JB, Riedl SJ, Shin H, Renshaw M, Salvesen GS. XIAP inhibits caspase-3 and -7 using two binding sites: Evolutionary conserved mechanism of IAPs. *EMBO J.* Published online 2005. doi:10.1038/sj.emboj.7600544
17. Polyak K, Xia Y, Zweier JL, Kinzler KW, Vogelstein B. A model for p53-induced apoptosis. *Nature.* Published online 1997. doi:10.1038/38525

The frequency of gastrointestinal parasitosis and the effect of proton pump inhibitor use on gastrointestinal parasitosis and histopathological findings in patients with dyspepsia

Dispepsili hastalarda gastrointestinal parazitoz sıklığı ve proton pompa inhibitörü kullanımının gastrointestinal parazitoz ve histopatolojik bulgular üzerinde etkisi

Elvina Almuradova¹ 

Elvan Erdogan² 

Rashad Ismayilov³ 

Sebnem Oktem Ustun⁴ 

Rukiye Vardar² 

¹ Ege University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Izmir, Turkiye

² Ege University Faculty of Medicine, Department of Gastroenterology, Izmir, Turkiye

³ Ege University Faculty of Medicine, Izmir, Turkiye

⁴ Ege University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology and Parasitology, Izmir, Turkiye

ABSTRACT

Aim: The main purpose of this study was to investigate the frequency of gastrointestinal parasites in patients with upper gastrointestinal system (GIS) complaints. The secondary aim was to evaluate the effect of proton pump inhibitors (PPI) on gastrointestinal parasite frequency and histopathological findings.

Materials and Methods: Adult patients who underwent endoscopy for upper GIS symptoms were included in the study. Biopsy specimen for histopathological evaluation, gastric and duodenal aspiration fluid, and stool specimen for parasitological evaluation were also obtained from the patients.

Results: A total of 40 patients (29 female and 11 male) were included in the study. The mean age of women was 54 ± 14.6 and men was 38.4 ± 18.7 years ($p = 0.008$). The patients were divided into two groups as not using PPI [14 patients (35%)] and using PPI [26 patients (65%)]. Parasites were detected in 3 patients (7.5%). Two of them were from the group using PPI, and one from the group not using PPI ($p = 0.95$). It was also observed that the effect of PPI on histopathological findings was not statistically significant. Helicobacter pylori positivity was associated with inflammation ($p = 0.002$) and intestinal metaplasia ($p < 0.001$).

Conclusion: It was determined that dyspeptic complaints were more common in women. The effect of PPI on histopathological findings or the frequency of parasites were not statistically significant. Inflammation and intestinal metaplasia were found to be statistically higher in Helicobacter pylori positive cases than negatives.

Keywords: Proton pump inhibitors, parasites, dyspepsia.

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın esas amacı üst gastrointestinal sistem (GIS) semptomları olan hastalarda gastrointestinal parazitoz sıklığını araştırmaktır. İkincil amaç ise proton pompa inhibitörleri (PPI) kullanımının gastrointestinal parazit sıklığı ve histopatolojik bulgular üzerine etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Üst GIS semptomları nedeniyle endoskopi yapılan erişkin hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalardan histopatolojik değerlendirme için biyopsi örneği, parazitolojik inceleme için ise gastrik ve duodenal aspirasyon sıvısı ve gaita örneği alındı.

Bulgular: Çalışmaya toplamda 40 hasta (29 kadın ve 11 erkek) alındı. Kadınların ortalama yaşı $54 \pm 14,6$, erkeklerin ise $38,4 \pm 18,7$ yıldır ($p = 0,008$). Hastalar PPI kullanmayan [14 hasta (35%)] ve kullanan [26 hasta (65%)] olarak iki gruba ayrıldı. Toplam 3 hastada (7,5%) parazitoz saptandı. Bunlardan ikisi PPI kullanan grupta, biri ise kullanmayan grupta idi ($p = 0,95$). Bunun yanı sıra, PPI kullanımı ile histopatolojik bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlemlenmedi. *Helicobacter pylori* pozitifliği ile inflamasyon ($p = 0,002$) ve intestinal metaplazi ($p < 0,001$) ilişkili bulundu.

Sonuç: Çalışmamıza alınan hastalar arasında dispeptik şikayetlerin kadınlarda daha fazla olduğu saptandı. PPI kullanımının gastrointestinal parazit sıklığı ve histopatolojik bulgular üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olmadığı görüldü. Ek olarak, *Helicobacter pylori* pozitif hastalarda negatif olanlara göre inflamasyon ve intestinal metaplazi sıklığı anlamlı düzeyde yüksek izlendi.

Anahtar Sözcükler: Proton pompa inhibitörleri, parazitler, dispepsi.

INTRODUCTION

Upper GIS symptoms are dyspepsia, epigastric pain, heartburn, regurgitation, nausea, and vomiting. It is reported that 25% of the world population has dyspeptic complaints every year. Although 25% of these patients have an organic cause, no underlying disease can be found in the remaining (1, 2). Organic causes include peptic ulcer, gastroesophageal reflux, gastric malignancy, nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) use, celiac disease, chronic pancreatitis, eosinophilic gastritis, Crohn's disease, metabolic diseases, or intestinal parasitosis (3). Intestinal parasitosis may cause diarrhea, constipation, steatorrhea, and malabsorption, as well as presenting with upper GIS symptoms (4).

PPIs inhibit hydrochloric acid secretion in the stomach and increase the gastric pH (5). Under normal conditions, bacteria taken orally cannot be colonized in the stomach and small intestine due to the pH 1-1.5 level in the stomach lumen. Increasing pH above 4 with the use of PPI may disable the protection of stomach acid and cause enteric infections. Achlorhydria may pose a risk infections such as *Clostridium difficile*, *Vibrio cholera*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Listeria*, or *Salmonella* (6). Studies investigating the effect of PPI use on the presence of parasites in the gastrointestinal tract are very limited (7). It has been proven that PPIs cause vitamin and mineral malabsorption, especially vitamin B12 deficiency. Investigating the effect of PPI on parasitic infestations and especially determining the frequency of giardiasis can help us understand the source of absorption problems in patients using long-term PPIs.

The main purpose of this study was to determine the frequency of parasites in patients presenting with upper gastrointestinal system complaints.

The secondary objectives of the study are to evaluate the association between PPI use and the frequency of gastrointestinal parasites and histopathological findings.

MATERIALS and METHODS

Patient selection

Adult patients diagnosed with dyspepsia according to Rome IV criteria and who requested upper GIS endoscopy by the gastroenterologist were included in the study. Ethics committee approval for this study was obtained from the Ege University Faculty of Medicine Medical Research Ethics Committee (28.09.2011/05). The patients were informed in writing and verbally, and the "Informed Consent Form" was signed. Patients with a diagnosis of bleeding diathesis, underwent gastric or duodenal surgery, using antiparasitic drugs in the last month, and disease affecting the immune system were excluded from the study. Patients were evaluated according to gender, age, smoking, alcohol use, drug use (NSAID and aspirin), and admission complaints.

Evaluation

Upper GIS endoscopy was performed with a fiberoptic video endoscope (Olympus Evis Exera III). The endoscopic view was divided into normal, antral gastritis, or pangastritis. Biopsies were taken from the antrum and corpus for histopathological examination. Histopathological evaluation of biopsy specimens was performed blindly from endoscopic diagnosis and symptom score. According to Sydney criteria (8); chronic inflammation, atrophy, intestinal metaplasia, and *Helicobacter pylori* (HP) parameters were used in the evaluation. During endoscopy, gastric and duodenum aspiration fluid and additional stool samples were taken from the patients and

examined in the parasitology laboratory. After centrifugation, the aspirated fluid was examined under the microscope with native-lugol and trichrome staining methods. Stool samples were also evaluated microscopically by native-lugol, modified formol-ether sedimentation and trichrome staining methods.

Statistical Analysis

NCSS 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) program was used for statistical analysis. Descriptive statistical methods (mean, standard deviation, frequency) were used for evaluating the study data. The Oneway Anova test for comparing normally distributed parameters between groups and the Tukey HSD test to identify the group that caused the difference were performed. Chi-Square test and Fisher's Exact Chi-Square test were used to compare qualitative data. The results were evaluated at the 95% confidence interval and the level of 0.05 was defined as statistically significant.

RESULTS

A total of 40 patients (29 female and 11 male) with dyspepsia were included in the study. The mean age of women was 54 ± 14.6 and men was 38.4 ± 18.7 years ($p = 0.008$). Ten patients (25%) were over and 30 patients (75%) were under 65

years old. Seven (17.5%) of the patients were smokers and 4 (10%) were consuming alcohol.

Gastrointestinal parasites were detected in a total of 7.5% ($n=3$) patients. The parasites detected were *Enterobius vermicularis* (in stool), *Entamoeba histolytica* (in stool), and *Giardia intestinalis* (in stool and duodenal fluid). Thirty-five percent ($n=14$) of patients were in the group of not using PPI and 65% ($n=26$) in the group of using PPI. The median time of PPI use was 6.1 months (range, 2 to 16). Parasites were detected in 7.7% ($n=2$) of patients using PPI and 7.1% ($n=1$) of patients who did not. No significant difference was found between PPI use and parasite frequency ($p = 0.95$).

The histopathological staging parameters according to the Sydney system were grouped separately for the corpus and antrum, and for the general gastric mucosa. Chronic and active inflammation was recorded as inflammation together (Table-1). There was no statistically significant relationship between PPI use and histopathological findings (Table-2).

HP was positive in 50% ($n=20$) of the cases. Inflammation was seen in 60% ($n=12$) of HP negative and in 100% ($n=20$) of positive patients ($p = 0.002$). Intestinal metaplasia was found in 10% of the HP negative ($n=2$) and 100% ($n=20$) of the positive cases ($p < 0.001$).

Table-1. Histopathological findings of the gastric mucosa.

Pathological diagnosis	Antrum	Corpus	Total gastric mucosa
Normal	6 (15%)	14 (35%)	5 (12.5%)
Inflammation	32 (80%)	24 (60%)	32 (80%)
Chronic atrophic gastritis	2 (5%)	2 (5%)	3 (7.5%)
Intestinal metaplasia	3 (7.5%)	1 (2.5%)	4 (10%)
Helicobacter pylori	16 (40%)	17 (42%)	20 (50%)
Total	40 (100%)	40 (100%)	40 (100%)

Table-2. Relationship between proton pump inhibitor use and histopathological findings.

Pathological diagnosis	Using PPI group (n=26)	Not using PPI group (n=14)	p values*
Normal	0 (0%)	1 (7.1%)	0.35
Inflammation	21 (80.7%)	11 (78.5%)	0.86
Chronic atrophic gastritis	2 (7.7%)	1 (7.1%)	0.95
Intestinal metaplasia	3 (11.5%)	1 (7.1%)	0.65
Helicobacter pylori	13 (50%)	7 (50%)	1.00

* Fisher's exact test. PPI, proton pump inhibitor.

DISCUSSION

Endoscopy is the main method in the diagnosis of patients with dyspepsia. With an endoscopic biopsy, it is possible to detect the presence of gastric inflammation, metaplasia, atrophy, and dysplasia, and to diagnose pathologies such as giardiasis, amyloidosis, Crohn's disease, sarcoidosis, eosinophilic and lymphocytic gastritis, and malignancy (9, 10). However, in 60% of patients presenting with dyspeptic complaints, the endoscopic cause cannot be determined (11). In addition to all these, it should be kept in mind that upper gastrointestinal system complaints can be the harbinger of many diseases ranging from inflammation to cancer, from autoimmune diseases to parasitic infections.

Studies on the prevalence of intestinal parasites in our country have generally been conducted in university hospitals, and different results have been found. It was found 10.8% and 15% in Izmir, 8.1% in Bursa, 5.9% in Istanbul, 4.2% in Ankara, 21% in Hatay, 13.1% in Manisa, 24% in Kayseri, 17.2% in Elazığ, 4.9% in Malatya, and 28.5% in Van (12-14). In these studies, the frequency of *G. intestinalis* differed according to the regions. Demirçeken et al (12) detected giardiasis in 8.7% of patients with dyspepsia in the duodenal aspirate fluid examination. In our study, we detected *G. intestinalis* in 2.5% (n=1) patients in both duodenal aspirate fluid and stool. In our country, *E. vermicularis* has been detected with the cellophane tape method at a frequency varying between 0.16% and 42.9%, and it has been found to be more common in the eastern regions (14). In a study conducted at Dumlupınar University, *E. histolytica* was detected at a rate of 5.99% in 617 patients (15). In studies conducted in universities to determine the prevalence of intestinal parasites, the lowest parasite rate was reported from Uludağ University Hospital with 3.5%, and the highest from Harran University Hospital with 34.8% (16, 17). When the studies are evaluated, it is seen that the difference in positivity rate is closely related to the study group and geographical regions.

In vitro studies shows that PPI impairs neutrophil functions, thus causing a decrease in the adhesion and bactericidal ability of endothelial cells. Although there are mostly reports of *Clostridium difficile* associated disease and *Salmonella* infection in the literature, there are cases of increased parasitic infections such as giardiasis (18, 19). In a study conducted in Italy,

0.27% (41 of 15,023 patients) of patients with atrophic gastritis were found to have giardiasis (20). In another study conducted in Egypt, it was shown that *G. lamblia* colonization occurs in the stomach and duodenum in the case of hypochlorhydria (21). However, especially in recent studies, it has been shown that PPIs do not increase the frequency of parasitosis (22). In our study, gastric and duodenal fluid aspirates and stool samples were examined and no significant relationship was found between the use of PPI and the frequency of parasites.

Recent studies generally suggest that the use of PPI does not increase the risk of neoplastic changes (23). In our study, no significant relationship was found between the use of PPI and mucosal atrophy or intestinal metaplasia.

In a study, conducted in the south-east of Turkey, the incidence of precursor lesions were observed as normal mucosa in 2.7%, chronic gastritis in 78.6%, gastric atrophy in 3.4%, intestinal metaplasia in 11.5%, and dysplasia in 3.8% in patients with dyspeptic symptoms (24). In our study, the results of antrum and corpus biopsy were considered together as general gastric mucosa in order to evaluate the patients in general and to compare the findings. It was observed that 12.5% of patients had normal mucosa, 80% had inflammation, 7.5% had chronic atrophic gastritis, 10% had intestinal metaplasia and 50% of the patients had HP infection. In the extensive prevalence study conducted in our country, the HP positivity rate was reported as 61.5% (25). In our study, Sydney findings were observed more in HP positive patients, although it was not statistically significant. The role of HP infection in the etiology of peptic ulcer, mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma, and gastric cancer is well known. In this respect, detecting and treating HP infection in patients with dyspeptic complaints is important for the prevention of a wide range of diseases from atrophic gastritis to gastric cancer.

The limitation of this study is that it was conducted with a small number of patient groups. Due to the small number of patients, the frequency of parasites and other findings were found to be proportionately less, and therefore the statistics were not significant. In addition, the low frequency of parasites in the Aegean region may have also affected the study data and the frequency of parasites were found to be low.

CONCLUSION

As a conclusion, in the patients we evaluated with dyspepsia, pathological findings such as intestinal metaplasia, peptic ulcer, atrophy, and parasitosis were also encountered. Therefore, it would be a cost-effective approach to resort to diagnostic methods such as endoscopy in patients with severe and resistant upper gastrointestinal system complaints or who do not respond to treatment.

Declaration of conflicting interests: The authors declare that there are not conflicts of interest.

Financial support: This research did not receive any specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sector.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.



References

1. Tack J, Bisschops R, Sarnelli G. Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2004; 127: 1239-55.
2. Ford A.C, Moayyedi P. Current guidelines for dyspepsia management. *Dig Dis* 2008; 26: 225-30.
3. Richter J.E. Dyspepsia: organic causes and differential characteristics from functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1991;182: 11-6.
4. Mandell, Douglas, and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases. Eight Edition. Volume 2, Section II. ISBN: 978-1-4557-4801-3.
5. Lew E.A. Review Article: Pharmacokinetic concerns in the selection of anti-ulcer therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 11-6.
6. François M, Lévy-Bohbot N, Caron J, et al. Chronic use of proton-pump inhibitors associated with giardiasis: A rare cause of hypomagnesemic hypoparathyroidism? *Ann Endocrinol* 2008; 69: 446-8.
7. Leonard J, Marshall J.K, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2047-56.
8. Dixon M.F, Genta R.M, Yardley J.H, et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1161-81.
9. Carpenter H.A, Talley N.J. Gastroscopy is incomplete without biopsy: clinical relevance of distinguishing gastropathy from gastritis. *Gastroenterology* 1995; 108: 917-24.
10. Sipponen P, Stolte M. Clinical impact of routine biopsies of the gastric antrum and body. *Endoscopy* 1997; 29: 671-8.
11. Kagevi I, Löfstedt S, Persson L.G. Endoscopic findings and diagnoses in unselected dyspeptic patients at a primary health care center. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 145-50.
12. Demirceken F.G, Soykan I, Kuloglu Z, et al. Dispepsili hastalarda Giardiazis sıklığı. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2007; 6: 132-6.
13. Alver O, Özakin C, Yilmaz E, et al. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinde farklı yıllarda bağırsak parazit dağılımlarının değerlendirilmesi. *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 2005; 29: 193-9.
14. Degirmenci A, Sevil N, Gunes K, et al. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Parazitoloji Laboratuvarında 2005 Yılı Boyunca Saptanan Bağırsak Parazitlerinin Dağılımı. *Türkiye Parazit Derg* 2007; 31: 133-5.
15. Aydın A, Akdemir C. Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastalarında Entamoeba histolytica Prevalansı. *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 2012; 18: A53-A56.
16. Alver O, Tore O. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesindeki bağırsak paraziti olgularının prevalansı ve dağılımı. *Türkiye Parazit Derg* 2006; 30: 296-301.
17. Zeyrek F.Y, Özbilge H, Zeyrek C.D, et al. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına başvuran hastalarda bağırsak parazitlerinin dağılımı. *Türkiye Parazit Derg* 2002; 26: 278-81.
18. François M, Lévy-Bohbot N, Caron J, et al. Chronic use of proton-pump inhibitors associated with giardiasis: A rare cause of hypomagnesemic hypoparathyroidism? *Ann Endocrinol (Paris)* 2008; 69: 446-8.
19. Kwok C.S, Arthur A.K, Anibueze C.I, et al. Risk of Clostridium difficile infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1011-9.
20. Doglioni C, Boni M.D, Cielo R, et al. Gastric giardiasis. *J Clin Pathol* 1992; 45: 964-7.

21. Sanad M.M, Darwish R.A, Nasr M.E, et al. Giardia lamblia and chronic gastritis. J Egypt Soc Parasitol 1996; 26: 481-95.
22. Pépin J, Saheb N, Coulombe M.A, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for Clostridium difficile-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. Clin Infect Dis 2005; 41: 1254-60.
23. Ahn J.S, Park S.M, Eom C.S, et al. Use of Proton Pump Inhibitor and Risk of Colorectal Cancer: A Meta-analysis of Observational Studies. Korean J Fam Med 2012; 33: 272-9.
24. Aygün C, Demirci E, Çayırıcı M. Prevalence of gastric cancer precursor lesions in patients with dyspepsia. Dicle Med J 2010; 37: 25-9.
25. Sari Y.S, Sander E, Erkan E, et al. Endoscopic diagnoses and CLO test results in 9239 cases, prevalence of Helicobacter pylori in Istanbul, Turkey. J Gastroenterol Hepatol 2007; 22: 1706-11.

Açık ve robot yardımcı laparoskopik radikal prostatektominin erken dönem onkolojik ve fonksiyonel sonuçları açısından karşılaştırılması

Comparison of early oncologic and functional results of open and robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy

Serdar Kalemci¹  Kasım Emre Ergün¹  Tuncer Bahçeci² 
Fuat Kızılay¹  Burak Turna¹ 

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Şanlıurfa, Türkiye

ÖZ

Amaç: Radikal prostatektomi (RP), son yirmi yılda açık cerrahiden minimal invaziv cerrahiye kayda değer bir dönüşüm geçirdi. Çalışmamızda lokalize prostat kanseri nedeniyle açık ve robot yardımcı RP yapılan hastaları erken dönem onkolojik ve fonksiyonel sonuçları açısından karşılaştırılmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Ocak 2009 ile Ocak 2014 tarihleri arasında prostat kanseri tanısı alıp RP yapılan 537 hasta dâhil edildi. (Açık retropubik radikal prostatektomi (ARRP)=387, robot yardımcı laparoskopik radikal prostatektomi (RYRP)=150). Hastaların demografik verileri, perioperatif ve postoperatif sonuçları iki grup arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı ARRP grubunda 62,9 (46-76), RYRP grubunda ise 61,1 (42-76) yıl idi. Ortalama hastanede kalış süresi, üretral kateterizasyon süresi ve kan transfüzyonu ihtiyacının RYRP grubunda anlamlı olarak daha kısa olduğu görüldü. Cerrahi sınır pozitifliği oranlarının pT2 evreye sahip olanlarda ARRP ve RYRP grubu için sırasıyla %16,3 ve %20 (p=0,412), pT3 evreye sahip olanlarda ise ARRP ve RYRP grubunda sırasıyla %40,9 ve %68,8 (p=0,05) olduğu görüldü. Ortalama takip süresi, ARRP grubunda 30,6 (3-64) ay, RYRP grubunda ise 11,3 (1-24) ay olarak hesaplandı. Takipte RYRP grubunda anastomoz darlığı ve biyokimyasal rekürrens gelişiminin daha az olduğu görüldü (%3,9 vs %29,9 p<0,05, %6,3 vs %20,1 p=0,01). RP sonrası bir yıllık süre içerisinde takipte kontinans oranları açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmazken (p=0,184), takip süresi 12 ay ve üzerinde olan hastalarda; RYRP grubunda kontinans hasta oranının daha fazla olduğu görüldü (p<0,05).

Sonuç: Her iki yaklaşım benzer onkolojik sonuçlar göstermekle birlikte daha iyi fonksiyonel sonuçları ile RYRP lokalize prostat kanseri cerrahisi için standart tedavi olma yolunda hızla ilerlemektedir.

Anahtar Sözcükler: Prostat kanseri, radikal prostatektomi, robotik cerrahi, idrar inkontinansı, biyokimyasal rekürrens.

ABSTRACT

Aim: Radical prostatectomy (RP) has undergone a remarkable transformation from open surgery to minimally invasive surgery over the past two decades. In our study, we aimed to compare patients who underwent open (ORRP) and robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy (RARP) for localized prostate cancer in terms of early oncological and functional outcomes.

Material and Methods: Our study included 537 patients who were diagnosed with prostate cancer and underwent RP between January 2009 and January 2014. (Open retropubic radical prostatectomy (ORRP)=387, robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy (RARP)=150). Demographic data, perioperative and postoperative results of the patients were compared between the two groups.

Sorumlu yazar: Serdar Kalemci
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İzmir,
Türkiye
E-posta: serdarkalemci@gmail.com
Başvuru tarihi: 04.03.2022 Kabul tarihi: 27.03.2022

Results: The mean age of the patients was 62.9 (46-76) in the ORRP group and 61.1 (42-76) years in the RARP group. It was observed that the mean hospital stay, urethral catheterization time, and blood transfusion requirement were significantly shorter in the RARP group. Surgical margin positivity rates were 16.3% and 20% ($p=0.412$) for the ORRP and RARP groups, respectively, in those with pT2 stage, and 40.9% and 68.8% in the ORRP and RARP groups, respectively, in patients with pT3 stage ($p= 0.05$). The mean follow-up period was 30.6 (3-64) months in the ORRP group and 11.3 (1-24) months in the RARP group. At follow-up, anastomotic stricture and biochemical recurrence were observed to be less in the RARP group (3.9% vs. 29.9% $p<0.05$, 6.3% vs 20.1% $p=0.01$). While no significant difference was found between the two groups in terms of continence rates in the first year of follow-up period after RP ($p=0.184$), in patients with a follow-up period of 12 months or more; It was observed after first year that the rate of continent patients continence rates were higher in the RARP group ($p<0.05$).

Conclusion: Although both approaches show similar oncological results, with better functional results, RARP is rapidly progressing to become the standard treatment for localized prostate cancer surgery.

Keywords: Prostate cancer, radical prostatectomy, robotic surgery, urinary incontinence, biochemical recurrence

GİRİŞ

Prostat kanseri erkeklerde en sık teşhis edilen kanserdir ve Amerika Birleşik Devletleri'nde erkek kanser ölümlerinin ikinci önde gelen nedenidir (1). Organa sınırlı prostat kanseri tanısı alan ve yaşam beklentisi on yılın üzerinde hastalara küratif tedavi yöntemi olarak radikal prostatektomi operasyonu önerilmektedir (2). Günümüzde radikal prostatektomi operasyonu retropubik veya perineal yaklaşımla açık cerrahi, konvansiyonel veya robot yardımcı olarak laparoskopik olarak yapılabilmektedir. Açık radikal retropubik prostatektominin (ARRP) yüksek cerrahi başarı oranlarına rağmen insizyonel morbiditesi, artmış intraoperatif kan kaybı ve uzun kateterizasyon süreleri minimal invaziv teknikleri gündeme getirmiştir.

Radikal prostatektomi, prostatın kemik pelvisteki derin yerleşimi nedeni ile diğer operasyonlara göre daha zor bir disseksiyon ve sütür atma becerisi gerektiren bir operasyondur. Yedi derece hareket kabiliyeti olan ve kendi ekseni etrafında 540 derece dönebilen enstrümanlara sahip robotik sistem, radikal prostatektomi operasyonunda bazı önemli avantajlar sunmaktadır. Bu enstrümanlar sayesinde kemik pelvis gibi dar ve kısıtlı bir alanda hareket etme kabiliyeti oldukça artmakta ve bu sayede ayrıntılı disseksiyon daha rahat yapılabilmektedir. Ayrıca robotik cerrahi sayesinde operasyon sırasında kanamanın en fazla gerçekleştiği aşamalardan olan dorsal ven kompleksinin kontrolü daha kolay olduğu için daha az kan kaybı olmaktadır. Ayrıca üretral kateterin çıkarılma süresinin kısa olması ve daha az hastanede kalış süresi gibi avantajları bulunmaktadır (3). Yıllar içinde robot yardımcı laparoskopik radikal prostatektomi (RYRP)

giderek yaygınlanmış olup son on yılda prostat kanseri cerrahi tedavisinde en sık kullanılan minimal invaziv teknik haline gelmiştir (4). Artan kullanımına rağmen robotik yaklaşımın farklı postoperatif sonuçlara olan faydası halen tartışılmaktadır. Bu çalışmamızda kliniğimizde lokalize prostat kanseri nedeniyle ARRP ve RYRP operasyonu yapılan hastaların erken dönem onkolojik ve fonksiyonel sonuçlarını karşılaştırılmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza Ocak 2009 ile Ocak 2014 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalında evre 1 prostat kanseri tanısı alan ve radikal prostatektomi operasyonu yapılan 537 hasta dâhil edildi. Hastalar ARRP ve RYRP operasyonu yapılmasına göre iki gruba ayrıldı. Preoperatif radyoterapi veya hormonoterapi öyküsü olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Hastaların yaş, kilo, operasyon öncesi serum prostat spesifik antijen (PSA) değerleri, prostat hacimleri, biyopsi sonuçları, yatış süreleri, komplikasyonları, perioperatif dönemde kan ürünü transfüze edilip edilmediği, üretral kateterizasyon süreleri, cerrahi spesmen Gleason skoru, cerrahi sınır durumu ve cerrahi sınır lokalizasyonları kaydedildi. On iki aylık takipte biyokimyasal rekürrens, mesane boynu darlığı, idrar kaçırma durumları kaydedildi. Operasyonun yapıldığı tarihten, taburcu olunan güne kadar geçen gün sayısı hastanede kalış süresi olarak kabul edildi. Komplikasyonlar Clavien-Dindo derecelendirme sistemine göre sınıflandırıldı (5). Evreleme için D'Amico risk sınıflamasına göre hastaların tüm vücut bilgisayarlı tomografileri ve kemik sintigrafileri incelendi (6). Biyokimyasal rekürrens Avrupa Üroloji Kılavuzlarında (EAU)

kabul edilen, PSA değerinin arka arkaya iki defa yapılan ölçümde 0,2 ng/dl üzerinde olması olarak kabul edildi (7). Üretravezikal anastomoz darlığı, ameliyat sonrası takipte idrar yapmada zorluğu olan hastalarda endoskopik olarak tespit edilen ve müdahale gerektirecek kadar daralmış anastomoz hattı olması olarak değerlendirildi. Uluslararası kontinans derneğinin kontinans tanımını ped kullanımı gerekmemesi (0 ped) olarak tanımlaması nedeniyle çalışmamızda ped kullanmayan hastalar kontinans grupta en az bir ped kullanan hastalar ise inkontinans olarak değerlendirildi (8). Verilerin istatistiksel analizi SPSS 17.0 (SPSS, Chicago, III) programı ile gerçekleştirildi. İstatistiksel analizlerde student t-testi, Ki-kare, Mann-Whitney U, Wilcoxon analiz yöntemleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık p değerinin <0,05 olması kabul edildi.

Cerrahi Teknik

Tüm operasyonlar hem ARRП hem de RYRP'de deneyimli 3 uzman ürolog tarafından gerçekleştirildi. Her iki grupta da lenf nodu diseksiyonu uygulandı. Açık teknik olarak Walsh tarafından 1983 yılında tanımlanan standart cerrahi teknik uygulandı (9). RYRP operasyonu ise transperitoneal yolla yapıldı. Palmar noktasından veres iğnesi ile pnömoperitoneum oluşturulduktan sonra umblikusun hemen kraniyalinden kamera için kullanılacak 12 mm trokar yerleştirildi. Doğrudan laparoskopik görüş altında 3 adet 8 mm port ve 1 adet 5 mm asistan portu yerleştirildi. Her iki medial umbilikal ligamanın hemen lateralinden aşağıya doğru periton insizyonu yapıldıktan sonra retzius boşluğu ortaya çıkarılarak mesane ve prostata ulaşıldı. Endopelvik fasya ve puboprostatik ligamanlar kesildikten sonra derin dorsal venöz pleksus 2-0 poliglaktin suture ile kontrol edildi. Mesane boynu insize edildikten sonra mesane ile prostat arasındaki plandan ilerlenip seminal vezikül ve duktus deferenslerin diseksiyonu yapıldı. Prostatik vasküler yapılar kontrol edildikten sonra uygun hastalarda nörovasküler demet korunarak prostat serbestlendi. Üretra üzerinde ligate dorsal venöz pleksus kesildikten sonra üretra çevre dokulardan serbestlenip prostat apeksinden soğuk makas yardımı ile ayrıldı. Veziköüretal anastomoz posteriorda saat 6 hizasından başlanarak her iki yöne doğru ilerletilen iki adet 2/0 V-Lock® suture ile yapıldı. Mesaneye bir adet 18 fr foley sonda takıldıktan sonra anastomoz kaçağı kontrolü yapılarak ameliyata son verildi.

BULGULAR

Çalışmada ARRП grubunda 387 hasta, RYRP grubunda ise 150 hastanın verileri incelendi. Her iki grup arasında yaş ve PSA değerleri arasında anlamlı fark izlendi (sırasıyla, p=0,03, p=0,007). Vücut ağırlıkları, prostat hacimleri ve klinik Gleason skoru açısından her iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla, p=0,235, p=0,073, p=0,173). Hastaların yaş ve preoperatif karakteristikleri (Tablo-1)'de gösterilmiştir. Ortalama hastanede kalış süresi ve üretral kateterizasyon süresinin RYRP grubunda anlamlı olarak daha kısa olduğu görüldü (sırasıyla, p=0,01, p=0,01). Perioperatif dönemde ARRП grubundaki 105 hastanın kan ürünü transfüzyonu ihtiyacı olduğu görülürken, bu sayının RYRP grubunda 8 olduğu görüldü (p=0,01). Perioperatif sonuçların karşılaştırılması (Tablo-2)'de gösterilmiştir.

Onkolojik sonuçlar

Cerrahi spesmeni Gleason skorları, patolojik evreleri ve cerrahi sınır pozitifliği açısından her iki grupta anlamlı farklılık saptanmadı ancak cerrahi sınır pozitifliği lokalizasyonlarına bakıldığında apekte RYRP grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha fazla cerrahi sınır pozitifliği saptandı (p=0,006). Gruplar biyokimyasal rekürrens oranları açısından incelendiğinde, ARRП grubunda ortalama 30,6 ay takip süresi ve RYRP grubunda ortalama 11,3 ay takip süresi sonunda RYRP grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha az biyokimyasal rekürrens saptanmıştır (p=0,01). Onkolojik sonuçlar (Tablo-3)'de gösterilmiştir.

Fonksiyonel sonuçlar

Takipte ARRП grubundaki 387 hastanın 264'ünün, RYRP grubunda ise 150 hastanın 126'sının bilgilerine ulaşıldı. Ortalama takip süresi ARRП grubunda 30,6 ay (3-64), RYRP grubunda ise 11,3 ay (1-24) olarak hesaplandı. Kontinans açısından ARRП grubunda 219 hastada (%81,5) kontinansın sağlandığı görülürken, RYRP grubunda bu sayının 108 (%85,8) olduğu görüldü. Kontinans oranları açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,184). RYRP grubunda idrar inkontinansı izlenen 18 hastanın 9'unun takip süresinin 12 ay ve altında olduğu görüldü. Bu nedenle kontinans oranları takip süresi 12 ay ve üzerinde olan hastalar olarak ayrı değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı fark olduğu saptandı (p=0,044). Her iki grup üretravezikal anastomoz darlığı gelişimi açısından karşılaştırıldığında ise RYRP grubunda bu oranının anlamlı derecede daha az olduğu görüldü (p=0,01). Fonksiyonel sonuçlar Tablo-4'de gösterilmiştir.

Tablo-1. Demografik ve preoperatif karakteristikler.

	ARRP	RYRP	p değeri
Yaş (yıl)	62,9 (46-76)	61,1 (42-76)	0,03
PSA (ng/dl)	10,6 (1,8-101,1)	9,03 (0,9-58)	0,007
Vücut ağırlığı (kg)	79,4 (46-116)	80,9 (50-118)	0,235
Prostat ağırlığı (gr)	54,6 (18-340)	48,9 (16-113)	0,073
Klinik Gleason Skoru, n (%)			
≤6	146 (%38)	68 (%45)	0,173
7	205 (%53)	74 (%49)	
≥8	36 (%9)	8 (%6)	

Tablo-2. Postoperatif karakteristikler.

	ARRP	RYRP	p değeri
Hastanede kalış süresi (gün)	6,5 (2-25)	4,2 (1-19)	0,01
Kataterizasyon süresi (gün)	14,2 (7-30)	12,3 (7-39)	0,01
Kan transfüzyon ihtiyacı n (%)	105/387 (%27)	8/150 (%5,3)	0,01

Tablo-3. Patolojik sonuçlar.

	ARRP	RYRP	P değeri
Patoloji Gleason skoru n (%)			
≤6	61 (%16)	27 (%18)	0,196
7	286 (%74)	118 (%79)	
≥8	40 (%0)	5 (%3)	
Patolojik evre			
pT2	238 (%61)	105(%70)	0,266
pT3	149 (%39)	45 (%30)	
Cerrahi sınır pozitifliği n (%)			
pT2	39/238 (%16,3)	21/105 (%20)	0,412
pT3	61/149 (%40,9)	31/45 (%68,8)	0,05
Cerrahi sınır pozitifliği lokalizasyonu			
Apikal	10 (%10)	14 (%26,9)	0,006
Posterolateral	34 (%34)	18 (%34,6)	0,939
Bazal	8 (%8)	2 (%3,8)	0,327
Anterior	13 (%13)	2 (%3,8)	0,072
Multifokal	35 (%35)	16 (%30,7)	0,274
Biyokimyasal rekürrens	53/264	8/126	0,01

Tablo-4. Fonksiyonel sonuçlar.

	ARRP	RYRP	p değeri
Kontinans			
<12 ay	219/264 (%81,5)	108/126 (%85,8)	0,184
>12 ay	235/264 (%89)	120/126 (%92,4)	0,044
Anastomoz darlığı	79/264 (%29,9)	5/126 (%3,9)	0,01

TARTIŞMA

Prostat kanseri cerrahi tedavisinde birincil hedef onkolojik kontrolün yanı sıra fonksiyonel sonuçların da iyi olmasını sağlamaktır. Operasyon sonrası onkolojik kontrolü gösteren iki önemli parametre cerrahi sınır pozitifliği ve biyokimyasal rekürrenstir. Radikal prostatektomi sonrası cerrahi sınır pozitifliği saptanan hastalarda biyokimyasal rekürrens dört kat daha fazla görülmektedir (10). Geniş ARRП serilerinde, klinik ve patolojik özelliklere bağlı olarak %8 ile %35 arasında pozitif cerrahi sınır oranları bildirilmiştir (11). ARRП ile kıyaslandığında RYRP daha yeni bir tekniktir ve cerrahi sınır pozitifliği ile ilgili ilk bildirimler yüksektir. Atuğ ve arkadaşları ilk 100 vakasında cerrahi sınır pozitifliğinin zamanla azalan oranlar göstererek %45,4, %21,2 ve %11,7 şeklinde olduğunu göstermişlerdir (12). Robotik sistem ile yapılan 2652 ve 500 hastalı serilerde sırasıyla %13 ve %9,4 cerrahi sınır pozitiflik oranları bildirilmiştir (13, 14). Her iki tekniğin karşılaştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada da benzer oranlar bulunmuştur (15). Tek merkezli geniş bir prospektif çalışmada ise RYRP ile tedavi edilen hastalarda daha düşük pozitif cerrahi sınır oranı bulunmuştur (16). İki yüz hastalık başka bir retrospektif çalışmada da benzer bir sonuç bulunmuştur (11). Fakat bu analiz sadece pT2 evreye sahip hastalar için yapıldığında istatistiksel bir fark bulunmamıştır. Patolojik evreye göre hastaların ayrı analiz edildiği bir başka çalışmada, cerrahi sınır pozitifliği ARRП olgularında %16,7 ve RYRP uygulanan hastalarda %21,2 (p=0,18) olarak saptanmıştır (17). Bu çalışmanın da dikkat çeken noktası ise pT2 evreye sahip hastalarda cerrahi sınır pozitifliği açısından teknikler arasında istatistiksel anlamlı farklılık olmamasına karşın pT3 evresinde açık cerrahinin (%28,8) RYRP uygulamalarına (%40,5) göre daha etkin olmasıdır (p=0,004). Bu çalışmanın tam tersi olarak LAPPRO çalışmasında, pT2 evresi için RYRP yapılan hastalarda daha fazla cerrahi sınır pozitifliği görülürken (%17vs %10), pT3 evresinde daha az oranda cerrahi sınır pozitifliği (%33 vs %48) olduğu gösterilmiş (18). Ancak bu veriler her ne kadar RYRP'yi yüksek riskli tümörlerin tedavisinde daha etkin gibi gösterse de iki yıllık takip sonunda biyokimyasal rekürrens oranları açısından her iki teknik arasında fark izlenmemiş. Başka bir RYRP serisinde ise pT2 evrede %13 ve pT3 evrede %35 pozitif cerrahi sınır oranı tespit edilmiştir (19). Bu oranlar deneyimli

merkezlerde yapılan ARRП serileri ile benzer özelliktedir (20). Literatüre baktığımızda Atuğ ve arkadaşları öğrenme eğrisi ile onkolojik sonuçları karşılaştırdıkları çalışmalarında ilk 100 vakasında cerrahi sınır oranının %26 olarak bildirmişlerdir. Organa sınırlı grupta bu oran %18 iken organa sınırlı olmayan grupta oranı %64 olarak bildirmişlerdir (12). Cerrahi sınır pozitifliği açısından çalışmamızın sonuçları literatürdeki diğer başlangıç çalışmaları ile uyumlu saptanmıştır.

Radikal prostatektomi operasyonu sonrası serum PSA değerinde artış saptanması prostat kanseri nüksünün erken bulgusu olarak kabul edilmektedir. Bu konuda, Drouin ve arkadaşları 5 yıllık progresyonsuz yaşam oranlarını açık ve robotik cerrahi yaklaşımlar için sırasıyla %87,8 ve %89,6 olarak bildirirken (21), Nelson ve arkadaşları 5 yıllık PSA progresyonsuz oranları açık, laparoskopik ve robotik cerrahi teknikler için sırasıyla %80, %75 ve %91 olarak bildirmiştir (22). Her iki tekniğin karşılaştırıldığı geniş bir seride ise 4 yıllık takipte biyokimyasal rekürrens açısından anlamlı fark izlenmemiştir (23). Çalışmamızda ARRП serisindeki %80 biyokimyasal rekürrenssiz sağ kalım oranı Nelson ve ark çalışması ile uyumlu izlenmiştir. Her ne kadar takip süresi 11,3 ay gibi kısa bir süre olmasına rağmen RYRP grubundaki %94 olan biyokimyasal rekürrenssiz sağ kalım oranı literatür verileri ile uyum göstermektedir.

Minimal invaziv yöntemlerin avantajları birisi de kanama miktarının açık yöntemlere göre daha az olmasıdır. RYRP operasyonunda 3 boyutlu yüksek çözünürlüklü ve operasyon alanını büyütebilen kameralar yardımı ile kanama alanları daha net olarak görülmekte ve kanamalar daha erken durdurulabilmektedir ayrıca dorsal venöz kompleks, RYRP'de daha rahat ve venöz komplekse zarar vermeden kontrol edilebilmektedir. Buna ek olarak, laparoskopik cerrahilerde pnöperitoneumun yarattığı pozitif basınç sayesinde operasyon sırasında daha az venöz ve kapiller kanama olmaktadır. Bu konuda yapılan geniş serilere sahip tek merkezli çalışmalarda, bizim sonuçlarımıza benzer şekilde RYRP yapılan hastalarda tahmini kan kaybının anlamlı derecede az olduğu ve ARRП yapılan hastalara daha fazla kan ürünü transfüze edildiği gösterilmiştir (23, 24). Kan kaybını azaltmasının yanında minimal invaziv cerrahi tekniklerin postoperatif morbiditeyi ve hastanede kalış süresini azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Hastaların hastanede kalış süresi,

ameliyatın yapılış tekniğinden bağımsız olarak cerrahın tecrübesi, hastaların yaşı, komorbiditeleri ve sosyo-ekonomik düzeyleri gibi başka faktörlere de bağlı olarak değişebilmektedir. Literatürde bunun ilgili yapılan çalışmalarda baktığımızda hastanede kalış süresi RYRP yapılan hastalarda anlamlı olarak daha az olduğu izlenirken sadece 1003 hasta ile yapılan bir çalışmada hastanede kalış süresi açısından her iki grup arasında anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir (25). Bizim çalışmamızda ise her iki grup karşılaştırıldığında RYRP grubunda hastanede kalış süresinin ARRП grubuna göre literatürdeki çalışmalara benzer olarak anlamlı oranda az olduğu görülmesine rağmen başlangıç serisi olmasından dolayı hastanede ortalama kalış sürelerinin bu konuda yayınlanmış serilerden daha fazla olduğu görüldü.

Radikal prostatektomi sonrası üretral kateterin çıkarılma süresinin yıllar içinde gittikçe azalmasına rağmen kateterin çıkartılması için en uygun zaman konusunda henüz görüş birliği yoktur. Bu konuyla ilgili yapılan çalışmalardan olan iki başlangıç serisinde ortalama kateterizasyon sürelerini sırasıyla 7,9 ve 7 gün olarak bildirmişlerdir (26, 27). Her iki tekniğin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise RYRP grubunda kateterizasyon süresinin anlamlı olarak daha kısa olduğu gösterilmiştir (24). Çalışmamız da benzer şekilde başlangıç çalışması olduğu için ortalama kateterizasyon süreleri literatürdeki verilere kıyasla daha uzun olduğu görüldü. Ancak her iki grup karşılaştırıldığında literatürle uyumlu olarak RYRP grubunda üretral kateterizasyon süresinin anlamlı olarak daha kısa olduğu görüldü.

Literatürde anastomoz darlığı gelişimi olasılığı ile ilgili birçok farklı sonuç olmakla birlikte deneyimli merkezlerde bile radikal prostatektomi sonrası anastomoz darlıkları %4-10 oranında görülmektedir (28). Krambeck ve arkadaşlarının ARRП grubunda 588 ve RYRP grubunda 294 hastadan oluşan çalışmasında anastomoz darlığı gelişmesinin ARRП grubunda daha fazla (%4,6 vs %1,2) olduğu saptanmış ancak iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir (29). Ficarra ve ark yaptığı açık, laparoskopik ve robot yardımcı laparoskopik radikal prostatektominin karşılaştırıldığı kümülatif analizde laparoskopik yöntemle yapılan radikal prostatektomilerde anastomoz darlığı istatistiksel olarak daha az tespit edilmiş olup laparoskopi ile robot yardımcı yapılan radikal prostatektomiler arasında anastomoz darlığı açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir (30). Buna karşın yapılan bir başka geniş karşılaştırmalı çalışmada RYRP sonrası anastomoz darlığının daha az görüldüğü rapor

edilmiştir (31). Çalışmamızda ise RYRP grubunda anastomoz darlığı gelişme oranının, ARRП grubuna göre anlamlı derecede az olduğu görüldü ve bu veriler literatür ile uyumlu saptandı. Radikal prostatektomi sonrası hastalar için günlük yaşamı etkileyen komplikasyonların en önemlilerinden birisi de idrar inkontinansıdır. Kontinans, çoğu çalışmada hastaların hiç ped kullanmaması ya da güvenlik amaçlı bir ped kullanması olarak tanımlanmaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalardan olan geniş ARRП serilerinde sırasıyla %90 ile %93 arasında kontinans oranları bildirilmiştir (32, 33, 34). RYRP yapılan iki geniş seride ise 12 ay sonunda hastaların %84 ve %90'ının kontinans olduğunu bildirmişlerdir (35, 36). İki tekniğin karşılaştırıldığı 51 çalışmanın incelendiği bir derlemede 12 ay sonunda RYRP'nin istatistiksel olarak daha iyi kontinans oranları olduğu rapor edilmiştir ve RYRP'de kontinans sonuçlarının preoperatif hasta özelliklerine, cerrahın deneyimine ve cerrahi tekniğe bağlı olduğu vurgulanmıştır (37). Bu çalışmadan farklı olan başka bir derlemede ise 6 ay ve bir yılın sonunda kontinans oranları açısından her iki yaklaşımın birbirine üstün olmadığı gösterilmiştir (ARRП: %91,6; RYRP: %90,7) (38). Benzer şekilde RYRP lehine çok da anlamlı olmayan sonuçlar geniş bir tek merkezli seride de rapor edilmiştir (23). Cerrahi deneyimin fonksiyonel sonuçlar üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, ilk 590 vakada 12. ay sonunda %88 olan kontinans oranının daha sonraki hastalarda %96'ya kadar yükseldiği gösterilmiştir (39). Krambeck ve arkadaşlarının 286 RYRP ve 584 ARRП hastasının karşılaştırdıkları çalışmasında 12. ay sonunda kontinans oranlarının sırasıyla %91,8 ve %93,7 olarak bildirmişler (29). Bizim çalışmamızda da kontinans verilerinin literatür verileri ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Retrospektif ve tek merkezli olması çalışmamızın en önemli kısıtlılıklarını oluşturmaktadır. Ayrıca ARRП grubundaki hastaların operasyon öncesi ereksiyon durumunu değerlendirilmesi için kullanılan International Index of Erectile Function (IIEF) skorları olmaması nedeniyle her iki grup arasında operasyon sonrası ereksiyon durumunun karşılaştırılamamış olması ve RYRP grubundaki hastaların takip süresinin kısa olması da çalışmamızın diğer kısıtlılıklarını oluşturmaktadır.

SONUÇ

Robot yardımcı laparoskopik cerrahi minimal invaziv teknikler içinde günümüzde dikkatleri en

fazla çeken ve en güncel tedavi modelidir. RYRP, lokalize prostat kanseri tanısı alan hastaların cerrahi tedavisinde büyük ölçüde baskın yaklaşım haline gelirken, ARRП ile karşılaştırılması yapılan çalışmalarda çalışmanın tasarımı ve değerlendirme dönemi nedeniyle birbiriyle çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır. Güncel metaanalizler RYRP'nin ARRП'ye kıyasla daha kısa hastanede kalış ve üretral kateterizasyon süresine ve daha az kan transfüzyonu ihtiyacına neden olduğunu ancak

onkolojik sonuçlar ve uzun dönem fonksiyonel sonuçlar açısından her iki yaklaşım arasında fark olmadığını göstermektedir. Bu konuda, sonuçlar açısından her iki tekniği karşılaştırmak için cerrahlar arası değişkenliği hesaba katan, standart metodolojiye dayanan, uzun süreli takipli ve iyi tasarlanmış prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çıkar çatışması: Çalışmada yer alan yazarlar çıkar çatışması olmadığını kabul etmektedir.

Kaynaklar




1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. 2020. CA Cancer J Clin 2020 Jan;70(1):7-30.
2. Sanda MG, Cadeddu JA, Kirkby E, et al. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. Part I: Risk Stratification, Shared Decision Making, and Care Options. J Urol 2018; 199: 683-90.
3. Novara G, Ficarra V, Rosen RC, et al. Systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes and complications after robot assisted radical prostatectomy. Eur Urol 2012; 62: 431-52.
4. Mazzone E, Mistretta FA, Knipper S, et al. Contemporary national assessment of robot-assisted surgery rates and total hospital charges for major surgical uro-oncological procedures in the United States. J Endourol 2019; 33: 438-47.
5. Clavien PA, Strasberg SM. Severity grading of surgical complications. Ann Surg 2009; 250 (2):197-8.
6. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA 1998; 280: 969-74.
7. Seikkula H, Syvanen K. T, Kurki S, et al. Role of ultrasensitive prostate-specific antigen in the follow-up of prostate cancer after radical prostatectomy. Urol Oncol 2015; 33: 16.e1-16.e7.
8. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A. Incontinence. 2nd Consultation on Incontinence. United Kingdom: Health Publication; 2002.
9. Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. Prostate 1983; 4: 473-85.
10. Eastham J, Tokuda Y, Scardino P. Trends in radical prostatectomy. Intl J Urol 2009; 16: 151-60.
11. Smith JA Jr, Chan RC, Chang SS, et al. A comparison of the incidence and location of positive surgical margins in robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy and open retropubic radical prostatectomy. J Urol 2007; 178 (6): 2385-90.
12. Atug F, Castle EP, Srivastava SK, Burgess SV, Thomas R, Davis R. Positive surgical margins in robotic-assisted radical prostatectomy: impact of learning curve on oncologic outcomes. Eur Urol 2006; 49 (5): 866-71.
13. Menon M, Shrivastava A, Kaul S, et al. Vattikuti Institute Prostatectomy: contemporary technique and analysis of results. Eur Urol 2007; 57: 648-58.
14. Patel VR, Thaly R, Shah K. Robotic radical prostatectomy: outcomes of 500 cases. BJU Int 2007; 99: 1109-12.
15. Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. Lancet 2016; 388: 1057-66.
16. Tewari A, Srivastava A, Menon M, members of the VIP team. A prospective comparison of radical retropubic and robot-assisted prostatectomy: experience in one institution. BJU Int 2003; 92: 205-10.
17. Doumerc N, Yuen C, Savdie R, et al. Should experienced open prostatic surgeons convert to robotic surgery? The real learning curve for one surgeon over 3 years. BJU Int 2010; 106: 378-84.
18. Sooriakumaran P, Pini G, Nyberg T, et al. Erectile function and oncologic outcomes following open retropubic and robot-assisted radical prostatectomy: results from the LAParoscopic Prostatectomy Robot Open Trial. Eur Urol 2018; 73: 618-27.

19. Badani KK, Kaul S, Menon M. Evolution of robotic radical prostatectomy: assesment after 2766 procedures. *Cancer* 2007;110:1951-8.
20. Han M, Partin AW, Chan DY, Walsh PC. An evaluation of the decreasing incidence of positive surgical margins in a large retropubic prostatectomy series. *J Urol* 2004; 171: 23–6.
21. Drouin SJ, Vaessen C, Hupertan V, et al. Comparison of mid-term carcinologic control obtained after open, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy for localized prostate cancer. *World J Urol* 2009; 27 (5): 599–605.
22. Nelson JB. Debate: open radical prostatectomy vs. laparoscopic vs. robotic. *Urol Oncol* 2007; 25: 490–3.
23. Haese A, Knipper S, Isbarn H, et al. A comparative study of robot-assisted and open radical prostatectomy in 10790 men treated by highly trained surgeons for both procedures. *BJU Int* 2019; 123: 1031–40.
24. Pompe RS, Beyer B, Haese A, et al. Postoperative complications of contemporary open and robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy using standardised reporting systems. *BJU Int* 2018; 122: 801–7.
25. Nelson B, Kaufman M, Broughton G, et al. Comparison of length of hospital stay between radical retropubic prostatectomy and robotic assisted laparoscopic prostatectomy. *J Urol* 2007; 177: 929-31.
26. Patel VR, Tully AS, Holmes R, Lindsay J. Robotic radical prostatectomy in the community setting the learning curve and beyond: initial 200 cases. *J Urol* 2005; 174: 269-72.
27. Menon M, Tewari A, Vattikuti Institute Prostatectomy Team. Robotic radical prostatectomy and the Vattikuti Urology Institute technique: an interim analysis of results and technical points. *Urology* 2003; 61: 15–20.
28. Quinlan DM, Epstein JI, Carter BS, Walsh PC. Sexual function following radical prostatectomy: Influence of preservation of neurovascular bundles. *J Urol* 1991; 145: 998-1002.
29. Krambeck AE, DiMarco DS, Rangel LJ, et al. Radical prostatectomy for prostatic adenocarcinoma: a matched comparison of open retropubic and robot-assisted techniques. *BJU international* 2009; 103 (4): 448-53.
30. Ficarra V, Novara G, Artibani W, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol* 2009; 55: 1037–63.
31. Sujenthiran A, Nossiter J, Parry M, et al. National cohort study comparing severe medium-term urinary complications after robot-assisted vs laparoscopic vs retropubic open radical prostatectomy. *BJU Int* 2018; 121: 445–52.
32. Penson DF, McLerran D, Feng Z, et al. 5-year urinary and sexual outcomes after radical prostatectomy: results from the prostate cancer outcomes study. *J Urol* 2005; 173: 1701-5.
33. Frota R, Turna B, Barros R, Gill IS. Comparison of radical prostatectomy techniques: open, laparoscopic and robotic assisted. *Int Braz J Urol* 2008; 34: 259-69.
34. Lepor H, Kaci L, Xue X. Continence following radical retropubic prostatectomy using self-reporting instruments. *J Urol* 2004; 171: 1212-5.
35. Menon M, Kaul S, Badani KK, Fumo M, Bhandari M, Peabody J. Vattikuti Institute Prostatectomy: contemporary technique and analysis of results. *Eur Urol* 2007; 57: 648-58.
36. Novara G, Ficarra V, D'elia C, et al. Evaluating urinary continence and preoperative predictors of urinary continence after robot assisted laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol* 2010 Sep; 184 (3): 1028-33.
37. Ficarra V, Novara G, Rosen RC, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012 Sep; 62 (3): 405-17.
38. Ferronha F, Barros F, Santos VV, Ravery V, Delmas V. Is there any evidence of superiority between retropubic, laparoscopic or robot-assisted radical prostatectomy. *Int Braz J Urol* 2011; 37 (2): 146-60.
39. Samadi DB, Muntner P, Nabizada-Pace F, Brajtford JS, Carlucci J, Lavery HJ. Improvements in robot-assisted prostatectomy: the effect of surgeon experience and technical changes on oncologic ve and functional outcomes. *J Endourol* 2010; 24: 1105–10.

Percutaneous balloon kyphoplasty experience in mid-thoracic vertebra fractures

Orta seviye torakal vertebra fraktürlerinde perkütan balon kifoplasti deneyimi

Gokhan Gurkan¹  Ismail Kaya²  Murat Atar³  Inan Uzunoglu⁴ 

Ilker Deniz Cingoz²  Baran Taskala⁵  Nurullah Yuceer¹ 

¹ Department of Neurosurgery, Katip Celebi University Atatürk Training and Research Hospital, Izmir, Turkiye

² Department of Neurosurgery, Dumlupinar University Kutahya Evliya Celebi Training and Research Hospital, Kutahya, Turkiye

³ Department of Neurosurgery, Istanbul Sultan 2. Abdulhamid Han Training and Research Hospital, Istanbul, Turkiye

⁴ Department of Neurosurgery, Diskapi Yildirim Beyazit Training and Research Hospital, Ankara, Turkiye

⁵ Department of Neurosurgery, Basaksehir Cam and Sakura City Hospital, Istanbul, Turkiye

ABSTRACT

Aim: Balloon kyphoplasty is a popular minimally invasive technique for vertebral fractures. Although vertebral fractures occur mostly in the thoracolumbar region, compression fractures can be seen in the entire vertebral column. The mid-thoracic levels are difficult areas in terms of complications in minimally invasive procedures. Our study aimed to examine the effect of balloon kyphoplasty on vertebral height, kyphosis angle, and cement leaks as a complication in mid-thoracic vertebral fractures.

Materials and Methods: Radiological images, patient files, and pathology results of patients who underwent kyphoplasty due to a single or multiple mid-thoracic vertebral fractures between 2017 and 2020 were retrospectively analyzed.

Results: A total of 19 patients (9 males and 10 females) and 28 operated vertebrae were included in the study. The mean age of the patients was 58.42±18.79 (23-86) years, and the mean operation time was 40.18±15.01 minutes (17-99). The amount of cement used during the procedures was 3.68±1.13 mL (1.5-7), and postoperative cement leakage was observed in 12 levels (42.9%). Anterior and median vertebral heights and kyphosis angle improved significantly compared to preoperative values (p<0.001). The duration of hospital stay was found to be 4.42±0.69 hours (4-6).

Conclusion: The balloon kyphoplasty method is reliable in restoring the vertebra and reducing the angle of kyphosis, although there is a high risk of cement leakage at mid-thoracic vertebrae levels.

Keywords: Balloon kyphoplasty; Cobb angle; cement leakage.

ÖZ

Amaç: Vertebra kırıklarında uygulanan perkütan balon kifoplasti yöntemi, popüler minimal invaziv bir tekniktir. Vertebra kırıkları çoğunlukla torakolomber bölgede meydana gelirse de tüm vertebral kolonda kompresyon fraktürü görülebilir. Orta torakal seviyeler minimal invaziv işlemlerde komplikasyon açısından riskli bölgelerdendir. Çalışmamızda orta torakal vertebra kırıklarında uygulanan perkütan balon kifoplasti yönteminin vertebra yüksekliğine, kifoz açısına etkisini ve komplikasyonu olan sement kaçaqlarını incelemeyi amaçladık.

Corresponding author: Gokhan Gurkan
Department of Neurosurgery, Katip Celebi University Atatürk
Training and Research Hospital, Izmir, Turkiye
E-mail: gokhangurkan88@gmail.com
Application date: 08.12.2021 Accepted: 31.03.2022

Gereç ve Yöntem: 2017-2020 yılları arasında tek ya da çoklu seviye orta torakal vertebra fraktürü nedeni ile kifoplasti uygulanan hastaların radyolojik görüntüleri, hasta dosyaları ve patoloji sonuçları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya toplamda 19 hasta (9 erkek ve 10 kadın) ve 28 işlem yapılan vertebra dâhil edildi. Hastaların yaş ortalaması 58.42 ± 18.79 (23-86) yıl olarak hesaplandı. Operasyon süresi $40,18 \pm 15,01$ dk (17-99) idi. İşlem sırasında kullanılan sement miktarı $3,68 \pm 1,13$ mL (1,5-7) idi. Postoperatif sement kaçağı 12 (%42,9) seviyede görüldü. Anterior ve median vertebra yükseklikleri ile kifoz açısı operasyon öncesine göre anlamlı ölçüde iyileşme gösterdi ($p<0.001$). Hastanede kalış süresi $4,42 \pm 0,69$ saat (4-6) olarak hesaplandı.

Sonuç: Balon kifoplasti yöntemi orta torakal vertebra seviyelerinde sement kaçağı riski fazla olmasına rağmen, vertebra yüksekliğinin restorasyonu ve kifoz açısını azaltması yönünden güvenilir bir tedavi yöntemidir.

Anahtar Sözcükler: Balon kifoplasti, Cobb açısı, sement kaçağı.

INTRODUCTION

Percutaneous vertebroplasty and balloon kyphoplasty are the most popular treatment methods for vertebral compression fractures (1). Vertebroplasty, one of these minimally invasive techniques, does not restore vertebral height, while the repetition of vertebral compression and kyphosis is more common in later periods (2, 3). At the same time, the risk of cement extravasation during vertebroplasty procedure is higher than kyphoplasty (4). In balloon kyphoplasty, a balloon is used to raise the vertebral corpus, followed by cement injection. The balloon creates a space within the vertebral body and compresses the alveolar bone, limiting the risk of cement leakage (5). In kyphoplasty, the height of the fractured vertebral body and kyphotic angle are tried to be corrected together with the balloon (2, 3).

Vertebral fractures occur mostly in the thoracolumbar region (6). The fact that thoracic vertebrae have steeper angles and thin pedicles than lumbar vertebrae and their connection to ribs increase the difficulty of the procedure and the risk of complications even in minimally invasive procedures.

This study aims to examine the improvements in vertebral heights and kyphosis angle and determine the complications in patients treated with balloon kyphoplasty in mid-thoracic vertebral fractures.

MATERIALS and METHODS

Patients

The patients admitted to our clinic between 2017 and 2020 due to a single or multiple mid-thoracic (Th 5-6-7-8) vertebral fractures, who had

vertebral edema in magnetic resonance imaging (MRI) ([MRI], low signal on T1W images, and high signal on T2W images) with no neurological deficits were included in the study. Balloon kyphoplasty surgery was performed on these patients by the same surgical team. Radiological images, patient files, and pathology results of the patients were analyzed retrospectively.

Surgical Procedure

The surgical procedure was performed by experienced spinal surgeons. The patients were placed in the prone position, supported by chest and side pillows. The surgical area was disinfected. Fractured vertebra levels were confirmed by fluoroscopy. Marking was made with a trocar so that the upper-outer edge of the thoracic vertebral pedicle was aligned. Local anesthetic was applied over the skin, aiming at the entry-level of the pedicle. Afterward, it was entered unilaterally with a needle after a 0.5 cm skin incision. After reaching the pedicle with the needle, the needle was replaced with the trocar. In order not to damage the nerve roots and vascular structures, the trocar was advanced from the upper outer edge of the pedicle. A biopsy was taken from the bone structure for each level after reaching the vertebral corpus. A balloon of the appropriate size to the vertebral corpus was sent through the trocar. Vertebral height was tried to be restored by fluoroscopy control after administering contrast material through the balloon. Thus, a new cavity was created within the fractured vertebra. Afterward, bone cement was started to be injected into this cavity. Fluoroscopy images were obtained during the injection. First, the deepest part of the fractured vertebra was filled with cement. Then, the trocar was withdrawn a little, and the more

superficial parts were continued to be filled. When cement leakage was observed outside the broken vertebra into the epidural, disc space, or vascular structures, it was waited for a while, and then cement was continued to be applied to the empty areas of the fractured bone.

Clinical Outcome Evaluation

Control computed tomography (CT) (Johanson and Johanson, USA) was taken within 24 hours after the operation. After observing the wound sites, the patients who were mobilized were discharged after the postop follow-up period was completed.

Data Collection

Data on operation time, the amount of bone cement injected into each vertebra, bone cement leakage, and duration of hospital stay were retrospectively collected. Cobb angle was determined in tomography imaging for kyphosis. The vertebral anterior height (distance between upper and lower endplates) and vertebral median height (distance between the middle points of upper and lower endplates) were measured (Figure-1).

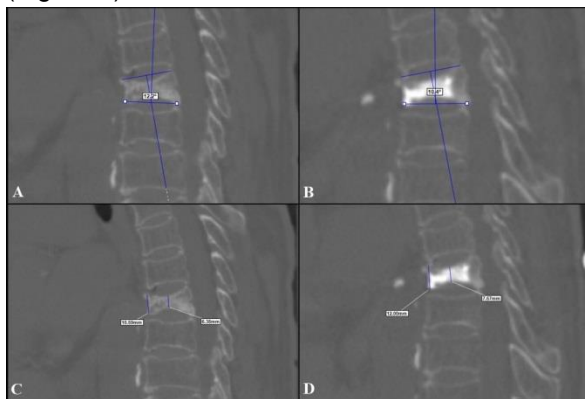


Figure-1. A) Preoperative sagittal CT scan. The Cobb angle for the patient is 12.2°. B) Postoperative sagittal CT scan. The Cobb angle for the same vertebrae 10.4°. C) Anterior and median vertebra height measurement in CT for another patient. Anterior-median height measurement is 10.59, 6.38 mm respectively. D) Same as the patient in C, postoperatively measurement is 12.0, 7.67 mm respectively.

Statistical Analysis

The SPSS v24 (IBM-USA) program was used for the statistical analysis of the data. Continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation values, while categorical variables as numbers and percentages. The Paired-Samples T-test was used to compare the means of

preoperative and postoperative data. The p-value of <0.05 was considered statistically significant.

Ethics

Informed consent was obtained from each patient included in the evaluation. The study was approved by the institutional ethics committee (24.12.2020-1097) and performed fully per The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans.

RESULTS

A total of 19 patients who underwent the surgical procedure, as nine males (47.4%) and ten females (52.6%), were included in the study. The mean age of the patients was 58.42 ± 18.79 years (range 23 to 86).

Treatment outcomes

The total number of levels in these patients with single and multiple mid-thoracic vertebral fractures was 28 (Table-1). When the etiologies of the fractured vertebrae were examined, the possibility of metastasis was considered for each vertebral level in 2 oncology patients, while there was a trauma for 26 levels.

The mean operation time was 40.18 ± 15.01 minutes (17-99). The balloon size used was 10 mm for 1 T7 level, 15 mm for 25 mid-thoracic vertebra levels, and 20 mm for two mid-thoracic vertebra levels. The amount of bone cement injected was 3.68 ± 1.13 mL (1.5-7) (Table-2).

Before the operation, the anterior and median heights in the mid-thoracic vertebrae were measured as 13.81 ± 2.69 mm and 13.24 ± 3.09 mm, respectively. The same heights were 15.01 ± 2.64 mm and 15.17 ± 2.67 mm, respectively, in the postoperative measurements. Vertebra heights were found to be significantly increased ($p < 0.001$). Also, kyphosis angle was significantly corrected (from 9.67 ± 4.66 to 7.11 ± 4.41 ; $p < 0.001$) (Table-3).

Table-1. Distribution of the vertebral segments.

Vertebra Level	Number (%)
T5	1 (3.6)
T6	7 (25)
T7	11 (39.3)
T8	9 (32.1)
Total	28 (100)

Table-2. Characteristic of patients and operations.

Characteristic	Value
Age (y)	58.42 ± 18.79
Gender (male)	9 (47.4%)
Operation time (min)	40.18 ± 15.01
Amount of cement injected (mL)	3.68 ± 1.13
Length of hospital stay (hours)	4.42 ± 0.69
Etiology	
○ Malignancy	2 (7.1%)
○ Trauma	26 (92.9%)
Balloon	
○ 10	1 (3.6%)
○ 15	25 (89.3%)
○ 20	2 (7.1%)
Postoperative Leak	
○ None	16 (57.1%)
○ Intradiscal	5 (17.9%)
○ Extracorporal	3 (10.7%)
○ Intravasal	4 (14.3%)

Table-3. Tomographic results of the 19 cases.

	Preoperative	Postoperative	P-value
Vertebral anterior height (mm)	13.81 ± 2.69	15.01 ± 2.64	<0.001
Vertebral median height (mm)	13.24 ± 3.09	15.17 ± 2.67	<0.001
Cobb angle (°)	9.67 ± 4.66	7.11 ± 4.41	<0.001

All patients were mobilized after the postoperative follow-up period was completed, and the mean hospital stay was 4.42±0.69 hours (4-6).

Biopsy results of all patients, including oncology patients who were thought to have a possible vertebral metastasis, resulted in bone fragments.

Complications

In the postoperative radiological evaluations, cement leakage occurred in a total of 12 fractured vertebrae of 9 patients, while no other

side effects were observed. These leaks were intradiscal at five levels, extracorporeal at three levels, and intravasal at four levels. There was no spinal cord injury or vascular injury during the operation. Postoperative cardiac embolism, pulmonary embolism, or fat embolism were not observed, and there were no neurological deficits or pneumothorax.

DISCUSSION

Percutaneous kyphoplasty is an effective minimally invasive surgical procedure performed safely in vertebral collapse fractures (7). Although vertebral collapse fractures usually occur in the thoracolumbar region, mid-thoracic vertebra fractures can cause respiratory problems (8). The aim of the treatment of symptomatic vertebral collapse fractures is to correct the vertebral height, reduce the kyphosis angle and increase the quality of life (9).

In mid-thoracic vertebral kyphoplasties, the small pedicle size of the vertebra, the risk of pneumothorax and segmental artery injury, and the presence of severe angulation caused by kyphosis not found in the lower thoracic and lumbar regions may pose special difficulties (10).

The bilateral kyphoplasty approach has recently been replaced by the unilateral kyphoplasty approach due to shorter operation times, less radiation exposure, and lower complication rates (11). In the meta-analysis of Huang et al., the operation time was reported to be shorter in unilateral kyphoplasties. In our study, we applied the unilateral kyphoplasty approach to all our patients. The mean operation time was determined as 40.18±15.01 minutes.

It has been previously stated that spinal strength is directly related to the amount of cement injection (12). In the study by Belkoff et al. showing the mechanical effect of the amount of cement on the vertebra, it was reported that administering 2 ml of bone cement to the vertebral corpus may be sufficient to fulfill the corpus strength. Nevertheless, they recommended 4 ml of bone cement to the thoracic vertebral corpus and 6 ml of bone cement to the lumbar region to regain strength (13). The mean amount of cement used in our study was 3.68±1.13 ml, and it was similar to the literature.

As stated above, the main purpose in the treatment of vertebral fractures is to restore the fractured vertebra to its former height and correct

the related kyphosis angle. Ge et al. compared vertebral anterior and median heights in the preop and postop period after extrapedicular thoracic kyphoplasty and found significant improvements in their follow-up. In our study, the anterior and median vertebrae heights of the mid-thoracic vertebrae were compared in the preop and early postop period, and the increased values were found to be significant, similar to the literature. This result suggests that the balloon used in kyphoplasty is an effective material to restore the vertebral corpus. In the meta-analysis of Wang et al. comparing vertebroplasty and balloon kyphoplasty, it was revealed that the use of balloons significantly reduced the angle of kyphosis (14). In our study, kyphoplasty balloons were used at different vertebral levels in sizes suitable for the vertebra, and it was found that the kyphosis angle was significantly reduced compared to the preoperative period.

Kyphoplasty complications include cement leakage, new or adjacent segment fractures, pulmonary embolism, spinal cord compression, radiculopathy, infections, and mortality (15). In the meta-analysis of Bouza et al. on balloon kyphoplasty, the cement leakage rate was found to be 18.3% (16). In our study, the rate of cement leakage was 42.9%, and it is a high rate compared to the literature. However, only mid-thoracic segment vertebrae were included in the study. Although it is related to the fracture type, the most common leakage was into the intradiscal space at a rate of 17.9%. This result indicates that the upper and lower endplates at the fractured vertebra levels are affected as well. Precautions to be taken before and during the surgical procedure would minimize the risk of cement leakage. These include examining the imaging of the patient before the operation adequately, avoiding repetitive attempts at the same vertebral point, increasing cement viscosity during injection, and stopping the procedure, and

waiting for cement leakage during fluoroscopy control. Nevertheless, surgeons should have detailed knowledge of thoracic vertebra anatomy and sufficient experience in spine surgery.

The length of stay in the hospital after the operation depends on the general condition of the patient, the cause of the trauma, but also varies according to the surgical team and the conditions of the health institution. In the study of Ge et al. in which they gave information about the extrapedicular approach technique to the thoracic vertebra, the mean post-operative hospital stay was 5.1 days (17). In our study, this period was calculated as 4.42 ± 0.69 hours. The reason for stating the duration of hospital stay in days in the study of Ge et al. might be due to a new surgical access method was tried in the patients, and the complications that may occur afterward could not be predicted. In our study, we used the classical transpedicular entry method. In addition, our patients had only isolated thoracic vertebral fractures as a result of trauma. Since they did not have any pathologies requiring long-term follow-up, the patients were mobilized and discharged after hourly follow-up.

CONCLUSION

In our study, the effect of the balloon kyphoplasty method applied in the mid-thoracic vertebral collapse on vertebra anterior and median heights were investigated. The types of cement leakage were determined as complications that may occur while applying this treatment method. Before and after the operation, kyphosis angle changes were calculated. It was observed that the balloon kyphoplasty method was effective in restoring the vertebra to its previous height and correcting the kyphosis angle.

Conflict of interest: The authors report no relevant conflict of interest or disclosures relevant to this viewpoint.


References

1. Lavelle WF, Khaleel MA, Cheney R, Demers E, Carl AL. Effect of kyphoplasty on survival after vertebral compression fractures. *Spine J.* 2008; 8 (5): 763-9.
2. Kasper DM. Kyphoplasty. *Semin Intervent Radiol.* 2010; 27 (2): 172-84.
3. Edidin AA, Ong KL, Lau E, Kurtz SM. Mortality risk for operated and nonoperated vertebral fracture patients in the medicare population. *J Bone Miner Res.* 2011; 26 (7): 1617-26.
4. Hiwatashi A, Moritani T, Numaguchi Y, Westesson PL. Increase in vertebral body height after vertebroplasty. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003; 24 (2): 185-9.

5. Teyssedou S, Saget M, Pries P. Kyphoplasty and vertebroplasty. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2014 ;100 (1 Suppl): S169-79.
6. Garnier L, Tonetti J, Bodin A, Vouaillat H, Merloz P, Assaker R, et al. Kyphoplasty versus vertebroplasty in osteoporotic thoracolumbar spine fractures. Short-term retrospective review of a multicentre cohort of 127 consecutive patients. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2012; 98 (6 Suppl): S112-9.
7. Wardlaw D, Cummings SR, Van Meirhaeghe J, Bastian L, Tillman JB, Ranstam J, et al. Efficacy and safety of balloon kyphoplasty compared with non-surgical care for vertebral compression fracture (FREE): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009; 373 (9668): 1016-24.
8. Leech JA, Dulberg C, Kellie S, Pattee L, Gay J. Relationship of lung function to severity of osteoporosis in women. *Am Rev Respir Dis.* 1990; 141 (1): 68-71.
9. Kircelli A, Coven I. Percutaneous Balloon Kyphoplasty Vertebral Augmentation for Compression Fracture Due to Vertebral Metastasis: A 12-Month Retrospective Clinical Study in 72 Patients. *Med Sci Monit.* 2018; 24: 2142-8.
10. Kim HS, Kim SW, Ju CI. Balloon Kyphoplasty through Extrapedicular Approach in the Treatment of Middle Thoracic Osteoporotic Compression Fracture : T5-T8 Level. *J Korean Neurosurg Soc.* 2007; 42 (5): 363-6.
11. Huang Z, Wan S, Ning L, Han S. Is unilateral kyphoplasty as effective and safe as bilateral kyphoplasties for osteoporotic vertebral compression fractures? A meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res.* 2014; 472 (9): 2833-42.
12. Liebschner MA, Rosenberg WS, Keaveny TM. Effects of bone cement volume and distribution on vertebral stiffness after vertebroplasty. *Spine (Phila Pa 1976).* 2001; 26 (14): 1547-54.
13. Belkoff SM, Mathis JM, Jasper LE, Deramond H. The biomechanics of vertebroplasty. The effect of cement volume on mechanical behavior. *Spine (Phila Pa 1976).* 2001; 26 (14): 1537-41.
14. Wang H, Sribastav SS, Ye F, Yang C, Wang J, Liu H, et al. Comparison of Percutaneous Vertebroplasty and Balloon Kyphoplasty for the Treatment of Single Level Vertebral Compression Fractures: A Meta-analysis of the Literature. *Pain Physician.* 2015; 18 (3): 209-22.
15. Taylor RS, Fritzell P, Taylor RJ. Balloon kyphoplasty in the management of vertebral compression fractures: an updated systematic review and meta-analysis. *Eur Spine J.* 2007; 16 (8): 1085-100.
16. Bouza C, Lopez-Cuadrado T, Almendro N, Amate JM. Safety of balloon kyphoplasty in the treatment of osteoporotic vertebral compression fractures in Europe: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Spine J.* 2015; 24 (4): 715-23.
17. Ge J, Cheng X, Li P, Yang H, Zou J. The Clinical Effect of Kyphoplasty Using the Extrapedicular Approach in the Treatment of Thoracic Osteoporotic Vertebral Compression Fracture. *World Neurosurg.* 2019; 131: e284-e9.

Çocukluk çağı herpes zosterde predispozan faktörler ve klinik özellikler: retrospektif bir çalışma

Clinical features in childhood herpes zoster and predisposing factors: a retrospective study

Bülent Nuri Kalaycı 

Malatya Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Polikliniği Malatya, Türkiye

ÖZ

Amaç: Herpes Zoster, Varisella Zoster Virüsünün reaktivasyonu sonucunda meydana gelen, dermatomal dağılım gösteren veziküller ile karakterize bir hastalıktır. İleri yaşlarda ve immünosupresyonu olan çocuklarda daha sık görülmektedir. Bu çalışma Herpes Zoster tanılı çocukların klinik özelliklerini ve predispozan faktörleri değerlendirmek için tasarlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2015 - Mart 2021 tarihleri arasında hastanemiz Dermatoloji Polikliniğine başvuran ve Herpes Zoster tanısı alan 16 yaş altı hastaların bilgileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, şikâyetleri, şikâyetlerinin süresi, suçiçeği aşılıları, suçiçeği öyküleri, ek sistemik hastalıkları, eşlik eden viral enfeksiyonlar ve diğer predispozan faktörler belirlendi. Ek olarak döküntünün dermatomal yayılımı, uygulanan tedaviler ve komplikasyonlar gözden geçirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 67 olgunun 44'ü (%65,7) erkek, 23'ü (%34,3) kadın idi. Hastaların yaş ortalaması $9,7 \pm 2,9$ yıl idi. En sık görülen şikâyet lezyon bölgesinde kaşıntı idi (%44,8). En sık tutulan dermatom torakal dermatom idi (%56,7). Hiçbir hastada immünosupresyon veya malignite saptanmadı. İki vakada konjonktivit ve üç vakada sekonder bakteriyel enfeksiyon gelişmişti. En sık saptanan predispozan faktör: Stres (%38,8) faktörü idi.

Sonuç: Herpes Zoster, çocuklarda altta yatan bir immünosupresyonun veya malignitenin kutanöz göstergesi olmayıp klinik olarak iyi bir seyir izlemektedir. Hastalık daha çok stres, viral enfeksiyonlar ve güneş maruziyeti gibi predispozan faktörler eşliğinde karşımıza çıkmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Çocuk, dermatom, herpes zoster.

ABSTRACT

Aim: Herpes Zoster is a disease characterized by vesicles with dermatomal distribution, resulting from the reactivation of the Varicella Zoster Virus. It is more common in older ages and in children with immunosuppression. This study was designed to evaluate the clinical features and predisposing factors of children diagnosed with Herpes Zoster.

Materials and Methods: Data of the patients under 16 years of age that were diagnosed with Herpes zoster at our dermatology outpatient clinic were retrospectively evaluated between January 2015 and March 2021. Patients' age, gender, complaints, duration of complaints, varicella vaccines, chickenpox history, additional systemic diseases, accompanying viral infections and other predisposing factors were determined. In addition, dermatomal extent of the rash, treatments and complications were reviewed.

Sorumlu yazar: Bülent Nuri Kalaycı
Malatya Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Polikliniği Malatya, Türkiye
E-posta: bnkalayci@hotmail.com
Başvuru tarihi: 22.09.2021 Kabul tarihi: 11.04.2022

Results: Out of 67 cases enrolled in the study; 44 (65.7%) were male and 23 (34.3%) were female. The mean age of the patients was 9.7 ± 2.9 years. The most common complaint was itching in the lesion area (44.8%). The most frequently involved dermatome was thoracic dermatome (56.7%). Immunosuppression or malignancy was not detected in any patient. Conjunctivitis developed in two cases and secondary bacterial infection in three cases. The most common predisposing factor was stress (38.8%).

Conclusion: Herpes zoster is not a cutaneous indicator of an underlying immunosuppression or malignancy in children and has a good clinical course. The disease is mostly accompanied by predisposing factors such as stress, viral infections and sun exposure.

Keywords: Child, dermatome, herpes zoster.

GİRİŞ

Alfa Herpes Virüs grubundan çift sarmallı bir DNA virüsü olan Varisella Zoster virüs (VZV), primer olarak suçiçeği enfeksiyonuna neden olur. Dorsal kök ganglionlarında latent halde VZV'nin reaktivasyonu sinucunda Herpes Zoster (HZ) gelişir (1). Herpes Zoster, ileri yaşlarda ve immüno-supresyonu olan çocuklarda daha sık ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmada çocukluk çağında ortaya çıkan HZ'de klinik özelliklerinin ve predispozan faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2015-Mart 2021 tarihleri arasında hastanemiz Dermatoloji Polikliniğine başvuran ve HZ tanısı konulmuş 16 yaş altı çocuk hastalar dahil edildi. Hasta dosyaları retrospektif olarak taranarak yaş, cinsiyet, hastaneye başvurdıkları ay ve yıllar, şikâyetleri, hastalığın süresi, suçiçeği aşıları, suçiçeği geçirme öyküleri gibi bilgiler kaydedildi. Ayrıca mevcut sistemik hastalıkları, immüno-supresif ilaç kullanımları, geçirdikleri operasyonlar, eşlik eden viral enfeksiyonlar ve olası predispozan faktörler belirlendi. Rutin biyokimya ve hemogram tetkikleri değerlendirildi. Veziküler döküntülerin dağılımları, verilen tedaviler ve gelişen komplikasyonlar gözden geçirildi. Çalışma için Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan çalışma onayı alındı (Tarih:17.02.2021 karar no.:2021/69). Toplanan veriler SPSS (SPSS for Windows, Version 25.0, SPSS Inc, ABD) istatistik programı kullanılarak analiz edildi. Verilerin analizi için ki-kare testi ve

tek yön ANOVA testi kullanıldı. P değeri $<0,05$ istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Klinik özellikleri Tablo-1'de özetlenen 67 hastanın 44'ü (%65,7) erkek, 23'ü (%34,3) kadın idi. Hastaların yaş ortalaması $9,7 \pm 2,9$ yıl (ortanca: 10, en küçük:3, en büyük:15) ve %40,3'ü 10-13 yaş aralığındaydı. Hastaneye başvuru süreleri ortalama $4,2 \pm 1,6$ idi. Hastalarda en sık görülen şikâyet kaşıntı idi (%44,8). Hastaların 35'inde (%52,2) vücudun sağ tarafı tutulmuştu. Lezyonların dağılımı incelendiğinde en sık tutulum (%56,7) torakal dermatom idi (Tablo-2). Hasta yaş ortalamaları trigeminal tutulumda $7 \pm 2,8$ yıl ve servikal tutulumda $10,8 \pm 3,2$ yıl idi, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,041$) (Tek yön varyans ANOVA testi ve post hoc testi). Hasta cinsiyetleri ile dermatom tutulumu karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,17$) (Ki-kare testi). Hastaların 35'i (%52,2) suçiçeği enfeksiyonu geçirmiş, 25'i (%37,3) suçiçeği aşısı olmuştu. Predispozan faktörler incelendiğinde hastaların 26'sında (%38,8) yoğun stres faktörü mevcuttu. Hiçbir hastada immüno-supresif hastalık veya malignite mevcut değildi. Polikliniklere başvurular: %29,9 yaz, %26,9 sonbahar, %25,4 kış ve %17,9 ilkbahar mevsimlerinde olmuştu. En sık başvuru temmuz (%23,9) ayında ve 2020 yılında (%31,3) olmuştu (Şekil-1). Hastaların rutin biyokimyasal ve hemogram testleri normal sınırlarda idi. Takipler sırasında iki hastada konjonktivit ve üç hastada sekonder bakteriyel enfeksiyon gelişmişti, diğer hastalarda herhangi bir komplikasyon izlenmemişti.

Tablo-1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri.

Demografik ve Klinik Özellikler		(n)*	(%)**
Cinsiyet	K	23	34,3
	E	44	65,7
Yaş aralığı	1-5	9	13,4
	6-9	23	34,3
	10-13	27	40,3
	14-16	8	11,9
Semptom	Ağrı	14	20,8
	Kaşıntı	30	44,8
	Yok	23	34,3
Predispozan Faktörler	Allerjik Astım	2	3
	Stres	26	38,8
	UV maruziyeti	7	10,4
	Üst sol.yolu. enfeksiyonu	8	11,9
	Covid 19 enfeksiyonu	2	3
	Yok	22	32,8
Varisella Aşısı	Var	25	37,3
	Yok	11	16,4
	Bilinmiyor	31	46,3
Varisella Enfeksiyonu Öyküsü	Geçirilmiş	35	52,2
	Geçirilmemiş	8	11,9
	Bilinmiyor	24	35,8
Tedavi	Topikal	26	38,8
	Topikal+Sistemik	41	61,2
Komplikasyon	Sekonder bakteriyel enfeksiyon	3	4,5
	Konjonktivit	2	3

*sayı **frekans

Tablo-2. Herpes Zosterde dermatom tutulumunun yaş ve cinsiyetlere göre dağılımı

Dermatom	Yaş (ort±ss)*	Cinsiyet		Toplam n(%)**
		Erkek n(%)	Kadın n(%)	
Servikal	10,8 ± 3,2	6(%9)	1(%1,5)	7 (%10,4)
Torakal	9,8 ± 3,1	25(%27,3)	13(%19,4)	38 (%56,7)
Trigeminal	7 ± 2,8	2 (%3)	2 (%3)	4 (%6)
Lomber	9,8 ± 2,5	6 (%9)	7(%10,4)	13(%19,4)
Sakral	8,6 ± 1,1	5 (%7,5)	0(%0)	5 (%7,5)

*ortalama±standart sapma ** sayı (frekans)

TARTIŞMA

Alfa Herpes Virüs Grubundan olan Varisella Zoster virüs (VZV), primer olarak Varisella (suççiçeği) enfeksiyonunu ve reaktivasyon ile Herpes Zosteri (HZ) meydana getirir (1–3). Herpes Zoster, VZV ile ilk karşılaşmayı takiben herhangi bir zamanda ortaya çıkabilmektedir. İntrauterin dönemde VZV'ye maruz kalmanın yeni doğan döneminde HZ gelişme riskini arttırdığı

gösterilmiştir (4). Çocukluk çağında HZ insidansı 100.000 de 74 olarak bildirilmektedir (5). Herpes zoster çocukluk çağında 4-5 ve 10-11 yaş aralığında daha sık gözlenmektedir (6, 7). Kız ve erkek çocuklarda birbirine yakın oranda görülse de ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda erkek çocuklarda daha sık görüldüğü bildirilmektedir (8, 9). Çalışmamızda hastaların %65,7'sini erkek hastalar oluşturmaktaydı. Hastalarımızın yaş

ortalaması $9,7 \pm 2,9$ yıl iken, çoğunluğunu 10-13 yaş aralığı oluşturmaktaydı. Herpes Zoster, doğal varisella enfeksiyonunu takiben görülebildiği gibi zayıflatılmış canlı varisella aşısı sonrasında da ortaya çıkabilmektedir (10,11). Varisella aşısı yapılmış çocuklarda HZ insidansı 14/100.000 olarak bildirilmiştir (6). Aşının HZ oranını düşürdüğü; aşılanmış çocuklarda HZ'nin % 79 daha az gözleendiği bildirilmiştir (12). Ulusal aşı takvimimize 2013 yılında dahil edilmiş olan suçiçeği aşısı bir yaşında ve tek doz halinde uygulanmaktadır (13). Çalışmamızdaki olguların 25'i, suçiçeği aşısı olmuş; 11 hastanın aşısı yoktu, 31 hastanın aşı durumu bilinmiyordu.

Herpes zoster için birçok predispozan faktör bulunmaktadır. Yakın zamanda yapılan bir meta analiz çalışmasında HZ gelişimi için en önemli risk faktörlerinin malignite ve immün yetmezlik olduğu ifade edilmiştir. Diğer risk faktörleri ileri yaş, aile öyküsü ve travma olarak belirlenmiştir (14). Yapılan çalışmalarda Akut Lenfoblastik Lösemi tanılı çocuklarda HZ insidansında artış olduğu gözlenmiş ve bunun VZV'ye karşı hücre aracılı bağışıklığın azalması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (15–17). Astım hastalığı olan çocuklarda HZ sıklığının arttığı ve bu durumun HZ için bir risk faktörü olabileceği ifade edilmiştir (18, 19). Sistemik Lupus Eritematozuslu çocuk hasta grubunun değerlendirildiği bir çalışmada, HZ için en önemli risk faktörünün immünosupresif tedaviler olduğu bildirilmiştir (20). Çalışmamızda yer alan iki hastada Alerjik astım mevcut iken diğer hastalarda herhangi bir sistemik hastalık veya immünosupresif durum saptanmamıştır. Sağlıklı çocuklarda fiziksel travma da HZ için bir diğer risk faktörüdür. Yüz bölgesi travmaları sonrasında Oftalmik Herpes Zoster gelişen vakalar bildirilmektedir (21, 22). Bizim çalışmamızda hiçbir hastada fiziksel travma öyküsü mevcut değildi. Socan ve arkadaşları HZ'nin Ağustos ayında daha sık gözleendiğini bildirmişlerdir (23). Zak-Prelich ve arkadaşları ise yaz aylarındaki bu artışın ultraviyole radyasyonun hücresel immunitiyi zayıflatmasından kaynaklandığını ifade etmişlerdir (24). Çalışmamızda yer alan hastaların 7'sinde (%10,4) deniz veya havuza girme sırasında yoğun güneş ışığı maruziyeti öyküsü mevcuttu. Polikliniğimize başvurular en fazla yaz mevsiminde (%29,9) ve aylara göre incelendiğinde ise en fazla Temmuz ayında (%23,8) olmuştur. Yaz mevsimindeki bu artış güneş ışınlarının HZ için predispozan bir faktör olduğunu düşündürmektedir. Ülkemizde ilk

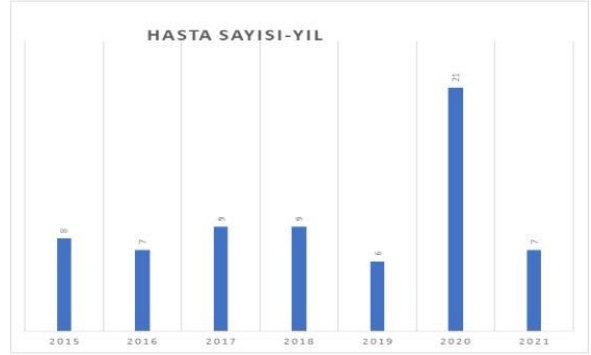
Koronavirüs-19 (COVID-19) vakası 11 Mart 2020'de görülmüş ve pandemi ile birlikte sosyal yaşamda birçok kısıtlamalar gündeme gelmiştir. Hastalığın oluşturduğu endişe ve korku ile birlikte sokağa çıkma yasakları, okulların kapanması gibi kısıtlamalar hastalar üzerinde ciddi bir stres yükü oluşturmuştur. Sağlıklı çocuklarda stres durumunun hücresel immunitiyi zayıflatarak virüsü reaktif ettiği ve HZ gelişimine yol açtığı düşünülmektedir (25, 26). Çölgeçen ve arkadaşları HZ'li çocuk hastaların kliniklerini inceledikleri çalışmada, stres faktörünü (%45,8) kolaylaştırıcı bir faktör olarak belirlemişlerdir (27). COVID-19 pandemisi döneminde polikliniğimize başvuran hastaların altısında belirgin bir korku, anksiyete ve öfke gibi stres bozuklukları mevcuttu. Hastalarımızın geneline bakıldığında ise 26 hastada (%38,8) anne-baba ayrılığı ve okul korkusu gibi stres öyküsü mevcuttu. Son zamanlarda yayımlanan çalışmalarda COVID-19 enfeksiyonunun HZ gelişme riskini artırdığı bildirilmiştir (28, 29). Herpes zosterin latent seyreden COVID-19 enfeksiyonun bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir (30). Hastalarımızda solunum yolu şikâyetleri olmadığı için nazofarengial sürüntü alınmamıştır. İki vakamızda HZ'den kısa bir süre önce geçirilmiş COVID-19 öyküsü mevcuttu (Şekil-2, 3). Hasta dağılımı yıllara göre incelendiğinde en fazla başvurunun 2020 yılında olduğu görülmektedir. Bu artışın COVID-19 pandemisi nedeniyle oluşan stres yükünden veya subklinik seyreden COVID-19 enfeksiyonu nedeni ile olabileceğini düşünmekteyiz.

Erişkin HZ genellikle prodromal ağrı ile başlar. Ağrı, hastalık sırasında ve sonrasında da devam edebilir (2). Çocuklarda ise kaşıntı ve sistemik semptomlar ön plana çıkmaktadır (3,7,31). Literatür ile uyumlu şekilde hastalarımızda en sık görülen şikâyet kaşıntı olmuştur. Lomber dermatom tutulumu olan bir hastamızda prodromal dönemde uyluk ağrısı vardı ve ağrı döküntü sırasında da devam etmişti (Şekil-4). Herpes zosterli hastalarda prodromal semptomları takiben genellikle tek taraflı ve dermatomal yayılım gösteren veziküler döküntü gelişir. Bu dağılımın sıklığı sırayla torakal %75, lomber %11, servikal %9, trigeminal %3 ve sakral dermatom %2 olarak bildirilmektedir (3). İleri yaşlarda yaygın dermatom tutulumu görülebilmektedir (32). Çalışmamızda sağ ve sol taraf tutulumu bir birine yakın oranlarda olup en sık torakal dermatom tutulumu izlenmiştir. Aktaş ve arkadaşları yaptıkları çalışmada servikal,

sakral ve trigeminal dermatom tutulumunun 10 yaş altında daha sık gözlemlendiğini bildirmişlerdir (33). Bizim çalışmamızda hastaların yaş ortalaması, trigeminal tutulumda $7 \pm 2,8$ iken servikal tutulumda $10,8 \pm 3,2$ yıl olarak tespit edildi ($p < 0,05$). Hasta yaşlarının tutulan dermatom ile ilişkisini belirlemek için daha fazla çalışma yapılması gerektiği kanaatindeyiz. Herpes zoster tanısı için genellikle detaylı klinik muayene yeterlidir. Laboratuvar testlerinden en çok Tzank testi kullanılmaktadır. Bu testte vezikül tabanından alınan sürüntüde multinükleer dev hücrelerin görülmesi ile HZ tanısı konulmaktadır. Diğer tanısal yöntemler arasında direk floresan antikör testleri ve kültür çalışmaları yer alır (34). Herpes zoster en çok dermatomal yerleşim gösterebilen Herpes Simplex Virüs enfeksiyonu ile karışabilmektedir. Bu durumda Herpes Virüs kültürleri tanıya yardımcı olur. Herpes zoster ayrıcalığı tanısında allerjik kontakt dermatit, lokalize bakteriyel deri enfeksiyonları, böcek ısırıkları ve yanıklar düşünülmesi gereken diğer hastalıklardır (35). Herpes zosterin seyri sırasında çeşitli komplikasyonlar gelişebilmektedir. Erişkin HZ vakalarında en sık gelişen komplikasyonun postherpetik nevralsi olduğu bildirilmektedir. Post herpetik nevralsinin 50 yaş üzerinde %20, çocuklarda %2 oranında görüldüğü bildirilmiştir (36,37). Çocukluk çağı HZ'de ise en sık gelişen komplikasyon sekonder bakteriyel deri enfeksiyonu (% 33,3) olarak bildirilmiştir. Diğer komplikasyonlar ise sıklık sırasına göre fasiyal parali (16,7), menenjit (% 11,1), üveit - keratit (% 11,1), akut retina nekrozu (% 5,6), pnömoni (% 5,6) ve otitis internadır (% 5,6) (38). Ülkemizden yapılan bir çalışmada HZ'li 48 çocuk hastadan ikisinde Ramsey Hunt Sendromu gözlemlendiği ve diğer hastalarda herhangi bir komplikasyon gözlenmediği bildirilmiştir (39). Çalışmamızda üç vakada sekonder bakteriyel enfeksiyon ve trigeminal dermatom tutulumu olan iki vakada ise konjonktivit izlenmiştir. Vakalarımızın hiçbirinde postherpetik nevralsi veya ciddi bir komplikasyon gelişmemiştir.

Çocuklarda HZ'nin tedavisinde çoğu zaman lokal tedaviler yeterli iken, komplikasyonları azaltmak ve iyileşmeyi hızlandırmak için oral asiklovir tedavisi başlanabileceği ifade edilmektedir. Asiklovir tedavisinin lezyon çıkışını takiben ilk 72 saat içerisinde başlanması ve 5-7 gün devam edilmesi önerilmektedir (40). Tedavi dozu intravenöz asiklovir için 30 mg/kg/gün 3 doza bölünmüş şekilde ve oral asiklovir için 40-60 mg/kg/gün 4 doza bölünmüş şekilde önerilmektedir (41). Hastalarımızın çoğunda

sistemik asiklovir tedavisi kullanılmış olup topikal tedavi ve sistemik asiklovir tedavisi verilenler arasında iyileşme süreleri arasında bir farklılık izlenmemiştir. Her iki hasta grubunda da 10 gün içerisinde düzelme izlenmiştir.



Şekil-1. Herpes Zosterin yıllara göre dağılımı.



Şekil-2. COVID-19 sonrası gelişen HZ, 10 yaşında erkek çocuk.



Şekil-3. COVID-19 sonrası gelişen HZ, 7 yaşında erkek çocuk.



Şekil-4. Uyluk ağrısı mevcut olan HZ, 11 yaşında erkek çocuk.

SONUÇ

Herpes zoster, çocuklarda altta yatan bir immüno-supresyonun veya malignitenin kutanöz göstergesi olmayıp klinik olarak iyi bir seyir izlemekte ve komplikasyonlar nadiren gelişmektedir. Hastalık daha çok stres, viral enfeksiyonlar ve güneş maruziyeti gibi predispozan faktörler eşliğinde karşımıza çıkmıştır. COVID-19 pandemisi döneminde HZ görülme sıklığının artmış olması dikkat çekicidir. Bu artışın subklinik seyreden COVID-19 enfeksiyonu nedeni ile mi yoksa hastalar üzerinde oluşan yoğun stres nedeni ile mi olduğunu belirlemek için daha fazla çalışma yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

Finansal kaynak: Bu çalışma sırasında maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar çatışması: Bu çalışma ile ilgili olarak çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

1. Kennedy P, Gershon A. Clinical Features of Varicella-Zoster Virus Infection. *Viruses*. 2018; 10 (11): 609.
2. Leung AKC, Robson WLM, Leong AG. Herpes zoster in childhood. *J Pediatr Health Care*. 2006; 20 (5): 300-3.
3. Feder HM, Hoss DM. Herpes zoster in otherwise healthy children. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23 (5): 451-7
4. Sauve RS, Leung AKC. Congenital varicella syndrome with colonic atresias. *Clin Pediatr*. 2003; 42 (5): 451-3.
5. Weinmann S, Naleway AL, Koppolu P, Baxter R, Belongia EA, Hambidge SJ. Incidence of Herpes Zoster Among Children: 2003-2014. *Pediatrics*. 2019; 144 (1).
6. Takayama N, Takayama M, Takita J. Herpes zoster in healthy children immunized with varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2000; 19 (2): 169-70.
7. Grote V, Von KR, Rosenfeld E, Belohradsky BH, Liese J. Immunocompetent children account for the majority of complications in childhood herpes zoster. *J Infect Dis*. 2007; 196 (10): 1455-8.
8. Topkarcı Z, Erdoğan B, Erkum T, Yılmaz M. Sağlıklı çocuklarda herpes zoster enfeksiyonu. *Bakirkoy*. 2012; 178-81.
9. Tepe B, Bucak İH, Almış H. Herpes Zoster in Healthy Children: A Retrospective Study. *Turk J Dermatol*. 2016; 10 (2): 65-9.
10. Moodley A, Swanson J, Grose C, Bonthius DJ. Severe Herpes Zoster Following Varicella Vaccination in Immunocompetent Young Children. *J Child Neurol*. 2019; 34 (4): 184-8.
11. Guffey DJ, Koch SB, Bomar L, Huang WW. Herpes Zoster Following Varicella Vaccination in Children. *Pediatric Dermatology*. :5.
12. Weinmann S, Chun C, Schmid DS, Roberts M, Vandermeer M, Riedlinger K. Incidence and clinical characteristics of herpes zoster among children in the varicella vaccine era, 2005-2009. *J Infect Dis*. 2013; 208 (11): 1859-68.
13. Arısoy ES, Çiftçi E, Hacimustafaoğlu M, Kara A, Kuyucu N, Somer A. Clinical Practical Recommendations for Turkish National Vaccination Schedule for Previously Healthy Children (National Vaccination Schedule) and Vaccines not Included in the Schedule - 2015. *J Pediatr Inf*. 2015; 9 (1): 1-11.

14. Marra F, Parhar K, Huang B, Vadlamudi N. Risk Factors for Herpes Zoster Infection: A Meta-Analysis. *Open Forum Infectious Diseases*. 2020; 7 (1): 5.
15. Arvin AM, Pollard RB, Rasmussen LE, Merigan TC. Cellular and humoral immunity in the pathogenesis of recurrent herpes viral infections in patients with lymphoma. *J Clin Invest*. 1980; 65 (4): 869-78.
16. Hata A, Asanuma H, Rinki M, Sharp M, Wong RM, Blume K. Use of an inactivated varicella vaccine in recipients of hematopoietic-cell transplants. *N Engl J Med*. 2002; 347 (1): 26-34.
17. Zawitkowska J, Lejman M, Szmydki-Baran A, Zaucha-Prażmo A, Czyżewski K, Dziedzic M. Varicella-zoster virus infection in the pediatric population with acute lymphoblastic leukemia in Poland. *Journal of Medical Virology*. 2020; 92 (12): 3645-9.
18. Kim B-S, Mehra S, Yawn B, Grose C, Tarrell R, Lahr B, vd. Increased risk of herpes zoster in children with asthma: a population-based case-control study. *J Pediatr*. 2013; 163 (3): 816-21.
19. Wi C-I, Kim B-S, Mehra S, Yawn BP, Park MA, Juhn YJ. Risk of herpes zoster in children with asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2015; 36 (5): 372-8.
20. Jc F, Hh M, Mp F, Nw G, Mt T, Rm P. Herpes zoster infection in childhood-onset systemic lupus erythematosus patients: a large multicenter study. *Lupus*. 2016; 25 (7).
21. Kamboj A, Hwang CJ, Mokhtarzadeh A, Harrison AR. Development of Herpes Zoster Ophthalmicus in an Immunocompetent Pediatric Patient Following Facial Trauma. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2021; 37 (5): 170-2.
22. Ashi A, Ali A, Alzahrani M, Ali J, Albar R. Herpes Zoster Eruption in an Otherwise Healthy Child: A Case Report. *Cureus*. 2019; 11 (7): 5194.
23. Socan M, Blaško M. Surveillance of varicella and herpes zoster in Slovenia, 1996–2005. *Eurosurveillance*. 2007;12(2):13-4.
24. Zak-Prelich M, Borkowski JL, Alexander F, Norval M. The role of solar ultraviolet irradiation in zoster. *Epidemiol Infect*. 2002; 129 (3): 593-7.
25. Gupta MA, Gupta AK. Herpes zoster in the medically healthy child and covert severe child abuse. *Cutis*. 2000; 66 (3): 221-3.
26. Harpaz R, Leung JW, Brown CJ, Zhou FJ. Psychological Stress as a Trigger for Herpes Zoster: Might the Conventional Wisdom Be Wrong? *Clinical Infectious Diseases*. 2015;60(5):781-5.
27. Çölgeçen E, Küçük Ö, Balcı M. Çocukluk Çağı Herpes Zoster İnfeksiyonun Klinik Özellikleri. *Turkderm*. 2012; 46 (1): 26-8.
28. Pona A, Jiwani RA, Afriyie F, Labbe J, Cook PP, Mao Y. Herpes zoster as a potential complication of coronavirus disease 2019. *Dermatol Ther*. 2020; 33 (6): 13930.
29. Elsaie ML, Nada HA. Herpes zoster (shingles) complicating the course of COVID19 infection. *J Dermatolog Treat*. 2020; 1-3.
30. Elsaie ML, Youssef EA, Nada HA. Herpes zoster might be an indicator for latent COVID 19 infection. *Dermatol Ther*. 2020; 33 (4): 13666.
31. Nikkels AF, Nikkels-Tassoudji N, Piérard GE. Revisiting childhood herpes zoster. *Pediatr Dermatol*. 2004; 21 (1): 18-23.
32. Giehl KA, Müller-Sander E, Rottenkolber M, Degitz K, Volkenandt M, Berking C. Identification and characterization of 20 immunocompetent patients with simultaneous varicella zoster and herpes simplex virus infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008; 22 (6): 722-8.
33. Aktaş H, Erdal SA, Güvenç U. Herpes Zoster in children: Evaluation of the sixty cases. *Dermatologic Therapy*. 2021; 32 (6).
34. Solomon AR. New diagnostic tests for herpes simplex and varicella zoster infections. *J Am Acad Dermatol*. 1988; 18 (2): 218-21.
35. Straus SE, Oxman MN. *Varicella and Herpes Zoster. Dermatology in General Medicine'de*. Ed. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K ve ark. 5. Baskı. New York, McGraw-Hill Book Company, 1999: 2427-50.
36. Werth VP, White WL, Sanchez MR, Franks AG. Incidence of alopecia areata in lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 1992; 128 (3): 368-71.

37. Goh CL, Khoo L. A retrospective study of the clinical presentation and outcome of herpes zoster in a tertiary dermatology outpatient referral clinic. *Int J Dermatol.* 1997; 36 (9): 667-72.
38. Kanamori K, Shoji K, Kinoshita N, Ishiguro A, Miyairi I. Complications of herpes zoster in children. *Pediatrics International.* 2019; 61 (12): 1216-20.
39. Karagün E. Childhood Herpes Zoster Infection: A Retrospective Study. *Turk J Dermatol.* 2019; 13 (1): 20-4.
40. Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, Gnann JW, Levin MJ, Backonja M, vd. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis.* 2007; 44: 1-26.
41. Kurlan JG, Connelly BL, Lucky AW. Herpes zoster in the first year of life following postnatal exposure to varicella-zoster virus: four case reports and a review of infantile herpes zoster. *Arch Dermatol.* 2004; 140 (10): 1268-72.

Injury incidence in elite youth soccer academy athletes: A 3-year retrospective follow up

Elit genç futbol akademisi sporcularında yaralanma insidansı: 3 yıllık geriye dönük takip

Serdar Arslan¹  Engin Dinç² 

¹ Necmettin Erbakan University Faculty of Health Science, Department of Physiotherapy and Rehabilitation Konya, Türkiye

² Konya Provincial Directorate of Health Public Health Services Konya, Türkiye

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to investigate the incidence and characteristics of injuries suffered by elite soccer academy athletes.

Materials and Methods: A retrospective analysis was made of the health records between 2016 and 2019 of athletes in the elite male soccer academy of an elite football club. The cause, type, location, recurrence, and severity of the injuries, where the injuries occurred and time lost due to the injuries were recorded. The injury incidence and prevalence were calculated.

Results: Overall, total injuries and seasonal incidence rate were 1.49 (1.33-1.68) and 8.06 (7.16-0.04) per 1000 hours, respectively. The injury burden ranged between 11.83 (10.53-13.29) days and 51.43 (49.11-53.85) days. The injury characteristics were not statistically different according to age groups ($p>0.05$).

Conclusion: Youth soccer players in the U19 and U21 age groups had more injuries than other junior age groups in a typical soccer season. It was concluded that there were more match injuries, the thigh was the most injured area, muscle injuries were more common, and the hamstring was the most frequently injured muscle.

Keywords: Athletic injuries, epidemiology, football, paediatric.

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, elit futbol akademisi sporcularının maruz kaldığı yaralanmaların insidansını ve özelliklerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Ulusal ve uluslararası düzeyde mücadele eden bir futbol kulübünün elit erkek futbol akademisindeki sporcuların 2016-2019 yılları arasındaki sağlık kayıtlarının geriye dönük analizi yapılmıştır. Yaralanmaların nedeni, türü, yeri, tekrarı ve ciddiyeti, yaralanmaların nerede meydana geldiği ve yaralanmalar nedeniyle kaybedilen zaman kaydedildi. Yaralanma insidansı ve prevalansı hesaplandı.

Bulgular: Genel olarak, toplam yaralanma insidansı (I) ve sezonal yaralanma insidansı (SIR) 1000 saatte sırasıyla 1.49 (1.33-1.68) ve 8.06 (7.16-0.04) idi. Yaralanma yükü (IB), 11.83 (10.53-13.29) gün ile 51.43 (49.11-53.85) gün arasında değişmekteydi. Yaralanma özellikleri yaş gruplarına göre istatistiksel olarak farklı değildi ($p>0.05$).

Sorumlu yazar: Serdar Arslan
Necmettin Erbakan University Faculty of Health Science,
Department of Physiotherapy and Rehabilitation Konya,
Türkiye
E-posta: etsarslan@gmail.com
Başvuru tarihi: 18.11.2021 Kabul tarihi: 14.04.2022

Sonuç: U19 ve U21 yaş gruplarındaki genç futbolcuların, tipik bir futbol sezonunda diğer genç yaş gruplarına göre daha fazla yaralanma yaşadığı görüldü. Daha fazla maç yaralanması olduğu, en çok yaralanan bölgenin uyluk olduğu, kas yaralanmalarının daha sık olduğu ve en sık yaralanan kasın hamstring olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Sözcükler: Atletik yaralanmalar, epidemiyoloji, futbol, pediatrik.

INTRODUCTION

A large number and variety of injuries are encountered in soccer due to the high participation rate and the presence of many intrinsic and extrinsic risk factors (1). The frequency and characteristics of soccer injuries vary according to age and playing level (2, 3). In recent studies conducted on youth male soccer players, the overall injury incidence (I) per season has been reported as 30.3 (4), the injury rate per player as 0.7 (3), and the probability of loss of time in a season because of injury as 50% (5). Match exposure causes more injuries than training exposure (6). Lower extremity injuries (72-93%) are the most common injuries and most of these are non-contact injuries (66%). The ankle (10-38%), knee (8-17%) and groin/hip (7-33%) are the most injured locations. Muscle injuries, which are known to account for 15-87% of all injuries, are the most common injuries among male elite soccer academy athletes (5). More than a quarter of all injuries are serious injuries and these injuries cause significant loss of time (6, 7). In a typical season, 5 -11% of the development process is lost due to injuries (5).

In the light of this information obtained from previous studies, there can be seen to be a need for longitudinal studies to present epidemiological data of different countries and regions (4). One of the obstacles for youth male soccer players to reach professional level is injuries causing significant time loss (3, 4). Injury prevention strategies should be developed and implemented so that the careers of athletes are not interrupted due to time losses because of injuries (2). Establishing effective injury prevention strategies will only be possible by recognizing the frequency and characteristics of injuries (8). Therefore, epidemiological studies of youth male soccer academy athletes seem to be of critical importance (3), just as for other age categories and sports branches. The aim of the current study was to investigate the incidence and characteristics of injuries suffered by elite soccer academy athletes in Türkiye.

MATERIALS and METHODS

A retrospective analysis was made of the health records between 2016 and 2019 of male football academy athletes of an elite sports club. A total of 283 files of 237 athletes were examined. The mean age, height and body weight of the athletes were 17.75 ± 2.50 years, 177.38 ± 5.24 cm, and 68.97 ± 6.22 kg, respectively. The athletes were stratified into age groups: U14 (n=36), U15 (n=40), U16 (n=37), U17 (n=35), U19 (n=43) and U21 (46). The files were evaluated together with 2 medical staff of the elite male soccer academy according to the consensus statement instructions explained below. The data were recorded electronically in the data registration form prepared according to the following characteristics.

The study methods and definitions reflect the consensus statement. The injuries that occurred during soccer training or matches, caused musculoskeletal complaints and were diagnosed by the club medical staff, were defined as soccer injuries. According to the injury mechanism, they were classified as contact, non-contact, overuse, and traumatic injuries. The injury mechanism of recurrent microtrauma without a specific major trauma was recorded as overuse injury. Injuries which occurred as the result of a single trauma were defined as traumatic injuries. If the injury occurred due to physical contact with another player or any object, it was classified as contact injury, and if it occurred without any contact, as non-contact injury. The location and type of injury were noted. The injuries were classified in 4 groups, based on the time the athlete could not participate in training and matches: mild (1-3 days), minor (4-7 days), medium (8-28 days) and major (>28 days). Recurrent injury was defined as an injury to the same body site and of the same type as the previous injury. If the injury recurred within 2 months after full participation in training and matches, it was classified as 'early recurrent', if within 2-12 months as 'late recurrent', and if it recurred after 12 months as 'delayed recurrent' (9).

The injury incidence (INC), incidence ratio (IR), seasonal incidence rate (SIR), seasonal incidence rate ratio (SIRR) and injury burden (IB) were calculated overall and separately for each age group (3, 6, 7, 9, 10). Considering the occurrence of injuries during training or matches, training, match and total incidence were calculated separately. INC was calculated per age group according to the following formula: $(\text{number of injuries/hours of exposure}) \times 1000$ (9). IR was calculated by comparing the INC for an age group with the overall INC, using the following formula: $(\text{INC of age group}/\text{INC of overall})$ (7). SIR was calculated as the number of athletes with ≥ 1 injury/the total number of athletes \times number of seasons in training (injuries/1,000 person-season) (3,10). SIRR was calculated to compare the rates of age groups using the following formula; $[\text{Number of cases for an age group}/\text{total number of athletes for an age group}] / [\text{Number of cases for overall athletes}/\text{total number of athletes for overall}]$ (10). IB was calculated using the following formula: median number of time-loss days \times IC (4). To calculate whether match exposure increased the risk of injury based on training exposure, the risk ratio (RR) was calculated (6).

Data were analyzed using SPSS statistical software (version 21.0, IBM Corp., Armonk, NY, USA) and The Open Epidemiological Calculator. The conformity of variables to normal distribution was examined using visual (histogram and probability graphs) and analytical methods (Shapiro Wilk Test). Mean and standard deviation values were calculated for numerical data. Number and percentage distributions were determined for nominal and ordinal data. The comparison of the time loss was made using the Kruskal Wallis test according to age categories. Comparisons of injury characteristics according to age categories were made with the Chi-square test. The Mann Whitney U-test and Chi-square test were used to compare muscle injuries. The alpha level for statistical significance was set at 0.05.

RESULTS

The match INC ranged between 3.07 (95% CI, 1.19-7.87) and 23.44 (95% CI, 16.37-33.47) injuries per 1000 hours of soccer match exposure by age groups. The training INC ranged between 0.45 (95% CI, 0.24-0.82) and 1.11 (95% CI, 0.82-1.52) injuries per 1000 hours of soccer training

exposure. The match INC was higher for U16 (IR; 1.48 [95% CI, 0.97-2.19]) than for the total group. A lower match INC was found in the U14 group (IR; 0.19 [95% CI 0.06-0.47]). Training INC was highest in U21 (IR; 1.40 [95% CI, 0.99-2.00]) and lowest in U14 (IR; 0.57 [95% CI, 0.28-1.04]). SIR ranged between 1.40 (95% CI, 1.08-1.78) and 9.07 (95% CI, 6.79-11.90) injuries/1.00 season. SIRR was highest in U21 (1.95 [95% CI, 1.51-2.52]), and lowest in U14 (0.23 [95% CI, 0.13-0.39]) (Table-1).

Total IB ranged between 11.83 (10.53-13.29) days and 51.43 (49.11-53.85) days. Training IB was greatest in U17 (6.70 days [95% CI, 5.72-7.86]) and match IB was greatest in U16 (492.32 days [95% CI, 464.50-520.20]) (Table-1).

The match INC was higher than training INC for all age groups (Table-1). However, the risk of injury during the match was higher in U21 (RR; 1.55 [95% CI, 0.15- 15.64]), and lower in the U14 (RR; 0.4 [95% CI, 0.02-6.18]) age group (Table-2).

The event, mechanism, severity, and recurrence of injuries were not statistically different by age groups ($p > 0.05$, Table-3). According to location, most injuries were seen to occur in the thigh (29%), followed by the knee (17%), ankle (11%) and groin (11%) (Figure-1). Injury location was similar in all the age groups. ($p = 0.083$). Strain (42%) and sprain (17%) were the most common injury types (Table-4). Injury type differed according to the age groups ($p = 0.002$). Fewer strain and sprain injuries were seen in the U14 group, fractures occurred at a higher rate in the U15 group and bursitis / tendinitis injuries were seen more in the U17, U19 and U21 groups.

The most frequent injuries overall and the most common muscle injuries were hamstring injuries, which accounted for 23% of all injuries, and 54% of the muscle injuries. The least common injury was subluxation (1%), and the least common muscle injury was cervical paravertebral strain (1%). Hamstring injuries were observed to be more serious than other muscle injuries ($p = 0.016$). The time loss due to hamstring injuries (15.00 [3.00-60.00]) was greater than the time loss due to other muscle injuries (10.00 [1.00-54.00], $p = 0.010$). Of all the recurring injuries, 42% were hamstring injuries, which recurred more than other muscle injuries ($p = 0.010$).

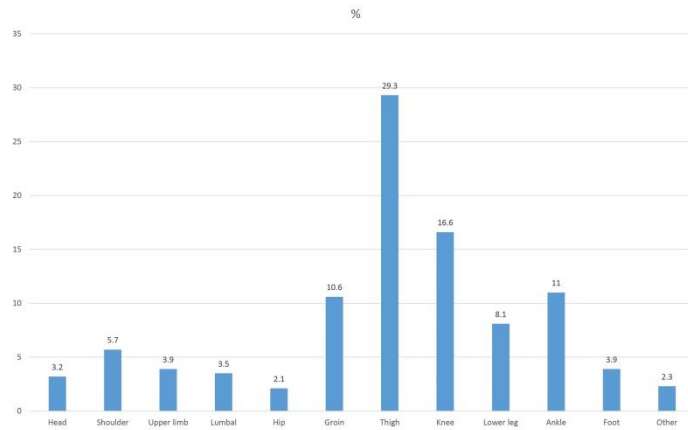


Figure-1. Distribution of all examined injuries by localization.

Table-1. INC, IR, SIR, SIRR, ID and IB by age group.

		U14	U15	U16	U17	U19	U21	Overall
INC	Training	0.45	0.47	0.68	0.75	1.08	1.11	0.79
	(95% CI)	(0.24-0.82)	(0.28-0.77)	(0.44-1.05)	(0.49-1.15)	(0.78-1.50)	(0.82-1.52)	(0.67-0.93)
	Match	3.07 (1.19-7.87)	18.34 (12.25- 27.37)	23.44 (16.37- 33.47)	15.89 (10.94- 23.02)	14.13 (9.51- 20.93)	20.01 (14.36- 27.83)	15.86 (13.46- 18.67)
	Total	0.59 (0.35-0.99)	1.14 (0.83-1.57)	1.60 (1.21-2.12)	1.62 (1.22-2.14)	1.72 (1.34-2.21)	1.97 (1.56-2.48)	1.49 (1.33-1.68)
IR	Training	0.57	0.60	0.86	0.95	1.37	1.40	1.00
	(95% CI)	(0.28-1.04)	(0.34-0.99)	(0.53-1.36)	(0.59-1.49)	(0.95-1.97)	(0.99-2.00)	
	Match	0.19 (0.06-0.47)	1.16 (0.73-1.78)	1.48 (0.97-2.19)	1.00 (0.65-1.50)	0.89 (0.57-1.36)	1.26 (0.85-1.82)	1.00
	Total	0.39 (0.22-0.66)	0.77 (0.54-1.06)	1.07 (0.79-1.44)	1.08 (0.79-1.46)	1.15 (0.87-1.51)	1.32 (1.02-1.70)	1.00
SIR		1.84	4.87	9.07	9.05	1.40	1.57	8.06
(95% CI)		(1.05-3.02)	(3.50-6.62)	(6.79- 11.90)	(6.75- 11.91)	(1.08-1.78)	(1.25-1.97)	(7.16-0.04)
SIRR		0.23	0.60	1.13	1.12	1.73	1.95	1.00
(95% CI)		(0.13-0.39)	(0.43-0.84)	(0.82-1.51)	(0.82-1.51)	(1.31-2.29)	(1.51-2.52)	
ID, day, median (min-max)	Training	15.00 (7- 45)	19.00 (5- 45)	10.00, (4- 120)	10.00 (3- 30)	14.00 (1- 365)	12.50,(1- 365)	14.00 (1- 365)
	Match		13.00 (3- 101)	21.00 (2- 120)	16.00 (2- 185)	14.50 (1- 210)	15.50 (2- 240)	16.00 (1- 240)
	Total	20.00 (7- 45)	15.00 (3- 101)	15.00 (2- 120)	10.00 (2- 185)	14.00 (1- 365)	15.00 (1- 365)	15.00 (1- 365)
Injury burden		11.83	51.43	24.04	16.17	24.07	29.65	22.40
(95% CI)		(10.53- 13.29)	(49.11- 53.85)	(22.38- 25.82)	(14.80- 17.67)	(22.52- 25.73)	(27.97- 31.41)	(21.74- 23.07)

INC: Injury incidence, IR: Incidence ratio, SIR: Seasonal incidence rate, SIRR: seasonal incidence rate ratio, ID: Injury duration, IB: injury burden

Table-2. RR and OR of injury between match and training by age group.

	U14	U15	U16	U17	U19	U21	Overall
RR	0.40	1.55	1.45	1.29	0.69	0.85	1.00
(95% CI)	(0.02-6.18)	(0.15- 15.64)	(0.28 - 7.36)	(0.50-5.48)	(0.28-1.74)	(0.42-1.73)	(0.23-4.16)
OR	0.33	2.28	3.07	2.44	0.22	0.40	0.95
(95% CI)	(0.16-0.67)	(1.24-4.29)	(1.61-5.85)	(1.22-4.84)	(0.09-0.47)	(0.16-0.88)	(0.51-1.76)

RR: Relative risk, OR: Odds ratio

Table-3. Injury characteristics by age group.

		Overall	U14	U15	U16	U17	U19	U21	p ^a
		%(n)	%(n)	%(n)	%(n)	%(n)	%(n)	%(n)	
Injury event	Match	50.20 (141)	28.57 (4)	60.53 (23)	59.18 (29)	56.25 (27)	40.00 (24)	45.95 (34)	0.089
	Training	49.80 (142)	71.43 (10)	39.47 (15)	40.82 (20)	43.75 (21)	60.00 (36)	54.05 (40)	
Injury Mechanism	Trauma	82.70 (234)	85.71 (12)	81.58 (31)	85.71 (42)	83.33 (40)	75.00 (45)	86.49 (64)	0.597
	Overuse	17.30 (49)	14.29 (2)	18.42 (7)	14.29 (7)	16.67 (8) (15)	25.00 (15)	13.51 (10)	
	Contact	28.60 (81)	35.71 (5)	28.95 (11)	22.45 (11)	33.33 (16)	26.67 (16)	29.73 (22)	
Non-contact	71.40 (202)	64.29 (9)	71.05 (27)	77.55 (38)	66.67 (32)	73.33 (44)	70.27 (52)		
Injury Severity	Minimal (1-3 days)	10.60 (30)	-	13.16 (5)	6.12 (3)	12.50 (6) (7)	11.67 (7) (14)	12.16 (9) (19)	0.332
	Mild (4-7 days)	23.00 (65)	7.14 (1) (1)	18.42 (7)	26.53 (13)	22.92 (11)	23.33 (14)	25.68 (19)	
	Medium (8-28 days)	38.20 (108)	71.42 (10)	52.63 (20)	32.65 (16)	31.25 (15)	38.33 (23)	32.43 (24)	
	Major (>28 days)	28.30 (80)	21.43 (3)	15.79 (6)	34.69 (17)	33.33 (16)	26.67 (16)	29.73 (22)	
Recurrence	No recurrence	84.90 (240)	100.00 (14)	92.11 (35)	77.55 (38)	87.50 (42)	85.00 (51)	81.08 (60)	0.698
	Early recurrence (<2 months)	6.40 (18) (18)	-	2.63 (1) (1)	10.20 (5)	8.33 (4) (4)	3.33 (2) (2)	8.11 (6) (6)	
	Late recurrence (2-12 months)	6.00 (17) (17)	-	2.63 (1) (1)	8.16 (4)	4.17 (2) (2)	10.00 (6) (6)	5.41 (4) (4)	
	Delayed Recurrence (>12 months)	2.80 (8) (8)	-	2.63 (1) (1)	4.08 (2)	-	1.67 (1) (1)	5.41 (4) (4)	

n: number of injuries, ^aMultifold chi-square

Table-4. Injury type by age group.

Injury type	Overall % (n)	U14 % (n)	U15 % (n)	U16 % (n)	U17 % (n)	U19 % (n)	U21 % (n)
Concussion	1.40 (4)	-	2.60 (1)	-	-	5.00 (3)	-
Fracture	10.60 (30)	28.6(4)	28.90 (11)	4.10 (2)	6.30 (3)	8.30 (5)	6.80 (5)
Dislocation	3.20 (9)	-	-	6.10 (3)	6.30 (3)	3.40 (2)	1.40 (1)
Meniscus lesion	4.90 (14)	-	-	6.10 (3)	4.20 (2)	1.70 (1)	10.80 (8)
Strain	42.00 (119)	50.0 (7)	47.40(18)	51.00 (25)	39.60 (19)	33.30 (20)	40.5 (30)
Sprain	17.30 (49)	14.30 (2)	13.20 (5)	12.20 (6)	22.90 (11)	20.00 (12)	17.60 (13)
Contusion	7.10 (20)	7.10 (1)	7.90 (3)	10.2 (5)	8.30 (4)	3.40 (2)	6.80 (5)
Bursitis- tendinitis	8.10 (23)	-	-	4.10 (2)	12.50 (6)	13.30 (8)	9.50 (7)
Periositis	3.90 (11)	-	-	6.10 (3)	-	8.30 (5)	4.10 (3)
Skin	1.40 (4)	-	-	-	-	3.40 (2)	2.70 (2)

n: number of injuries

DISCUSSION

The study results showed INC close to the lower limit of INC reported in the literature. However, the results showed a higher rate of match injuries than training injuries, the thigh was the most injured area, muscle injuries were more common, and the muscle most commonly injured was the hamstring. However, serious injuries comprised a quarter of all injuries.

In the literature, match and training INC have been reported at varying rates for youth soccer players. Bianco, A. et al reported that match and training INC were 1.15 (0.9-1.4) and 2.84 (1.9-4.3) in U11-U20 soccer players, respectively (11). Bowen, L. reported the match INC as 33.5 and training INC as 7.9 for the U18-U21 age groups (12). In a systematic review, pooled INC were given as 7.9 (95% CI, 4.4-14.5), 3.7 (95% CI, 1.0-13.9) and 5.8 (95% CI, 3.4-10.0) for U17-U21, U9-U16 and U9-21 age groups, respectively (5). The current study results indicated that total INC was 1.5 (95% CI, 1.3-1.7) for the U14-U21 age groups. According to the current study results, the match INC was higher in the U16 age group, while the training INC was higher in the U21 age group than in the other groups. The higher match INC in the U16 age group compared to the older age groups can be attributed to the inadequate development of tactical and technical skills (13). However, the U21 age group has to train more with seniors and competition at this level increases the training load, and an increased training load causes injuries (14). Current and

previous studies have indicated that INC may differ in youth soccer players. Factors such as exposure times, training volume and intensity, ethnicity and coaching may be the reason for the variability in INC (3, 6, 15).

A point of agreement in the literature on this subject is that the match INC is higher than the training INC for all age categories. It has been reported that injuries occurring during the match constitute 51-66% of all injuries (16). In the current study, 50% of the injuries reported occurred during matches. However, it has been emphasized that the risk of injury in matches for some age groups is higher than for other age groups. Renshaw, A. et al reported that exposure to matches entailed a greater risk of injury than exposure to training in the age groups of U15 (RR; 1.1 [95% CI, 0.6 to 2.4]) and U16 (RR; 1.8 [95% CI, 0.6 to 4.9]) (6). In the current study, matches were seen to be a greater risk than training for the U15 (RR; 1.6 [95% CI, 0.2- 15.6]) and U16 (RR; 1.5 [95% CI, 0.3 - 7.4]) age groups than for other age groups. The relationship between biological maturation and injury explains why the risk is higher in these age groups. The peak age of biological maturation in adolescent males is between 14 and 16 years (17). More injuries occur in this period, as variables that determine motor control such as muscle strength and agonist-antagonist contraction mechanics do not develop until biological maturation is completed (18).

Physical fitness parameters such as strength, endurance and coordination are not sufficiently developed in younger age groups (13). Therefore, it has been claimed that younger age groups are more susceptible to soccer injuries (19). However, the results of current study contradict this information. One of the results of the current study was that SIRR was higher in the U19 and U21 age groups than in the other groups, indicating that more injuries are seen in the U19 and U21 age groups than in other groups in a typical season. However, it was also seen that total IC tends to increase with age. This reflects that injuries in youth male soccer players occur as a result of the interaction of multifactorial components (1). Maturation is an important risk factor for soccer injuries in young athletes (7, 19), but it is not the only risk factor (8). Increased competition, increased intensity of matches and training, and increased career concerns may lead to an increase in injuries as age advances (20).

Materne, O. et al reported that in youth male elite soccer academy athletes, IB was lowest in childhood (U9-12), increased in early and middle adolescence (U13-U17) and reached its highest level in late adolescence (U18-U19) (4). However, there are also studies that do not support this and have reported that the IB in early and middle adolescence is higher. Bult, H. J. et al reported that the total IB for male youth soccer players in the U12-U19 age groups ranged from 37.1 (95% CI, 33.7-40.8) days to 86.5 (95% CI, 81.6-91.7) days per 1000 hours. At the same time, the group with the highest IB was U16, and the group with the lowest IB was U14 (7). As a result of the current study, the IB was found to be between 11.8 (95% CI, 10.5-13.3) days and 51.4 (95% CI, 49.1-53.9) days per 1000 hours for age groups between U14 and U21. While the age group with the highest IB was U15, the group with the lowest IB was U14.

It is known that lower extremity injuries in youth soccer players constitute 72-93% of all injuries (21, 22). However, Jones, S. et al reported that ankle (10-38%), knee (8-17%) and groin/hip (7-33%) injuries were the most common injuries (5). In another study, Hall, E. C. et al reported that the most common lower extremity injuries were to the thigh (approximately 25%) (3). The current study results also showed that lower extremity injuries (82%) were the most common injuries, and the most affected areas were the thigh (29%), knee (17%) and ankle (11%).

Studies have reported that the proportion of injury types varies. Muscle injuries (15-87%), ligament injuries (1-21%), contusion (7-31%), tendon-related injuries (3-13%), joint injuries (3-32%) and fracture (2-9%) are the most frequent injuries (5). The results of the current study regarding the type of injury were consistent with the literature. Muscle injuries (42%), ligament injuries (17%), fracture (10%), buristis-tendinitis (8%) and contusion (7%) were the most common injuries. There is a consensus that muscle injuries, which are known to account for 15-87% of all injuries, are the most common injuries among male elite soccer academy athletes (5). It has also been reported that the most injured muscle is the hamstring in elite male youth soccer academy athletes. Recent studies have reported that hamstring injuries account for 39% of muscle injuries and 12% of all injuries (3). In the current study, muscle injuries accounted for 42% of all injuries. The most common injuries overall and the most common muscle injuries were hamstring injuries, which accounted for 23% of all injuries, and 54% of the muscle injuries. The eccentric load and moderate tension that the hamstrings are exposed to during running have been shown to be the most important factors that play a role in the etiology of hamstring injuries (23). However, in young players the mechanical properties of muscles such as strength, flexibility, and the shock absorption ability of the muscles have not yet developed at a level to meet the repetitive performance of activities that require massive force such as shooting and sprinting required by soccer (24). There may also be repetitive muscle damage, which is one of the predisposing factors of hamstring injuries according to the literature (25).

Another important issue related to injuries in youth soccer players is recurring injuries. Ergün, M. et al reported the rate of injury recurrence as 25% in youth national soccer team players (26). Renshaw, A. et al reported that the recurrence rate for youth male soccer academy athletes ranged from 6% to 15% (6). In the current study, approximately 15% of the injuries were seen to be recurrent injuries, and hamstring muscle injuries recurred the most (42%). Well-structured rehabilitation programs that induce functional and structural recovery, and support technical and tactical development, will facilitate adaptation to a return to sports and reduce the risk of re-injury (27). One of the most important questions about returning to soccer after an injury is about the

timing of this return. Returning before functional and structural recovery is complete may cause re-injury. However, returning late will interrupt the development of the athlete. Using evidence-based return criteria to decide on the return of injured athletes to sports will allow athletes to return to sports with a better fitness level than the pre-injury level (28). Thus, the risk of re-injury will be minimized. In addition, it is extremely important that the recovery process is known to other members of the rehabilitation team, especially the athlete and the trainer, because the perception of rehabilitation as the relief of symptoms such as pain, etc. will make both the athlete and the trainer make mistakes about the time to return to sports after injury and will prepare the ground for re-injury (8, 20).

There were some limitations to this study, primarily that there was no information about the causes of injury. If records were kept regarding the physical, social and mental causes of the injuries, the reasons for the injuries could be

discussed and the results of the study could be used for preventive programs to be created.

CONCLUSION

INC was close to the lower band of the limits reported in the literature. Match injuries were seen at a higher rate than training injuries. The most frequently injured area was the thigh, and the most common type of injury was muscle injury. However, the high proportions of serious injuries and hamstring injuries seem to be the most striking results of the study.

Conflict of interests: The authors have no conflict of interests to declare regarding the publication of this manuscript.

Ethical considerations

This study was approved by the Council on the Ethics of Non-Pharmaceutical and Non-Medical Research of the Medicine Faculty of Necmettin Erbakan University (Date: June 21, 2019; Decision number: 2019/21923)


References

1. Arnason A, Sigurdsson SB, Gudmundsson A, et al. Risk factors for injuries in football. *The Am J Sports Med.* 2004; 32 (1): 5-16.
2. Häggglund M, Waldén M, Magnusson H, et al. Injuries affect team performance negatively in professional football: an 11-year follow-up of the UEFA Champions League injury study. *Br J Sports Med.* 2013; 47 (12): 738-42.
3. Hall EC, Larruskain J, Gil SM, et al. An injury audit in high-level male youth soccer players from English, Spanish, Uruguayan and Brazilian academies. *Phys Ther Sport.* 2020; 44: 53-60.
4. Materne O, Chamari K, Farooq A, et al. Injury incidence and burden in a youth elite football academy: a four-season prospective study of 551 players aged from under 9 to under 19 years. *Br J Sports Med.* 2021; 55 (9): 493-500.
5. Jones S, Almousa S, Gibb A, et al. Injury incidence, prevalence and severity in high-level male youth football: a systematic review. *Sports Med.* 2019;49(12):1879-99.
6. Renshaw A, Goodwin PC. Injury incidence in a Premier League youth soccer academy using the consensus statement: a prospective cohort study. *BMJ Open Sport Exerc Med.* 2016;2(1):e000132.
7. Bult HJ, Barendrecht M, Tak IJ. Injury risk and injury burden are related to age group and peak height velocity among talented male youth soccer players. *Orthop J Sports Med.* 2018;6(12):2325967118811042.
8. Owøye OB, VanderWey MJ, Pike I. Reducing injuries in soccer (football): an umbrella review of best evidence across the epidemiological framework for prevention. *Sports Med Open.* 2020;6(1):1-8.
9. International Olympic Committee Injury and Illness Epidemiology Consensus Group, Bahr R, Clarsen B, Derman W, et al. International Olympic Committee consensus statement: methods for recording and reporting of epidemiological data on injury and illness in sports 2020 (including the STROBE extension for sports injury and illness surveillance (STROBE-SIIS)). *Orthop J Sports Med.* 2020;8(2):2325967120902908.
10. Knowles, S. B., Marshall, S. W., & Guskiewicz, K. M. Issues in estimating risks and rates in sports injury research. *J Athl Train.* 2006; 41(2), 207.
11. Bianco A, Spedicato M, Petrucci M, et al. A prospective analysis of the injury incidence of young male professional football players on artificial turf. *Asian J Sports Med.* 2016; 7 (1): e28425.
12. Bowen L, Gross AS, Gimpel M, et al. Accumulated workloads and the acute: chronic workload ratio relate to injury risk in elite youth football players. *Br J Sports Med.* 2017; 51 (5): 452-9.

13. Gastin PB, Fahrner B, Meyer D, et al. Influence of physical fitness, age, experience, and weekly training load on match performance in elite Australian football. *J Strength Cond Res.* 2013; 27 (5): 1272-9.
14. Read PJ, Oliver JL, De Ste Croix MB, et al. A prospective investigation to evaluate risk factors for lower extremity injury risk in male youth soccer players. *Scand J Med Sci Sports.* 2018; 28 (3): 1244-51.
15. Ekstrand J, Lundqvist D, Lagerbäck L, et al. Is there a correlation between coaches' leadership styles and injuries in elite football teams? A study of 36 elite teams in 17 countries. *Br J Sports Med.* 2018; 52 (8): 527-31.
16. Bacon CS, Mauger AR. Prediction of overuse injuries in professional u18-u21 footballers using metrics of training distance and intensity. *J Strength Cond Res.* 2017; 31 (11): 3067-76.
17. Elferink-Gemser MT, Huijgen BC, Coelho-E-Silva M, et al. The changing characteristics of talented soccer players—a decade of work in Groningen. *J Sports Sci.* 2012; 30 (15): 1581-91.
18. van der Sluis A, Elferink-Gemser MT, Coelho-e-Silva MJ, et al. Sport injuries aligned to peak height velocity in talented pubertal soccer players. *Int J Sports Med.* 2014; 35 (04): 351-5.
19. Malina RM. Maturity status and injury risk in youth soccer players. *Clin J Sport Med.* 2010; 20 (2): 132.
20. Read P, Oliver JL, Croix MB, et al. Injury risk factors in male youth soccer players. *Strength Cond J.* 2015; 37 (5): 1-7.
21. Read PJ, Oliver JL, De Ste Croix MB, et al. An audit of injuries in six English professional soccer academies. *J Sports Sci.* 2018; 36 (13): 1542-8.
22. Nilsson T, Östenberg AH, Alricsson M. Injury profile among elite male youth soccer players in a Swedish first league. *J Exerc Rehabil.* 2016; 12 (2): 83.
23. Timmins RG, Bourne MN, Shield AJ, et al. Short biceps femoris fascicles and eccentric knee flexor weakness increase the risk of hamstring injury in elite football (soccer): a prospective cohort study. *Br J Sports Med.* 2016; 50 (24): 1524-35.
24. Mersmann F, Bohm S, Schroll A, et al. Muscle and tendon adaptation in adolescent athletes: a longitudinal study. *Scand J Med Sci Sports.* 2017; 27 (1): 75-82.
25. Opar DA, Williams MD, Shield AJ. Hamstring strain injuries. *Sports Med.* 2012;42(3):209-26.
26. Ergün M, Denerel HN, Binnet MS, et al. Injuries in elite youth football players: a prospective three-year study. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2013; 47 (5): 339-46.
27. Jones S, Clair Z, Wrigley R, et al. Strength development and non-contact lower limb injury in academy footballers across age groups. *Scand J Med Sci Sports.* 2021; 31 (3): 679-90.
28. Serner A, Weir A, Tol JL, et al. Return to sport after criteria-based rehabilitation of acute adductor injuries in male athletes: a prospective cohort study. *Orthop J Sports Med.* 2020; 8 (1): 2325967119897247.

Parameters affecting the anatomical and functional success of macular hole surgery

Makuler hol cerrahisinin anatomik ve fonksiyonel başarısını etkileyen parametreler

Esin Kırıkkaya¹  Süleyman Kaynak² 

¹ Department of Ophthalmology, Health Sciences University İzmir Tepecik Training and Research Hospital, İzmir, Türkiye

² Department of Ophthalmology, Tınaztepe University School of Medicine, İzmir, Türkiye

ABSTRACT

Aim: To evaluate the effect of preoperative Spectral Domain Optical Coherence Tomography (SD-OCT) parameters on macular hole surgery (MHS) and their predictive value for postoperative best corrected visual acuity (BCVA).

Materials and Methods: This retrospective study included 30 eyes of 30 patients with macular hole (MH). All patients underwent pars plana 23-gauge vitrectomy. A detailed macular analysis including MH minimum diameter (MD), base diameter (BD), opening diameter (OD), height, nasal arm (NA), temporal arm (TA), macular hole index (MHI), diameter hole index (DHI), tractional hole index (THI), hole form factor (HFF), macular hole area (MHA), and macular hole volume (MHV) were performed preoperatively. Presence of inner segment–outer segment (IS/OS) line, external limiting membrane (ELM), and cyst was noted postoperatively. Relationships between these parameters and postoperative BCVA were evaluated.

Results: The study group comprised 25 (83.3%) women. Mean pre and postoperative BCVA values were 0.924 ± 0.320 and 0.487 ± 0.287 logMAR, respectively. BCVA improved significantly after MHS ($p < 0.001$). There was a statistically positive correlation between postoperative BCVA (logMAR) values, and NA ($p = 0.041$), HFF ($p = 0.048$), OD ($p = 0.045$) and symptom duration before MHS ($p = 0.032$). Postoperative BCVA was significantly better in patients with postoperative IS/OS line and ELM presence compared to those without ($p = 0.002$ and $p = 0.002$, respectively). The NA, postoperative IS/OS and ELM variables were found to be effective on postoperative BCVA (logMAR).

Conclusion: In this study, NA was determined as a predictive factor for the first time and together with NA, presence of IS/OS line and ELM were identified as predictive factors for visual prognosis after MHS.

Keywords: ELM, IS/OS Line, macular hole, nasal arm.

ÖZ

Amaç: Preoperatif Spectral Domain Optik Koherens Tomografi (SD-OKT) parametrelerinin makuler hol cerrahisi (MHC) üzerindeki etkisini ve bu parametrelerin postoperatif en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) için tahmini değerini değerlendirmek.

Gereç ve Yöntemler: Bu retrospektif çalışmaya makuler holü (MH) olan 30 hastanın 30 gözü dahil edildi. Tüm hastalara 23-gauge pars plana vitrektomi uygulandı. Preoperatif olarak minimum çap (MÇ), taban çapı (TÇ), açılış çapı (AÇ), yükseklik, nazal kol (NK), temporal kol (TK), makuler hol indeksi (MHI), çap hol indeksi (ÇHI), traksiyonel hol indeksi (THI), hol form faktörü (HFF), makuler hol alanı (MHA) ve makuler hol hacmi (MHV) içeren detaylı bir makula analizi yapıldı.

Postoperatif olarak iç-dış segment (IS/OS) bandı, external limitan membran (ELM) ve kist varlığı belirtildi. Bu parametreler ile postoperatif EİDGK arasındaki ilişkiler değerlendirildi.

Corresponding author: Esin Kırıkkaya
Department of Ophthalmology, Health Sciences University
İzmir Tepecik Training and Research Hospital, İzmir, Türkiye
E-mail: kesintunca@yahoo.com
Application date: 09.06.2022 Accepted: 16.07.2022

Bulgular: Çalışma grubu 25 (%83,3) kadından oluşuyordu. Pre-postoperatif ortalama EİDGK değerleri sırasıyla $0,924 \pm 0,320$ ve $0,487 \pm 0,287$ logMAR idi. EİDGK, MHC'den sonra anlamlı derecede arttı ($p < 0,001$). Postop EİDGK (logMAR) değerleri ile NK ($p = 0,041$), HFF ($p = 0,048$), AÇ ($p = 0,045$) ve MHC öncesi semptom süresi arasında istatistiksel olarak pozitif korelasyon vardı ($p = 0,032$). Postoperatif IS/OS bandı ve ELM varlığı olan hastalarda, olmayanlara göre postoperatif EİDGK anlamlı derecede daha iyi idi (sırasıyla, $p = 0,002$ ve $p = 0,002$). NK, postoperatif IS/OS bandı ve ELM değişkenlerinin postoperatif EİDGK (logMAR) üzerinde etkili oldukları bulundu.

Sonuç: Bu çalışmada NK ilk kez prediktif bir faktör olarak belirlendi ve NK ile birlikte IS/OS bandı ve ELM varlığı MHC sonrası görme prognozu için prediktif faktörler olarak belirlendi.

Anahtar Sözcükler: ELM, IS/OS bandı, makuler hol, nazal kol.

INTRODUCTION

Macular hole (MH) is a macular disease that causes significant impairment of central visual acuity (VA). MHs can be seen in highly myopic eyes or following ocular trauma, but most are idiopathic (IMH). MHs affect older adults, more than 50% of IMH occur in women and more than 50% occur in people 65 to 74 years old. In people with full-thickness macular hole (FTMH) in one eye, the 5-year risk of developing FTMH in the fellow eye is about 10% to 15 (1).

The Gass classification is based on clinical examination and divides MH into 4 stages, stage 1 represents impending hole and stages 2–4 represent FTMHs (1). The International Vitreomacular Traction Study (IVTS) Group developed an Optical Coherence Tomography (OCT)-based anatomical classification system for vitreomacular interface (VMI) diseases (1). In this classification system; FTMH is defined as a foveal lesion with interruption of all retinal layers from the internal limiting membrane (ILM) to the retinal pigment epithelium (RPE). Primary FTMH is caused by vitreous traction. FTMHs are subclassified by the size of the hole; as determined by OCT and the presence or absence of vitreomacular traction (VMT). FTMHs with hole size less than 250 μm are classified as small, 250 to 400 μm as medium and over 400 μm as large. Pars plana vitrectomy (PPV) (with or without ILM peeling), gas-fluid exchange, and face-down positioning are the primary treatment procedures for medium and large FTMHs. Different techniques exist today, to treat all subtypes of macular holes, such as inverted flap and human amniotic membrane technique. However, there is not yet a global consensus on which technique guarantees the best surgical results.

Performing vitrectomy for FTMH has some potential complications; cataract formation, RPE changes, retinal detachment (RD), cystoid macular edema (CME), visual field defects, choroidal neovascularization, and endophthalmitis (1).

To date, investigators have evaluated various preoperative variables in order to predict postoperative visual outcome, including preoperative VA, symptom duration, MH parameters such as the horizontal and vertical dimensions, their ratios, and MH diameter measured by OCT, but a consensus has yet to be reached (2). Some studies have also evaluated MH configuration, but the relationship between preoperative MH configuration and postoperative VA remains unclear.^{3–10} Therefore, the aim of this study was to determine MH diameters, nasal arm (NA)-, temporal arm (TA), indexes, and area- and volume-based predictive factors related to preoperative MH configuration and evaluate these parameters as visual prognostic factors.

MATERIALS and METHODS

This retrospective study was performed in adherence with the tenets of the Declaration of Helsinki and approved by the local ethics committee (2020/7-29/08.06.2020).

Informed consent was obtained from all the study participants. We reviewed the records of all patients who underwent vitrectomy for FTMH between 2013 and 2020 and were followed up for at least 6 months after surgery. The inclusion criterion was diagnosis of idiopathic FTMH by fundoscopic examination and SD-OCT. Patients with other eye diseases which may affect vision, including high myopia, glaucoma, optic neuropathy, proliferative vitreoretinopathy, RD, and other retinal diseases were excluded. Patients in whom MH failed to close, underwent secondary PPV.

According to Gass classification, MH was stage 2 in 2 eyes and stage 4 in 28 eyes. Data obtained included age, sex, intraocular pressure (IOP), and best-corrected visual acuity (BCVA) before and after MHS. Snellen VA values were converted to logarithm of the minimum angle of resolution (logMAR). Various MH parameters (Figure-1) including base diameter (BD), minimum diameter (MD), opening diameter (OD),

height, D_2 , nasal arm (NA), and temporal arm (TA) length were measured using the Optovue RTVue XR Avanti SD-OCT (Software 2018.1.0.37, CA, USA) caliper from high-definition 18-line radial scans of the macula with line length of 10 mm and depth of 2.6 mm, each line consisting of 1024 scans with 5- μm axial resolution and 15- μm lateral resolution. OD, MD, and BD were measured at the level of the inner opening of MH, at the level of the minimum extent of the MH (narrowest hole width in the mid-retina, as a line drawn roughly parallel to the RPE), and at the level of RPE, respectively. Height was defined as the maximum distance from RPE to the innermost aspect of the hole and D_2 was defined as the distance from RPE to MD. Nasal and temporal arm lengths were defined as the distance from RPE to the level of minimum extent of the hole nasally and temporally, respectively.

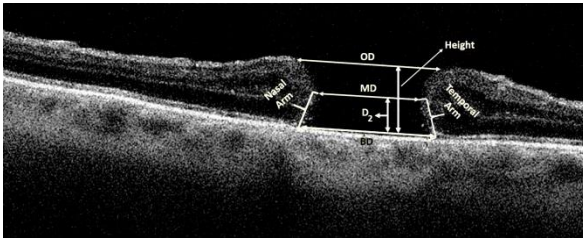


Figure-1. Macular hole measurement parameters.

Hole form factor (HFF) was calculated as the ratio of the sum of nasal arm length and temporal arm length to BD, as defined by Ullrich et al.(2). Macular hole index (MHI) was calculated as the ratio of maximum height and BD, as defined by Kusuhara et al.(11). Diameter hole index (DHI) was calculated as the ratio between MD and BD, and tractional hole index (THI) as the ratio between maximum height and MD, as defined by Ruiz-Moreno et al.(12). Area and volume of MHs were also evaluated separately for the lower (from BD to MD) and upper (from MD to OD) parts of the MH. Macular hole area (MHA) was calculated using the software of the SD-OCT device and MH volume (MHV) was calculated using a truncated cone volume formula. Pre-operative and post-operative presence of intraretinal cysts at the edge of the macula and continuity of the RPE, inner segment-outer segment (IS/OS) boundary, and external limiting membrane (ELM) lines were also evaluated.

Internal software used an averaging system to calculate the central macular thickness (MT) as the distance between the RPE and the ILM by preset algorithms.

Macular Hole Surgery

All patients underwent 3-port 23-gauge PPV performed by the same surgeon. The main steps of the procedure included: 1) core vitrectomy and triamcinolone acetonide-assisted (10 mg/mL) posterior vitreous detachment; 2) ILM staining with brilliant blue G (BBG) 0.05% (Ocublue Plus; Aurolab India mixed with 10% dextrose in 1:2 proportions); 3) BBG aspiration using a backflush flute needle after 1-2 minutes; 4) ILM peeling in a 3-4 disc diameter area around the edges of the MH; and 5) filling the vitreous cavity with 15% sulfur hexafluoride (SF6). Fluid-air exchange was done multiple times at the end of the surgery to ensure that the macula was completely "dry." Patients with lens opacity underwent concurrent cataract surgery. The inverted ILM flap technique was not used in any of the patients. Patients remained in the face-down position after surgery for 5 days to allow stabilization of the hole area and partial absorption of the SF6 gas.

Postoperative follow-up visits were scheduled for day 1, day 5, month 1, and month 3 with additional visits if needed by the patients. At each follow-up visit, BCVA, IOP, and OCT images were recorded. Anatomical closure was evaluated according to SD-OCT findings and was defined as flattening of the MH with resolution of the subretinal cuff of fluid and neurosensory retina completely covering the fovea. Functional success was determined as 1 line improvement of BCVA.

Statistics

All data were evaluated using IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User version 26 (IBM Corp., Armonk, New York, USA) statistics package software. Descriptive statistics were given as number of units (n), percentage (%), and mean \pm standard deviation ($\bar{x} \pm SD$). The normality of the data of numerical variables was evaluated by Shapiro-Wilk normality test. The homogeneity of variances was evaluated by Levene test. Independent two-sample t-test was used to compare postop BCVA and Δ BCVA values according to gender, postop cyst and postop ELM, and one-way analysis of variance was used for the comparison of lens status. Tukey HSD test was used as a post hoc test in one-way analysis of variance. The correlations between postop BCVA and Δ BCVA values with normally distributed numerical variables were evaluated with Pearson correlation analysis, and the correlations between non-normally distributed variables were evaluated by Spearman correlation analysis. Variables with $p < 0.10$ values

were included in the linear regression model in univariate comparisons with postop BCVA (logMAR) and Δ BCVA (logMAR). Categorical variables were included in the analysis with dummy coding. Backward elimination method was used to determine the variables that were found important in the final model. In the linear regression model, the value of $p < 0.10$ was considered statistically significant. In other univariate analyzes, the value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Demographic and clinical characteristics of the patients were as described in Table-1. Median follow-up time after MHS was 9 (6-30) months. MH was stage 2 in 2 eyes and stage 4 in 28 eyes. Mean height of MH was 409.93 ± 79.56 (μm), MD was 398.16 ± 161.06 (μm) and BD was 857.00 ± 461.76 (μm)

Table-1. Demographic and clinical characteristics of the macular hole (MH) patients.

Variables	n	(%)
Sex		
Male	5	16.7
Female	25	83.3
Age (years), mean \pm SD		68.5 \pm 7.5
Preop IOP (mmHg), mean \pm SD		14.36 \pm 2.88
Postop IOP (mmHg), mean \pm SD		14.56 \pm 3.74
Preoperative BCVA (logMAR), mean \pm SD		0.924 \pm 0.320
Postoperative BCVA (logMAR), mean \pm SD		0.487 \pm 0.287
ΔBCVA (logMAR), mean \pm SD		0.437 \pm 0.367
Height (μm), mean \pm SD		409.93 \pm 79.56
MD (μm), mean \pm SD		398.16 \pm 161.06
BD (μm), mean \pm SD		857.00 \pm 461.76
Anatomic closure		
No	2	6.7
Yes	28	93.3
Functional success		
No	4	13.3
Yes	26	86.7
Line improvement (BCVA)		
None	4	13.3
1 line	4	13.3
2 lines	5	16.7
3 or more lines	17	56.7
Lens Status		
0 (phakic)	11	36.7
1 (pseudophakic after MH surgery)	12	40.0
2 (pseudophakic before MH surgery)	7	23.3
Complication*		
No closure	2	6.7
Epiretinal membrane	3	10.0
Retinal detachment (RD)	2	6.7
Glaucoma	2	6.7
Recurrent hole (RH)	2	6.7
Spontaneous closure after RH	1	3.3
Cataract	12	40.0
IOL dislocation	1	3.3
Comorbidity*		
Diabetes mellitus (DM)	6	20.0
MH in fellow eye	7	23.3
Glaucoma	1	3.3
Hypertension (HT)	2	6.7
Atherosclerotic heart disease	1	3.3
Hyperthyroidism	1	3.3
Hyperlipidemia	1	3.3

Δ BCVA= Postoperative – Preoperative BCVA; *Every category was evaluated independently.

Preop: Preoperative, Postop: Postoperative, BCVA: Best corrected visual acuity, IS/OS: Inner segment-outer segment, ELM: External limiting membrane, MD: Minimum diameter, MHV: Macular hole volume, HFF: Hole form factor, D_2 : Distance from RPE to MD, BD: Base diameter, OD: Opening diameter, MHI: Macular hole index, DHI: Diameter hole index, THI: Tractional hole index, MHA: Macular hole area, MT: Macular thickness, MH: Macular hole

Table-2. Comparison of postoperative BCVA and ΔBCVA (logMAR) values with categorical variables and correlation of numerical variables with postoperative BCVA and ΔBCVA values (logMAR).

Categorical Variables	Postop BCVA (logMAR)			ΔBCVA (logMAR)		p
	mean±SD	t/F	p	mean±SD	t/F	
Gender						
Male	0.640±0.251	1.315	0.199	0.100±0.122	4.446	<0.001
Female	0.456±0.289			0.504±0.363		
Lens status						
0 (phakic)	0.554±0.220			0.236±0.150 ^a		
1(pseudophakic after MH surgery)	0.451±0.397	0.458	0.638	0.608±0.397 ^b	3.468	0.046
2(pseudophakic before MH surgery)	0.442±0.127			0.458±0.437 ^{ab}		
Postop cyst						
No	0.422±0.216	1.470	0.163	0.495±0.351	1.149	0.260
Yes	0.600±0.366			0.336±0.388		
Postop IS/OS line						
Absent	0.771±0.309	3.519	0.002	0.157±0.350	2.505	0.018
Present	0.401±0.222			0.522±0.333		
Postop ELM						
Absent	0.675±0.283	3.407	0.002	0.216±0.282	3.044	0.005
Present	0.362±0.219			0.583±0.347		
Numeric Variables						
	<i>r/rho</i>	<i>p</i>		<i>r/rho</i>	<i>p</i>	
Age (years)	0.263	0.161		-0.090	0.637	
Preop IOP (mmHg)	0.202	0.285		-0.133	0.485	
Postop IOP (mmHg)	-0.184	0.330		-0.293	0.116	
Height (μm)	-0.003	0.989		-0.230	0.221	
Nasal arm (μm)	0.387	0.041		-0.111	0.560	
MD (μm)	0.144	0.448		0.050	0.794	
Upper MHV (mm ³)	0.209	0.267		-0.200	0.288	
Lower MHV (mm ³)	-0.219	0.244		-0.136	0.474	
HFF (μm)	0.360	0.048		-0.096	0.615	
D2 (μm)	0.264 [*]	0.159		-0.182 [*]	0.336	
BD (μm)	0.145 [*]	0.446		-0.048 [*]	0.803	
OD (μm)	0.369[*]	0.045		-0.231 [*]	0.219	
Temporal arm (μm)	0.248 [*]	0.186		-0.231 [*]	0.220	
MHI (μm)	-0.031 [*]	0.869		-0.059 [*]	0.758	
DHI (μm)	0.016 [*]	0.935		0.080 [*]	0.675	
THI (μm)	-0.141 [*]	0.459		-0.036 [*]	0.849	
Lower MHA (mm ²)	0.203 [*]	0.283		-0.114 [*]	0.550	
Upper MHA (mm ²)	0.156 [*]	0.411		-0.117 [*]	0.538	
Time of MT measurement (months)	-0.226	0.257		0.534[*]	0.004	
Postop MT (μm)	-0.218 [*]	0.274		0.063 [*]	0.754	
Follow-up time (months)	-0.153 [*]	0.420		0.386[*]	0.035	
Symptom duration before MH surgery (months)	0.415[*]	0.032		-0.254 [*]	0.201	

Preop: Preoperative, Postop: Postoperative, BCVA: Best corrected visual acuity, IS/OS: Inner segment-outer segment, ELM: External limiting membrane, MD: Minimum diameter, MHV: Macular hole volume, HFF: Hole form factor, D₂: Distance from RPE to MD, BD: Base diameter, OD: Opening diameter, MHI: Macular hole index, DHI: Diameter hole index, THI: Tractional hole index, MHA: Macular hole area, MT: Macular thickness, MH: Macular hole; ^a and ^b show differences between lens groups, *r*: Pearson correlation coefficient; *r**rho* and ^{*}: Spearman correlation coefficient

Table-3. Linear regression analyses results for factors affecting postoperative BCVA (logMAR) and Δ BCVA (logMAR).

	Regression Coefficients					Collinearity Statistics	
	β	se	$z\beta$	t	p	Tolerance	VIF
Model 1: Postop BCVA (logMAR)							
Intercept	0.533	0.129		4.132	<0.001		
Nasal Arm	0.001	0.000	0.344	2.423	0.023	0.997	1.003
Postop IS/OS line							
Present	-0.226	0.129	-0.338	-1.757	0.091	0.543	1.840
Postop ELM							
Present	-0.192	0.111	-0.332	-1.724	0.097	0.542	1.845
Model Summary: $F(3,29)=7.882$, $p=0.001$, $R^2=0.476$, $Adj R^2=0.416$							
Variables entered: Postop ELM, HFF, Nasal arm, symptom duration before MH surgery, postop IS/OS, OD							
Model 2: ΔBCVA (logMAR)							
Intercept	-0.140	0.132		-1.059	0.300		
Lens status							
Pseudophakic after MHS	0.356	0.119	0.483	2.995	0.006	0.767	1.303
Pseudophakic before MHS	0.288	0.136	0.338	2.115	0.045	0.784	1.276
MHS	0.312	0.128	0.366	2.435	0.022	0.882	1.134
Postop IS/OS line	0.029	0.015	0.311	2.015	0.055	0.837	1.195
Time of MT measurement							
Model Summary: $F(4,29)=6.272$, $p=0.001$, $R^2=0.501$, $Adj R^2=0.421$							
Variables entered: Time of MT measurement, follow-up time, gender, lens status, Postop IS/OS line, Postop ELM							

β : Unstandardized coefficients, se: Standard error, $z\beta$: Standardized coefficients, VIF: Variance inflation factor

Those 2 patients without anatomical closure had MH in their other eyes, but they did not have diabetes mellitus (DM), epiretinal membrane (ERM), or postoperative cyst. Of the 4 patients without functional success, 3 had DM.

Factors thought to be effective on postop BCVA (logMAR) and Δ BCVA (logMAR) were evaluated with univariate analyzes. Patients with postoperative IS/OS line and ELM had significantly lower postoperative logMAR than the patients without IS/OS line and ELM ($p=0.002$, $p=0.002$ respectively). There were statistically positive correlations between postop BCVA (logMAR), and NA ($p=0.041$), HFF ($p=0.048$), OD ($p=0.045$) and symptom duration before MHS ($p=0.032$) (Table-2).

BCVA improved more in women ($p<0.001$) and more in patients who had cataract surgery after MHS ($p=0.046$). There were also statistically positive correlations between Δ BCVA (logMAR) values and time of MT evaluation ($p=0.004$) and follow-up time after MHS ($p=0.035$) (Table-2).

Postop ELM and IS/OS, HFF, NA, symptom duration before MHS, and OD variables which were evaluated as univariate with postop BCVA (logMAR) and found statistically significant, were included in the linear regression analysis in Table-3. Backward screening method was used to determine the final important variables; and the NA, postop IS/OS and postop ELM variables which have $p<0.10$, were found to be effective on postop BCVA (logMAR). According to these results, as the NA value increases, the BCVA (logMAR) value increases. Presence of postop IS/OS line and ELM cause reduction in postop BCVA (logMAR) values.

Time of MT measurement, follow-up time, gender, and lens status, postop IS/OS and ELM variables which were evaluated as univariate with Δ BCVA (logMAR) and found statistically significant, were included in the linear regression analysis in Table-3. Backward screening method was used to determine the final important variables. The Δ BCVA (logMAR) values of those

with lens status pseudophakic after and pseudophakic before MHS were statistically higher than those of phakic values. Postoperative improvement in IS/OS line continuity and a longer duration of MT evaluation, cause an increase in Δ BCVA (logMAR).

DISCUSSION

Consistent with the previous studies, MH was more common in women in the present study and outnumbered men 5 to 1. The risk of IMH development in fellow eyes has been estimated at around 17% at 10 years. In our study, 23.3% of patients also had MH in the other eye. Stage 1 and many stage 2 IMHs are mostly asymptomatic and VA is inversely correlated with the size of the IMH (1-13).

Previous studies have estimated the prevalence of any type of epimacular traction, including ERM, vitreoschisis, and classic VMT, as 24–32% among eyes with DME (14-15). In our study, 20% of patients had concomitant DM as the most common systemic comorbidity. There were no signs of diabetic retinopathy either on OCT or fundus fluorescein angiography in our patients.

MHS is considered as the most successful vitreoretinal surgery with anatomical success rates of 93–98% (16). Nevertheless there are patients with large and chronic MH in whom the surgery is not successful (17-18). Consistent with the literature, our anatomical success rate was 93%.

SD-OCT technology has allowed us to evaluate foveal morphological features and investigate the relationship between MH measurement parameters and postoperative visual outcome after successful MHS. In order to explore determinant factors; different research groups proposed various morphological characteristics, including several indexes (MHI, HFF, THI, DHI), linear dimensions (MD, BD, OD), and area/volume-based indexes such as area ratio factor (ARF) and volume ratio factor (VRF) (2, 19). These parameters only express quantitative information. SD-OCT also enabled characterization of the postoperative macular configuration, and studies investigating this issue have emphasized the importance of restoration of the photoreceptors at the IS/OS junction and ELM (3, 4, 20-23). The demographic and clinical characteristics of our patient group were consistent with previous studies. The coexistence of age-related macular degeneration and DM has

been mentioned in previous studies, but there was no clear research (14,15, 24). One of the notable findings of this study was the high frequency of DM in MH patients.

Of all the MH measurement parameters analyzed in our study; only Nasal Arm (NA) and postoperative presence of IS/OS line, ELM and time of MT evaluation were significantly associated with postoperative BCVA. In our study NA was determined as a predictive factor for the first time. The location of NA is within the papillomacular bundle (PMB) and PMB is the collection of retinal ganglion cells that carry the information from the macula to the optic nerve and on to the brain. If PMB is damaged, impairment of VA and color perception with central or cecentral visual field defects occur (25). The relationship between time from symptom onset to MHS and postoperative anatomical closure and VA has been reported previously (2). However, it is noteworthy that postoperative VA was not related to BD, MD, height, MHI, DHI, THI, HFF, or ARF as reported in other studies (2, 19). Postoperative BCVA was significantly better among women, but this might be attributable to the 5:1 female to male ratio in our study. Anatomical closure was observed in all female patients. Although anatomical closure was not achieved in only 2 patients, those patients were both male.

Three of the 4 patients without functional success had DM. This is evidence that vascular pathologies affect postoperative visual outcome and delay tissue organization, as stated by Wilczynski et al. (5). Postoperative continuity of the IS/OS line was another parameter that affected functional success. These results suggest that both anatomic and hemodynamic changes may be involved in the healing process of MH after surgery. Therefore DM might cause delayed or non-existent functional recovery after MHS, as it causes disorders in the vascular structure.

Inverted flap technique is preferred in traumatic MH, MH with RD, MH in high myopia or positioning distress, besides seemed does not improve postoperative BCVA, as reported in previous studies (26-27). Since all of our patients had idiopathic FTMH, and none of the patients had positioning distress, we used PPV with ILM peeling technique instead of the inverted flap technique.

There have been studies using SD-OCT to evaluate the relationship between postoperative BCVA and postoperative IS/OS junction and ELM

(6, 22). This may be attributed to glial cells and restoration of the outer segments from the intact photoreceptor body. In the present study, visual outcomes were significantly better in eyes with a continuous IS/OS line than in those with a disrupted IS/OS line. Several studies measured the size of the disruption in the IS/OS junction and reported that larger disruptions were associated with poorer visual prognosis (3, 21, 23). In our study, we also found a positive relationship between postoperative follow-up time and postoperative BCVA as Shimozone et al. (1). Although IS/OS measurements are seen in the literature, objective criteria and measurement techniques have not been developed (3, 8). Wakabayashi et al. regarded the ELM as a marker of photoreceptor cell survival and demonstrated that its integrity was critical for visual recovery (9). Although we did not measure preoperative IS/OS defect length or postoperative IS/OS area (because of the lack of descriptive method that was accepted technically with consensus), our findings, that restoration of the IS/OS junction and ELM were associated with better postoperative BCVA, are consistent with these previous studies. Foveal cysts might develop during follow-up and in the presence of an intact outer nuclear layer, they might progressively fill in upon complete recovery of the IS/OS junction. In our study, we evaluated the presence of foveal cyst after MHS and whether its presence affected post-operative BCVA or not, but we could not find a relationship between post-operative cyst presence and BCVA.

There have been studies which observed the association between restoration of the ELM and the IS/OS junction in surgically closed MHs (4, 7, 10, 28). Our results and those of these studies show that the IS/OS junction and the ELM are complements of one another in terms of prognostic evaluation and that the restoration of both segments is related with better visual outcomes. About the restoration of layers, ELM is the external cellular component of the Muller cells which is the most important supportive element of the retinal structure and may facilitate the regeneration and restoration of the photoreceptors outer segment bearing the mitochondrial centers producing the cellular energy. Kaz´mierczak et al. concluded that anatomical and functional outcomes were satisfactory after MHS and improved with time (29). Therefore we may think that there is a

correlation between ELM restoration and VA improvement.

Michalewska et al. determined that photoreceptor layer defects continued to decrease in size with time, whereas defects in the nerve fiber layer and RPE did not change over time. They noted that reduction in photoreceptor layer defect size over the first postoperative year were significantly correlated with improvement in VA (6). Consistent with that study, we also observed in the present study that macular configuration normalized over time and macular edema decreased, resulting in increased VA.

Ullrich et al. reported that preoperative measurement of MH size with OCT could serve as a prognostic factor for postoperative visual outcome and anatomical success rate after MHS. In their study, symptom duration did not correlate with measured MH diameters, but BD and MD in particular seemed to have predictive value in MHS (2). In contrast to the Ullrich et al. study, we could not find any relationship between BD or MD and better functional outcome. In our study we found statistically positive correlations between postop BCVA (logMAR), and NA, HFF, OD and symptom duration before MHS.

Puliafito and Ullrich found that the anatomical success rate was significantly better among patients with HFF greater than 0.9 and that MD measured with OCT seemed to be a better predictor than HFF (2). In contrast to the work of Ullrich and Puliafito, we could not compare anatomical success with HFF because in our study anatomical closure was absent only in two patients, which may be due to the difference in sample sizes in the studies. However we found a statistically positive correlation between postop BCVA (logMAR) and HFF.

Geng et al. aimed to predict visual outcome in patients undergoing MHS using the 3-dimensional morphological OCT parameters ARF and VRF. They found that ARF had better sensitivity and specificity compared to MHI and HFF, suggesting it may be a more effective parameter for the prediction of visual outcome after MHS (19). In our study, we did not detect a statistical relationship between MHA and visual prognosis, but this may be because we used different measurement methods and SD-OCT devices. They calculated ARF using the Zeiss SD-OCT software (19), whereas we used an Optovue RTvue device and calculated the upper and lower area (delineated by the MD) with the formula in the software, and we observed no

relationship between postoperative BCVA and upper or lower area. The OCT device we used does not have a VRF calculation program, so we calculated upper and lower MHV (again separated by the MD) using the truncated cone volume calculation formula. However, we did not detect a relationship between MHV and postoperative VA as reported by Geng et al.

Kusuhara and Moreno reported that MHI was a prognostic factor for visual outcome in their studies (11-12). In contrast to their studies, we did not detect a relationship between MHI and visual outcome, nor did we find a relationship between BD, MD, and THI as Moreno did. However, the lack of a relationship between DHI and MH height was compatible with the Moreno study. The number of participants was very similar in all of these 3 studies.

Vaziri et al. found that the rates of reoperation was 9.5% within 12 months (30). This rate was 6.7% within 12 months in our study.

CONCLUSION

In conclusion, the results of our study indicate that preoperative NA, postoperative IS/OS line and ELM continuity are predictive factors for visual prognosis after MHS.

It appears to be a consensus that the IS/OS junction is a useful indicator of visual function after MHS and that the IS/OS junction and ELM are complementary in prognostic evaluation, with restoration of both segments associated with better visual outcome. Although many studies have evaluated MH parameters and the relationship between these parameters and postoperative VA, it is not yet clear which of these parameters affect VA.

In our study we determined NA as a predictive factor for the first time. The reason of NA being a predictive factor, may be its location which is within the PMB. Impairment of the PMB causes reduced VA and impaired color perception with central or cecocentral visual field defects. That's why we suppose that this study might be a new sight of view by regarding the importance of NA for the first time in the literature.

The discrepancies among studies may be due to the differences in number of participants, surgical methods, preoperative duration of symptoms, follow-up time, or the use of different SD-OCT devices and software. Therefore, our results should be supported by larger case series.

Conflict of interest: The authors report no relevant conflict of interest or disclosures relevant to this viewpoint.







References

1. Duker JS, Kaiser PK, Binder S, et al. The international vitreomacular traction study group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology* 2013; 120: 2611-9.
2. Ullrich S, Haritoglou C, Gass C, et al. Macular hole size as a prognostic factor in macular hole surgery. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 390-3.
3. Oh J, Smiddy W, Flynn H, et al. Photoreceptor inner/outer segment defect imaging by spectral domain OCT and visual prognosis after macular hole surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 1651-8.
4. Ooka E, Mitamura Y, Baba T, et al. Foveal Microstructure on Spectral-Domain Optical Coherence Tomographic Images and Visual Function After Macular Hole Surgery. *Am J Ophthalmol* 2011; 152 (2) :283-90.
5. Wilczyński T, Heinke A, Niedzielska-Krycia A, et al. Optical coherence tomography angiography features in patients with idiopathic full-thickness macular hole, before and after surgical treatment. *Clinical Interventions in Aging* 2019; 14: 505-14.
6. Michalewska Z, Michalewski J, Nawrocki J. Continuous changes in macular morphology after macular hole closure visualized with spectral optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248: 1249-55.
7. Shimozono M, Oishi A, Hata M, et al. Restoration of the photoreceptor outer segment and visual outcomes after macular hole closure: spectral-domain optical coherence tomography analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011; 249: 1469-76.
8. Itoh Y, Inoue M, Rii T, et al. Correlation between length of foveal cone outer segment tips line defect and visual acuity after macular hole closure. *Ophthalmology* 2012; 119: 1438-46.
9. Wakabayashi T, Fujiwara M, Sakaguchi H, et al. Foveal microstructure and visual acuity in surgically closed macular holes: spectral-domain optical coherence tomographic analysis. *Ophthalmology* 2010; 117: 1815-24.

10. Bottoni F, De Angelis S, Luccarelli S, et al. The dynamic healing process of idiopathic macular holes after surgical repair: a spectral-domain optical coherence tomography study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52: 4439-46.
11. Kusuhara S, Teraoka Escaño MF, Fujii S, et al. Prediction of postoperative visual outcome based on hole configuration by optical coherence tomography in eyes with idiopathic macular holes. *Am J Ophthalmol* 2004; 138 (5): 709-16.
12. Ruiz-Moreno JM, Staicu C, Piñero DP, et al. Optical coherence tomography predictive factors for macular hole surgery outcome. *Br J Ophthalmol* 2008; 92 (5): 640-4.
13. Kumagai K, Ogino N, Hangai M, et al. Percentage of fellow eyes that develop full-thickness macular hole in patients with unilateral macular hole. *Arch Ophthalmol* 2012; 130: 393-4.
14. Jackson TL, Nicod E, Angelis A, et al. Vitreous attachment in age-related macular degeneration, diabetic macular edema, and retinal vein occlusion: a systematic review and metaanalysis. *Retina* 2013; 33: 1099-108.
15. Ophir A, Trevino A, Fatum S. Extrafoveal vitreous traction associated with diffuse diabetic macular oedema. *Eye* 2010; 24: 347-53.
16. Chablani J, Khodani M, Hussein A, et al. Role of macular hole angle in macular hole closure. *Br J Ophthalmol* 2015; 99: 1634-8.
17. Shukla SY, Afshar AR, Kiernan DF, et al. Outcomes of chronic macular hole surgical repair. *Indian J Ophthalmol* 2014; 62: 795-8.
18. Rahimy E, McCannel CA. Impact of internal limiting membrane peeling on macular hole reopening: A systematic review and meta-analysis. *Retina* 2016; 36: 679-87.
19. Geng XY, Wu HQ, Jiang JH, et al. Area and volume ratios for prediction of visual outcome in idiopathic macular hole. *Int J Ophthalmol* 2017; 10 (8): 1255-60.
20. Chalam KV, Murthy RK, Gupta SK, et al. Foveal structure defined by spectral domain optical coherence tomography correlates with visual function after macular hole surgery. *Eur J Ophthalmol* 2010; 20: 572-7.
21. Chang LK, Koizumi H, Spaide RF. Disruption of the photoreceptor inner segment-outer segment junction in eyes with macular holes. *Retina* 2008; 28: 969-75.
22. Baba T, Yamamoto S, Arai M, et al. Correlation of visual recovery and presence of photoreceptor inner/outer segment junction in optical coherence images after successful macular hole repair. *Retina* 2008; 28: 453-8.
23. Inoue M, Watanabe Y, Arakawa AC. Spectral-domain optical coherence tomography images of inner/outer segment junctions and macular hole surgery outcomes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009; 247: 325-30.
24. Okamoto T, Shinoda H, Kurihara T, et al. Intraoperative and fluorescein angiographic findings of a secondary macular hole associated with age-related macular degeneration treated by pars plana vitrectomy. *BMC Ophthalmology* 2014; 14: 114-7.
25. Baek S, Lee WJ, Park KH, et al. Health screening program revealed risk factors associated with development and progression of papillomacular bundle defect. *EPMA Journal* 2021; 12: 41-55.
26. Ling L, Liu Y, Zhou B, et al. Inverted internal limiting membrane flap technique versus internal limiting membrane peeling for vitrectomy in highly myopic eyes with macular hole-induced retinal detachment: an updated meta-analysis. *Hindawi Journal of Ophthalmology* 2020; 1-9.
27. Yuan J, Zhang LL, Lu YJ, et al. Vitrectomy with internal limiting membrane peeling versus inverted internal limiting membrane flap technique for macular hole-induced retinal detachment. A systemic review of literature and meta-analysis. *BMC Ophthalmology* 2017; 17: 219.
28. Theodossiadis PG, Grigoropoulos VG, Theodossiadis GP. The significance of the external limiting membrane in the recovery of photoreceptor layer after successful macular hole closure: a study by spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmologica* 2011; 225: 176-84.
29. Kazmierczak K, Stafiej J, Stachura J, et al. Long-Term Anatomic and Functional Outcomes after Macular Hole Surgery. *Hindawi Journal of Ophthalmology* 2018; 1: 1-9.
30. Vaziri K, Schwartz SG, Kishor KS, et al. Rates of Reoperation and Retinal Detachment Following Macular Hole Surgery. *Ophthalmology* 2016; 123 (1): 26-31.

The relationship between neutrophil lymphocyte ratio and diabetes control in patients with type 2 diabetes mellitus

Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda nötrofil lenfosit oranı ile diyabet kontrolü arasındaki ilişki

Hatice Ozisik¹  Sevki Cetinkalp¹  Aslı Suner² 
Gokhan Ozgen¹  Fusun Saygili¹  Mehmet Erdogan¹ 

¹Ege University, Department of Endocrinology and Metabolism, İzmir, Türkiye

²Ege University, Department of Biostatistics and Medical Informatics, İzmir, Türkiye

ABSTRACT

Aim: The current study was purposed to examine the association between NLR and the control of glucose in patients with T2DM. We also aimed to reveal correlations between microalbuminuria, Mean Platelet Volume (MPV), Red Blood Cell Distribution (RDW), and glycosylated hemoglobin (HbA1c).

Materials and Methods: It was a retrospective study arranged in Ege University, in Endocrinology Department. We collected the fields of 198 patients having type 2 diabetes mellitus (T2DM), and they were categorized into two groups, patients with controlled T2DM (HbA1c≤7%) (n=82) and uncontrolled T2DM (HbA1c>7%) (n=116).

Results: There were no statistically significant differences between NLR, RDW and MPV in two groups (p=0.123, p=0.298, p=0.595 respectively). Duration of T2DM 5 years and below and after 5 years between two groups was statistically important (p=0.002). NLR was found higher in uncontrolled T2DM than controlled T2DM, but not statistically significant. Receiver operating characteristic curve of NLR, RDW, MPV, WBC were not found significant (p>0.05).

Conclusion: Our study revealed that duration of T2DM may predict microalbuminuria, and evaluated the relationship between RDW, MPV, NLR and HbA1c, microalbuminuria levels together in the patients with T2DM. According to NLR, RDW and MPV levels, we did not detect any statistically differences between uncontrolled T2DM than controlled T2DM.

Keywords: Neutrophil lymphocyte ratio, type 2 diabetes mellitus, white blood cell count, microalbuminuria.

Öz

Amaç: Diyabetik hastalarda Nötrofil lenfosit oranı (NLR) ve glukoz kontrolü arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. Ayrıca Ortalama Trombosit Hacmi (MPV), Kırmızı kan hücre dağılımı (RDW), mikroalbuminüri ve glikozile hemoglobin (HbA1c) arasındaki ilişkiyi saptamaya çalıştık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı'nda gerçekleştirilen retrospektif bir çalışmadır. Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) olan 198 hastanın tıbbi kayıtlarını aldık ve bu hastalar kontrollü T2DM li hastalar (HbA1c≤%7) (n=82) ve kontrolsüz T2DM li hastalar (HbA1c>%7) (n=116) olarak iki gruba ayrıldı.

Bulgular: NLR, RDW ve MPV'de iki grupta istatistiksel olarak fark yoktu (p=0,123, p=0,298, p=0,595). İki grup arasında 5 yıl ve altı ve 5 yıl üstü T2DM süresi istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,002). NLR, kontrolsüz T2DM'de kontrollü T2DM'den daha yüksek bulunsa da, istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. NLR, RDW, MPV ve WBC'nin ROC eğrisi analizi anlamlı değildi (p>0.05).

Corresponding author: Hatice Ozisik
Ege University, Department of Endocrinology and
Metabolism, İzmir, Türkiye
E-mail: drhaticege@hotmail.com
Application date: 08.06.2022

Accepted: 26.07.2022

Sonuç: Çalışmamız T2DM süresinin mikroalbüminüriyi öngörebileceğini ortaya çıkarmıştır ve T2DM'li hastalarda RDW, MPV, NLR ve Hba1c, mikroalbüminüri düzeyleri arasındaki ilişki de değerlendirilmiştir. NLR, RDW ve MPV düzeylerine göre kontrolsüz T2DM ile kontrollü T2DM arasında istatistiksel olarak herhangi bir farklılık tespit etmedik.

Anahtar Sözcükler: Nötrofil lenfosit oranı, tip 2 Diabetes Mellitus, Beyaz Kan Hücreleri, Mikroalbüminüri

INTRODUCTION

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a chronic disorder and it is a health problem in public at an important rate worldwide (1). T2DM is considered a serious disease and it may cause microvascular complications consisting of nephropathy, retinopathy, and neuropathy, besides macrovascular complications for instance, cerebrovascular disease, coronary artery disease and peripheral artery disease (2). In T2DM, hyperglycemia and insulin resistance are related with the stimulation of pro-inflammatory processes (3). Pro-inflammatory responses caused by various immune cells give rise to low-grade inflammation (4). Adiposity and obesity are usually contributory factors for T2DM risk, and inflammatory responses are related with the complications of T2DM and its progression (5).

Neutrophil lymphocyte ratio (NLR) is a significant indicator of systemic inflammation (6). Additionally, NLR is an indicative marker in various malignancies and in acute coronary syndrome (7-10). Moreover, NLR points out systemic inflammation in chronic kidney disease and diabetic nephropathy (11, 12). It could be calculated easily and it is relatively cost-effective (6). Moreover, NLR can increase in patients with T2DM and this increase may demonstrate the inflammatory burden of T2DM (13).

The current study was purposed to reveal the relationship between NLR and the control of glucose in patients with T2DM. We also aimed to reveal correlations between Mean Platelet Volume (MPV), glycosylated hemoglobin (HbA1c), Red blood cell distribution (RDW), and microalbuminuria. Patients with T2DM were grouped as patients with controlled T2DM (Hba1c \leq 7%) and uncontrolled T2DM (Hba1c $>$ 7%) (14).

MATERIALS and METHODS

This retrospective study was arranged in Ege University, in Endocrinology Department. We collected the data of 198 patients who applied to the outpatient polyclinic between January 2021 and June 2021, and they were classified into two groups; patients with controlled T2DM

(Hba1c \leq 7%) (n=82) and patients with uncontrolled T2DM (Hba1c $>$ 7%) (n=116). The inclusion criteria were comprising patients with T2DM $>$ 40 years old with T2DM. Patients having acute infection such as diabetic foot infection, leukocytosis, anemia or leukopenia, having abnormal erythrocyte sedimentation rate and/or C-reactive protein levels, uncontrolled and secondary hypertension, cirrhosis, heart failure, kidney failure, patients taking steroids, and patients having malignancy or a history of malignancy were excluded.

We collected demographics, laboratory and clinical data of patients. Total cholesterol, low density lipoprotein (LDL), High density lipoprotein (HDL), triglycerides (TG), creatinine, HbA1c, fasting plasma glucose, Hemoglobin (Hb), White Blood Cell Count (WBC), RDW, platelet, MPV, Hematocrit (Htc), and microalbuminuria levels were obtained retrospectively. RDW and MPV levels were released from blood count of patients. NLR was estimated by dividing the absolute count of neutrophil by the absolute count of lymphocyte. All blood samples were obtained in the morning.

Ethics Committee of Ege University approved the protocol (21-11T/7). Informed consents were taken from all patients.

Statistical Analysis

Descriptive statistics of numerical variables were represented with median and interquartile range; frequencies were used for categorical variables. Normality assumptions were estimated by using the Shapiro-Wilk test. Because the data were not normally distributed, the correlations between variables were examined with the Spearman's correlation coefficient. The Wilcoxon rank-sum test was used to conclude the difference between two independent groups of controlled and uncontrolled T2DM. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used for prediction of microalbuminuria (+/-) in NLR, WBC, RDW, MPV. Univariate logistic regression analysis was used to detect predictors for microalbuminuria (+/-). A p-value of less than 0.05 was evaluated statistically significant. IBM SPSS version 25.0 were performed in all statistical analyses (Chicago, IL, USA).

RESULTS

The demographic features of all patients were demonstrated in Table-1. Median age of the patients with uncontrolled T2DM was higher than the controlled T2DM. However, the difference was not significant (60 (14) vs. 56 (18), $p=0.127$). There were no differences in NLR, RDW and MPV between two groups ($p=0.123$, $p=0.298$, $p=0.595$; respectively). Duration of T2DM 5 years and below, and after 5 years between two groups was statistically significant ($p=0.002$).

Whereas the numbers of WBCs, PLT, Hb in the patients with uncontrolled T2DM were higher than those with controlled T2DM, but there was no statistically significant difference ($p=0.107$ vs. $p=0.113$, $p=0.573$). A weak positive correlation was displayed between HbA1c and WBC ($r=0.146$; $p=0.040$) (Figure-1)

NLR was found higher in uncontrolled DM than controlled DM, but not significant ($p=0.123$) (Figure-2). There was no statistically significant

difference in terms of NLR levels between patients with taking insulin and patients without taking insulin (1.89 (0.94) vs. 1.68 (1.03); $p=0.239$). A Spearman's correlation test revealed that NLR was significantly correlated with fasting plasma glucose, age, creatinine, Hb, and RDW ($r=0.197$, $p=0.005$; $r=0.177$, $p=0.013$; $r=0.202$, $p=0.004$; $r=-0.179$, $p=0.012$; $r=0.202$, $p=0.004$; respectively). We found a significant weak correlation between WBC and NLR ($r=0.264$, $p<0.001$).

Results of ROC analysis for NLR, RDW, MPV, WBC were found not significant ($p>0.05$), displayed in Figure-3 and Table-2. Moreover, among diabetic patients 33 (16.5%) had microalbuminuria of various levels and 167 (83.5%) did not. The NLR of patients having microalbuminuria with controlled T2DM was higher than uncontrolled T2DM, however the difference was not significant (1.81 (0.97) vs. 1.71 (0.96); $p=0.575$).

Table-1. Demographic characteristics and laboratory parameters of the study population

Parameters ^a	Controlled Diabetes Mellitus (Hba1c≤7)(n=82)	Uncontrolled Diabetes Mellitus (Hba1c>7)(n=116)	p
Age (years)	56 (18)	60 (14)	0.127
Sex (Male/Female) (n %)	38 (46.3)/44 (53.7)	57 (49.1)/59 (50.9)	0.698
Duration of DM (month)	51 (140)	120 (149)	0.005*
Medical Treatment (n %)			
-OAD	34 (41.5)	25 (21.6)	
-Insulin	37 (45.1)	86 (74.1)	<0.001*
-None	11 (13.4)	5 (4.3)	
FBG (mg/dL)	119.00 (34)	171.50 (86)	<0.001*
HbA1c (%)	6.30 (0.8)	8.10 (2.28)	<0.001*
TC (mg/dL)	185.50 (59.00)	180.50 (69.00)	0.285
TG (mg/dL)	139.50 (109.00)	143.00 (108.00)	0.649
LDL (mg/dL)	103.00 (53.00)	112.50 (58.00)	0.103
HDL (mg/dL)	46.00 (17.00)	44.00 (15.00)	0.377
HB (g/dL)	13.65 (2.5)	14.00 (3.1)	0.573
WBC (10 ³ /μL)	7.08 (2.06)	7.57 (2.18)	0.107
PLT (10 ³ /μL)	247.50 (82.00)	268.00 (78.00)	0.113
RDW (%)	13.10 (1.53)	13.20 (1.40)	0.298
MPV (fL)	10.50 (1.22)	10.30 (0.90)	0.595
Serum creatinine (mg/dL)	0.84 (0.25)	0.80 (0.25)	0.211
Microalbumin/creatinine ratio (mg/day crea)	9.05 (18.35)	10.45 (15.30)	0.904
NLR	1.68 (0.77)	1.83 (0.99)	0.123

DM: diabetes mellitus; NLR: neutrophil/lymphocyte ratio; FBG: fasting plasma glucose;

TC: total cholesterol; TG: triglyceride; HB: hemoglobin; WBC: white blood cell; PLT: platelet; HbA1c: glycated hemoglobin; OAD: oral antidiabetic drugs.

^aMedian (IQR)

Table-2. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis for prediction of microalbuminuria using NLR, WBC, RDW, MPV.

Parameter	AUC	Standard Error	P-value	95% Confidence Interval (Lower Bound)	95% Confidence Interval (Upper Bound)
NLR	0.510	0.055	0.852	0.403	0.618
RDW	0.562	0.055	0.261	0.454	0.670
MPV	0.583	0.061	0.133	0.463	0.703
WBC	0.525	0.061	0.650	0.405	0.645

NLR: neutrophil/lymphocyte ratio; WBC: White Blood Cell Count, MPV: Mean Platelet Volume, RDW: Red blood cell distribution

Table-3. Univariate logistic regression analysis results of the possible predictors for microalbuminuria.

Parameters	Univariate OR (95% CI)	p-Value
-Gender	1.520 (0.709-3.257)	0.282
-NLR	1.016 (0.658-1.569)	0.942
-RDW	1.072 (0.86-1.337)	0.535
-MPV	1.436 (0.937-2.203)	0.097
-Duration of DM	1.004 (1.001-1.007)	0.014 *
-Age	1.023 (0.983-1.064)	0.258
-FBG	0.997 (0.990-1.004)	0.439
-TC	0.998 (0.990-1.007)	0.695
-TG	1.000 (0.998-1.003)	0.791
-HDL	0.984 (0.958-1.011)	0.245
-LDL	1.000 (0.990-1.011)	0.937
-HbA1c	1.000 (0.835-1.198)	0.999
-creatinine	1.225 (0.162-9.245)	0.844
-WBC	1.079 (0.862-1.351)	0.506
-HB	0.779 (0.627-0.968)	0.024*
-PLT	1.002 (0.996-1.007)	0.601

DM: diabetes mellitus; NLR: neutrophil/lymphocyte ratio; FBG: fasting plasma glucose;

TC: total cholesterol; TG: triglyceride; HB: hemoglobin; WBC: white blood cell; PLT: platelet; HbA1c: glycated hemoglobin

OR: Hazard Ratio; CI: Confidence Interval

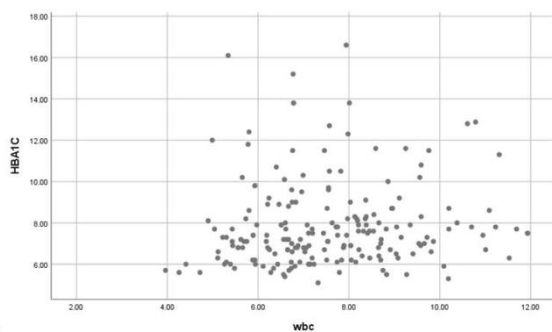


Figure-1. Scatter plot showing a positive weak correlation between HbA1c and WBC ($r=0.146, p=0.040$; Spearman's correlation coefficient)

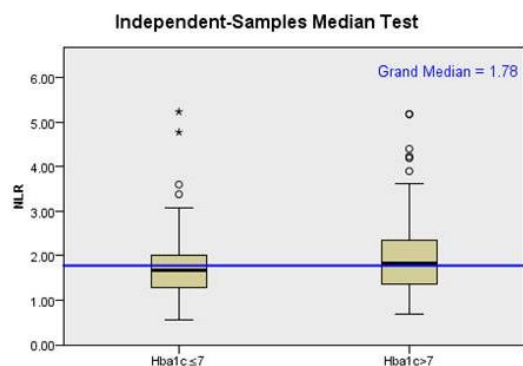


Figure-2. Box plot of NLR in the study groups. DM: Diabetes mellitus

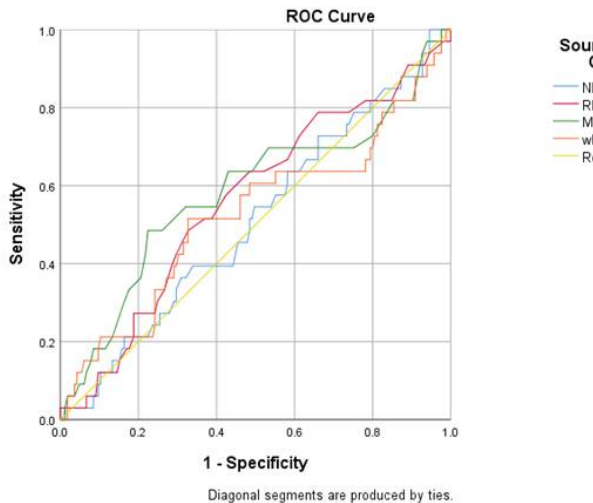


Figure-3. Receiver operating characteristic curve (ROC) analysis of NLR, RDW, MPV for microalbuminuria prediction.

DISCUSSION

Our study found that high levels of NLR had correlation with WBC. In addition, NLR was significantly correlated with fasting plasma glucose, creatinine, Hb, age, and RDW. Moreover, we demonstrated a significant correlation between WBC and HbA1c as well as NLR and WBC. Thus this study might suggest that WBC could be a new marker of control of diabetes mellitus.

Recently, many reports have revealed that chronic inflammation plays a significant role in the progress of T2DM (15). Chronic inflammation results in the pathogenesis and advancement of T2DM by means of immunologic inflammatory mechanisms (16, 17). Over secretion of some mediators and the injury of endothelium leads to complications of T2DM (18). The control of blood glucose is of great importance in preventing macrovascular and microvascular complications; and cut-off value of HbA1c is calculated as $\leq 7\%$ in T2DM (14).

Microalbuminuria is one of the microvascular complication of diabetes. T2DM with microalbuminuria usually proceed to diabetic nephropathy and proteinuria. It was found that both RDW and NLR had a positive predictive importance for microalbuminuria. Moreover, currently Jaaban et al (19) revealed that a positive correlation between albuminuria and NLR levels. Another study displayed that NLR could be a predictive indicator for early stage diabetic nephropathy (20). However, in our study,

NLR, RDW, MPV did not have predictive value for microalbuminuria in T2DM.

WBC count is a pivotal marker of inflammation, and macro and microvascular complications of T2DM for example diabetic nephropathy (21). It may be related with various cytokines for instance transforming growth factor beta, IL-6, and tumor necrosis factor α released by activated leukocytes (22, 23). Vascular damage, atherosclerosis, endothelial dysfunction may occur due to cytokines and may cause the development of diabetic complications (24, 25). In addition, the study with Pima Indians suggested that high WBC predicted development of T2DM regardless of body fat (26). It was demonstrated that higher WBC count was detected in patients with impaired glucose tolerance than those with impaired fasting glucose (27). Moreover, Duman et al (13) indicated that WBC was higher in patients with T2DM than healthy controls. Furthermore, Sefil et al (28) revealed that NLR and WBC count were higher in patients with HbA1c $>7\%$ than patients with HbA1c $\leq 7\%$. In this present study, WBC and NLR in the patients with uncontrolled T2DM were higher than controlled T2DM, but they were not significant. Also, a weak and a positive correlation was displayed between WBC and HbA1c.

NLR is a non-invasive, easy and cost-effective indicator of systemic inflammation; it can be collected readily from complete blood count analysis. Previous studies reported that there was an association between NLR and T2DM (6, 29). In addition, NLR is related with coronary microvascular dysfunction in T2DM and positively correlated with cardiovascular diseases (30, 31). Ozturk et al (18) found that in geriatric patients, NLR was an independent predictor for microvascular complications. HbA1c levels demonstrate blood glucose regulation, and many studies revealed significant correlation between NLR and HbA1c (13, 28, 32-34). In contrast, NLR was found higher in uncontrolled DM than controlled DM in our study, but results were not statistically significant.

RDW levels may be increased due to inflammation via shortening the survival of red blood cell, inhibiting response to erythropoietin or decreasing the production of erythropoietin as well as impairing iron metabolism (35). In addition, RDW may predict cardiovascular diseases (36). Moreover, Atalay et al. revealed

that the effect of oxidative stress and inflammation on erythrocyte homeostasis provided the relationship between RDW and T2DM (37). Furthermore, Lippi et al. suggested that increased RDW level was related with HbA1c in elder patients (38). In contrast, in our study RDW level was found higher in uncontrolled DM than controlled DM, but not statistically significant.

MPV may indicate increased platelet activation (39). It was demonstrated that patients with T2DM have higher MPV levels than patients without diabetes (40). Papanas et al. reported that MPV was importantly higher in patients with T2DM than in patients without T2DM (41). Moreover, they displayed a significant relationship between higher MPV and microalbuminuria. In contrast, MPV was not related with HbA1c and the duration of diabetes. Similarly, in patients with T2DM, Unubol et al. revealed a crucial relationship between MPV and microalbuminuria (42). Nevertheless, we and Assulyn et al. did not report any association between microalbuminuria and MPV (34).

Our study had some limitations. First, smoking status and body mass index of the patients which might affect NLR did not exist in the dataset because the study design was retrospective.

Second, as results were obtained from single measurements, laboratory measurement error possibility could not be excluded. Third, given the fact that this study was carried out in a single center, yielding a relatively limited span, the results obtained may hardly be generalized. Lastly, hyperglycemia may be affected by treatment. In our study, 62.6 % patients were taking insulin, 29.2 % were taking only oral antidiabetic drugs. Thus, the evaluation of NLR and WBC between the two groups might be influenced by the use of insulin or antidiabetic drugs.

In conclusion, elevations of WBC levels may be related with diabetes control. Duration of T2DM may predict microalbuminuria. Our study revealed that duration of T2DM may predict microalbuminuria, and evaluated the relationship between RDW, MPV, NLR and HbA1c, microalbuminuria levels together in the patients with T2DM. According to NLR, RDW and MPV levels, we did not detect any statistically differences between uncontrolled T2DM than controlled T2DM.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments: We want to thank to Ahmet Topacoglu for his grammar support.

References


1. Tabish SA. Is Diabetes Becoming the Biggest Epidemic of the Twenty-first Century? *Int J Health Sci (Qassim)* 2007; 1: V-VIII.
2. Association AD. Standards of medical care in diabetes--2010. *Diabetes Care* 2010; 33 Suppl 1: S11-61.
3. Wang X, Bao W, Liu J, et al. Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2013; 36: 166-75.
4. Kamata K, Mizukami H, Inaba W, et al. Islet amyloid with macrophage migration correlates with augmented β -cell deficits in type 2 diabetic patients. *Amyloid* 2014; 21: 191-201.
5. Sattler AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest* 2017; 127: 1-4.
6. Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med* 2012; 5: 2.
7. Gomez D, Farid S, Malik HZ, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor after curative resection for hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2008; 32: 1757-62.
8. Kishi Y, Kopetz S, Chun YS, Palavecino M, Abdalla EK, Vauthey JN. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts survival in patients with colorectal liver metastases treated with systemic chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 614-22.
9. Cho H, Hur HW, Kim SW, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunol Immunother* 2009; 58: 15-23.
10. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008; 102: 653-7.


11. Wu CC, Sytwu HK, Lin YF. Cytokines in diabetic nephropathy. *Adv Clin Chem* 2012; 56: 55-74.
12. Okyay GU, Inal S, Oneç K, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio in evaluation of inflammation in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail* 2013; 35: 29-36.
13. Duman TT, Aktas G, Atak BM, Kocak MZ, Erkus E, Savli H. Neutrophil to lymphocyte ratio as an indicative of diabetic control level in type 2 diabetes mellitus. *Afr Health Sci* 2019; 19: 1602-6.
14. Wei N, Zheng H, Nathan DM. Empirically establishing blood glucose targets to achieve HbA1c goals. *Diabetes Care* 2014; 37: 1048-51.
15. Pitsavos C, Tampourlou M, Panagiotakos DB, et al. Association Between Low-Grade Systemic Inflammation and Type 2 Diabetes Mellitus Among Men and Women from the ATTICA Study. *Rev Diabet Stud* 2007; 4: 98-104.
16. Fröhlich M, Imhof A, Berg G, et al. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabetes Care* 2000; 23: 1835-9.
17. Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkänen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102: 42-7.
18. Öztürk ZA, Kuyumcu ME, Yesil Y, et al. Is there a link between neutrophil-lymphocyte ratio and microvascular complications in geriatric diabetic patients? *J Endocrinol Invest* 2013; 36: 593-9.
19. Jaaban M, Zetoune AB, Heselow S, Hessenow R. Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as novel risk markers for diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Heliyon* 2021; 7: e07564.
20. Huang W, Huang J, Liu Q, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio is a reliable predictive marker for early-stage diabetic nephropathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 82: 229-33.
21. Tong PC, Lee KF, So WY, et al. White blood cell count is associated with macro- and microvascular complications in chinese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 216-22.
22. Klein NJ, Shennan GI, Heyderman RS, Levin M. Alteration in glycosaminoglycan metabolism and surface charge on human umbilical vein endothelial cells induced by cytokines, endotoxin and neutrophils. *J Cell Sci* 1992; 102 (Pt 4): 821-32.
23. Baud L, Ardaillou R. Tumor necrosis factor alpha in glomerular injury. *Kidney Int Suppl* 1994; 45: S32-6.
24. Shanmugam N, Reddy MA, Guha M, Natarajan R. High glucose-induced expression of proinflammatory cytokine and chemokine genes in monocytic cells. *Diabetes* 2003; 52: 1256-64.
25. Vallance P, Collier J, Bhagat K. Infection, inflammation, and infarction: does acute endothelial dysfunction provide a link? *Lancet* 1997; 349: 1391-2.
26. Vozarova B, Weyer C, Lindsay RS, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA. High white blood cell count is associated with a worsening of insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 455-61.
27. Ohshita K, Yamane K, Hanafusa M, et al. Elevated white blood cell count in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2004; 27: 491-6.
28. Sefil F, Ulutas KT, Dokuyucu R, et al. Investigation of neutrophil lymphocyte ratio and blood glucose regulation in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Int Med Res* 2014; 42: 581-8.
29. Wang SY, Shen TT, Xi BL, Shen Z, Zhang X. Vitamin D affects the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 2021; 12: 254-65.
30. Chen Y, Chai Q, Wang Q, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with coronary microvascular dysfunction in type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2021; 178: 108983.
31. Sari I, Sunbul M, Mammadov C, et al. Relation of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio with coronary artery disease severity in patients undergoing coronary angiography. *Kardiol Pol* 2015; 73: 1310-6.
32. Fawwad A, Butt AM, Siddiqui IA, Khalid M, Sabir R, Basit A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and microvascular complications in subjects with type 2 diabetes: Pakistan's perspective. *Turk J Med Sci* 2018; 48: 157-61.
33. Bilgin S, Aktas G, Zahid Kocak M, et al. Association between novel inflammatory markers derived from hemogram indices and metabolic parameters in type 2 diabetic men. *Aging Male* 2020; 23: 923-7.


34. Assulyn T, Khamisy-Farah R, Nseir W, Bashkin A, Farah R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and red blood cell distribution width as predictors of microalbuminuria in type 2 diabetes. *J Clin Lab Anal* 2020; 34: e23259.
35. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1011-23.
36. Yoon HE, Kim SJ, Hwang HS, Chung S, Yang CW, Shin SJ. Progressive rise in red blood cell distribution width predicts mortality and cardiovascular events in end-stage renal disease patients. *PLoS One* 2015; 10: e0126272.
37. Atalay H, Boyuk B, Ates M, Guzel S, Celebi A, Ekizoglu I. Red cell distribution width and acute complications of diabetes. *Acta Endocrinol (Buchar)* 2018; 14: 514-9.
38. Lippi G, Targher G, Salvagno GL, Guidi GC. Increased red blood cell distribution width (RDW) is associated with higher glycosylated hemoglobin (HbA1c) in the elderly. *Clin Lab* 2014; 60: 2095-8.
39. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996; 7: 157-61.
40. Saigo K, Yasunaga M, Ryo R, Yamaguchi N. [Mean platelet volume in diabetics]. *Rinsho Byori* 1992; 40: 215-7.
41. Papanas N, Symeonidis G, Maltezos E, et al. Mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Platelets* 2004; 15: 475-8.
42. Ünübol M, Ayhan M, Güney E. The relationship between mean platelet volume with microalbuminuria and glycemic control in patients with type II diabetes mellitus. *Platelets* 2012; 23: 475-80.

Benign prostat hiperplazisi nedeniyle transüretal prostat rezeksiyonu uygulanan hastalarda tedavi etkinliği ile ilişkili parametrelerin araştırılması


Investigation of parameters related to treatment efficiency in patients undergoing transurethral prostate resection for benign prostatic hyperplasia

Kasım Emre Ergün 

Serdar Kalemci 

Tuncer Bahçeci 

Fuat Kızılay 

Mehmet Ceyhun Özyurt 

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Benign prostat büyümesi nedeniyle transüretal prostat rezeksiyonu yapılan hastalarda postoperatif yarar oranlarını ve postoperatif yararlarla ilişkili olabilecek çeşitli parametreleri değerlendirerek, transüretal prostat rezeksiyonunun tedavi etkinliğini değerlendirmeyi ve bunu öngörebilecek parametrelere ulaşıp ulaşılamayacağını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 2015-2016 Temmuz tarihleri arasında kliniğimizde transüretal prostat rezeksiyonu yapılan 100 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Preoperatif tahmini prostat ağırlığı (TPA), uluslararası prostat semptom skoru (IPSS), maksimum akım hızı (Qmax) ve işeme sonrası rezidü idrar hacmi (PVR) değerleri ve rezeke edilen prostat dokusu ağırlıkları (RDA) kaydedildi. Postoperatif altı hafta ile altı ay arası dönemde hastaların verileri tekrar kaydedilip istatistiksel analizler yapıldı.

Bulgular: Uluslararası prostat semptom skorundaki azalmanın 11,40 (%53,4), Qmax'taki artışın 11,10 ml/sn (%110) ve PVR'deki azalmanın 59,60 ml (%59) olduğu tespit edildi. IPSS'deki düşüş, preoperatif IPSS ≥ 20 olanlarda, preoperatif Qmax ≤ 10 ml/sn olanlarda ve PVR >100 ml olanlarda istatistiksel anlamlı olarak daha fazla saptandı (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,038$, $p=0,012$). Preoperatif PVR > 100 ml olan hastalarda Qmax'daki artış ve PVR'deki azalma istatistiksel anlamlı olarak daha fazla bulundu (sırasıyla $p=0,012$, $p<0,001$). TPA > 50 gr olan hastalarda ve RDA / TPA $\leq 0,3$ olan hastalarda PVR azalması istatistiksel anlamlı olarak daha fazla bulundu (sırasıyla $p=0,027$ ve $p=0,008$)

Sonuç: Transüretal prostat rezeksiyonu tedavi etkinliği ile ilişkili olabilecek daha net verilere ulaşılmasının hasta takibi ve tedavi seçimi konusunda klinisyenleri yönlendirebileceğini ve bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: Transüretal prostat rezeksiyonu, benign prostat hiperplazisi, alt üriner sistem semptomları.

ABSTRACT

Aim: Evaluation of the postoperative benefit rates and various parameters that may be associated with the postoperative benefit in patients who underwent transurethral resection of the prostate due to benign prostate enlargement and the treatment efficacy of transurethral resection of the prostate and to investigate whether the parameters that can predict this can be achieved.

Materials and Methods: 100 patients who underwent transurethral resection of the prostate in our clinic between 2015-2016 Julys were evaluated retrospectively. Preoperative estimated prostate weight, international prostate symptom score, maximum flow rate, post void residual urine volume, and resected prostate tissue weights were recorded. In the postoperative six weeks to six months, the data of the patients were re-recorded and statistical analyzes were performed.

Sorumlu yazar: Kasım Emre Ergün
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İzmir,
Türkiye

E-posta: kasimemreergun@gmail.com

Başvuru tarihi: 01.06.2022 Kabul tarihi: 20.06.2022

Results: It was determined that the decrease in IPSS was 11.40 (53.4%), the increase in Qmax was 11.10 ml/s (110%) and the decrease in PVR was 59.60 ml (59%). The decrease in IPSS was found to be statistically significantly higher in those with preoperative IPSS \geq 20, preoperative Qmax \leq 10 ml/sec, and PVR $>$ 100 ml ($p < 0.001$, $p = 0.038$, $p = 0.012$, respectively). The increase in Qmax and decrease in PVR were found to be statistically significantly higher in patients with preoperative PVR $>$ 100 ml ($p = 0.012$, $p < 0.001$, respectively). PVR reduction was statistically significantly higher in patients with TPA $>$ 50 g and RDA / TPA \leq 0.3 ($p = 0.027$ and $p = 0.008$, respectively).

Conclusion: We think that obtaining clearer data that may be related to the efficacy of transurethral resection of the prostate can guide clinicians in patient follow-up and treatment selection, and more studies are needed on this subject.

Keywords: Transurethral Prostate Resection, benign prostate hyperplasia, lower urinary tract symptoms

GİRİŞ

Benign prostat büyümesine bağlı mesane çıkım obstrüksiyonunun tedavisi ile alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) giderilmesi, hastalık progresyonunun önlenmesi ve uzun dönemde gelişebilecek komplikasyonların önüne geçilmesi amaçlanmaktadır. Cerrahi tedavi, komplikasyon gelişen ya da medikal tedaviye yanıtız hastalarda önerilmektedir.

Uzun dönem sonuçları içeren randomize kontrollü çalışmalar sonucunda benign prostat hiperplazisi (BPH) cerrahi tedavisinde transüretral prostat rezeksiyonu (TUR-P) altın standart cerrahi tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir (1). On yılı aşkın takip sürelerinde halen hastaların %90'ından fazlasında işeme parametrelerinde düzelme elde edilmesi ve kabul edilebilir yan etkiler görülmesi, gelişen yeni minimal invaziv yöntemlere rağmen, TUR-P'nin bu altın standart cerrahi tedavi olma özelliğini korumasını sağlamaktadır (2,3).

AÜSS patofizyolojisindeki karmaşık yapı, TUR-P başarısını öngörmeye ve tedavi etkinliğini değerlendirmede güçlükler yaratmaktadır. TUR-P tedavi başarısını değerlendirebilecek parametreler olarak, görece daha objektif olan ve sayısal verilerle karşılaştırma imkanı veren, semptom skor sorgulamaları, işeme sonrası rezidü idrar hacmi (PVR) ve üroflovetri öne çıkmaktadır. Semptom skorlarından en sık kullanılan Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS) iken, üroflovetri değerlendirmesinde ön plana çıkan parametre maksimum akış hızıdır (Qmax). Öte yandan, bu değerlendirmelerde tedavi etkinliği ya da başarısı olarak kabul edilen herhangi bir eşik değer bulunmamaktadır. Diğer taraftan, TUR-P başarısını öngörebilecek

kanıtlanmış peroperatif parametreler de bulunmamaktadır.

Biz de bu çalışmada, TUR-P yapılan hastalarda postoperatif yarar oranlarını ve postoperatif yararları ilişkili olabilecek çeşitli parametreleri değerlendirerek, TUR-P tedavi etkinliğini değerlendirmeyi ve bunu öngörebilecek parametrelere ulaşıp ulaşılamayacağını araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza Temmuz 2015 ile Temmuz 2016 tarihleri arasında kliniğimizde polikliniğe başvuran ve benign prostat büyümesine bağlı AÜSS nedeniyle TUR-P yapılan ve histopatolojik olarak BPH olduğu doğrulanan 100 hasta dahil edildi ve hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalardan (ya da yasal vasisinden) tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alındı. 50-85 yaş arası, IPSS sonucuna göre orta ve ileri derecede semptomatik olan hastalar herhangi bir Qmax ya da PVR kriterine bakılmaksızın çalışmaya dahil edildi. Geçirilmiş üretra, prostat ya da mesane cerrahisi öyküsü, üretra darlığı saptanması, IPSS $<$ 8 olması, nörojenik alt üriner sistem disfonksiyonu varlığı, mesane veya prostat kanseri öyküsü ve sonografik ölçümde tahmini prostat ağırlığı (TPA) $>$ 100 gr olması dışlama kriterleri olarak belirlendi.

Cerrahi öncesinde hastalar detaylı tıbbi öykü, parmakla rektal muayene, prostat spesifik antijen (PSA) ölçümü, tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, kanama-pıhtılaşma testleri, idrar kültürü, üroflovetri, PVR ölçümü ve IPSS formu ile değerlendirildi. IPSS formu hastalar tarafından dolduruldu. TPA, transabdominal ultrasonografi ile radyoloji uzmanları tarafından, uzunluk x genişlik x yükseklik x 0,52 x prostatın özgül

ağırlığı (1,010) olarak hesaplandı. PVR ölçümü ise, kliniğimizde hasta başında üroloji uzmanı tarafından uroflovetri yapıldıktan hemen sonra transabdominal ultrasonografi (usg) ile uzunluk x genişlik x yükseklik x 0,52 formülü ile hesaplandı. Operasyonlar spinal anestezi kontrendikasyonu ya da başarısızlığı durumları dışında spinal anestezi altında uygulandı. Tüm hastalara monopolar TUR-P uygulandı. 24 French (F) kılıf ile Storz rezektoskop (Karl Storz GmbH, Tuttlingen, Almanya) ve Valleylab (Foece FX, Boulder, CO) elektrocerrahi sistemi, kesme için 120-140 W ve koagülasyon için 80-100 W ayarlarında kullanıldı. Rezeke edilen prostat dokusu ağırlıkları (RDA) operasyondan hemen sonra Patoloji Anabilim Dalı'nda tartılarak kaydedildi. Postoperatif dönemde hastalar en erken altı hafta, en geç de altı ay sonra olmak üzere kontrole çağrılarak üroflovetri ve IPSS formu ile tekrar değerlendirildi.

Yaş grubuna göre değerlendirme yapılırken hastalar ≤ 65 yaş ve > 65 yaş olarak gruplandırıldı. Hastalar TPA'ya göre, TPA ≤ 50 gr ve > 50 gr olarak, RDA'ya göre, RDA ≤ 15 gr ve > 15 gr olarak iki gruba ayrıldı. Ayrıca RDA / TPA $\leq 0,3$ ve $> 0,3$ olmak üzere iki gruba ayrılıp sonuçlar karşılaştırıldı. Hastaların preoperatif IPSS, Qmax ve PVR değerleri için eşik değerler belirlenerek bunlara göre postoperatif IPSS, Qmax ve PVR değişimleri incelendi. Bunun için eşik değerler, IPSS için 20, Qmax için 10 ml/sn ve PVR için 100 ml olarak kabul edildi (4).

Araştırmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) sürüm 11,5 paket programı ile değerlendirildi. Bireylere ait tanımlayıcı özellikleri incelemek amacıyla yüzdelik dağılım ve ortalama kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu değerlendirildi ve bağımlı iki grup arasındaki sayısal değerlendirmeler parametrik koşullar sağlanmadığından Wilcoxon testi ile yapıldı. Bağımsız iki grup arasındaki karşılaştırmalar ise parametrik koşullar sağlandığında T testi ile parametrik koşullar sağlanmadığında ise Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Korelasyon analizlerinde parametrik koşullar sağlanmadığından Spearman korelasyon testi kullanıldı.

BULGULAR

Hastaların preoperatif yaş, kreatinin, PSA, prostat ağırlığı, IPSS, Qmax ve PVR değerleri Tablo-1'de gösterilmiştir.

Hastaların preoperatif ortalama IPSS değeri $21,30 \pm 6,10$, postoperatif ortalama IPSS değeri $9,95 \pm 5,10$ bulundu. Ortalama IPSS değişiminin $11,40$ olduğu ve bunun da %53,4'lük bir azalmaya karşılık geldiği görüldü ($p < 0,001$). Preoperatif ortalama Qmax değeri $10,10$ ($2,5-20,2$) ml/sn, postoperatif ortalama Qmax değeri $21,30$ ($6,2-52,1$) ml/sn olduğu saptandı. Ortalama Qmax artışı $11,10$ ml/sn bulundu ve bunun da %110 artış anlamına geldiği saptandı ($p < 0,001$). Preoperatif PVR değeri $101,20$ ($20-500$) ml, postoperatif $41,60$ ($20-120$) ml olarak bulundu ve ortalama PVR değişiminin $59,60$ ml olduğu, bunun da %59'lük azalmaya karşılık geldiği tespit edildi ($p < 0,001$). Hastaların IPSS, Qmax ve PVR değerlerinin preoperatif ve postoperatif analizi Tablo-2'de verilmiştir.

Çalışmamızdaki hastaların ortalama yaşı $66,70 \pm 8,10$ olarak bulundu. Yaşa göre postoperatif IPSS, Qmax ve PVR değişimleri incelendiğinde, ≤ 65 yaş ve > 65 yaş hastalarda ortalama IPSS değişimi, Qmax değişimi ve PVR değişimlerinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,208$, $p=0,809$, $p=0,849$). Yaş ile IPSS, Qmax ve PVR değişim değerlerinin korelasyon analizi yapıldığında, yaş ile bu üç parametredeki değişim arasında korelasyon olmadığı görüldü.

Hastaların TPA $54,10 \pm 19,10$ ml olarak tespit edildi. TPA'ya göre postoperatif IPSS, Qmax ve PVR değişimleri incelendiğinde, TPA ≤ 50 gr ve > 50 gr olan hastalarda postoperatif ortalama IPSS değişimi ve ortalama Qmax değişimi arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmazken (sırasıyla $p=0,557$ ve $p=0,664$) ortalama PVR değişiminde istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0,027$).

TUR-P sırasında rezeke edilen prostat dokusu ağırlığı (RDA) ortalama $16,40 \pm 3,50$ ($10-30$) gr olarak bulundu. Rezeke edilen prostat dokusuna göre postoperatif IPSS, Qmax ve PVR değişimleri incelendiğinde, rezeke edilen prostat dokusu ağırlığı ≤ 15 gr ve > 15 gr olan hastalarda postoperatif ortalama IPSS değişimi, Qmax değişimi ve PVR değişimlerinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,261$, $p=0,302$, $p=0,990$). Rezeke edilen doku ağırlığı ile IPSS, Qmax ve PVR değişim değerlerinin korelasyon analizi yapıldığında, rezeke edilen doku ağırlığı ile bu üç parametredeki değişim arasında korelasyon olmadığı görüldü.

RDA ile preoperatif ölçülen TPA oranı ortalama $0,30 \pm 0,09$ ($0,16-0,53$) olarak saptandı. RDA/TPA $\leq 0,3$ ve $> 0,3$ olan hastalarda postoperatif ortalama IPSS değişimi ve ortalama Qmax değişimi arasında istatistiksel anlamlı fark

saptanmazken (sırasıyla $p=0,142$ ve $p=0,152$) ortalama PVR değişiminde istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0,008$).

Hastalar preoperatif IPSS değerlerine göre, IPSS < 20 olanlar ve IPSS \geq 20 olanlar olarak iki gruba ayrılıp postoperatif IPSS, Qmax ve PVR değişimleri incelenmiştir. Ortalama IPSS değişim değeri, preoperatif IPSS \geq 20 olan hastalarda, preoperatif IPSS < 20 olan hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Preoperatif IPSS \geq 20 olan hastalar ile preoperatif IPSS < 20 olan hastalar arasında, ortalama Qmax değişimi ve ortalama PVR değişimi arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,061$ ve $p=0,141$).

Hastalar preoperatif Qmax değerlerine göre, Qmax \leq 10 ml/sn olanlar ve Qmax >10 ml/sn olanlar olarak iki gruba ayrılıp postoperatif IPSS, Qmax ve PVR değişimleri incelenmiştir. Ortalama IPSS değişim değeri, preoperatif Qmax \leq 10 ml/sn olan hastalarda preoperatif Qmax >10 ml/sn olan hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,038$). Preoperatif Qmax

\leq 10 ml/sn olan hastalar ile preoperatif Qmax >10 ml/sn olan hastalar arasında, ortalama Qmax değişimi ve ortalama PVR değişimi arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,117$ ve $p=0,110$)

Hastalar preoperatif PVR değerlerine göre, PVR \leq 100 ml olanlar ve PVR >100 ml olanlar olarak iki gruba ayrılıp postoperatif IPSS, Qmax ve PVR değişimleri incelenmiştir. Ortalama IPSS değişim değeri, ortalama Qmax değişim değeri ve ortalama PVR değişim değeri preoperatif PVR >100 ml olan hastalarda preoperatif PVR \leq 100 ml olan hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0,012$, $p=0,012$, $p<0,001$)

Yukarıda bulguları sunulan, yaş (65 yaş altı ve üstü), TPA (\leq 50gr altı ve üstü), RDA (15gr altı ve üstü), RDA/TPA oranı (0,3 altı ve üstü), preoperatif IPSS değerleri, (20 altı ve üstü), preoperatif Qmax değerleri (10 ml/sn altı ve üstü) ve preoperatif PVR değerleri (100ml altı ve üstü) ile IPSS, Qmax ve PVR değişim değerlerinin karşılaştırmalarının sonuçları Tablo-3'te özetlenmiştir.

Tablo-1. Hastaların preoperatif özellikleri.

Özellikler	Ortalama \pm SD (aralık)
Hasta sayısı	100
Yaş (yıl)	66,70 \pm 8,10 (50-84)
Kreatinin (mg/dl)	0,90 \pm 0,16 (0,7-1,6)
PSA (ng/ml)	3,08 \pm 2,50 (0,6-10,0)
Prostat hacmi (ml)	54,10 \pm 19,10 (25-100)
IPSS	21,30 \pm 6,10 (8-34)
Qmax (ml/sn)	10,10 \pm 3,90 (2,5-20,2)
PVR (ml)	101,20 \pm 86,00 (20-500)

PSA: prostat spesifik antijen, IPSS: uluslararası prostat semptom skoru, Qmax: maksimum akış hızı, PVR: işeme sonrası rezidü hacim, SD: Standart sapma.

Tablo-2. Preoperatif parametreler ve TUR-P sonrası değişimleri.

	Preoperatif (n=100) Ort. \pm SD (aralık)	Postoperatif (n=100) Ort. \pm SD (aralık)	Fark Δ (%)	p değeri
IPSS	21,30 \pm 6,10 (8-34)	9,90 \pm 5,10 (1-22)	11,40 (53,40)	<0,001
Qmax (ml/sn)	10,10 \pm 3,90 (2,50-20,20)	21,30 \pm 8,30 (6,20-52,10)	11,10 (110)	<0,001
PVR (ml)	101,20 \pm 86,00 (20-500)	41,60 \pm 26,60 (20-120)	59,60 (59)	<0,001

Tablo-3. Peroperatif parametrelerin IPSS, Qmax ve PVR değişimleri ile ilişkisi

	IPSS değişimi	Qmax değişimi (ml/sn)	PVR değişimi (ml)
Yaş (Yıl, Ort. \pm SD)			
≤ 65 Yaş (n=41)	11,10 \pm 8,50	11,60 \pm 8,30	68,60 \pm 87,10
> 65 Yaş (n=59)	11,60 \pm 6,20	10,80 \pm 6,60	53,30 \pm 66,70
p değeri	0,208	0,809	0,849
Tahmini prostat ağırlığı (Ort. \pm SD)			
≤ 50 ml PH (n=56)	10,90 \pm 6,90	10,90 \pm 7,70	48,20 \pm 70,00
> 50 ml PH (n=44)	11,90 \pm 7,60	11,30 \pm 6,80	74,20 \pm 80,80
p değeri	0,557	0,664	0,027
Rezeke edilen doku ağırlığı (Ort. \pm SD)			
≤ 15 gr RDA (n=21)	12,70 \pm 6,50	12,90 \pm 8,60	64,70 \pm 75,50
> 15 gr RDA (n=79)	11,00 \pm 7,40	10,60 \pm 6,90	58,20 \pm 76,10
p değeri	0,261	0,302	0,990
RDA/TPA (Ort. \pm SD)			
≤ 0.3 (n=36)	12,90 \pm 7,90	12,30 \pm 7,20	79,10 \pm 81,70
> 0.3 (n=64)	10,50 \pm 6,70	10,40 \pm 7,40	48,60 \pm 70,40
p değeri	0,142	0,152	0,008
Preop. IPSS (Ort. \pm SD)			
< 20 (n=36)	6,50 \pm 3,70	9,90 \pm 7,60	40,20 \pm 46,00
≥ 20 (n=64)	14,10 \pm 7,30	11,70 \pm 7,10	70,50 \pm 86,50
p değeri	<0,001	0,061	0,141
Preop.Qmax (ml/sn) (Ort. \pm SD)			
≤ 10 (n=51)	12,80 \pm 7,40	11,60 \pm 5,10	79,50 \pm 89,60
> 10 (n=49)	9,90 \pm 6,80	10,60 \pm 9,10	38,90 \pm 50,90
p değeri	0,038	0,117	0,110
Preop.PVR (ml) (Ort. \pm SD)			
≤ 100 (n=72)	9,90 \pm 5,90	10,00 \pm 7,10	24,80 \pm 23,10
> 100 (n=28)	15,20 \pm 8,90	14,00 \pm 7,30	149,10 \pm 89,90
p değeri	0,012	0,012	<0,001

TPA: tahmini prostat ağırlığı, RDA: rezeke edilen doku ağırlığı.

TARTIşMA

BPH cerrahi tedavisinde TUR-P, uzun yıllardır altın standart tedavi olma özelliğini korumaktadır. Öte yandan, AÜSS'nin sadece BPH'ye bağlı olmadığı bilinmektedir ve BPH dışındaki diğer nedenlere bağlı AÜSS varlığı ya da BPH'ye diğer nedenlerin eşlik etmesine bağlı olarak TUR-P sonrasında her zaman arzu edilen başarılı sonuçlar alınamayabilmektedir. Bizim çalışmamızda BPH'ye bağlı AÜSS nedeni ile

TUR-P yapılan 100 hasta değerlendirilmiş ve geçmiş çalışmalarla benzer şekilde yaş, IPSS, Qmax, PVR, TPA, RDA gibi parametreler incelenerek TUR-P başarısını etkileyebilecek faktörler araştırılmaya çalışılmıştır.

Literatüre bakıldığında TUR-P sonuçları ile ilgili çok eski yıllara dayanan çalışmalar olduğu dikkati çekmektedir. McLoughlin ve ark. ürokinamik testleri ve eşik değer olarak 12 ml/sn'yi kullanarak 108 hastayı değerlendirmişler ve 12

ml/sn'den az değeri obstrüksiyonun kriteri olarak kabul ettiklerinde %3 hastaya gereksiz TUR-P yapıldığını bildirmişlerdir (5). Bosch ve ark. çalışmasında IPSS ve total prostat hacmi ($r=0,19$, $p<0,001$), Qmax ($r=-0,18$, $p<0,001$) ve PVR ($r=0,25$, $p<0,001$) arasında sayısal olarak zayıf, fakat istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar rapor etmişlerdir (6). Qmax için eşik değer olarak 10 ml/sn alındığında mesane çıkım obstrüksiyonu (MÇO) için spesifite %70, sensitivite %47 saptanmıştır. Eşik değer olarak Qmax 15 ml/sn alındığında ise MÇO için spesifite %38, sensitivite %82 saptanmıştır (7).

Çeşitli çalışmalar PVR'nin normal erkeklerde ortalama 0,53 ml olduğunu göstermiştir. Geçmiş yıllarda yayımlanan bir panel değerlendirmesinde PVR'nin klinik BPH'nin semptomları ya da diğer belirtileri ile korele olmadığı, yüksek PVR'nin izle gör stratejisinin yüksek oranda başarısız olacağını göstergesi olduğu ancak kötü sonucu tanımlayan bir eşik değer olmadığı belirtilmiştir (8). Amerikan Üroloji Derneği (AUA) sonuç çalışmasında Barry ve ark. yüksek PVR ile düşük akım hızı arasında anlamlı korelasyon olduğunu, fakat yüksek PVR ile IPSS arasında korelasyon olmadığını belirtmişlerdir (9).

TUR-P'nin tedavi etkinliği ile ilgili sonraki yıllarda yayınlar incelendiğinde benzer sonuçlar görülmektedir. 2005-2009 yılları arasında yayınlanan TUR-P ile diğer transüretal yöntemleri karşılaştıran (TUR-P yapılan toplam 954 hastanın değerlendirildiği ve en fazla 5 yıllık takip sürelerini içeren), yirmi randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde; TUR-P sonrası Qmax değerinde %162'lik yükselme, IPSS değerinde %70'lik düşüş, QoL skorunda %69'luk iyileşme ve PVR'de %77'lik azalma olduğu belirtilmiştir (10). Reich ve ark. yaptıkları çalışmada, TUR-P yapılan 10,654 hasta değerlendirilmiş ve Qmax $21,60 \pm 9,40$ ml/sn'ye yükselirken (başlangıç değeri $10,40 \pm 6,80$ ml/sn, $p<0,001$), PVR de $31,10 \pm 73,00$ ml'ye (başlangıç değeri $180,30 \pm 296,90$ ml, $p<0,001$) düşmüştür (11). Schatzl ve ark. çalışmasında TUR-P sonrası Qmax değerinde ortalama 11,50 ml/sn artış olduğu, IPSS değerinde ortalama 13,90 puan azalma olduğu görülmüştür (12). 1986-1998 arasında yayımlanan 29 randomize kontrollü çalışmanın incelendiği bir metaanalizde IPSS'de ortalama %70,60 düşüş olduğu saptanırken, bu çalışmaların %58'inde IPSS'deki düşüş oranı %70'ten fazla olarak bulunmuştur (13). 1996-2006 yılları arasında yayımlanan 25 randomize

kontrollü çalışmayı içeren bir derlemede, toplam 1144 hastada TUR-P sonrası birinci yılda IPSS değerinin ortalama 18,80'den 7,20'ye düştüğü (-%62) görülmüştür (14). Madersbacher'in 29 randomize kontrollü çalışmayı içeren metaanalizinde Qmax değerinde ortalama 9,70 ml/sn artış olduğu ve bunun ortalama %120'lik bir artışa karşılık geldiği belirtilmiştir (13). Yine benzer şekilde 25 randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği bir derlemede Qmax değerinin ortalama 8,30 ml/sn'den 20,70 ml/sn'ye (+12,40 ml/s; +%149) yükseldiği ifade edilmiştir (14). Taşçı ve ark. monopolar TUR-P yapılan 3589 hastayı retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmalarında postoperatif 3.ayda IPSS değerinin ortalama 26 ± 3 'ten ortalama $6,5 \pm 3,1$ 'e düştüğü, Qmax değerinin ortalama $7,10 \pm 2,40$ ml/sn'den ortalama $20,70 \pm 3,50$ ml/sn'ye çıktığı ve PVR değerinin de ortalama 142 ± 11 ml'den ortalama $23,90 \pm 6,50$ ml'ye düştüğü ifade edilmiştir. Uzun dönem takip sonrasında postoperatif 3. aydaki sonuçlar ile 84. aydaki sonuçların benzer olduğu belirtilmiştir (15). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Çeşitli çalışmalarda RDA ile semptomatik iyileşme arasında anlamlı korelasyon olmadığı gösterilmiş ve yazarlar tarafından komplet rezeksiyonun gerekli olmadığı savunulmuştur. Benign prostat büyümesine bağlı AÜSS tedavisinde uygulanan ve adenomun tamamen ortadan kaldırılmasını amaçlamayan diğer tedavi yöntemlerinin (transüretal iğne ablasyonu, interstisyel laser koagülasyonu ya da vaporizasyonu gibi) hastalar için kabul edilebilir başarı oranları ortaya koymaları, sınırlı rezeksiyonun yeterli olduğu hipotezini destekleyen görüşün popülerite kazanmasını sağlamıştır (16). Rezeke edilen prostat dokusu ağırlığı ve bunun toplam prostat hacmi ya da transizyonel zon hacmi ile ilişkisinin postoperatif sonuçları öngörmeye kullanılıp kullanılmayacağını araştıran çeşitli çalışmalar mevcuttur. Antunes ve ark. 88 hastalık çalışmasında, hastalar rezeke edilen doku oranına göre Grup 1 <%30, Grup 2 %30-50 ve Grup 3 >%50 olarak üç gruba ayrılmış ve operasyondan 3 ay sonra IPSS'ye göre değerlendirildiğinde üç grupta da IPSS skorunda anlamlı azalma saptanırken, üç grup arasında IPSS'deki azalma oranları arasında anlamlı fark görülmemiştir(17). Hakenberg ve ark. çalışmasında, 138 hasta TUR-P sonrası Qmax, PVR ve semptom skorları ile değerlendirilmiştir.

Preoperatif prostat hacmi ile rezeke edilen doku ağırlığı arasında korelasyon saptanmış, semptomatik iyileşme ile rezeke edilen doku yüzdesi arasında anlamlı korelasyon bulunmamış, büyük prostatlı ve RDA fazla olan hastalardaki semptomatik iyileşmenin daha iyi olduğu gösterilmiştir (18). Aagard ve ark. total TUR-P ve minimal TUR-P yapılan 167 hastanın uzun dönem sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmada semptom skorları ve tepe akım hızındaki iyileşmenin ve PVR'deki azalmanın iki grup arasında benzer olduğu görülmüştür (19). Green ve ark. TUR-P yapılan 432 hastayı içeren çalışmada rezeke edilen doku ağırlığı ortalama 25,60 gr olarak saptanmış ve hiçbir cerrahın glandın %50'sinden fazlasını rezeke etmediği görülmüştür (20). Chen ve ark. yaptıkları 40 hastalık çalışmada, rezidü prostat ağırlığı oranı (TUR-P sonrası ağırlığın preoperatif prostat ağırlığına bölünmesi ile bulunmuş) ile semptomatik iyileşme arasında anlamlı ilişki saptanmış ve adenomun komplet rezeksiyonun daha iyi klinik sonuçlarla ilişkili olduğu belirtilmiştir (21). Agrawal ve ark. yaptıkları prospektif ve randomize çalışmada prostat hacmi >50 ml olan 161 hastayı standart TUR-P yapılan ve hemirezeksiyon (bir lateral lobun komplet rezeksiyonu ve varsa median lobun rezeksiyonu) yapılan iki gruba ayırarak karşılaştırmışlar ve kısa dönem fonksiyonel sonuçların standart TUR-P ile benzer olduğunu saptamışlardır (22). Milonas ve ark. 89 hastalık çalışmada TUR-P sonrası Qmax'ta ortalama 10,15 ml/sn artış, IPSS'de 16,70 puan azalma ve PVR'de 95,30 ml azalma saptanmış ve rezeke edilen doku ile total prostat

hacmi ve transizyonel zon hacmi oranları ile ilişkilendirildiğinde TUR-P'nin etkili olabilmesi için total prostat hacminin %30'u ve transizyonel zon hacminin %60'ının rezeke edilmesi gerektiği belirtilmiştir (23). Park ve ark. yaptıkları çalışmada, TUR-P yapılan 263 hastayı rezeksiyon oranına (rezeke edilen volüm/transizyonel zon hacmi) göre, rezeksiyon oranı <%50 ve >%50 olarak iki gruba ayırmışlar ve sonuçta IPSS, Qmax ve PVR değişimleri açısından fark saptamamışlardır (24). Bizim çalışmamızda rezeke edilen doku ağırlığı / tahmini prostat ağırlığı oranı ile IPSS ve Qmax değişimleri arasında korelasyon olmadığı, PVR değişiklikleri ile negatif düşük düzeyde korelasyon olduğu görülmüştür.

SONUÇ

Alt üriner sistem semptomlarının karmaşık yapısı TUR-P'nin tedavi başarısını tanımlayacak objektif sayısal kriterler ve tedavi başarısını öngörmeyi sağlayabilecek parametreler ortaya konulmasını güçleştirmektedir. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar yeterli olmamakla birlikte, BPH tedavisinde çok uzun yıllardır uygulanan TUR-P'nin tedavi etkinliğinin daha net değerlendirilmesi ve tedavi başarısını öngörebilecek peroperatif parametreler konusunda daha fazla çalışma yapılmasının, gerek hasta seçimi ve gerekse de hastaların takibi konusunda daha başarılı olunmasını sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

Çıkar çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemektedirler.

Kaynaklar

1. AUA Practice Guidelines Committee. AUA Guideline on management of benign prostatic hyperplasia (2003). Chapter 1: Diagnosis and treatment recommendations. J Urol. 2003; 170: 530-47.
2. Rassweiler J, Teber D, Kuntz R ve ark. Complications of transurethral resection of the prostate (TURP)-incidence, management and prevention. Eur Urol. 2006; 50: 969-79.
3. Thomas AW, Cannon A, Bartlett E, et al. The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: minimum 10-year urodynamic followup of transurethral resection of prostate for bladder outlet obstruction. J Urol. 2005;174:1887-91.
4. Reynard JM, et al. The ICS-'BPH' Study: uroflowmetry, lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction. Br J Urol, 1998. 82(5): p. 619-23.
5. McLoughlin MG, Kinahan TJ. Transurethral resection of the prostate in the outpatient setting. J Urol. 1990 May;143(5):951-2.
6. Bosch JL, Hop WC, Kirkels WJ, Schröder FH. The International Prostate Symptom Score in a community-based sample of men between 55 and 74 years of age: prevalence and correlation of symptoms with age, prostate volume, flow rate and residual urine volume. Br J Urol. 1995 May;75(5):622-30.
7. Reynard JM, et al. The ICS-'BPH' Study: uroflowmetry, lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction. Br J Urol, 1998. 82(5): p. 619-23.

8. McConnell JD. Benign prostatic hyperplasia: treatment guidelines and patient classification. *Br J Urol.* 1995 Jul;76 Suppl 1:29-46.
9. Barry MJ, Cockett AT, Holtgrewe HL, McConnell JD, Sihelnik SA, Winfield HN. Relationship of symptoms of prostatism to commonly used physiological and anatomical measures of the severity of benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 1993 Aug;150(2 Pt 1):351-8.
10. Ahyai SA, Gilling P, Kaplan SA, Kuntz RM, Madersbacher S, Montorsi F, et al. Meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary symptoms resulting from benign prostatic enlargement. *Eur Urol.* 2010; 58: 384–97.
11. Reich O, Gratzke C, Bachmann A, et al. Morbidity, mortality and early outcome of transurethral resection of the prostate: a prospective multicenter evaluation of 10,654 patients. *J Urol* 2008;180:246–9.
12. Schatzl G, Madersbacher S, Djavan B, Lang T, Marberger M. Twoyear results of transurethral resection of the prostate versus four 'less invasive' treatment options. *Eur Urol* 2000;37:695–701.
13. Madersbacher S. et al. Is transurethral resection of the prostate still justified? *BJU Int.* 1999.83:227.
14. Marszalek M, Ponholzer A, Pusman M, Berger I, Madersbacher S. Transurethral Resection of the Prostate. *Eur Urol* 2009:504–12.
15. Tasci AI, Ilbey YO, Tugcu V, Cicekler O, Cevik C, Zoroglu F. Transurethral resection of the prostate with monopolar resectoscope: single-surgeon experience and long-term results of after 3589 procedures. *Urology.* 2011 Nov;78(5):1151-5.
16. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, Emberton M, Gravas S, Michel MC, et al. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur Urol.* 2013; 64: 118–40.
17. Antunes AA, Srougi M, Coelho RF, Leite KR, Freire CG. Transurethral resection of the prostate for the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia: how much should be resected? *Int Braz J Urol.* 2009; 35: 683–9.
18. Hakenberg OW, Helke C, Manseck A, Wirth MP. Is There a Relationship between the Amount of Tissue Removed at Transurethral Resection of the Prostate and Clinical Improvement in Benign Prostatic Hyperplasia. *Eur Urol.* 2001; 39: 412–7.
19. Aagaard J, Jonler M, Fuglsig S, Christensen LL, Jorgensen HS, Norgaard JP: Total transurethral resection versus minimal transurethral resection of the prostate--a 10-year follow-up study of urinary symptoms, uroflowmetry and residual volume. *Br J Urol.* 1994;74: 333-6.
20. Green JS, Bose P, Thomas DP, Thomas K, Clements R, Peeling WB, et al.: How complete is a transurethral resection of the prostate? *Br J Urol.* 1996; 77: 398-400.
21. Chen SS, Hong JG, Hsiao YJ, Chang LS: The correlation between clinical outcome and residual prostatic weight ratio after transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. *BJU Int.* 2000; 85:79-82.
22. Agrawal MS, Aron M, Goel R: Hemiresection of the prostate: short-term randomized comparison with standard transurethral resection. *J Endourol.* 2005;19: 868-72.
23. Milonas D, Verikaite J, Jievaltas M. The effect of the completeness of transurethral resection of the prostate on symptoms, quality of life, and voiding function improvement. *Cent European J Urol.* 2015; 68: 169-74.
24. Park HK, Paick SH, Lho YS, Jun KK, Kim HG. Effect of the ratio of resected tissue in comparison with the prostate transitional zone volume on voiding function improvement after transurethral resection of prostate. *Urology.* 2012; 79: 202–6.

The morphological analysis of anaplastic thyroid cancer cell line

Anaplastik tiroit kanseri hücre hattının morfolojik analizi

Hatice Ozisik¹  Berrin Ozdil^{2,3}  Merve Ozdemir²  Murat Sipahi⁴ 
Mehmet Erdogan¹  Sevki Cetinkalp¹  Gokhan Ozgen¹  Fusun Saygili¹ 
Gulgun Oktay⁵  Huseyin Aktug² 

¹ Ege University, Faculty of Medicine, Department of Endocrinology and Metabolism, Izmir, Turkiye

² Ege University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Izmir, Turkiye

³ Suleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Isparta, Turkiye

⁴ Dokuz Eylül University, Institute of Health Sciences, Department of Biochemistry, Izmir, Turkiye

⁵ Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, Izmir, Turkiye

ABSTRACT

Aim: Thyroid follicular cell derived cancers are classified into three groups such as papillary thyroid cancer (85%), follicular thyroid cancer (12%) and anaplastic (undifferentiated) thyroid cancer (ATC) (3%). ATCs have very rapid course, poor treatment outcomes and they are very aggressive. The aim of current study was to assess the analysis of the morphological differences of ATC cell line with the normal thyroid cell line (NTC).

Materials and Methods: NTH and ATC cells were examined with haematoxylin and eosin, the nucleus: cytoplasm (N:C) ratios were detected, and cell cycles were investigated. These cell lines were compared according to their N:C ratio and their abundance in cell cycle phases.

Results: The N:C ratio was higher in ATC than NTC. Both cell groups were mostly found in G0/G1 phase (68.4; 82.8) and have statistical difference in both G0/G1 and S phases.

Conclusion: The rapid course and the rarity of ATC are significant barriers for clinical trials. Cultured cell lines are very important to explore the behaviour in the biology of ATC cells (such as the cell cycle), to understand the course of the disease, and to find an effective target for treatment.

Keywords: Anaplastic thyroid cancer, cell cycle, apoptosis.

Öz

Amaç: Tiroid foliküler hücre kaynaklı kanserler papiller tiroid kanseri (%85), foliküler tiroid kanseri (%12) ve anaplastik tiroid kanseri (ATK) (%3) olmak üzere üç kategoriye ayrılır. ATK'lerin çok hızlı seyri, kötü tedavi sonuçları vardır ve çok agresiftirler. Bu çalışmanın amacı, ATK hücre hattının normal tiroid hücre hattı (NTH) ile olan morfolojik farklılıklarının analizini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: NTH ve ATK hücrelerinde hematoksilin-eosin boyama ile inceleme yapıldı, nükleus sitoplazma (N:S) oranlarına bakıldı ve hücre döngüleri incelendi. Bu hücre hatları N:S oranlarına ve hücre döngüsü fazlarındaki bulunma oranlarına göre karşılaştırıldı.

Bulgular: ATK hızlı seyri ve nadir görülmesi nedeniyle tedavisi zor bir kanser türüdür. Kültürlenmiş hücre hatlarında çalışmak, ATK hücrelerinin biyolojisindeki davranışları keşfetmek (hücre siklusu gibi), hastalığın seyrini anlamak ve tedavi için etkili bir hedef bulmak açısından önem taşımaktadır.

Sonuç: N:S oranı ATK'de NTH'den daha yüksekti. Her iki hücre grubu da çoğunlukla G0/G1 fazında (68.4; 82.8) bulundu ve hem G0/G1 hem de S fazlarında istatistiksel farklılıklara sahipti.

Anahtar Sözcükler: Anaplastik tiroid kanseri, hücre döngüsü, apoptoz.

Corresponding author: Hatice Ozisik
Ege University, Faculty of Medicine, Department of
Endocrinology and Metabolism, Izmir, Turkiye
E-mail: drhaticege@hotmail.com
Application date: 29.06.2022 Accepted: 28.07.2022

INTRODUCTION

Thyroid cancers arising from thyroid follicular cells are the most common endocrine cancers (1). Thyroid cancers consist of various histotypes with distinctive molecular profiles (2). The kinds of thyroid cancer derived from follicular cells make up approximately 95% of cases. Thyroid cancers come out mostly in women than in men (3). Thyroid follicular cell originated cancers are classified into three categories such as papillary thyroid cancer (85%), follicular thyroid cancer (12%) and anaplastic (undifferentiated) thyroid cancer (ATC) (3%) (4). On the other hand, parafollicular cell- derived forms of thyroid cancer cause medullary thyroid carcinoma (5). Surgery is the best choice of treatment for patients with differentiated thyroid cancer. Well-differentiated thyroid cancers display expanding growth, follicular architecture, various cytologic atypia and invasiveness. Low-risk cancers have good prognosis after surgery. Widely-invasive tumours necessitate total thyroidectomy and radio ablation (6).

ATCs have very rapid course, poor treatment outcomes and they are very aggressive. Disease-specific mortality in ATCs is nearly 100 percent (7). Traditional treatment modalities such as surgical resection, radiation and chemotherapy are ineffective in ATC (8). The diagnosis of ATC is usually detected by fine needle aspiration biopsy and/or of tissue taken by surgical or large-needle biopsy (9). Morphological analyses of ATC display spindle cell, pleomorphic giant cell on cytopathology. Besides, various mitotic figures and atypical mitoses exist on cytopathology (10). 47% of patients have previous history of well-differentiated thyroid carcinoma (5).

The number of studies examining cell morphology, N/C ratio and cell cycle behaviour together is limited in the literature. The aim of the current study is to link morphological features of ATC cell line and NTC with cell cycle. The nucleus to cytoplasm ratio (N:C) is one of the key value to evaluate aggressiveness of the cancer could be coupled to cell cycle process.

MATERIALS and METHODS

Cell Culture

Human normal primary thyroid follicular epithelial cell line (NTC) Nthy-ori-3-1 (ECACC 90011609) and human anaplastic thyroid carcinoma cell line (ATC) 8505c (ECACC no: 94090184) were

growth in RPMI 1640 (Capricorn; RPMI-XA) medium supplemented with 1% L-glutamine and 10% FBS 1% penicillin streptomycin. Cells were incubated under 5% CO₂ at 37°C. Cells were monitored daily and according to their confluency; culture medium changed or passaged every 2-3 days.

Haematoxylin&Eosin staining (H&E)

8505c and Nthy-ori-3-1 cells were passaged and diluted at 2×10^5 cells/ml and incubated for 24 hours under 5% CO₂ at 37°C. The cells were passaged and washed with 1X PBS. They were fixed with 4% PFA for 30 minutes and washed with 1X PBS. Samples were rinsed with distilled water and dipped in haematoxylin (Harris, Merck) for approximately 5 minutes. After acid alcohol and water rinse, samples were stained with eosin (Carloerba, 446634) for approximately 1.5 minutes and passed through once 95% and twice 100% alcohols. Finally, the samples rinsed with xylene and mounted.

- Cell Cycle Analysis

8505c and Nthy-ori-3-1 were passaged and diluted at 2×10^5 cells/ml and incubated for 24 hours under 5% CO₂ at 37°C. The cells were passaged and washed with 1X PBS. They were fixed in ice-cold 70% ethanol. Afterwards, cells were washed with 1X PBS and incubated with Muse cell cycle reagent kit for 30 minutes. Cell cycle phases were displayed with Muse ® Cell Analyser.

Statistical Analysis

Nucleus: Cytoplasm (N:C) ratio were assessed from the H&E staining. The images were deconvoluted by ImageJ (Image analysis software, National Institutes of Health, Bethesda, MD) using color deconvolution. The image processing and analysis were performed completely blinded. The nuclear area and cell area were drawn with freehand selection tool. The measurements were converted pixel to micrometer scale and area values were measured. The nuclear area values were subtracted from the whole cellular area for cytoplasmic area values. Afterwards, nuclear area values were divided to this cytoplasmic area values. Cell cycle analysis were performed trice. Data were analyzed by IBM SPSS Statistics 25.0 and graphs were prepared by GraphPad Prism 8.4.3 program. Statistical differences were indicated with asterisk (***) $p < 0.001$.

RESULTS

Morphological characterization to normal and cancer cells are important for diagnosis and arise a new therapeutic notion. At first, NTC and ATC were inspected by phase-contrast microscope (Figure-1A). NTCs displayed more spindled morphology than ATCs. Nucleus: Cytoplasm (N:C) ratio reflects the cell characteristics, especially in pathological process, these values could be clue of aggressiveness of the cells. H&E staining showed that nuclear region to cytoplasm ratio was higher in ATCs (Figure-1B) and the N:C ratios were 0.26 and 0.52 for Nthy-ori-3-1 and 8505c cells, respectively (Figure-1C). In addition, nucleus and cell area of Nthy-ori-3-1 and 8505c cells were displayed in Figure-2.

Cell cycle process is one of the most pivotal process to regulate cellular activity in both healthy and disease state. Cell cycle check points regulates the abundance of the cell percentage of the cells at different stages of this process. Here, we compared cell cycle phases in NTCs and ATCs and analysis showed that G0/G1 (68.4; 82.8), S (23.1; 11.3), G2/M (5.9; 4.2) percentages of the cells in NTC and ATC, respectively (Figure-3).

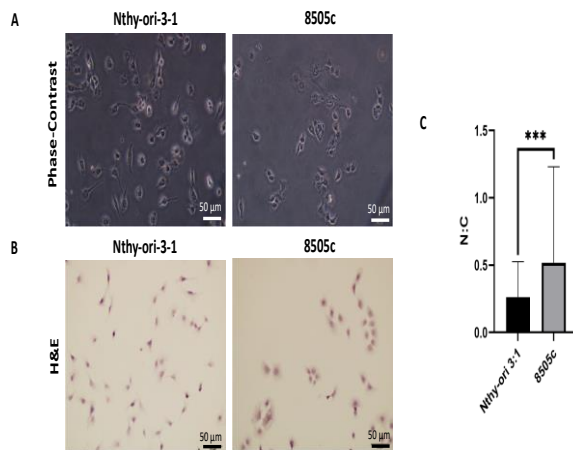


Figure-1. Representative images of Nthy-ori-3-1 and 8505c cells. A) Phase-contrast images. B) H&E images. C) N: C ratios of Nthy-ori-3-1 and 8505c cells. These two different representations of cells showed that while normal thyroid cell line Nthy-ori-3-1 cell have spindle morphology, anaplastic (8505c) cell line showed smaller and more rounded morphology. The ratio of N:C was higher in anaplastic thyroid cancer cells (Nthy-ori-3-1 0.26; and 8505c 0.52). (n:56) *** p<0.001

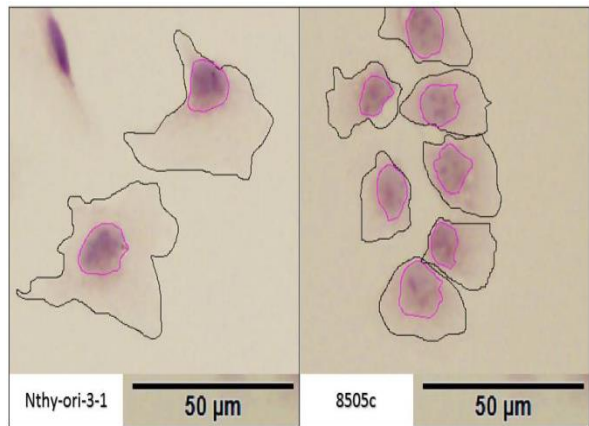


Figure-2. Representative demonstrations of nucleus and cell area of Nthy-ori-3-1 and 8505c cells. The magenta line displayed the nuclear region of the cells and the black line demonstrated the cell area.

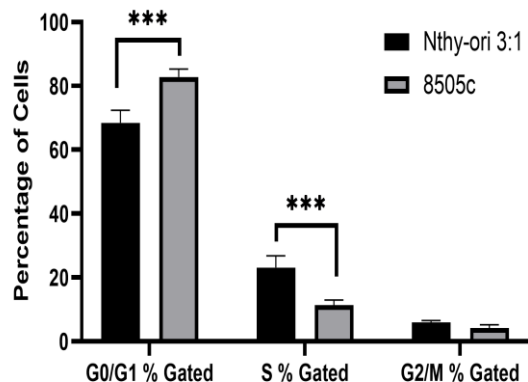


Figure-3. Cell cycle analysis of Nthy-ori-3-1 and 8505c cells. The percentage of cells in cell cycle phases (G0/G1, S and G2/M) were compared. Cells were mostly accumulated in G0/G1 phase in both cell lines. Nthy-ori-3-1 and 8505c cells were found in the cell cycle phases of G0/G1 (68.4; 82.8) S (23.1; 11.3), G2/M (5.9; 4.2), respectively. *** p<0.001

DISCUSSION

In our study, we evaluate the features of cell cycle and cell biology in ATC cell line and compare these properties with NTC line. The aggressive and rapid course of ATC causes this disorder to cure these patients impossible (11). Therefore, the use of cultured cell lines essential to determine the physiopathology of this rare disease and discover new drugs for the treatment (12).

ATC cells are known to have low apoptosis and high proliferation (13, 14). Wei et al. revealed that propranolol blockage caused decreased levels of Bcl-2 and the phosphorylated Akt in 8505c cells (15). Treatment with beta antagonist propranolol led to inhibit tumor cell proliferation, invasion, suppressed apoptosis and migration (16). In addition, Yang et al. reported that heme oxygenase-1 inhibitors induced cell cycle arrest and promoting tumor suppression in 8505c cancer cells (17). Moreover, the combination of proteasome inhibitors and TNF-related apoptosis-induced ligand (TRAIL) potentiated to induce damage of ATC cells (13). Furthermore, Flavopiridol decreased the levels of cell cycle proteins such as CDK9 and MCL-1, induced cell cycle arrest and inhibited colony formation, migration and growth in ATC cell lines (18).

Disarrangement of nuclear membrane is a pathognomonic feature of malignant cells. It was thought that cell shape abnormalities in malignancies may affect cellular functions such as cell cycle and apoptosis (19). The shape abnormalities of cells in cancers are still unknown and need to be elucidated (20). Moreover, enlarged nucleus was detected in cancer cells and resulted in the generation of the nucleus-to-cytoplasmic (N:C) ratio, determined as the ratio of the cross-sectional area of the nucleus divided by cytoplasm (21). Histology is the best way to assess for the identification of the N:C ratio however, it is not useful in practice due to analyze large populations of cells (22). The association between cell structure and function, the effect of the distribution of organelles (for example N/C ratio) in cells on cell biology, especially on the cell cycle, was evaluated in our study.

The cell cycle points out to sequence of phases through which dividing cells must give to deliver genetic material and cytoplasmic proteins and organelles to daughter cells. The cell cycle is consisted of following phases: G0 (not actively dividing), G1 (first gap, cell growth), S (DNA synthesis), G2 (further growth, second gap,

reorganization of cellular contents), M (mitosis, which drives for 1 to 3 hours and lasts by formation of daughter cells. The stages of mitosis are prophase (P, chromosome condensation), metaphase (M, chromosome alignment), anaphase (A, chromosome segregation), and telophase (T, formation of daughter nuclei) (23). Similarly several cancers, studies to explore characteristic changes of the cell cycle may explain the biology of ATC. For example, mutations in p53 have been the most reported mutation in ATC (24, 25). Overexpression of cell cycle proteins such as epidermal growth factor receptor, cyclins D1 and E were detected in ATC (25-27). In addition, overexpression of some genes related with chromosomal instability and cell proliferation is a characteristic feature in ATC. This condition was not found in well-differentiated thyroid cancer and it is related with highly mutagenic ATC phenotype (28). On the other hand, Evans et al (29) revealed that decreased expression of p16 and p21 pointed out that there were several instabilities in the course of the normal cell cycle in ATC. Weinberger et al (30) reported that several cell cycle M-phase genes were extremely upregulated in ATC. In addition, they displayed dysregulation of the M-phase of the cell cycle in ATC for the first time. They suggested that treatment modalities targeting cell cycle mitosis might lead precious investigations in the future. It is still obscure and needs to be investigated concerning irregularity in cell cycle mediators of ATC whether related to rapid progression of this disease.

CONCLUSION

The rapid course and the rarity of ATC are significant barriers for clinical trials. Cultured cell lines are very important to discover the nature of this cancer and understand the course of the disease and find an effective target for treatment (12). Nowadays, it is urgent to find new treatment modalities for ATC patients.

Conflict of interest: The authors report no relevant conflict of interest or disclosures relevant to this viewpoint.


References

1. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet* 2016; 388: 2783-95.
2. Musso R, Di Cara G, Albanese NN, et al. Differential proteomic and phenotypic behaviour of papillary and anaplastic thyroid cell lines. *J Proteomics* 2013; 90: 115-25.
3. Tarabichi M, Demetter P, Craciun L, Maenhaut C, Detours V. Thyroid cancer under the scope of emerging technologies. *Mol Cell Endocrinol* 2022; 541: 111491.
4. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26: 1-133.

5. Manxhuka-Kerliu S, Devolli-Disha E, Gerxhaliu A, et al. Prognostic values of thyroid tumours. *Bosn J Basic Med Sci* 2009; 9: 111-9.
6. Asa SL. The Current Histologic Classification of Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2019; 48: 1-22.
7. Neff RL, Farrar WB, Kloos RT, Burman KD. Anaplastic thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37: 525-38, xi.
8. Pinto N, Prokopec SD, Vizeacoumar F, et al. Lestaurtinib is a potent inhibitor of anaplastic thyroid cancer cell line models. *PLoS One* 2018; 13: e0207152.
9. Ha EJ, Baek JH, Lee JH, et al. Core needle biopsy could reduce diagnostic surgery in patients with anaplastic thyroid cancer or thyroid lymphoma. *Eur Radiol* 2016; 26: 1031-6.
10. Carcangiu ML, Steeper T, Zampi G, Rosai J. Anaplastic thyroid carcinoma. A study of 70 cases. *Am J Clin Pathol* 1985; 83: 135-58.
11. Molinaro E, Romei C, Biagini A, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: from clinicopathology to genetics and advanced therapies. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13: 644-60.
12. Pinto N, Black M, Patel K, et al. Genomically driven precision medicine to improve outcomes in anaplastic thyroid cancer. *J Oncol* 2014; 2014: 936285.
13. Conticello C, Adamo L, Giuffrida R, et al. Proteasome inhibitors synergize with tumor necrosis factor-related apoptosis-induced ligand to induce anaplastic thyroid carcinoma cell death. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1938-42.
14. Salvatore G, Nappi TC, Salerno P, et al. A cell proliferation and chromosomal instability signature in anaplastic thyroid carcinoma. *Cancer Res* 2007; 67: 10148-58.
15. Wei WJ, Shen CT, Song HJ, Qiu ZL, Luo QY. Propranolol sensitizes thyroid cancer cells to cytotoxic effect of vemurafenib. *Oncol Rep* 2016; 36: 1576-84.
16. Sloan EK, Priceman SJ, Cox BF, et al. The sympathetic nervous system induces a metastatic switch in primary breast cancer. *Cancer Res* 2010; 70: 7042-52.
17. Yang PS, Hsu YC, Lee JJ, Chen MJ, Huang SY, Cheng SP. Heme Oxygenase-1 Inhibitors Induce Cell Cycle Arrest and Suppress Tumor Growth in Thyroid Cancer Cells. *Int J Mol Sci* 2018; 19.
18. Pinto N, Prokopec SD, Ghasemi F, et al. Flavopiridol causes cell cycle inhibition and demonstrates anti-cancer activity in anaplastic thyroid cancer models. *PLoS One* 2020; 15: e0239315.
19. Robson MI, Le Thanh P, Schirmer EC. NETs and cell cycle regulation. *Adv Exp Med Biol* 2014; 773: 165-85.
20. Fischer EG. Nuclear Morphology and the Biology of Cancer Cells. *Acta Cytol* 2020; 64: 511-9.
21. Sung WW, Lin YM, Wu PR, et al. High nuclear/cytoplasmic ratio of Cdk1 expression predicts poor prognosis in colorectal cancer patients. *BMC Cancer* 2014; 14: 951.
22. Sebastian JA, Moore MJ, Berndl ESL, Kolios MC. An image-based flow cytometric approach to the assessment of the nucleus-to-cytoplasm ratio. *PLoS One* 2021; 16: e0253439.
23. Smith JA, Martin L. Do cells cycle? *Proc Natl Acad Sci U S A* 1973; 70: 1263-7.
24. Saltman B, Singh B, Hedvat CV, Wreesmann VB, Ghossein R. Patterns of expression of cell cycle/apoptosis genes along the spectrum of thyroid carcinoma progression. *Surgery* 2006; 140: 899-905; discussion -6.
25. Wiseman SM, Loree TR, Rigual NR, et al. Anaplastic transformation of thyroid cancer: review of clinical, pathologic, and molecular evidence provides new insights into disease biology and future therapy. *Head Neck* 2003; 25: 662-70.
26. Ensinger C, Spizzo G, Moser P, et al. Epidermal growth factor receptor as a novel therapeutic target in anaplastic thyroid carcinomas. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1030: 69-77.
27. Wiseman SM, Masoudi H, Niblock P, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: expression profile of targets for therapy offers new insights for disease treatment. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 719-29.
28. Wreesmann VB, Ghossein RA, Patel SG, et al. Genome-wide appraisal of thyroid cancer progression. *Am J Pathol* 2002; 161: 1549-56.
29. Evans JJ, Crist HS, Durvesh S, Bruggeman RD, Goldenberg D. A comparative study of cell cycle mediator protein expression patterns in anaplastic and papillary thyroid carcinoma. *Cancer Biol Ther* 2012; 13: 776-81.
30. Weinberger P, Ponny SR, Xu H, et al. Cell Cycle M-Phase Genes Are Highly Upregulated in Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 2017; 27: 236-52.

Dünyada son beş yıla ait biyobenzer ilaç çalışmalarının sistematik değerlendirilmesi ve çıktılar

The systematic evaluation of biosimilar medicine studies for the last five years in the world, and the outcomes

Burak Cem Soner 

İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Faz 1 çalışmalar aday ilacın ilk defa insan ile karşılaştığı çalışmalar olması nedeni ile önemlidir. Ülkemizde yazım tarihi itibarı ile 12 adet onaylı Faz 1 merkezi bulunmaktadır. Biyoteknolojik ilaçlar tüm dünyada başarı göstermelerin yanı sıra çok ciddi bir tedavi maliyetine neden olabilmektedirler. Patent koruma sürelerinin sonlanması ile biyobenzer ilaçlar aynı pazarda yer bularak hem tedavi maliyetlerinde azalmaya hem de daha fazla kişinin ilacı ulaşabilmesine sonuç vermektedir.

Gereç ve Yöntem: Bu yazıda 01.01.2017-01.06.2022 yıllarında dünyada biyobenzer ilaçlar ile yapılmış olan Faz 1, Faz 1, Faz 1-2 klinik çalışmaların sistematik değerlendirilmesi yapılmıştır. Son 65 aya ait olan bu veriler başvuru sayıları, çalışma süreleri, gönüllü sayıları ve sağlıklı gönüllü sayıları açısından ilişkilendirilerek değerlendirilmiştir.

Bulgular: 01.01.2017-01.06.2022 tarihleri arasında toplamda kayıtlı 87 biyobenzer çalışmasında 7746 gönüllü ile çalışılmıştır. Bu gönüllülerin 4906'sı (%76,08) sağlıklı gönüllülerden oluşmaktadır. Tamamlanmış olan çalışmaların ortalama süresi 293,2 gün ve bu çalışmalara ait ortalama gönüllü sayısı 155,6'dır.

Sonuç: Sonuç olarak, biyobenzer ürünler ile yapılan karşılaştırmalı Faz 1 çalışmalar yüksek sayıda sağlıklı gönüllü katılımı gerektirebilen, uzun süreli, her basamağının detaylı olarak planlanması gereken çalışmalardır. Patent sürelerinin sonlanması önümüzdeki dönemde biyobenzer çalışmalarını için yeni merkezlerin aranması ihtiyacını doğuracaktır.

Anahtar Sözcükler: Biyobenzer ilaçlar, Faz 1 merkez, klinik araştırmalar.

ABSTRACT

Aim: Phase 1 studies are important because they are the first studies where the candidate drug is encountered with humans. As of the date of writing, there are 12 approved Phase 1 centers in our country. Bio-technological drugs are not only successful all over the world, but they can cause a very serious treatment cost. With the expiration of patent protection periods, biosimilar drugs find a place in the same market, resulting in both a reduction in treatment costs and more people accessing the drug.

Materials and Methods: In this article, a systematic evaluation of Phase 1, Phase 1, and Phase 1-2 clinical studies conducted with biosimilar drugs in the world between 01.01.2017-01.06.2022 was studied. These data belonging to the last 65 months were evaluated in terms of the number of applications, study duration, number of volunteers and the number of healthy volunteers.

Results: Between 01.01.2017 and 01.06.2022, 7746 volunteers were studied in 87 registered biosimilar studies. 4906 (76.08%) of these volunteers were healthy volunteers. The average duration of the completed studies is 293.2 days and the average number of volunteers for these studies is 155.6.

Sorumlu yazar: Burak Cem Soner
İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji
Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
E-posta: burakcemsoner@gmail.com
Başvuru tarihi: 02.07.2022 Kabul tarihi: 06.07.2022

Conclusion: As a result, comparative Phase 1 studies with biosimilar products are long-term studies that require the participation of a high number of healthy volunteers, and each step must be planned in detail. The expiration of patent periods will necessitate the search for new centers for biosimilar studies in the coming period.

Keywords: Biosimilar drugs, Phase 1 center, clinical trials.

AMAÇ

Klinik ilaç araştırmaları; bir veya birden fazla araştırma ürününün klinik, farmakolojik veya diğer farmakodinamik etkilerini ortaya çıkarmak ya da doğrulamak; advers olay veya reaksiyonlarını tanımlamak; emilim, dağılım, metabolizma ve atılımını tespit etmek; güvenilirliğini ve etkililiğini araştırmak amacıyla insanlar üzerinde yürütölen çalışmalar olarak tanımlanabilir (1). Bir ilacın gelişme sürecinde prelinik araştırmalarda aday ilacın kabul edilebilir etkinlik ve güvenlilik verileri elde etmesinden sonra insanlar üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi için faz çalışmaları gerçekleştirilmektedir. Klinik ilaç araştırmaları Faz 1, Faz 2, Faz 3 ve Faz 4 çalışmalar olarak 4 farklı tasarıma sahip araştırmalar ile yürütölmektedir. İlk üç faz sonrasında yeterli kriterlerin karşılanması ile aday ilaç ruhsat başvurusunda bulunabilir. Faz 4 klinik araştırmalar ise ruhsatlandırma sonrasında yapılan klinik araştırmaları ifade eder.

Bu faz çalışmaları içerisinde Faz 1 çalışmalar aday ilacın ilk defa insan ile karşılaştığı çalışmalar olması nedeni ile ayrı bir öneme sahiptir. Faz 1 araştırmalar güvenlilik ve organizasyon açısından klinik araştırmalar içerisinde en çok kaynak tüketen ve kompleks araştırmalar olarak tanımlanmaktadır. Bunun nedeni birden çok hastane ünitesini (Klinik araştırma merkezi, eczane, tıbbi farmakoloji vb), ilaç şirketlerini ve klinik araştırma kuruluşlarını

içeren, aynı zamanda gönüllülerin çok yoğun bir şekilde takibinin gerektiği çalışmalar olmasıdır (2). Sadece Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) tarafından onaylı, acil müdahale yapılabilmesine elverişli imkânlarla ve standartlara sahip, Bakanlık veya üniversitelere bağlı olan sağlık kurum ve kuruluşları ve araştırma-geliştirme merkezlerinde yapılabilir. Ülkemizde sınırlı sayıda olan ve oldukça yüksek öneme sahip Faz 1 merkezlerin standardizasyonu ve denetimi amacı ile TİTCK tarafından İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğe de dayanılarak 21.06.2019 tarihinde “Faz 1 Klinik Araştırma Merkezleri Hakkında Kılavuz” yayınlanmıştır. Bu kılavuzun temel araştırmacı klinik öncesi çalışmalar ile bilimsel olarak yeterliliğini göstermiş olan aday moleküllerin erken klinik araştırmalarının yapılması için gerekli Faz 1 merkezlerin kurulum, devamlılık ve denetlenebilirliğini sağlamaktır. şu an için ülkemizde TİTCK tarafından onaylanmış olan 12 adet Faz 1 merkez bulunmaktadır (Tablo-1).

Teknolojinin farklı alanlarındaki ilerlemelerinin sağlık sektörüne uyarlanması ilaç hedeflerinin daha spesifik olarak tanımlanmasına katkı sağlamıştır. Bunun sonucu olarak ise hedefe yönelik olarak geliştirilen ve seçicilikleri konvansiyonel ilaçlara göre çok daha yüksek olan biyoteknolojik ilaçların geliştirilmesinin yolunu açmıştır.

Tablo-1. Ülkemizde onaylanmış olan Faz 1 klinik araştırma merkezleri

MERKEZ	ADRES
Ankara şehir Hastanesi Klinik Araştırma Merkezi	ANKARA
ARGEFAR- Ege ÜNİVERSİTESİ İlaç Geliştirme ve Farmakokinetik Araştırma- Uygulama Merkezi	İZMİR
Çam ve Sakura Klinik Araştırma Merkezi	İSTANBUL
Dokuz Eylül Üniversitesi Faz 1 Klinik Araştırma Merkezi	İZMİR
Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Hastanesi, Pediatrik Hematoloji Kliniği	İZMİR
Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya İyi Klinik Uygulama ve Araştırma Merkezi	KAYSERİ
Gazi Üniversitesi Hastanesi Çocuk Metabolizma Hastalıkları Ana Bilim Dalı	ANKARA
Koç Üniversitesi Hastanesi Faz 1 Klinik Araştırma Merkezi	İSTANBUL
SBÜ Adana şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Faz 1 Klinik Araştırma Merkezi	ADANA
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Faz 1 Merkezi	ANKARA
Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi	İSTANBUL
Selçuk Üniversitesi İyi Klinik Uygulamalar ve Araştırma Merkezi	KONYA
Yeditepe Üniversitesi AR-GE ve Analiz Merkezi	İSTANBUL

Dünyada en çok ilaç tedavisi maliyeti yaratan ve yüksek satış rakamlarına sahip olan biyolojik ilaçların patent koruma sürelerinin sona ermesi ile biyobenzer ilaçlar yavaş yavaş ilaç pazarında yerini almaktadır. Biyobenzer tıbbi ürün tanımı TİTCK tarafından yayınlanmış olan "Biyobenzer Tıbbi Ürünler Hakkında Kılavuz" da ruhsatlı bir biyolojik referans tıbbi ürüne yüksek düzeyde benzerlik gösteren beşerî tıbbi ürün olarak tanımlanmıştır. Kılavuzda belirtildiği ve tüm dünyada kabul edildiği üzere bu ürünün kalite, güvenlik ve etkinlik açısından oldukça benzer olması gereklidir (3). Biyobenzerlerin ilaç pazarına girmesi sonrasında ortaya çıkan fiyat rekabeti tedavi maliyetlerini düşürmekte ve belli durumlarda hastaların ilaç/tedaviye olan erişimini kolaylaştırabilmektedir.

Son yıllarda teknolojinin sağlık sektörüne daha fazla dahil olması ve tüm dünyada biyobenzerler ile ilgili etkinlik ve güvenilirlik anlamında daha fazla verinin birikmesi ülkelerin sağlık otoritelerinin de tecrübe kazanmasını sağlamıştır. Önümüzdeki 10 yıl içerisinde yaklaşık olarak 120 orijinal biyolojik ürünün koruma sürelerinin sonlanacak olması biyobenzer geliştirme ve rekabet için daha fazla fırsat yaratacaktır (4). Günümüzde biyobenzer geliştirme sürecinde karşılaştırmalı Faz 1 çalışmaları aday ürünün değerlendirilmesindeki en önemli basamaklardan birisi olarak kabul edilebilir. Tüm dünyada biyoteknolojik ilaçların koruma sürelerinin tamamlanması biyobenzerler üretimlerini ve Faz 1 merkezlere olan ihtiyacın daha net belirmesini sağlamaktadır.

Bu yazıda 01.01.2017-01.06.2022 yıllarında dünyada biyobenzer ilaçlar ile yapılmış olan Faz 1, Faz 1, Faz 1-2 klinik çalışmaların sistematik değerlendirilmesi yapılmıştır

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmada yaklaşık olarak son beş yıla ait clinicaltrials.gov adresine kayıt yaptırmış olan biyobenzer ilaç araştırmaları dahil edilmiştir. Araştırmaların dahil edilme kriterleri olarak biyobenzer, müdahaleli araştırmalar, erken Faz 1, Faz 1, Faz 1-2 araştırmalar ve clinicaltrials ilk kayıt tarihinin 01/01/2017-01/06/2022 tarihleri arasında olması seçilmiştir. Dışlanma kriterleri olarak ise hücre tedavileri, tıbbi cihaz tedavileri, başvuru sonrasında herhangi bir veri girişi yapılmamış olması, destekleyici tarafından sonlandırılması veya geri çekilmiş olması ve

çalışma başlangıcı sonrasında kayıt tarihi olan araştırmalar dışlanmıştır.

Son 65 aya ait olan bu veriler başvuru sayıları, çalışma süreleri, gönüllü sayıları ve sağlıklı gönüllü sayıları açısından ilişkilendirilerek değerlendirilmiştir.

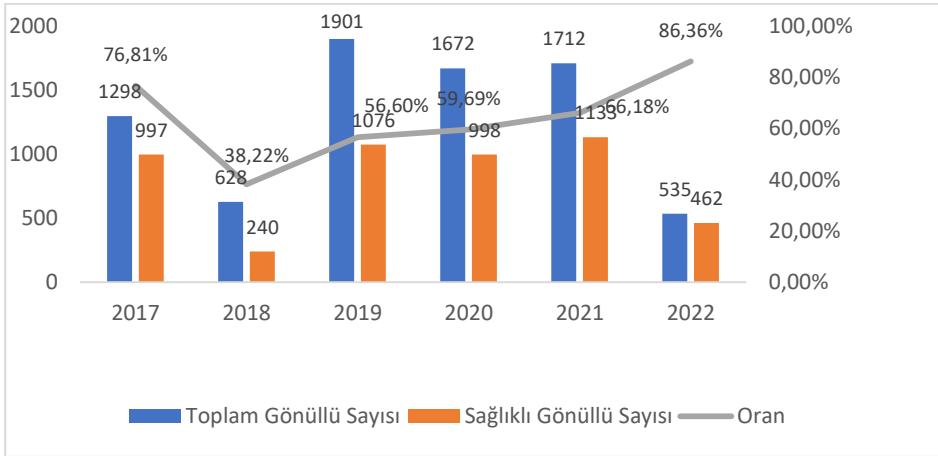
BULGULAR

Kaynak veri olarak kullanılan clinicaltrials.com adresine belirtilen kriterler seçildiğinde toplamda 98 biyolojik ilaç çalışması kaydına ulaşılmıştır. Bu çalışmalardan bir tanesinin ise durumu bilinmemektedir, 4'ü sponsor tarafından geri çekilmiş ve 2 si ise sonlandırılmıştır. Dört çalışma ise ilk bildirim tarihleri 2017 sonrası olmasına rağmen başlangıç-bitiş tarihleri 2017 yılı öncesinde belirtilmiş olması nedeni ile değerlendirme dışı bırakılmıştır. Diğer 87 biyobenzer çalışması tamamlanmış ve devam etmekte olan çalışmalardır.

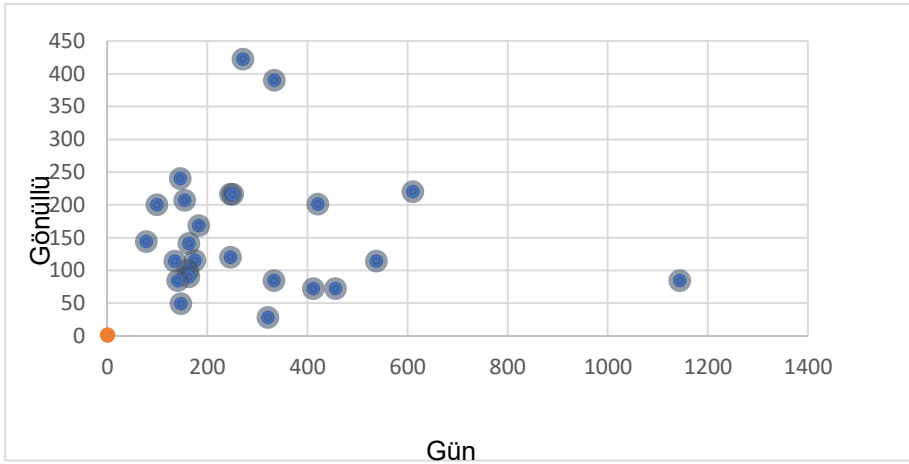
01.01.2017-01.06.2022 tarihleri arasında toplamda kayıtlı 87 biyobenzer çalışmada 7746 gönüllü ile çalışılmıştır. Bu gönüllülerin 4906'sı (%76,08) sağlıklı gönüllülerden oluşmaktadır. Ortalama olarak her bir çalışmada 89,03 gönüllü dahil olmuştur. Her bir yıl için çalışmalara dahil olan sağlıklı gönüllü sayıları ve toplam gönüllü sayılarına ait veriler ve oranları değerlendirildiğinde 2018 yılında anlamlı biçimde düşük olmakla birlikte tüm yıllarda Faz 1 biyobenzer çalışmalarında sıklıkla sağlıklı gönüllülerin çalışmaya dahil edildiği görülmektedir (Şekil-1).

Çalışmaların ortalama tamamlanma sürelerinin değerlendirilebilmesi için 87 seçilmiş çalışmadan "tamamlandı" olarak belirtilen 25 çalışma incelenmiştir. Bu çalışmalara ait ortalama sürenin 293,2 gün olduğu görülmüştür. Tamamlanmış olan bu çalışmalara ait ortalama gönüllü sayısı 155,6' dır. Çalışmaya katılan gönüllü sayısı ile çalışma süresi arasında yapılmış olan korelasyon analizi gönüllü sayısı ile süresi arasında ilişki değerlendirilmiş düşük negatif ilişki görülmüştür (Şekil-2).

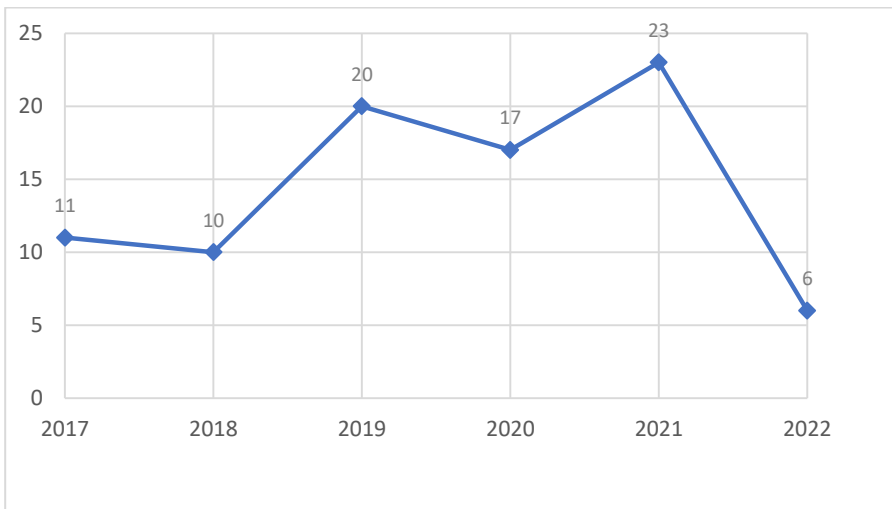
Başvuru tarihlerine bakıldığında ise yıllar içerisinde zamanla anlamlı bir artış görünmemektedir. Toplamda 87 çalışma başvurusu gerçekleşmiş olup yıllara göre dağılımları Şekil-3'de verilmiştir. 2022 yılı sadece ilk beş aylık sonuçları içermektedir.



Şekil-1. 01.01.2017-01.06.2022 tarihleri arasında kaydolun tüm biyobenzer çalışmalarına ait gönüllü sayıları, sağlıklı gönüllü sayıları ve Sağlıklı/Hasta gönüllü oranları.



Şekil-2. Elde edilmiş verilerde "tamamlandı" olarak bildirilmiş 25 çalışmanın gönüllü sayıları ve tamamlanma süreleri gün olarak verilmiştir.



Şekil-3. 01.01.2017-01.06.2022 tarihleri arasında kaydolun tüm biyobenzer çalışmaları. 2022 yılı sadece ilk beş aylık sonuçları içermektedir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada biyobenzer ilaç adaylarının Faz 1 çalışmalarının gereklilikleri geriye yönelik olarak yapılmış kayıtlardan incelenerek değerlendirilmiştir. 2020-2025 yılları arasında satış rakamı 65 milyar USD olan satış rekortmeni 17 biyolojik ürünün patent süreleri sona erecektir (5). Bunun sonucu biyobenzer ilaçların da aynı pazara girebilmesi anlamına gelmektedir. Bu durum biyobenzerler konusunda tecrübeli Faz 1 merkez sayılarına olan ihtiyacın artabileceğini göstermektedir. Başvuru sayıları incelendiğinde özellikle 2020 yılındaki azalmanın nedeni olarak COVID pandemisi olarak görülebilir. Bu süreçte biyolojik ilaçlara ait belli segmentlerde çok net düşüş olduğu ve hatta biyolojik ürün kullanım rakamlarında da azalma olduğu gösterilmiştir (6). Faz 1 sayısındaki azalma, çalışmaların büyük bir kısmının sağlık gönüllüleri ile yürütülmesi nedeni ile pandemi döneminde gönüllülerin riske edilmemesi için pek çok çalışmanın ertelenmesine bağlanabilir.

Biyobenzer ilaç adaylarının onay süreci öncesinde gerçekleştirmeleri gereken Faz 1 çalışmalar konvansiyonel ilaçlar ile gerçekleştirilen Faz 1 çalışmalar tasarımı, çalışma amacı ve sonlanma parametreleri açısından çok anlamlı farklılıklar içermektedir. Biyolojik ilaçların pek çoğunun yarılanma ömürlerinin yüksek olması, gönüllülerde ilaca karşı antikor gelişimi, çalışmanın uzun sürmesi ve gönüllülerin uzun süreli tasarlanan çalışmaya bağlılığının gerekmesi biyobenzer Faz 1 çalışmalarının yürütülmesindeki zorluklardır. Bunun yanısıra çalışma tasarımı ile ilgili merkezin destek verilebilmesi; çalışma tipi, gönüllü popülasyonu,

sonlanma noktaları, tasarımı, güvenlik farmakolojisi ile ilgili beklentileri ve takip süresi gibi belirli konularda eksikliklerin önüne geçebilmelidir.

Bu çalışmada öncelikle biyobenzer Faz 1 çalışmalarında sağlıklı gönüllü ihtiyacının temel bir gereklilik olduğu ortaya çıkmıştır. Son 65 ay içerisinde kayıtlı çalışmalar incelendiğinde toplam gönüllü sayısının %76,08'sinin sağlıklı gönüllüler olduğu görülmektedir. Tüm çalışmalarda ortalama gönüllü sayısı 89'dur. Sıklıkla 15-30 arası gönüllünün dahil edildiği konvansiyonel ilaç Faz 1 çalışmalarına göre çok daha fazla gönüllü sayısı gerektiren çalışmalar olduğu dikkat çekmektedir.

Tamamlanmış olan çalışmalar değerlendirildiğinde ise ortalama süre 293,2 gün olarak hesaplanmıştır. Çalışmaya dahil olan gönüllülerin bu kadar uzun süre çalışmaya bağlı kalabilmeleri önemli zorluklardan birisidir. Araştırma merkezlerinin yüksek sayılarda gönüllü havuzuna sahip olmaları yanında ve uzun dönem takip becerileri çalışmanın tamamlanabilmesi için önemli bir parametre olarak ortaya çıkmaktadır.

SONUÇ

Sonuç olarak, biyobenzer ürünler ile yapılan karşılaştırmalı Faz 1 çalışmalar yüksek sayıda sağlıklı gönüllü katılımı gerektirebilen, uzun süreli, her basamağının detaylı olarak planlanması gereken çalışmalardır. Patent sürelerinin sonlanması önümüzdeki dönemde biyobenzer çalışmaları için yeni merkezlerin aranması ihtiyacını doğuracaktır.

Çıkar Çatışması: Yazarın herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu: İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik. <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=17285&MevzuatTur=7&MevzuatTertip=5>. Erişim tarihi: 12.06.2022
2. Postel-Vinay S, Massard C, Soria JC. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak and phase 1 trials: should we consider a specific patient management? Eur J Cancer [Internet]. 2020;137:235–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.07.009>
3. https://titck.gov.tr/storage/Archive/2021/contentFile/Biyobenzer%20Kılavuzu_c25fed2f-d042-4622-84ec-93c0b135c1cf.pdf Erişim tarihi: 18.06.2022
4. IQVIA. *The Impact of Biosimilar Competition in Europe* (2020).
5. <https://www.mckinsey.com/industries/life-sciences/our-insights/an-inflection-point-for-biosimilars>
6. <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/library/white-papers/the-impact-of-biosimilar-competition-in-europe-2021.pdf> Erişim tarihi: 16.06.2022

Üst ekstremite yumuşak doku defektlerinin serbest flepler ile rekonstrüksiyonu

Reconstruction of upper extremity soft tissue defects with free flaps

Ersin Gür^{ID} Yiğit Özer Tiftikcioğlu^{ID}

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Çeşitli etiyolojik nedenler sonucu ortaya çıkabilen üst ekstremite defektlerinin rekonstrüksiyonu için literatürde pek çok yöntem tanımlanmıştır. Bu yöntemler arasında lokal veya bölgesel flepler oldukça sık kullanılmakta olup çoğu defekt başarılı bir şekilde rekonstrükte edilebilmektedir. Bununla birlikte bazı büyük ve kompleks defektlerde, teknik olarak daha zor olan serbest flep seçenekleri kaçınılmaz olabilmektedir. Çalışmamızda serbest fleplerle üst ekstremite rekonstrüksiyonu hakkındaki tecrübelerimizi sunmayı planladık.

Gereç ve Yöntem: 2015 - 2021 yılları arasında 9 hastada (3 Kadın, 6 Erkek) serbest fleplerle üst ekstremite rekonstrüksiyonu uygulandı. Hastaların yaşları 22-68 arasında değişmekteydi. Serbest flep tercihlerimiz arasında 4 hastada anterolateral uyluk flebi, 4 hastada latissimus dorsi serbest flebi ve 1 hastada radial ön kol serbest flebi yer almaktaydı. Hastaların defektleri; 3 hastada el dorsumu, 1 hastada amputasyon güdüğü, 2 hastada ön kol ile birlikte el dorsumu ve 3 hastada ön kol ile birlikte dirsekte bulunmaktaydı.

Bulgular: Bütün hastalarda alıcı arter olarak radial arter seçildi. Alıcı ven olarak, radial arterin konkomitan veni veya yüzeysel venöz sistem kullanıldı. 6 hastada uç-uca, 3 hastada uç-yan anastomoz yapıldı. 1 hastada arteriyel tromboz ve 1 hastada venöz tromboz gözlemlendi. Vasküler komplikasyon görülen bu hastalarda serbest latissimus dorsi flebi tercih edilmişti. İki hasta da erken dönem kurtarma cerrahisine alınarak anastomoz hatları yenilendi ve flepler kurtarıldı. Diğer hastalarda ek komplikasyon izlenmedi. Klinik serimizde flep kaybı yaşanmadı.

Sonuç: Uygun vakalarda, üst ekstremite yumuşak doku rekonstrüksiyonları için serbest flepler güvenle kullanılabilir. Teknik deneyim gerektirmekle beraber, minimal donör saha problemleri nedeniyle perforatör tabanlı serbest fleplerin oldukça avantajlı olduğu ve uygun hastalarda ilk yöntem olarak güvenle seçilebileceği kanaatindeyiz.

Anahtar Sözcükler: Serbest doku flepleri, üst ekstremite, mikrocerrahi.

ABSTRACT

Aim: Many methods have been described in the literature for the reconstruction of upper extremity defects that may occur as a result of various etiological reasons. Among these methods, local or regional flaps are used quite frequently, and most defects can be successfully reconstructed. However, in some large and complex defects, technically more difficult free flap options may be unavoidable. In our study, we present our experience on upper extremity reconstruction with free flaps.

Materials and Methods: Between 2015 and 2021, 9 patients (3 Female, 6 Male) underwent upper extremity reconstructions with free flaps. The ages of the patients ranged from 22 to 68 years. Our free flap choices included anterolateral thigh flap in 4 patients, latissimus dorsi free flap in 4 patients, and radial forearm free flap in 1 patient. Defects of patients were including dorsum of the hand in 3 patients, an amputation stump in 1 patient, the dorsum of the hand with the forearm in 2 patients, and the elbow with the forearm in 3 patients.

Sorumlu yazar: Ersin Gür
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik
Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
E-posta: ersin.gur@hotmail.com
Başvuru tarihi: 22.07.2022 Kabul tarihi: 10.08.2022

Results: The radial artery was chosen as the recipient artery in all patients. The concomitant vein of the radial artery or the superficial venous system was used as the recipient vein. End-to-end anastomosis was performed in 6 patients and end-to-side anastomosis was performed in 3 patients. Arterial thrombosis was observed in 1 patient and venous thrombosis was observed in 1 patient. All vascular complications occurred in reconstructions with latissimus dorsi free flaps. Both patients were taken to early salvage surgery, the anastomoses were renewed and the flaps were salvaged. No additional complications were observed in other patients. There was no flap loss in our clinical series.

Conclusion: Free flaps can be used safely for upper extremity soft tissue reconstructions in appropriate cases. Although it requires technical experience, we believe that perforator-based free flaps are quite advantageous due to minimal donor site problems and can be safely chosen as the first method in suitable patients.

Keywords: Free tissue flap, Upper limb, microsurgery.

GİRİŞ

El ve üst ekstremitte günlük rutin işlerin yerine getirilmesinde insan hayatında çok önemli bir yere sahiptir. Üst ekstremitte defektleri; iş kazaları, trafik kazaları, ateşli silah yaralanmaları ve yanıklar gibi yüksek enerjili travmalar sonucunda veya tümör eksizeyonu ve enfeksiyon nedeniyle doku kaybı şeklinde meydana gelebilmektedir (1). Bu defektler nedeniyle nörovasküler yapılar, tendonlar ve kemikler gibi fonksiyon için önemli vital yapılar açığa çıkabilmekte ve ek olarak yaralanmanın daha ağır geliştiği durumlar, uzuv amputasyonları ile sonuçlanabilmektedir (2, 3). Üst ekstremitenin kompleks anatomik yapısı nedeni ile; uygun tedavinin başarılacağı veya bu tedavinin gecikmesi nedeniyle erken rehabilitasyonun mümkün olmadığı durumlar kalıcı fonksiyonel kısıtlılıklara yol açabilmektedir (4). İdeal bir rekonstrüksiyonda; parmakların, ellerin ve üst ekstremitenin fonksiyonları mümkün olduğunca korunurken estetik olarak da güzel bir görünüm sağlanmalıdır (5).

Nörovasküler yapılar, tendon ve kemikler gibi vital yapıların açıkta olmadığı ve yara yatağının uygun olduğu defektlerde deri greftleri rekonstrüksiyon amaçlı kullanılabilen hızlı ve basit bir yöntemdir (6). Ayrıca uygun debridman ve nekrotik dokuların uzaklaştırılması sonrası vakum yardımcı kapama cihazları yara yatağını hazırlamak ve granülasyon dokusu gelişmesini hızlandırmak için deri greftleri öncesinde kullanılabilir. Fakat bu tedavi yöntemleri uzun süreli hastanede yatışlara, rekonstrüksiyon zamanının uzamasına, yüksek maliyetlere ve hastaların rehabilitasyona başlama sürelerinin gecikmesine neden olabilmektedir (6).

Bir yaralanma sonrası yukarıda sayılan anatomik yapıların açığa çıktığı durumlarda, bu yapıların canlılığını ve dolayısı ile fonksiyonlarını sürdürebilmeleri için, üzerlerinin canlı bir doku ile

kapatılması şarttır. Vasküler anatomisinin yeterli olması nedeniyle üst ekstremitte defektlerinin çoğunda rekonstrüksiyon amaçlı çeşitli rejyonel, pediküllü ve perforatör flepler başarı ile kullanılabilir (5, 7). Bu lokal ve bölgesel flepler; çeşitliliği ve rekonstrüksiyon için uzak donör bölgelere gereksinim bırakmaması gibi nedenlerle oldukça sık kullanılmaktadır. Bununla birlikte; bu flepler genellikle küçük ve orta boyutlardaki defektlerde tercih edilirken, lokal dokuların hasar gördüğü veya geniş ve kompozit defektlerde kullanımı sınırlı kalabilmektedir (4). Bu tür durumlarda rekonstrüksiyon için uzak donör bölgelerden ihtiyaca uygun dokuların serbest flepler şeklinde transfer edilmesi ihtiyacı doğar. Teknik olarak daha zor olan ve mikrocerrahi gerektiren bu yöntemler, daha nadir olmakla birlikte, gerektiğinde ilk ve tek seçenek olarak karşımıza çıkabilmektedir. Yeterli dokuya sahip olması, güvenilir fonksiyonel iyileşme sağlanması, estetik açıdan iyi sonuçlar verebilmesi, defekt için en ideal dokunun alınabilmesine imkan tanınması serbest fleplerin göze çarpan avantajları arasındadır.

Kliniğimizde el ve üst ekstremitte travmalarının tedavileri sık yapılmakta olup, bu bölgelerin defektlerinde sıklıkla bölgesel ve lokal flepler tercih edilmektedir. Daha nadir olmakla birlikte, kompleks yumuşak doku defektlerinde veya lokal flep kullanımının mümkün olmadığı durumlarda serbest flepler rekonstrüksiyon algoritmamız içerisinde bulunmaktadır. Çalışmada; üst ekstremitte yumuşak doku rekonstrüksiyonlarında serbest flepler ile yumuşak doku rekonstrüksiyonu tecrübelerimiz sunulmaktadır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya 2015-2021 yılları arasında mevcut üst ekstremitte yumuşak doku defekti serbest flepler ile rekonstrükte edilen 3'ü kadın ve 6'sı erkek olmak üzere toplam 9 hasta dahil edildi. Deri

greftleri, lokal ve bölgesel flepler ile yumuşak doku rekonstrüksiyonu yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların yaş aralığı 22-68 arasında değişmekteydi. Hastaların etiyojileri incelendiğinde; 1 hastanın sağ elinde patlama sonucunda bilek seviyesinden gelişen amputasyon yer almaktaydı. 1 hastanın etiyojisinde meme kanseri sonrası, adjuvan kemoterapi tedavisi sırasında ilaç ekstrevasyonu sonucu sol el dorsumunda gelişen defekt yer almaktaydı. 2 hastada ciddi enfeksiyon nedeniyle büyük yumuşak doku defekti bulunmaktaydı. 5 hastada etiyojik neden travma idi. Defekt alanları; 3 hastada el dorsumu, 1 hastada amputasyon güdüğü, 2 hastada ön kol ile birlikte el dorsumu ve 3 hastada ön kol ile birlikte dirsekten oluşmaktaydı. Tercih edilen serbest flepler arasında; 1 hastada serbest radial ön kol flebi, 4 hastada anterolateral uyluk (ALT) flebi ve 4 hastada serbest latissimus dorsi flebi yer almaktaydı. Hastaların operasyon sonrası erken dönem flep takipleri renk, kapiller dolum ve sıcaklıktan oluşan klinik muayene ile yapıldı. Komplikasyon gelişen hastalarda erken dönem kurtarma cerrahisi uygulandı.

BULGULAR

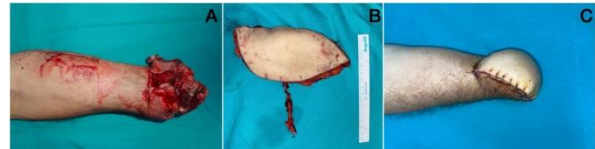
Radial arter tüm hastalarda alıcı arter olarak seçildi. 6 hastada uç-uca, 3 hastada uç - yan anastomoz yapıldı. Ven anastomozu için ise 5 hastada radial arterin konkomitan veni, 4 hastada ise sefalik ven ve süperfisiyal venöz sistem kullanıldı. Serbest flep ile üst ekstremité rekonstrüksiyonu uygulanan 9 olguda; erken post-operatif dönemde 1 hastada arteriyel tromboz ve 1 hastada venöz tromboz görüldü. Vasküler komplikasyon görülen bu hastalarda serbest latissimus dorsi flebi tercih edilmişti. Her iki hastada da acil kurtarma cerrahi uygulanarak anastomozlar yenilendi ve flepler kurtarıldı. Diğer hastalarda herhangi bir vasküler komplikasyon izlenmedi. Hasta serimizde flep kaybı gözlenmedi. Hastaların uzun dönem izlemlerinde herhangi bir ek komplikasyon yaşanmadı.

Vaka Örnekleri

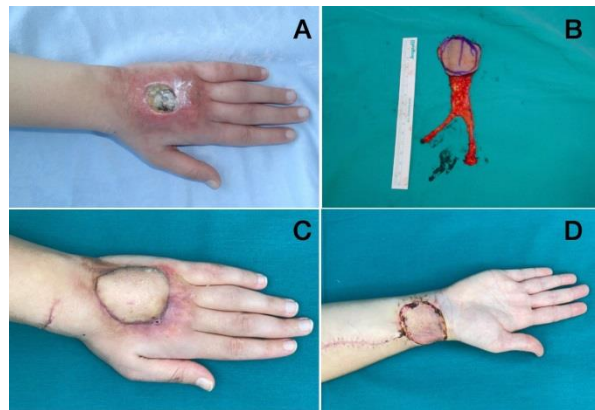
Vaka 1. 68 yaş erkek hasta, sağ üst ekstremitéde gelişen travma sonrası merkezimize yönlendirildi. Ampute parçanın olay yerinde parçalanmış ve hasta ile birlikte transfer edilememiş olması nedeniyle replantasyon denenemedi. Hastanın amputasyon güdüğü, uzuv daha fazla kısaltılmadan ALT flebi ile rekonstrükte edildi (Şekil-1).

Vaka 2. 32 yaş kadın hasta, meme kanseri nedeniyle adjuvan tedavi sırasında kemoterapötik ajan ekstrevasyonu sonucu gelişen, sol el dorsumunda doku nekrozu ve enfeksiyon nedeniyle başvurdu. Uygun debridman sonrası sol el dorsumunda tendonların açıkta kalması nedeniyle flep ile rekonstrüksiyon planlandı. Hastanın aynı taraf aksiller diseksiyon öyküsü ve ekstremitéde lenfödem gelişme riski nedeniyle, daha kolay uygulanabilir olmasına rağmen ekstra cerrahi ve skar ile sonuçlanacağı için bölgesel flepler tercih edilmedi. Bunun yerine karşı ön koldan, defekte uygun incelikte radial ön kol serbest flebi ile rekonstrüksiyon yapıldı (Şekil-2).

Vaka 3. 64 yaş erkek hastada sol üst ekstremitéde gelişen ciddi enfeksiyon nedeniyle dış merkezde debridman yapılmış ve hem ekstensör hem de fleksör tendonların açıkta kalması nedeniyle tarafımıza yönlendirildi. Uygun pansumanın ardından hem fleksör yüz hem de ekstensör yüzdeki tendonların kapatılması amacıyla ALT flebi ile rekonstrüksiyon yapıldı (Şekil-3).



Şekil-1. Sağ elde patlama sonucu bilek seviyesinden amputasyon. Ameliyat öncesi görüntü (A). Yumuşak doku rekonstrüksiyonu amacıyla kaldırılan ALT flebi (B). Ameliyat sonrası 3. Hafta görüntüsü (C).



Şekil-2. Kemoterapötik ilaç ekstrevasyonu sonucu sol el dorsumunda gelişen enfektif ve nekrotik doku . Ameliyat öncesi görüntü (A). Yumuşak doku rekonstrüksiyonu amacıyla kaldırılan karşı taraflı serbest radial ön kol flebi, ven anastomozu için sefalik ven flebe dahil edildi (B). Ameliyat sonrası 1. Ay görüntüsü (C). Donör sahanın iyileşme sonrası 1. Ay görüntüsü (D).



Şekil-3. Sol üst ekstremitede ciddi enfeksiyöz ve nekrotik dokuların debridmanı sonrası ön kol volar yüz ve el dorsumunda tendonların açıkta kaldığı yumuşak doku defekti. Ameliyat öncesi görüntü (A, B). Yumuşak doku rekonstrüksiyonu amacıyla kaldırılan ALT flebi (C). ALT flebinin defekte inset edilmesi ve granüle alanların deri grefti ile kapatılmasının ardından ameliyat sonrası erken dönem görüntü (D). Ameliyat sonrası 2. Ay görüntü (E, F).

TARTIŞMA

Mikrocerrahi alanındaki gelişmelerle birlikte serbest flep cerrahisindeki teknik zorluklar aşılmış ve barındırdıkları avantajları nedeniyle bu flepler vücutta meydana gelen birçok defekt için öne çıkan tedavi seçeneklerinden biri haline gelmiştir (6, 8). Serbest fleplerin en büyük avantajları arasında yeterli doku örtüsünün sağlanmasının yanında erken mobilizasyona izin vererek fonksiyonelliğin bir an önce geri kazanılması yer almaktadır (8). Donör alan morbiditelerinin minimal olması, yeterli incelikte fleplerin tercih edilebilmesi ve estetik açıdan üstün sonuçların elde edilmesi serbest fleplerin diğer önemli avantajları arasında bulunmaktadır (4). Ayrıca parmaklarda meydana gelen bazı küçük defektlerde, pediküllü fleplerin donör alan morbiditeleri ve yüksek hacimlerinden dolayı fonksiyonel sınırlılıklar yaratabilmeleri nedeniyle serbest flep kullanımı ideal tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir (5). Literatürde üst ekstremitte rekonstrüksiyonu için anterolateral uyluk flebi, latissimus dorsi flebi, rektus abdominis flebi gibi birçok farklı seçenek tanımlanmış ve başarı ile kullanılabilirdiği belirtilmiştir (9).

Anterolateral uyluk flebinin; uzun vasküler pedikülü, yeterli hacim sağlaması, donör saha morbiditesinin minimal olması ve uygun hastalarda yeterli incelikte kaldırılabilmesi gibi avantajları mevcuttur (10). Ayrıca uygun perforatörlerin varlığında kimerik dizayn edilebilmesi kompleks ve farklı bölgelerdeki

defektlerin rekonstrüksiyonu için önemli bir avantaj sağlamaktadır (10). Pek çok avantajı nedeni ile, literatürde ALT flebinin en sık kullanılan serbest fleplerin başında geldiği bildirilmiştir (9). Klinik serimizde 4 hastada ALT flebi ile üst ekstremitte rekonstrüksiyonu uyguladık. Tecrübelerimiz literatür ile uyumlu olup herhangi bir kontraendikasyon bulunmadığı takdirde üst ekstremitte defektlerinin rekonstrüksiyonunda serbest flep gereksiniminde ilk tercihin ALT flebi olması gerektiğini düşünmekteyiz. Bununla birlikte özellikle kilolu hastalarda ALT flebi her zaman istenilen incelikte olmayabilmektedir. Özellikle el dorsumu gibi ince derinin bulunduğu yerlerde bu durum daha büyük önem taşımaktadır. ALT flebinin istenilen incelikte olmadığı durumlarda radial ön kol flebi bir diğer önemli seçenek olmaktadır. Eli besleyen major damarlardan birinin sakrifiye edilmesi ve donör saha problemleri görülebilmekle birlikte, uygun vakalarda avantajları göz önüne alındığında, faydalı bir flep seçeneği olduğunu düşünmekteyiz. Yukarıdaki bahsedilen durum nedeniyle 1 hastada rekonstrüktif seçenek olarak serbest radial ön kol flebini kullandık.

Latissimus dorsi flebinin; yüksek hacimde doku sağlaması, anatomisinin güvenilir olması, pedikül uzunluğunun yeterli olması ve perforatör diseksiyonu gerektirmemesi gibi avantajları mevcuttur (11). Bununla birlikte bazı yazarlar ölü boşlukların doldurulması gerektiğinde, ayrıca enfeksiyon durumlarının varlığında latissimus dorsi gibi kas fleplerinin tercih edilmesi gerektiğini savunmaktadır (12). Ayrıca latissimus dorsi gibi kas flepleri onkolojik rezeksiyonlar sonrası veya ciddi travmatik ve iskemik nedenlerle meydana gelen ciddi kas harabiyetlerinin varlığında fonksiyonel kas transferi amacıyla da kullanılabilir (13). Tüm bu sebepler latissimus dorsi serbest flebini üst ekstremitte rekonstrüksiyonlarında sık tercih edilen fleplerden birisi haline getirmiştir (9). Bununla birlikte büyük bir kasın sakrifiye edilmesi, donör alan komplikasyonlarının yüksek olabilmesi, bazı hastalarda operasyon esnasında pozisyon değişikliği gerektirmesi ve bazı defektler için yüksek hacimli kitle oluşturabilmesi gibi dezavantajları da mevcuttur (10). Klinik serimizde 4 hastada latissimus dorsi serbest flebi ile üst ekstremitte rekonstrüksiyonu uyguladık. Tecrübelerimize göre özellikle yüksek hacimli dokuların gerektiği, deriyle birlikte kas defektinin de bulunduğu ve enfeksiyon riskinin yüksek olduğu hastalarda latissimus dorsi serbest flebi

güvenli bir şekilde tercih edilebilecek bir alternatif olarak elimizde bulunmaktadır.

Ön kolda radial ve ulnar arterler ekstremitenin ana vasküler kaynaklarını oluşturmaktadır. Bu vasküler yapılar perfüzyon açısından eşit dominansa sahip olabilmekle birlikte, bazı hastalarda biri diğerinden daha güçlü akım sağlayabilmektedir. Bununla birlikte; radial arterin anatomik olarak özellikle distalde daha yüzeysel seyretmesi, diseksiyon ve ulaşılabilirlik açısından avantaj sağlamaktadır. Radial arterin alıcı olarak kullanılmasının kararı, operasyon sırasında geçici klemler ile radial arterin akımının kesilmesinin ardından el dolaşımının kontrol edilmesi ile verildi. 3 hastada bu manevra ile dolaşımda zayıflık saptanması neticesinde, radial arter sakrifiye edilmeden uç-yan anastomozlar gerçekleştirildi. Alıcı ven olarak radial arterin konkomitan venleri çoğu kez yeterli çapta bulunmakla beraber, bazı durumlarda çap farkı nedeniyle yüzeysel sistem venleri kullanıldı. Sefalik venin radial artere komşu bir şekilde anatomik seyri ve gerektiğinde alıcı ven olarak kullanılabilmesi, alıcı saha için radial tarafın kullanılmasının bir başka avantajı olduğunu düşünmekteyiz.

Serbest flepler mikrocerrahi teknik ile damar anastomozu gerektirdiği için 'Ya hep ya hiç' kuralına uyarlar. Pediküllü veya bölgesel fleplerde görülebilen parsiyel kayıplar, serbest fleplerde genellikle dokunun tamamen yaşaması

veya kaybı şeklinde sonuçlanmaktadır. Bu nedenle anastomoz tıkanmasına bağlı flep kaybının önlenmesi açısından flebin özellikle ilk iki gün yakın takibi önemlidir. Kliniğimizde, yara yeri komplikasyonları olmadığı sürece, serbest flepler yaklaşık 5-7 gün takip edilmektedir. Yakın klinik takip ile dolaşım problemi yaşayan flepler acilen tekrar opere edilmeli ve tıkanmış anastomozlar yenilenmelidir. Serimizde serbest latissimus dorsi flebi ile üst ekstremité rekonstrüksiyonu uyguladığımız iki hastada vasküler tromboz gelişmiş, yakın klinik takip sonucu hastalar hemen operasyona alınmış ve anastomozlar yenilenmiştir. Bu şekilde flep kaybı yaşanmamıştır.

SONUÇ

Mikrocerrahi alanındaki artan tecrübeler ve gelişmeler ile birlikte serbest fleplerin güvenilirliği ve uygulanabilirliği birçok bölgenin rekonstrüksiyonunda olduğu gibi üst ekstremité rekonstrüksiyonunda da hızlı bir şekilde ilerlemiştir. Tekniğin gelişmesiyle birlikte, ALT flebi gibi minimal donör saha morbiditeli perforatör fleplerin kullanılması, latissimus dorsi veya radial ön kol gibi eskiden oldukça sık kullanılan flep seçeneklerinin yerini almaktadır.

Çıkar çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemektedirler.

Kaynaklar

1. Duymaz A, Karabekmez F E, Keskin M, Tosun Z, Savaci N Dirsek bölgesi yumuşak doku defektlerinin rekonstrüksiyonu: Tedavi algoritma önerisi. Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Dergisi. 2009; 15 (6): 591 - 8.
2. Axelrod TS, Buchler U. Severe complex injuries to the upper extremity: revascularization and replantation. J Hand Surg Am. 1991 Jul; 16 (4): 574-84.
3. Flurry M, Melissinos EG, Livingston CK. Composite forearm free flaps to preserve stump length following traumatic amputations of the upper extremity. Ann Plast Surg. 2008 Apr; 60 (4): 391-4.
4. He J, Qing L, Wu P, Zhou Z, Yu F, Zhang X, Tang J. Customized reconstruction of complex soft tissue defects in the upper extremities with variants of double skin paddle anterolateral thigh perforator flap. Injury. 2021 Jul; 52 (7): 1771-7.
5. Wu G, Zhang Z, Zhang F, Zhang Y, Wang Q, Yu W. The free flap based on a single proximal perforator of the radial artery: ultrasonography study and clinical applications in reconstruction of soft tissue defects in finger. Eur J Med Res. 2022 Jun 4; 27 (1): 85.
6. Koschnick M, Bruener S, Germann G. Free tissue transfer: an advanced strategy for postinfection soft-tissue defects in the upper extremity. Ann Plast Surg. 2003 Aug; 51 (2): 147-54.
7. Kelada MN, Salem RR, Eltoha YA, Ghazlan NA, Kholosy HM. "Posterior interosseus artery flap for hand reconstruction: anatomical basis and clinical application". BMC Musculoskelet Disord. 2022 Jul 12; 23 (1): 662.

8. Gerakopoulos E, Colegate-Stone T, O'Connor EF, Rose V. The use of the anterolateral thigh vascular free flap in complex open elbow fractures after major trauma - An illustrated report of an interesting case. *Trauma Case Rep.* 2021 Mar 17; 34: 00463.
9. Kahramangil B, Pires G, Ghaznavi AM. Flap survival and functional outcomes in elbow soft tissue reconstruction: A 25-year systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2022 Mar; 75 (3): 991-1000.
10. Qing L, Li X, Wu P, Zhou Z, Yu F, Tang J. Customized reconstruction of complex soft-tissue defect in the hand and forearm with individual design of chain-linked bilateral anterolateral thigh perforator flaps. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2019 Dec; 72 (12): 1909-16.
11. Kim SW, Hwang KT, Kim JD, Kim YH. Reconstruction of postinfected scalp defects using latissimus dorsi perforator and myocutaneous free flaps. *J Craniofac Surg.* 2012 Nov; 23 (6): 1615-9.
12. Ooi A, Ng J, Chui C, Goh T, Tan BK. Maximizing Outcomes While Minimizing Morbidity: An Illustrated Case Review of Elbow Soft Tissue Reconstruction. *Plast Surg Int.* 2016; 2016: 2841816.
13. Chuang DC. Nerve transfer with functioning free muscle transplantation. *Hand Clin.* 2008 Nov; 24 (4): 377-88.

Work-related factors affecting the thyroid hormone levels among workers in different sectors

Farklı sektörlerde çalışanlarda tiroit hormon düzeylerini etkileyen işle ilgili faktörler

Seher Kurtul¹  Meral Türk² 

¹ University of Health Sciences, Bozyaka Training and Research Hospital, Department of Occupational Disease, Izmir, Türkiye

² Ege University Medical Faculty, Department of Occupational Disease, Izmir, Türkiye

ABSTRACT

Aim: This study purposed to evaluate thyroid hormone levels and work-related factors in workers.

Materials and Methods: This retrospective study was performed at 475 workers who applied to the outpatient clinic of occupational diseases between November 2015-February 2020. Sociodemographic variables, work-related factors and laboratory records were retrospectively evaluated. Student's t-test was performed to compare mean values. Multiple linear regression analysis was used, including independent variables that were found to be statistically significantly related in binary analysis of thyroid-stimulating hormone (TSH) value.

Results: Of the 475 participants, 433 (91.2%) were male and 173 (36.4%) worked night shifts, 293 (61.7%) were exposed to silica dust, 23 (4.8%) to plastic fumes, and 80 (16.8%) to solvent. Study participants who were over 40 years of age, night shift workers, and workers with exposure to silica dust had significantly lower TSH values ($p=0.026$, $p=0.023$, $p=0.002$, respectively); male workers, workers under 40 years of age, and workers with body mass index (BMI) <25 had significantly higher free T4 levels ($p=0.017$, $p=0.042$, $p=0.026$, respectively). In the regression analysis, it was observed that there was a significant relationship BMI, silica dust exposure, night shift work and low TSH level ($p=0.033$, $p=0.028$, $p=0.045$).

Conclusion: It was found that night shift work and exposure to silica dust were associated with decreased TSH levels in workers. Silica dust exposure and night shift work are among the preventable risk factors. For this reason, the workplace environment should be reorganized, periodic health examinations should be carried out, and workers should be ensured to comply with occupational health and safety rules.

Keywords: Thyroid hormones, silica, workplace.

ÖZ

Amaç: Meslek hastalıkları polikliniğine başvuranlarda tiroit hormon düzeyleri ile işle ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Corresponding author: Seher Kurtul

University of Health Sciences, Bozyaka Training and Research Hospital, Department of Occupational Disease, Izmir, Türkiye

E-mail: seherkurtul79@gmail.com

Application date: 29.03.2022 Accepted: 18.07.2022

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya üniversite hastanesi meslek hastalıkları polikliniğine Kasım 2015-Şubat 2020 tarihleri arasında başvuran 475 çalışan dahil edildi. Çalışanların verilerine; meslek hastalıkları poliklinik muayene formları ve laboratuvar kayıtları retrospektif olarak incelenerek ulaşıldı. Ortalama değerleri karşılaştırmak için Student t testi kullanıldı. İkili analizlerde tiroid stimulan hormon (TSH) değeri ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptanan bağımsız değişkenler için çoklu lineer regresyon analizi yapıldı.

Bulgular: 475 çalışanın 433'ü (%91,2) erkek ve 173'ü (%36,4) gece vardiyasında çalışıyordu. İşyerinde 293'ü (%61,7) silika tozuna, 23'ü (%4,8) plastik dumana ve 80'i (%16,8) solvante maruz kaldığını ifade etti. 40 yaş üzeri olanlarda ($p=0.026$), gece vardiyalı çalışanlarda ($p=0.023$), silika tozuna maruz kalanlarda ($p=0.002$) daha düşük TSH değerleri; erkek çalışanlarda ($p=0.017$), 40 yaş altı olanlarda ($p=0.042$), vücut kitle indeksi (VKİ) 25'den küçük olanlarda ($p=0.026$) serbest T4 düzeyleri daha yüksek olarak bulundu. Regresyon analizinde VKİ, silika tozu maruziyeti, gece vardiyası çalışması ile azalmış TSH düzeyi arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü (sırasıyla $p=0.033$, $p=0.028$, $p=0.045$).

Sonuç: Meslek hastalıkları polikliniğine başvuran çalışanlarda gece vardiyalı çalışma ve silika tozuna maruziyetin azalmış TSH seviyeleri ile ilişkili olduğu bulundu. Silika tozu maruziyeti ve gece vardiyalı çalışma önlenabilir risk faktörleri arasında yer almaktadır. Bu nedenle çalışma ortamı yeniden düzenlenmeli, periyodik sağlık muayeneleri yapılmalı, çalışanların iş sağlığı ve güvenliği kurallarına uymaları sağlanmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Tiroid hormonları, silika, işyeri.

INTRODUCTION

Thyroid hormones are the regulators of the organism and play a significant role in the maintenance of normal physiological processes. The thyroid hormones thyroxine (T₄) and triiodothyronine (T₃) are released by the thyroid gland. The synthesis and excretion of thyroid hormone are organized by thyroid-stimulating hormone (TSH) produced from the anterior pituitary gland, while the production and secretion of TSH are regulated by hypothalamic thyrotropin-releasing hormone (TRH). Genetic factors are responsible for up to 65% of interpersonal diversity in TSH and thyroid hormone levels, however several other factors can also affect thyroid function. These factors include demographic determinants (age and gender), internal determinants (microbiota, stress), drug use, and various environmental factors (1). TSH release demonstrates a daily rhythm according to the sleep-wake cycle and sleeping schedule. Today, due to the increasing competitive economic environment, globalization, and the increasing demand for labor, a necessity for 24-hour work has arisen, and the emergence of shift work systems (2). Night shifts, which comprises a portion of shift work, causes mainly physiological, psychological, and sociologic problems in workers. The circadian rhythm, which controls the daily sleep-wake cycle in the human

body, is controlled by the biological clock set according to the 24-hour period. Numerous studies have shown that TSH secretion has a circadian rhythm and also effects the secretion of free T₄ (fT₄) (3). A slow increase in plasma TSH levels is observed in the evening hours, which peaks at the start of sleep, decreases during sleep, and stays at low levels during the day; disruption of this cycle is a significant problem in night shift workers (4). Several literatures have shown that night shift work may induce illnesses such as cardiovascular diseases, sleep disorders, peptic ulcer, and breast cancer in women (5). The effect of night shift work on health is believed to be primary related to its interaction with circadian rhythms. Light exposure and sleep deprivation during the night are thought to disrupt this physiological rhythm.

Occupational exposure to silica dust has been strongly associated with autoimmune diseases. Workers exposed to silica dust were shown to have significantly higher mean serum T₃, free T₃ (fT₃) and fT₄, and lower mean T₄ levels than controls, and a strong association was found between exposure time and thyroid hormone levels (6).

Endocrine disrupting chemicals such as bisphenol A, polybrominated diphenyl ethers and phthalates are generally used for plastic additives. The detrimental effects of these

substances on thyroid physiology and thyroid hormone metabolism have been demonstrated in both experimental and clinical studies (7). Furthermore, the effects of industrial solvents on adrenal, thyroid, and parathyroid glands have been shown in studies conducted in humans and experimental animals. In animal experiments, inhalation of methanol, toluene, and mixtures of both were observed to cause mild and rarely moderate shrinkage in thyroid follicles in females, while thyroid follicular cell hyperplasia was observed after exposure to ethyl benzene (8, 9).

Work-related factors can affect with the hypothalamic pituitary thyroid axis at various levels and through different mechanisms of action (10). There are a few number of literatures investigating the influence of work-related factors on thyroid hormone levels in several countries. This study purposed to assess the relationship between thyroid hormone levels and sociodemographic variables and work-related factors in workers.

MATERIALS and METHODS

Study procedure

In this cross-sectional study, a study sample of 566 workers who applied to the outpatient clinic of occupational diseases of a university hospital between November 2015-February 2020 was included. No sample selection was made in the study. Among the study participants, 91 individuals with a diagnosis of any thyroid disorder before starting employment, diabetes, liver disease, kidney failure, heart failure, coagulopathy, and other severe chronic diseases, and chronic drug use were excluded from the study. Workers who do not have the specified chronic diseases and who have a total of at least one year of work were included in the study. This study was confirmed by the ethics committee of Ege University Medical Faculty (2020, No: 20-12T/37).

Data collection

Study data were collected from outpatient clinic examination forms and laboratory records and retrospectively examined. Sociodemographic variables of the workers consisted of gender, age, education status, body mass index (BMI), smoking and alcohol consumption; work-related factors included sector, employment status, history of night shift work, exposure to silica dust, plastic fume exposure, solvent exposure, total years of night shift work, and total years of silica

dust exposure. Venous blood samples were taken from all applicants (8 hours fasting) and thyroid hormone analyzes were performed using enzymatic methods (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Normal ranges measured in venous blood were considered 0.27–4.2 mIU/L for TSH and 0.89–1.76 ng/dL for fT4. Participants were questioned in regards to smoking and alcohol consumption in the last six-month period. Those who break smoking more than six months ago and never smoked were considered as the non-smoker group. Participants who worked regular night shifts in the last year or longer were considered regular night shift workers. In addition, participants who were exposed to silica dust, plastic fumes, and solvent in the last year in workplace according to detailed work history were considered exposed workers.

Statistical analysis

Measurement variables were written as mean \pm standard deviation (SD), median (min-max) values, while categorical data were written in number-% tables. Student's t-test was performed to compare mean values between two groups. Multiple linear regression analysis was performed, including independent variables that were found to be statistically significantly related in binary analysis of TSH value. In the regression analysis, the enter method was used, in which each variable was added to the model at the same time. Models were created in the direction of hypotheses according to variable groups. SPSS 22.0 was used for the analysis of all data. The value of $p < 0.05$ was accepted statistically significant.

RESULTS

Among the 475 workers from different sectors who applied to the outpatient clinic, 433 (91.2%) were male. The socio-demographic variables of the workers and their work-related factors are shown in (Table-1).

When the demographic variables and work-related factors of the workers were assessed in terms of mean TSH levels, workers who were over 40 years of age, night shift workers, and workers with exposure to silica dust had significantly lower TSH values ($p=0.026$, $p=0.023$, $p=0.002$, respectively). When demographic and work-related factors were evaluated in terms of mean fT4 levels, male workers, workers under 40 years of age, and workers with BMI < 25 had significantly higher fT4

levels (p=0.017, p=0.042, p=0.026, respectively) (Table-2).

The results of the multiple linear regression analysis, in which the independent variables found to be statistically significantly related in the binary analyzes of the TSH value in the participants were included, are presented in Table-3 with two different models. In the

regression analysis, it was found that there was a strong relationship between BMI, silica dust exposure, night shift work and low TSH level (p=0.033, p=0.028, p=0.045 respectively). According to the R² values, it was found that night shift work and silica dust exposure explained 2.5% of the low TSH.

Table-1. Distribution of sociodemographic and work-related factors.

Parameter	
Gender (n,%)	
Male	433 (91.2)
Female	42 (8.8)
Age (n,%)	
≤40 years	269 (56.6)
>40 years	206 (43.4)
Education Level (n,%)	
Primary	264 (55.6)
Middle	164 (34.5)
University	47 (9.9)
BMI (n,%)	
<25	141 (29.7)
≥25	334 (70.3)
Smoking (n,%)	
Yes	350 (73.7)
No	175 (26.3)
Alcohol Use (n,%)	
Yes	77 (16.2)
No	398 (83.8)
Sector (n,%)	
Agriculture	29 (6.1)
Industry	349 (73.5)
Service	97 (20.4)
Employment Status (n,%)	
Blue collar	412 (86.7)
White collar	63 (13.3)
Night Shift Work (n,%)	
Yes	173 (36.4)
No	302 (63.6)
Silica Dust Exposure (n,%)	
Yes	293 (61.7)
No	182 (38.3)
Plastic Fumes Exposure (n,%)	
Yes	23 (4.8)
No	452 (95.2)
Solvent Exposure (n,%)	
Yes	80 (16.8)
No	395 (83.2)
Total years of night shift work years, Median(min-max)	
	10.00 (1-27)
Total years of exposure to silica dust years, Median(min-max)	
	9 (1-28)

BMI: Body mass index.

Table-2. Comparison of demographic and work-related factors according to serum TSH and fT4 levels.

Parameter	TSH (μUI/mL) (mean\pmSD)	P value	fT4 (ng/dL) (mean\pmSD)	P value
Gender				
Male	1.62 \pm 0.81	0.431	1.23 \pm 0.16	0.017
Female	1.72 \pm 0.80		1.16 \pm 0.16	
Age				
\leq 40 years	1.70 \pm 0.87	0.026	1.24 \pm 0.16	0.042
>40 years	1.53 \pm 0.72		1.20 \pm 0.16	
Education level				
Primary	1.67 \pm 0.91	0.123	1.22 \pm 0.17	0.468
Middle school	1.53 \pm 0.59		1.23 \pm 0.15	
University	1.76 \pm 0.91		1.25 \pm 0.18	
BMI				
<25	1.56 \pm 0.79	0.214	1.25 \pm 0.17	0.026
\geq 25	1.66 \pm 0.82		1.21 \pm 0.16	
Smoking				
Yes	1.62 \pm 0.80	0.675	1.23 \pm 0.84	0.445
No	1.65 \pm 0.84		1.21 \pm 0.18	
Alcohol use				
Yes	1.55 \pm 0.70	0.301	1.22 \pm 0.17	0.663
No	1.64 \pm 0.83		1.23 \pm 0.16	
Sector				
Agriculture	1.71 \pm 0.94	0.606	1.26 \pm 0.17	0.475
Industry	1.60 \pm 0.81		1.22 \pm 0.16	
Service	1.68 \pm 0.80		1.22 \pm 0.16	
Employment status				
Blue collar	1.63 \pm 0.81	0.907	1.23 \pm 0.169	0.820
White collar	1.62 \pm 0.82		1.22 \pm 0.15	
Night shift work				
Yes	1.52 \pm 0.75	0.023	1.22 \pm 0.13	0.44
No	1.69 \pm 0.84		1.23 \pm 0.17	
Exposure to Silica Dust				
Yes	1.56 \pm 0.79	0.022	1.22 \pm 0.16	0.946
No	1.74 \pm 0.84		1.23 \pm 0.17	
Plastic Fumes Exposure				
Yes	1.69 \pm 0.65	0.652	1.23 \pm 0.18	0.919
No	1.62 \pm 0.82		1.22 \pm 0.16	
Solvent Exposure				
Yes	1.72 \pm 0.89	0.278	1.22 \pm 0.18	0.740
No	1.61 \pm 0.80		1.23 \pm 0.16	

TSH: Thyroid-stimulating hormone, fT4: free T4, BMI: Body mass index

Table-3. Multiple linear regression analysis of the variables that were significant with the mean TSH value.

	Model 1			Model 2		
	B	Beta	P	B	Beta	P
Individual factors						
Gender	-0,005	-0,058	0,217	-,006	-0,002	0,960
Age	-0,124	-0,052	0,270	-,006	-0,068	0,153
BMI	0,015	0,095	0,045	,016	0,100	0,033
Work-related factors						
Silica dust exposure				0,154	0,111	0,028
Night shift work				0,132	0,094	0,045
The explanatory and significant levels of the models	aR ²	0,007		0,025		
	P	0,098		0,006		

BMI: Body mass index

DISCUSSION

This study indicate that night shift work and exposure to silica dust are associated with TSH levels in workers who applied to our outpatient clinic of occupational diseases. Lower mean serum TSH levels were observed in night shift workers and workers who were exposed to silica dust. Studies have shown that night shift work often causes a disruption between the person's biological clock and the actual time of the day (11). Serum TSH concentrations are used as a specific and sensitive measure for early diagnosis of endocrine disturbances. Since TSH is regulated by both sleep and circadian rhythms, sleep deprivation causes TSH to nearly double the normal level at night. This elevated TSH level persists during the day due to the hormone's long half-life (12).

Studies investigating the influences of night shift work on TSH levels report varying results. Coherent with the results of our study, Korompeli et al (13). and Marlmberg et al (14). found a decrease in serum TSH levels in nurses that worked shifts and physicians who worked night shifts. Night shift work has been considered a stress factor for the human body, as changes in the sleep-wake cycle can influence human biological functions, physical-psychological status, and life quality (15). This decrease in TSH levels is thought to be a likely result of stress-induced inhibition at the hypothalamic level. One cross-sectional study on male workers who worked night shifts demonstrated that they had significantly higher TSH levels compared to daytime workers (16). Despite the reason for this effect is not completely understood, it is thought that changes in sleep schedule, sleeping times,

and sleep quality, primarily caused by night shifts, can change the body's normal circadian rhythm and cause to circadian rhythm pathology for TSH secretion (17). Eating at night can affect hormone levels such as TSH, insulin, and glucagon. Working night shifts can cause to irregular eating habits and eating at night, resulting in an increase in TSH levels (18).

Various composites such as asbestos, silica, nanoparticles and silicone cause major biological changes including immune hyperactivation, production of reactive oxygen species, and tissue damage (19). Beshir et al. found that occupational exposure to silica dust may affect thyroid hormone activity through autoimmune mechanisms, regardless of clinical features (6). Although these autoimmune diseases occur predominantly in women, autoimmunity due to occupational exposure to silica is mostly recognized in men. There is a relationship between silica exposure and autoimmune disease and autoantibodies, and silica-induced autoantibody production can occur even without severe lung damage (20). Many studies demonstrating the development of autoimmune diseases and autoantibody production in patients exposed to silicone implants have reported a possible relationship between silicone exposure and autoimmune diseases (21, 22). Improvement of clinical symptoms after implant removal supports this association between silicone and autoimmunity (19).

In a study that compared workers who developed silicosis and those who did not develop silicosis among ceramic workers who were exposed to silica dust, it was found that the silicosis cases had significantly lower fT3 and fT4 levels compared to the control group. TSH levels were lower among silicosis cases. This finding

suggests that mechanisms such as thyroid transcription factor-1 (TTF-1), increased surfactant protein SP-A expression occurring in silicosis with lung fibrosis and idiopathic pulmonary fibrosis may be responsible for the decrease in serum thyroid hormone (23). In our study, it was found that TSH levels were significantly lower in workers who were exposed to silica dust, while both groups had the same levels of fT4. There was no correlation between total years of silica dust exposure and fT4 and TSH levels. It was thought that decrease in TSH due to exposure to silica dust may play a role in increased expression of TTF-1 and SP-A in workers diagnosed with silicosis.

Our study had some limitations. Workers from different sectors referred to the outpatient clinic of occupational disease may work in different shift schedules and may also be exposed to other risk factors in the workplace that affect thyroid function. Workplace exposure and occupational histories were evaluated based on the self-reports of the workers. Occupational exposures were at different levels and not homogeneous among the workers as they worked in different workplaces. In addition, the number of female workers working in shifts and exposed to silica dust was much less than men due to the prominence of the industrial sector, so a meaningful comparison could not be made between men and women. Blood samples were

taken at various times of the day. Therefore, homogeneity may not be achieved in thyroid hormone levels that are secreted rhythmically during the day.

CONCLUSION

We observed that night shift work and exposure to silica dust were associated with decreased TSH levels in workers admitted to the outpatient clinic of occupational diseases.

Considering the high number of night shift workers and workers exposed to silica dust, this is a major occupational health problem. However, silica dust exposure and night shift work are among the preventable risk factors. For this reason, the workplace environment should be reorganized, periodic health examinations should be carried out, and workers should be ensured to comply with occupational health and safety rules. The association of silica dust exposure and night shift work with TSH levels needs to be evaluated in future research.

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest associated with this publication and they will not provide access to the study data. All authors contributed equally to the conception and design of the research, to the analysis of the data, and to the writing of the final version of the manuscript.








References

1. Leko MB, Gunjaca I, Pleic N, Zemunik T. Environmental Factors Affecting Thyroid-Stimulating Hormone and Thyroid Hormone Levels. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 6521.
2. Costa G. Shift work and health: current problems and preventive actions. *Saf Health Work.* 2010; 1 (2): 112-23.
3. Liyanage YSH, Siriwardhana ID, Dissanayake M, Dayanath BKPT. Study on diurnal variation in TSH and freeT4 levels of healthy adults. *Sri Lanka Journal of Diabetes Endocrinology and Metabolism.* 2018; 8 (1): 8-16.
4. Roelfsema F, Veldhuis JD. Thyrotropin Secretion Patterns in Health and Disease. *Endocr Rev.* 2013; 34: 619-57.
5. Moon SH, Lee BJ, Kim SJ. et al. Relationship between thyroid stimulating hormone and night shift work. *Ann of Occup and Environ Med.* 2016; 28: 53.
6. Ahmed SB, Aziz HM, Elserougy SM. Effect of Occupational Exposure to Silica Dust on the Thyroid Gland in Ceramic Workers. *Central European Journal of Occupational and Environmental Medicine.* 2007; 13 (1): 33-42.
7. Duntas LH. The thyroid under threat in a world of plastics. *Facta Universitatis Series: Medicine and Biology* Vol. 2017; 19 (2): 47-50.
8. Poon R, Chu I, Bjarnason S, Potvin M, Vincent R, Miller RB, et al. Inhalation toxicity study of methanol, toluene and methanol/toluene mixtures in rats: effects of 28-days exposure. *Toxicol Ind Health.* 1994; 10 (3): 231-45.
9. National Toxicology Program. NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Ethylbenzene (CAS No. 100-41-4) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser.* 1999; 466: 1-231.

10. Saad-Hussein A, Hamdy H, Aziz HM, Mahdy-Abdallah H. Thyroid functions in paints production workers and the mechanism of oxidative-antioxidants status. *Toxicol Ind Health*.2011; 27 (3): 257-63.
11. Copertaro A, Bracci M. Working against the biological clock: a review for the Occupational Physician. *Industrial Health*. 2019; 57: 557-69.
12. Allan JS, Czeisler CA: Persistence of the circadian thyrotropin rhythm under constant conditions and afterlight-induced shifts of circadian phase. *J Clin Endocrinol Metab*.1994; 79 (2): 508-12.
13. Korompeli A, Sourtzi P, Tzavara C, Velonakis E. Rotating shift-related changes in hormone levels in intensive care unitnurses. *J Adv Nurs*. 2009; 65 (6): 1274-82.
14. Malmberg B, Persson R, Jönsson BA, Erfurth EM, Flisberg P, Ranklev E, Orbaek P. Physiological restitution after night-call duty in anaesthesiologists: impact on metabolic factors. *Acta Anaesthesiol. Scand*. 2007; 51: 823–30.
15. Leso V, Vetrani I, Sicignano A, Romano R, Ivo Iavicoli I. The Impact of Shift-Work and Night Shift-Work on Thyroid: A Systematic Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020; 17 (5): 1527.
16. Hye-a Hwang, Young-jeon Jeon. Relationship between Shift Work and Subclinical Hypothyroidism. *Korean J Fam Pract* 2020;10(1):3-8.
17. Parker DC, Rossman LG, Pekary AE, Hershman JM. Effectof 64-hour sleep deprivation on the circadian wave form of thyrotropin (TSH): Further evidence of sleep-related inhibition of TSH release. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;64:157-61.
18. Holmbäck U, Forslund A, Lowden A, Forslund J, Akerstedt T, Lennernäs M, et al. Endocrine responses to nocturnal eating—possible implications for night work. *Eur J Nutr*. 2003; 42: 75–83.
19. Speck-Hernandez CA, Montoya-Ortiz G. Silicon, a Possible Link between Environmental Exposure and Autoimmune Diseases: The Case of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis*. 2012; 2012: 604187.
20. Mayeux JM, Escalante GM, Christy JM, Pawar RD, Kono DH and Pollard KM. Silicosis and Silica-Induced Autoimmunity in the Diversity Outbred Mouse. *Front. Immunol*. 2018; 9: 874.
21. Muzaffar AR, Rohrich RJ. The silicone gel-filled breast implant controversy: an update. *Plast Reconstr Surg*. 2002; 109 (2): 742-7; quiz 748.
22. Bar-Meir E, Teuber SS, Lin HC, Alosacie I, Goddard G, Terybery J, et al. Multiple autoantibodies in patients with silicone breast implants. *J Autoimmun*. 1995; 8 (2): 267-77.
23. Karataş M. Silikozis tanılı seramik işçilerinde kan tiroid hormon düzeyinin değerlendirilmesi. *Journal of Harran University Medical Faculty*. 2019; 16 (1): 8-12.

The change of mean platelet volume and mean platelet volume to platelet count ratio one year after initiation of peritoneal dialysis

Ortalama trombosit hacmi ve ortalama trombosit hacmi/trombosit sayısı oranının periton diyalizi başlandıktan bir yıl sonraki değişimi

Aygul Celtik¹  Zalal Alatas²  Mumtaz Yılmaz¹  Meltem Sezis-Demirci¹ 
Gulay Ascı¹  Mehmet Ozkahya¹  Ercan Ok¹ 

¹Ege University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Department of Nephrology, İzmir, Türkiye

²Ege University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, İzmir, Türkiye

ABSTRACT

Aim: Cardiovascular diseases are the most common cause of mortality in patients undergoing peritoneal dialysis. Thrombocyte indices which are indicators of platelet activation are predictors of cardiovascular events. We aim to examine the change in platelet count, mean platelet volume, and mean platelet volume to platelet count ratio one year after initiation of peritoneal dialysis in patients with end-stage renal disease.

Materials and Methods: This retrospective study included 28 patients. Demographic and clinical characteristics of the patients at the time of initiation of peritoneal dialysis were recorded from the patient files. Laboratory data within the last month before the initiation of peritoneal dialysis and in the first year were recorded from the patient files. The mean platelet volume to platelet count ratio was calculated as mean platelet volume (femtolitres) divided by platelet count (number of thousand platelets/microliter).

Results: The mean age was 51.1 ± 14.6 years, and 42.8% of the patients were male. Diabetic nephropathy and hypertensive nephropathy were the most common causes of end-stage renal disease. One year after the initiation of peritoneal dialysis, the urea level decreased significantly, and C-reactive protein level increased significantly. Platelet count increased from $240 \pm 55 \times 10^3 /\mu\text{L}$ to $274 \pm 53 \times 10^3 /\mu\text{L}$ ($p=0.003$) and mean platelet volume decreased from 10.7 ± 1.0 fl to 10.2 ± 0.8 fl ($p<0.001$). There was a significant decrease in mean platelet volume to platelet count ratio ($p=0.001$).

Conclusion: Mean platelet volume and mean platelet volume to platelet count ratio, which are risk factors for cardiovascular diseases, decreases one year after initiation of peritoneal dialysis. This finding may be associated with the improvement of the uremic environment.

Keywords: C-reactive protein level, mean platelet volume, mean platelet volume to platelet count ratio, peritoneal dialysis

ÖZ

Amaç: Periton diyalizi yapan hastalarda en sık ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Trombosit aktivasyonunun göstergesi olan trombosit indeksleri ile kardiyovasküler olaylar arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Amacımız, son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda periton diyalizi başlandıktan sonra trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi ve ortalama trombosit hacmi/trombosit sayısı oranının değişiminin incelenmesidir.

Corresponding author: Aygul Celtik
Ege University Faculty of Medicine, Department of Internal
Medicine, Department of Nephrology, İzmir, Türkiye
E-mail: aygul.celtik@ege.edu.tr
Application date: 23.02.2022 Accepted: 17.04.2022

Gereç ve Yöntemler: Bu retrospektif çalışmaya 28 hasta dahil edildi. Hastaların periton diyalizi başlandığı sıradaki demografik ve klinik özellikleri hasta dosyalarından kaydedildi. Periton diyalizi başlanmadan önce son bir ay içindeki ve başlandıktan sonra birinci yıldaki laboratuvar verileri kaydedildi. Ortalama trombosit hacmi/trombosit sayısı oranı, ortalama trombosit hacminin her mikrolitrede 1000 trombosit sayısına bölünmesi (ortalama trombosit hacmi/trombosit sayısı oranı=ortalama trombosit hacmi/her mikrolitrede 1000 trombosit sayısı) ile elde edildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 51.1 ± 14.6 idi. Hastaların %42.8' i erkekti. Diyabetik ve hipertansif nefropati en sık son dönem böbrek hastalığı nedeniydi. Periton diyalizi başlandıktan bir yıl sonra C-reaktif protein düzeyi anlamlı olarak yükseldi. Periton diyalizi başlandıktan bir yıl sonra, trombosit sayısı $240 \pm 55 \times 10^3/\mu L$ ' den $274 \pm 53 \times 10^3/\mu L$ ' e yükseldi ($p=0.003$), ortalama trombosit hacmi 10.7 ± 1.0 fL' den 10.2 ± 0.8 fL' ye düştü ($p<0.001$), ortalama trombosit hacmi/trombosit sayısı oranında anlamlı azalma oldu ($p=0.001$).

Sonuç: Periton diyalizi başlandıktan bir yıl sonra C-reaktif protein düzeyi arttığı, trombosit sayısının arttığı, ortalama trombosit hacminin azaldığı ve ortalama trombosit hacmi/trombosit sayısı oranının azaldığı gösterilmiştir. Kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olan ortalama trombosit hacmi ve ortalama trombosit hacmi/trombosit sayısı oranındaki azalma üremik ortamın düzelmesi ile ilişkili olabilir.

Anahtar Sözcükler: C-reaktif protein düzeyi, ortalama trombosit hacmi, ortalama trombosit hacmi/trombosit sayısı oranı, periton diyalizi.

INTRODUCTION

Peritoneal dialysis (PD) is one of the kidney replacement therapies for patients with end-stage renal disease (ESRD). Cardiovascular diseases (CVD) are the most common cause of mortality in PD patients (1).

Platelets are involved in the pathogenesis of atherosclerotic lesions that cause CVD (2). Platelet indices, which are indicators of platelet activation and inflammation, have been shown to be independent risk factors for CVD and mortality (3, 4). Two of these risk factors are mean platelet volume (MPV) and mean platelet volume to platelet count ratio (MPR) (5-7). For patients with cardiovascular disease, high MPV was associated with thrombotic complications and mortality (6). In hemodialysis patients, all-cause and cardiovascular mortality were found to be higher in patients with high platelet count and MPV (8, 9). The number of studies evaluating platelet indices in PD patients is limited and the results are inconsistent. Peng et al. showed that mortality was higher in patients with high platelet count, but MPV was not associated with high mortality (10). MPV was found to be high in patients with chronic kidney disease who did not undergo renal replacement therapy (11). MPR has been shown to be an independent risk factor for mortality in PD patients (12). Most patients with chronic kidney disease have platelet dysfunction which may improve with renal replacement therapy (13). However, there has been no study that evaluated the change of MPV and MPR after the initiation of PD. Our study aims to evaluate the changes in MPV and MPR in the first year after initiation of PD.

MATERIALS and METHODS

This is a retrospective cohort study. Thirty-nine adult patients started PD between 1 January 2015 and 31 August 2020 for the treatment of ESRD. Exclusion criteria included 1- the patients with kidney transplantation ($n=1$), 2- the patients who started PD due to a vascular access problem during hemodialysis treatment ($n=2$), 3- the patients who switched to another kidney replacement therapy within one year after initiation of PD ($n=5$), 4- the patients lost to follow-up within one year after initiation of PD ($n=3$). The study included 28 patients. The Local Ethics Committee approved this study (Number: 21-11T/22, Date: 04.11.2021).

Demographic and clinical data (age, gender, height, weight, cause of ESRD, comorbidities, blood pressure, type of PD) and medications at the time of initiation of PD were obtained from the patient files. The weekly total Kt/V_{urea} performed between 3-6 months after the initiation of PD were recorded. Laboratory data (urea, creatinine, sodium, potassium, calcium, phosphorus, uric acid, albumin, C-reactive protein (CRP), parathormone, ferritin, total cholesterol, triglyceride, low-density lipoprotein (LDL), leukocyte count, hemoglobin, platelet count, and MPV were recorded from patient files. MPR was calculated as mean platelet volume (femtolitres) divided by platelet count (number of thousand platelets/microliter). Body mass index (kg/m^2) was obtained by dividing body weight (kg) by the square of height (m).

Continuous variables were presented as mean \pm standard deviation or median (25th-75th percentile) and compared with Mann-Whitney U

test or t-test. Categorical variables were presented as percentages and compared with the chi-square test. The correlations were conducted by using the Spearman correlation test. The changes in the descriptive variables in the first year were evaluated with a t-test and a Wilcoxon test. The change of categorical variables was evaluated with the McNemar test; $p < 0.05$ was considered statistically significant. Data were analyzed with Statistical Package of Social Science (SPSS) software version 14.0 for Windows.

RESULTS

A total of 28 incident PD patients were enrolled in this study. Baseline demographic and clinical characteristics and laboratory data of the patients are shown in Table-1. The mean age was 51.1 ± 14.6 years and 42.8% of the patients were male.

The most common causes of ESRD were diabetic nephropathy and hypertension. The cause of ESRD was unknown in 25% of the patients. Most of the patients (78.6%) were treated with continuous ambulatory PD. At the initiation of PD, anti-hypertensive drugs (82.1%), diuretics (71.4%), and phosphate-binding agents (89.3%) were the most commonly used drugs. Ten patients received erythropoietin, and three patients received antiplatelet therapy (acetylsalicylic acid and/or clopidogrel). Total weekly Kt/V_{urea} was 2.46 ± 0.4 . At the initiation of PD, urea, creatinine, hemoglobin and platelet count were 190 ± 66 mg/dL, 7.57 ± 1.85 mg/dL, 10.1 (9.5-11.4) g/dL and $240 \pm 55 \times 10^3 /\mu\text{L}$, respectively.

Table-1. Demographic and clinical findings of the patients before initiation peritoneal dialysis.

Age (years)	51.1 ± 14.6
Gender (Male, n, %)	12 (42.8)
Body mass index (kg/m^2)	26.1 ± 4.3
Causes of end-stage kidney disease	
Diabetic nephropathy (n, %)	6 (21.4)
Hypertensive nephropathy (n, %)	5 (17.9)
Chronic glomerulonephritis (n, %)	3 (10.7)
Unknown (n, %)	7 (25)
Other (n, %)	7 (25)
Cardiovascular disease (n, %)	3 (10.7)
Diabetes mellitus (n, %)	7 (25)
Type of PD	
Continuous ambulatory PD (n, %)	22 (78.6)
Automated PD (n, %)	6 (21.4)
Medications	
Antihypertensive drug (n, %)	23 (82.1)
Diuretics (n, %)	20 (71.4)
Phosphate binding agent (n, %)	25 (89.3)
Vitamin D analogues (n, %)	15 (53.6)
Erythropoietin (n, %)	10 (35.7)
Anti-platelet treatment (n, %)	3 (10.7)
Systolic blood pressure (mmHg)	144 ± 17
Diastolic blood pressure (mmHg)	83 ± 15
Urea (mg/dL)	190 ± 66
Creatinine (mg/dL)	7.57 ± 1.85
Sodium (mEq/L)	140 (138-141)
Potassium (mEq/L)	4.7 ± 0.8
Calcium (mg/dL)	9.1 ± 1.1
Phosphorous (mg/dL)	6.3 ± 1.6
Uric acid (mg/dL)	6.7 ± 1.7
Albumin (g/dL)	4.1 ± 0.6
CRP (mg/dL)	0.30 (0.16-0.45)
PTH (pg/mL)	314 (167-485)
Ferritin (ng/mL)	171 (105-384)
Leukocytes ($\times 10^3 /\mu\text{L}$)	7.6 ± 1.5
Hemoglobin (g/dL)	10.1 (9.5-11.4)
Platelets ($\times 10^3 /\mu\text{L}$)	240 ± 55
Total cholesterol (mg/dL)	187 ± 53
Triglyceride (mg/dL)	158 ± 61
LDL (mg/dL)	111 ± 46
PD, peritoneal dialysis; CRP, C-reactive protein, PTH, parathormone, LDL, low-density lipoprotein	

Table-2. Laboratory data of the patients at the initiation and in the first year of peritoneal dialysis.

	Initiation of PD	First year of PD	p
Urea (mg/dL)	190 ± 66	104 ± 31	<0.001
Creatinine (mg/dL)	7.57 ± 1.85	8.23 ± 2.16	0.252
CRP (mg/dL)	0.30 (0.16-0.45)	0.37 (0.18-0.67)	0.01
Leukocytes (10 ³ /μL)	7.6 ± 1.5	7.6 ± 2.0	0.705
Hemoglobin (g/dL)	10.1 (9.5-11.4)	10.9 (10.3-12.8)	0.015
Platelets (10 ³ /μL)	240 ± 55	274 ± 53	0.003
MPV (fL)	10.7 ± 1.0	10.2 ± 0.8	<0.001
MPR (fL/ 10 ³ /μL)	0.047 ± 0.013	0.039 ± 0.009	0.001
Erythropoietin treatment (n, %)	10 (35.7)	5 (17.9)	0.180
Anti-platelet treatment (n, %)	3 (10.7)	3 (10.7)	1.0

PD, peritoneal dialysis; CRP, C-reactive protein; MPV, mean platelet volume; MPR, mean platelet volume to platelet count ratio (10³/μL)

The laboratory data of the patients at baseline and in the first year after the initiation of PD are shown in Table-2. Serum urea level decreased from 190 ± 66 mg/dL to 104 ± 31 mg/dL ($p < 0.001$) in first year. CRP level increased significantly ($p = 0.01$). The platelet count increased from 240 ± 55 x 10³ /μL to 274 ± 53 x 10³ /μL ($p = 0.003$) and MPV decreased from 10.7 ± 1.0 fL to 10.2 ± 0.8 fL ($p < 0.001$) one year after the onset of PD. There was a significant decrease in MPR in the first year ($p = 0.001$). There was a decrease in the rate of patients treated with erythropoietin at the end of the first year, but it was statistically non-significant ($p = 0.180$).

In Spearman's correlation analysis, platelet count was negatively correlated with MPV at the time of initiation of PD ($r = -0.454$, $p = 0.015$). Platelet count was not correlated with urea, creatinine and CRP ($r = -0.132$, $p = 0.502$; $r = -0.271$, $p = 0.163$; $r = -0.145$, $p = 0.488$, respectively). MPV was not correlated with urea, creatinine, and CRP ($r = 0.113$, $p = 0.566$; $r = -0.074$, $p = 0.707$; $r = 0.308$, $p = 0.134$, respectively).

The platelet count one year after starting PD was negatively associated with MPV ($r = -0.385$, $p = 0.048$). One year after initiation of PD, platelet count was not associated with urea, creatinine and CRP ($r = -0.258$, $p = 0.194$; $r = 0.222$, $p = 0.266$; $r = 0.162$, $p = 0.419$, respectively). MPV was not associated with urea and CRP ($r = -0.222$, $p = 0.265$; $r = 0.040$, $p = 0.841$, respectively). MPV was negatively correlated with creatinine ($r = -0.385$, $p = 0.047$).

DISCUSSION

In our study, platelet count increased, MPV and MPR decreased one year after initiation of PD in

patients with ESRD. Platelet count was negatively correlated with MPV.

In ESRD, platelet dysfunction occurs secondary to abnormal glycoprotein IIb/IIIa expression, abnormal secretion of granules by platelets, disorders in prostaglandin synthesis, and structural changes in platelets (14). In addition, it has been shown that there is a decrease in nucleated platelets, which is an indicator of platelet production (15). There is a tendency to lower platelet counts in patients with ESRD when compared to normal individuals and this finding has been attributed to insufficient thrombopoietic activity (16). Studies have shown that platelet dysfunction improves with the initiation of renal replacement therapy. Previously, it was shown that platelet count increases and platelet aggregation, which leads to platelet dysfunction, improves with PD (17). Platelet functions improve after successful kidney transplantation (18). In our study, platelet count increased and MPV decreased one year after the PD initiation; therefore, MPR is reduced. In our study, MPV decreased in the first year despite the increase in CRP, which is an inflammation marker. These findings suggest that an increase in the platelet count and a decrease in MPV may be associated with the improvement of the uremic environment or the better clearance of medium molecular weight solutes by PD. As MPV and platelet count was not correlated with CRP in the presented study, the changes in platelet indices may be independent of inflammation. In our study, MPV and MPR decreased but CRP increased at the end of the first year. Platelet count may be increased secondary to increased platelet production in the bone marrow with the onset of PD.

Platelets adhere to the extracellular matrix in the damaged vessel wall, aggregate, and contribute to coagulation. Platelets are also involved in inflammation and wound healing. Platelets with larger volumes are more reactive and prothrombotic (5). MPV is determined by measuring the platelet volume with automatic blood count devices. In normal physiological conditions, MPV and platelet count are inversely proportional, and MPV decreases when platelet production increases (19). In some pathological conditions, this physiological balance is disturbed. Cytokines such as interleukin-6, which play a role in inflammatory processes, cause the release of large platelets from the bone marrow and increase MPV (20). On the other hand, MPV is found to be low in some systemic diseases because platelets are localized in the area of inflammation (21, 22).

Chronic inflammation is common in patients with ESRD and associated with malnutrition,

myopathy, endothelial damage, and atherosclerosis (23, 24). Some studies showed that inflammatory markers were increased in patients treated with PD for the long term (25, 26). In our study, CRP increased significantly one year after the onset of PD. On the other hand, interleukin-6 and CRP levels did not change one year after the onset of PD in a previous study (27).

The limitation of our study is the retrospective design. Patients treated with anti-platelet drugs and erythropoietin were also included in the study. However, the rates of patients treated with these drugs at the initiation of PD and in the first year were found to be similar.

In conclusion, platelet count was increased and MPV and MPR were decreased one year after the initiation of PD. These changes in platelet indices which are risk factors for CVD may be associated with the improvement of the uremic environment.

References

1. Collins AJ, Foley RN, Gilbertson DT, Chen SC. United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl* (2011) 2015; 5 (1): 2-7.
2. Handtke S, Thiele T. Large and small platelets-(When) do they differ? *J Thromb Haemost* 2020; 18 (6): 1256-67.
3. Rechciński T, Jasińska A, Forys J et al. Prognostic value of platelet indices after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Cardiol J* 2013; 20 (5): 491-8.
4. Yavuz S, Ece A. Mean platelet volume as an indicator of disease activity in juvenile SLE. *Clin Rheumatol* 2014; 33 (5): 637-41.
5. Korniluk A, Koper-Lenkiewicz OM, Kaminska J, Kemonia H, Dymicka-Piekarska V. Mean Platelet Volume (MPV): New Perspectives for an Old Marker in the Course and Prognosis of Inflammatory Conditions. *Mediators Inflamm* 2019; 2019: 9213074.
6. Chu SG, Becker RC, Berger PB et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010; 8 (1): 148-56.
7. Deveci S, Celebi A, Askin S, GURSOY AE, KOLUKISA M, HAKYEMEZ A. Akut iskemik inme ile ortalama trombosit hacmi ilişkisi. *Ege Tıp Dergisi* 2014; 53 (1): 6.
8. Molnar MZ, Streja E, Kovesdy CP et al. High platelet count as a link between renal cachexia and cardiovascular mortality in end-stage renal disease patients. *Am J Clin Nutr* 2011; 94 (3): 945-54.
9. Kim S, Molnar MZ, Fonarow GC et al. Mean platelet volume and mortality risk in a national incident hemodialysis cohort. *Int J Cardiol* 2016; 220: 862-70.
10. Peng F, Li Z, Yi C et al. Platelet index levels and cardiovascular mortality in incident peritoneal dialysis patients: a cohort study. *Platelets* 2017; 28 (6): 576-84.
11. Verdoia M, Barbieri L, Schaffer A, Bellomo G, Marino P, De Luca G. Impact of renal function on mean platelet volume and its relationship with coronary artery disease: A single-centre cohort study. *Thromb Res* 2016; 141: 139-44.
12. Zhu Y, Peng F, Chen Y et al. Mean platelet volume/platelet count ratio and mortality in patients on peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 2018; 90 (3): 205-11.

13. Hedges SJ, Dehoney SB, Hooper JS, Amanzadeh J, Busti AJ. Evidence-based treatment recommendations for uremic bleeding. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3 (3): 138-53.
14. Gawaz MP, Dobos G, Späth M, Schollmeyer P, Gurland HJ, Mujais SK. Impaired function of platelet membrane glycoprotein IIb-IIIa in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5 (1): 36-46.
15. Linthorst GE, Folman CC, van Olden RW, von dem Borne AE. Plasma thrombopoietin levels in patients with chronic renal failure. *Hematol J* 2002; 3 (1): 38-42.
16. Gafter U, Bessler H, Malachi T, Zevin D, Djaldetti M, Levi J. Platelet count and thrombopoietic activity in patients with chronic renal failure. *Nephron* 1987; 45 (3): 207-10.
17. Arends JP, Krediet RT, Boeschoten EW, van der Lelie J, Veenhof CH, von dem Borne AE. Improvement of bleeding time, platelet aggregation and platelet count during CAPD treatment. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1981; 18: 280-5.
18. Kennedy C, Wong L, Sexton DJ et al. Successful kidney transplantation normalizes platelet function. *Clin Kidney J* 2018; 11(4): 574-80.
19. Balduini CL, Noris P, Spedini P, Belletti S, Zambelli A, Da Prada GA. Relationship between size and thiazole orange fluorescence of platelets in patients undergoing high-dose chemotherapy. *Br J Haematol* 1999;106(1):202-7.
20. Senchenkova EY, Komoto S, Russell J et al. Interleukin-6 mediates the platelet abnormalities and thrombogenesis associated with experimental colitis. *Am J Pathol* 2013; 183 (1): 173-81.
21. Kamath S, Blann AD, Lip GY. Platelet activation: assessment and quantification. *Eur Heart J* 2001; 22 (17): 1561-71.
22. Zhao CN, Mao YM, Wang P et al. Lack of association between mean platelet volume and disease activity in systemic lupus erythematosus patients: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int* 2018; 38 (9): 1635-41.
23. Gupta J, Mitra N, Kanetsky PA et al. Association between albuminuria, kidney function, and inflammatory biomarker profile in CKD in CRIC. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 7 (12): 1938-46.
24. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergström J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrology Dialysis Transplantation* 2000; 15 (7): 953-60.
25. Cho Y, Johnson DW, Vesey DA et al. Baseline serum interleukin-6 predicts cardiovascular events in incident peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2015; 35 (1): 35-42.
26. Lambie M, Chess J, Donovan KL et al. Independent effects of systemic and peritoneal inflammation on peritoneal dialysis survival. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24 (12): 2071-80.
27. Cho JH, Hur IK, Kim CD et al. Impact of systemic and local peritoneal inflammation on peritoneal solute transport rate in new peritoneal dialysis patients: a 1-year prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25 (6): 1964-73.

İzole torasikus longus sinir tutulumu ile seyreden brakiyal nörit

Brachial neuritis with isolated long thoracic nerve involvement

Yağmur Çağla Reis¹  Tuğba Alışık²  Barış Nacır¹ 

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

² Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

ÖZ

İdiyopatik brakiyal nörit, brakiyal pleksusun asimetrik tutulumu ile karakterize, ani başlangıçlı, şiddetli ağrı, kas güçsüzlüğü, fonksiyon ve duyu kaybına neden olan bir hastalıktır. Birçok kas-iskelet sistemi problemiyle karışabilmektedir. Yeni başlayan omuz ağrısında ayırıcı tanıda idiyopatik brakiyal nörit akılda bulundurulmalıdır. Bu durumun erken tanınması gereksiz cerrahi müdahaleyi önleyebilir. Bu olgu sunumunda, tipik klinik ve elektronöromiyografi bulguları ve ayırıcı tanı testleriyle tanımlanan, izole torasikus longus sinir tutulumu ile seyreden nadir bir brakiyal nörit vakasını sunmayı amaçladık.

Anahtar Sözcükler: Brakiyal nörit, torasikus longus siniri, elektronöromiyografi.

ABSTRACT

Idiopathic brachial neuritis is a disease by asymmetrical involvement of the brachial plexus, causing sudden onset, severe pain, muscle weakness, loss of function and sensation. It can be confused with many musculoskeletal problems. Idiopathic brachial neuritis should be kept in mind in the differential diagnosis of new-onset shoulder pain. Early recognition of this condition can prevent unnecessary surgical intervention. In this case report, we aimed to present a rare case of brachial neuritis with isolated long thoracic nerve involvement, defined by typical clinical and electroneuromyography findings, and differential diagnostic tests.

Keywords: Brachial neuritis, thoracic longus nerve, electroneuromyography.

GİRİŞ

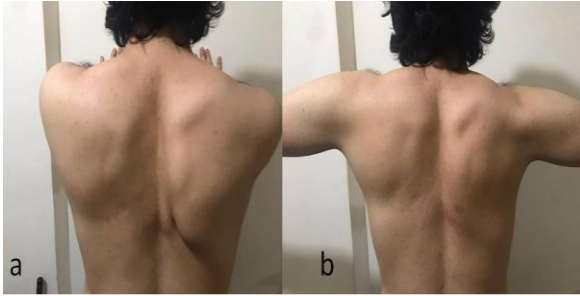
Parsonage-Turner tarafından 1948'te tanımlanan idiyopatik brakiyal nörit (BN), brakiyal pleksusun asimetrik tutulumu ile karakterize bir hastalıktır (1). Brakiyal nöritli hastaların çoğunda ani başlangıçlı şiddetli bir ağrıyı, kas güçsüzlüğü, etkilenen ekstremitede atrofi ve duyu kaybı izler. Genellikle genç yetişkinleri etkiler, erkeklerde kadınlara göre iki kat daha fazla görülür. Olguların yaklaşık 1/3'ünde her iki üst ekstremitede etkilenmektedir (2). Hastalık genellikle idiyopatik olmakla birlikte ortaya çıkışı ile ilişkili olduğu düşünülen birçok faktör mevcuttur.

Etiyolojide travma, enfeksiyon, ağır egzersiz, cerrahi, aşılama ve otoimmün mekanizmalar suçlanmış, ayrıca nadir bir herediter form da tanımlanmıştır. Elektronöromiyografi (ENMG) ve sinir iletim çalışmaları (SİÇ), omuzun manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) veya beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi gibi tanı testleri çoğunlukla gerekli değildir, ancak tanıyı destekleyebilir ve ayırıcı tanıda yardımcı olur (3). BN'li olguların prognozu iyi, rekürrens nadirdir. Bu olguda, izole torasikus longus sinir tutulumu ile seyreden nadir görülen bir brakiyal nörit vakası sunulmuştur.

Sorumlu yazar: Yağmur Çağla Reis
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Ankara, Türkiye
E-posta: caglareis@gmail.com
Başvuru tarihi: 03.11.2021 Kabul tarihi: 24.01.2022

OLGU SUNUMU

Mesleği gemi kaptanlığı olan ve sağ elini kullanan 25 yaşında erkek hasta, ani başlayan ve 2 haftadır devam eden sağ omuz ağrısı, sağ kolunda hareket kısıtlılığı ve güçsüzlük şikâyeti ile polikliniğimize başvurdu. Hareketle artan omuz ağrısı ve bunu takiben omuz hareketlerinde kısıtlılık ve güçsüzlük geliştiğini söyleyen hastanın özgeçmişinde herhangi bir özellik yoktu. Kas-iskelet sistemi muayenesinde servikal fleksiyon, ekstansiyon, lateral fleksiyon ve rotasyon hareketleri açık ve ağrısızdı. Sağ omuz pasif eklem hareket açıklıkları normal iken aktif eklem hareket açıklıkları fleksiyonda 120°, abduksiyonda 110° de, iç ve dış rotasyonları eklem hareket açıklığı sonunda kısıtlıydı. İstirahat pozisyonunda sağda skapular kanatlanma mevcuttu. Skapular kanatlanma öne elevasyon ve uzanan kollarla itme hareketi ile artarken, kolların abduksiyonu ile kanatlanmada normal duruşa göre artış yoktu (Resim 1a ve 1b). Sağ omuz abduksiyon ve fleksiyon kuvveti 4/5, üst ekstremité duyu ve refleks muayenesi normal olarak saptanan hastanın genel sistemik muayenesinde anormal bulguya rastlanmadı.



Şekil-1. a. Uzanan kollarla itme hareketi sırasında artan skapular kanatlaşma, **b.** Kolların abduksiyonu ile skapular kanatlaşmada artış olmaması.

Laboratuvar incelemelerinden; tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, serum elektrolit düzeyleri, karaciğer fonksiyon testleri, C-reaktif protein, romatoid faktör ve idrar tetkiki normal sınırlardaydı. Servikal manyetik rezonans görüntülemesinde C3-4 intervertebral diskinde minimal parasantral protüzyon, C4-5 intervertebral diskinde minimal posterior santral protrüzyon mevcuttu. Sağ omuz manyetik rezonans görüntülemesi normaldi. Elektromiyografik inceleme için Nihon-Kohden Neuropack M1 (Tokyo, Japonya) cihazı kullanıldı. Motor iletim çalışmaları konvansiyonel yöntem ve yüzeysel elektrotlar, duyuusal iletim çalışmaları ise

ortodromik yöntemle ve yüzük elektrotlar kullanılarak gerçekleştirildi. Sağ üst ekstremitéde median, ulnar, radial, lateral ve medial antebraikiyal kutanöz sinir duyu iletimleri ile median, ulnar ve radial sinir motor iletimleri normal sınırlardaydı. Torasikus longus sinir motor iletim çalışması Alfonsi metodu ile yapıldı (4). İncelemede sağ torasikus longus sinir uyarımı ile serratus anterior kasından elde edilen birleşik kas aksiyon potansiyeli distal latansı uzamış (6,78 msn), sol torasikus longus sinir birleşik kas aksiyon potansiyeli distal latansı ise normal (3,9 msn) (20-35 yaş için üst sınır: 4.3 msn) saptandı. Skapular kanatlanmanın ayırıcı tanısı için Cherington metodu (5) ile sağ aksesuar sinir motor iletim çalışması yapıldı ve birleşik kas aksiyon potansiyeli distal latansı 2,94 msn bulundu (referans aralığı: 2,2-6,3 msn) (Tablo 1). Sağ serratus anterior kasına yapılan iğne ENMG'de seyrek fibrilasyon dalgası ve pozitif keskin dalga tespit edildi, istemli kasıda seyrelme paterni izlendi (Tablo 2). Sağ deltoid, biceps braki, triseps, trapezius, abduktor pollisis brevis, 1. dorsal interosseöz, ekstansör pollisis brevis, fleksör karpi ulnaris, infraspinatus, supraspinatus, romboid, latissimus dorsi kasları ile servikal paraspinal kasların iğne ENMG'si normal olarak değerlendirildi.

Ani başlangıçlı omuz ağrısı ve kas güçsüzlüğü olan hastamızın fizik muayenesinde skapular kanatlanmanın uzanan kollarla itme hareketiyle artış göstermesini açıklayabilecek etiyolojik bir neden, özgeçmişinde bir özellik yoktu. ENMG'de torasikus longus sinir uyarımı ile serratus anterior kasından elde edilen birleşik kas aksiyon potansiyeli distal latansında uzama tespit edildi. İstirahat halinde serratus anterior kasında seyrek fibrilasyon dalgası ve pozitif keskin dalga ve istemli kası ile seyrelme paterni saptanması üzerine izole torasikus longus sinir tutulumu ile seyreden brakiyal nörit vakası olarak değerlendirildi. Hastanın sağ omzundaki kas gücü kaybını önlemek amacıyla 15 gün süre ile sağ omuz kaslarına transkutanöz elektriksel stimülasyonu, yüzeysel ve derin ısıtıcı uygulandı. Egzersiz programı, sağ omuz eklemine pasif ve aktif eklem hareket açıklığı egzersizleri, skapular mobilizasyon egzersizleri şeklinde düzenlendi. Hastanın 6 hafta sonra yapılan kontrol muayenesinde sağ omuz aktif eklem hareket açıklığı fleksiyonda 145°, abduksiyonda 135° ve iç rotasyonda 75° olarak ölçüldü. Omuz çevresi kas gücü normaldi ve sağda skapular kanatlanma azalmıştı.

Tablo-1. Sinir iletim çalışması bulguları.

Duyu	Latans (ms)	Amp (μ V)	Mesafe (cm)	Hız (m/s)		Latans (ms)	Amp (μ V)	Mesafe (cm)	Hız (m/s)
Sağ					Sol				
n. medianus 1.parmak	1,80	20,5	9	50,0	n. medianus 1.parmak	1,90	21,1	10	52,6
n. medianus 3.parmak	2,40	21,6	15	62,5	n. medianus 3.parmak	2,40	13,3	15	62,5
n. ulnaris 5.parmak	1,95	14,7	13	66,7	n. ulnaris 5.parmak	2,35	13,6	14	59,6
n. radialis	1,80	10,2	12	66,7	n. radialis	1,80	15,4	10	55,6
LABK	2,55	17,3	15	58,8	LABK	2,75	15,8	17	61,8
MABK	2,65	8,4	14	52,8	MABK	2,75	7,4	17	61,8
Motor					Latans (ms)				
Sağ					Sol				
n. medianus					n. medianus				
Bilek	2,70	17,2			Bilek	2,70	14,3		
Dirsek	6,90	16,2	24	57,1	Dirsek	6,80	14,4	23	56,1
n. ulnaris					n. ulnaris				
Bilek	2,15	11,0			Bilek	2,25	13,4		
Dirsek	6,75	11,8	24	52,2	Dirsek	7,00	11,0	21	44,2
n. radialis					n. radialis				
Bilek	2,30	7,1			Bilek	2,10	6,0		
Dirsek	4,75	6,3	17	69,4	Dirsek	4,55	6,3	17	69,4
n. toracicus longus					n. toracicus longus				
Erb-m. serratus anterior	6,78	7,72			Erb-m. serratus anterior	3,9	9,66		
Aksesuar									
Mid SKM-Üst m. trapezius	2,94	16,74							

Amp: Amplitüd; **ms:** Milisaniye; **μ V:** Mikrovolt; **cm:** Santimetre; **m/s:** Metre/Saniye, **LABK:** Kutanöz antebraki lateralis siniri, **MABK:** Kutanöz antebraki medialis siniri, **SKM:** Sternokleidomastoid

Tablo-2. İğne ENMG bulguları.

	Spontan					MUAP			Rekrutman
	İstirahat aktivitesi	Fibrilasyon	Pozitif keskin dalga	Faz	HF	Amp	Süre	PPP	Pattern
Sağ m. serratus anterior	N	+	+	-	-	N	N	N	İleri Seyrelme
Sağ m. rhomboideus major	N	-	-	-	-	N	N	N	N
Sağ m. trapezius	N	-	-	-	-	N	N	N	N
Sağ m. biceps brachii	N	-	-	-	-	N	N	N	N

N: Normal, **MUAP:** Motor ünite aksiyon potansiyel, **HF:** Harmonik Fokus, **PPP:** Polifazik potansiyel, **Amp:** Amplitüd.

TARTIŞMA

Torasikus longus siniri, C5-7 sinir köklerinin ventral dallarından kaynaklanan 24-30 cm uzunluğunda saf bir motor sinirdir. Brakiyal pleksus ve klavikulanın altından 1. kostanın üstünden geçerek göğüs duvarının lateral yüzü boyunca aşağı iner ve serratus anterior kasını innerve eder. Serratus anterior kası glenoidin yukarı ve skapulanın öne hareketine izin verir. Ayrıca skapulanın medial kenarını göğüs duvarına sabitler. Torasikus longus siniri, uzun olması ve nispeten yüzeysel seyretmesi nedeniyle doğrudan travmaya veya esneme yoluyla yaralanmaya duyarlıdır (3). Torasikus longus sinirinin yaralanmasına yol açan travma dışındaki nedenler arasında; enfeksiyöz, metabolik, iyatrojenik ve toksik nedenler, musküler distrofi-fasyoskapulohumeral distrofi gibi kas hastalıkları, C7 radikülopati ve aşılama sayılabilir.

Torasikus longus sinir felci sonrası gelişen serratus anterior kasının güçsüzlüğü, skapulanın alt köşesinin torakstan arkaya doğru, orta hattan dışa doğru uzaklaşmasına ve sonuçta skapular kanatlanmaya neden olur (6). Torasikus longus sinir lezyonuna bağlı olarak gelişen skapulada kanatlanma, kol öne doğru kaldırdığında belirginleşir ve skapulanın medial kenarı boyunca ortaya çıkar (Resim 1b). C5 kaynaklı dorsalis skapula siniri hasarına bağlı romboid kasların paralizisinde ise skapula medial kenarında ağrı, omuzun hafif depresyonuyla birlikte skapulanın alt köşesinin laterale rotasyonu ve skapula medial kenarında kas atrofisi görülür. Aksesuar sinir felcine bağlı olarak ise, kanatlanma kolun abduksiyonu ile belirgin hale gelir ve skapula yukarı doğru hareket eder (2). Bizim olgumuzda sağda skapular kanatlanma mevcuttu. Skapular kanatlanmanın öne elevasyon ve uzanan kollarla yapılan itme hareketi sırasında artış göstermesi, torasikus longus sinir paralizisine bağlı serratus anterior fonksiyon bozukluğunu düşündürdü. Hastalığa yol açabilecek herhangi bir etiyolojik faktörün bulunmaması, ani başlangıçlı kanat skapula ve kas gücünde azalma olması nedeniyle izole torasikus longus sinir tutulumuyla seyreden idiyopatik brakiyal nörit tanısı konuldu (Resim 1a).

İdiyopatik brakiyal nörit insidansının 1,64/100.000 olduğu tahmin edilmektedir. Erkeklerde daha sık görülür ve genellikle genç yetişkinleri etkiler (7). Kesin nedeni bilinmemekle birlikte viral enfeksiyonlar, bağışıklama ve otoimmün süreçler

suçlanmıştır. Ayrıca spesifik mutasyonlara sahip kalıtsal formlar hatta fiziksel egzersiz sonrası gelişen vakalar da tanımlanmıştır (8). Tipik klinik seyir, günlerden birkaç haftaya kadar süren ani başlangıçlı, şiddetli, tek taraflı omuz ve proksimal kol ağrısı ile başlar. Ağrı özellikle omuzun baş üstündeki aktivitesini gerektiren işlerde çalışan hastalarda daha belirgindir (9). Bizim hastamızda ağrı, ilk 7 gün non-steroid antiinflamatuvar ilaç kullanımını gerektirir düzeydeydi. Daha sonraki süreçte ilaç gereksinimi olmadı. Bu hastalarda kas güçsüzlüğü bazen ağrı ile aynı zamanda başlasa da genellikle ağrı azaldıktan sonra görülür. Güçsüzlük deltoid, supraspinatus, infraspınatus, serratus anterior ve biceps braki dahil olmak üzere brakiyal pleksus proksimal dalları tarafından innerve edilen kaslarda daha belirginken önkol ve el kaslarında daha nadir görülür. Tutulan kaslarda genellikle belirgin atrofi gelişir, ancak takip eden 6-18 ay boyunca motor fonksiyonda yavaş ancak düzenli bir iyileşme olur (2).

Tanısı klinik olarak konulan brakiyal nörit için kesin tanı koyduran spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Omuz ve servikal MRG, etiyolojideki diğer faktörleri dışlamak açısından önemlidir. Brakiyal pleksus MRG'si ise hastalıkla ilgili değişiklikleri göstermek için yeterince sensitif ve spesifik değildir. Brakiyal nörit, omuzda ağrı ve güçsüzlüğe neden olabilecek rotator manşet anomalileri, kalsifik tendinit, refleks sempatik distrofi, adeziv kapsülit, servikal radikülopati, omurilik tümörü, omuzun akut enfeksiyonu, travmatik veya kompresif periferik nöropati birçok klinik durumla karışabilir (7). Olgumuzda yapılan laboratuvar, görüntüleme ve ENMG tetkikleri ile bahsedilen tanımlar dışlandı. Yapılan ENMG incelemesinde rutin duyu ve motor iletim çalışmaları normaldi. ENMG'de torasikus longus sinir uyarımı ile serratus anterior kasından elde edilen birleşik kas aksiyon potansiyeli distal latansında uzama tespit edildi. İstirahat halinde serratus anterior kasında seyrek fibrilasyon dalgası ve pozitif keskin dalga saptandı. İstemli kası ile seyrelme paterni görüldü. Bu durum sağ torasikus longus sinirinin akut dönemde tutuluşu ile uyumlu bulundu.

Brakiyal nörit için spesifik bir tedavi yöntemi yoktur; kendi kendini sınırlayan bir durumdur. Brakiyal nörit olan hastalarda tedavinin amacı, ağrının azaltılması, kontraktürlerin önlenmesi ve hastanın etkilenmiş

üst ekstremitelerini koruması ve aktivite modifikasyonları konusunda eğitimidir. Başlangıçta ağrı, non-steroid antiinflatuarlar, trisiklik antidepressanlarla ya da nöropatik ağrı için kullanılan antiepileptik ajanlarla tedavi edilmelidir. Akut dönemde kortikosteroidler kullanılabilir, akupunktur ve transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu denenebilir. Ağrı kontrol altına alındıktan sonra güçlendirme ve germe egzersizleri çok önemlidir. Hastanın etkilenen ekstremitayı en kısa sürede kullanmaya teşvik edilmesi, kontraktürlerin önlenmesi açısından önemlidir (10). Hasta takibinde, reinnervasyonun derecesini gösterebilen ilgili kaslardan ENMG yapılabilir. Prognoz iyidir, vakaların yaklaşık %80-90'ında ağrı kendiliğinden geçerse de kas gücü, her zaman tam olarak geri dönebilir.

Hastamızda aniden başlayan kol güçsüzlüğü ve kanat skapula kliniğinin eşlik etmesi, herhangi bir travma öyküsünün olmayışı, görüntüleme kitle ve bu duruma yol açacak omuz veya boyun bölgesi patolojisinin saptanmaması, uygun tedavi

ve rehabilitasyon programı ile skapular kanatlaşmada gerileme ve kas gücünde düzelme olması nedeniyle izole torasikus longus sinir tutulumu ile seyreden idiyoPATİK brakiyal nörit tanısı koyulmuştur.

SONUÇ

Bu olgu izole torasikus longus sinir tutulumu ile seyreden brakiyal nöritin nadir görülmesi ve hastalarda rehabilitasyonun önemine dikkat çekilmesi açısından sunulmaya değer bulunmuştur. Yeni başlayan omuz ağrısı olan hastaların ayırıcı tanısında idiyoPATİK brakiyal nörit akılda bulundurulmalıdır. Tanının zamanında ve doğru olarak konulması, idiyoPATİK brakiyal nöritli olgularda uygun olmayan/gereksiz cerrahi girişimleri de içeren yanlış tedavilerin önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır.


Çıkar çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemektedirler.

Kaynaklar

1. Parsonage MJ, Turner JA. (1948). Neuralgic amyotrophy the shoulder-girdle syndrome. The Lancet 1948; 251 (6513): 973-8.
2. McCarty EC, Tsairis P, Warren RF. Brachial neuritis. Clinical orthopaedics and related research 1999; (368): 37-43.
3. Zander D, Perlick L, Diedrich O. Die N.-thoracicus-longus-Läsion als seltene Verletzung beim Kraftsport. Sportverletzung· Sportschaden 2000; 14 (04): 151-4.
4. Alfonsi E, Moglia A, Sandrini G, et al. Electrophysiological study of long thoracic nerve conduction in normal subjects. Electromyography and clinical neurophysiology 1986; 26 (1): 63-7.
5. Oh SJ. Uncommon nerve conduction studies. Clinical electromyography 1993; 11: 267-70.
6. Nacir B, Genç H, Çakıt BD, Karagöz A, Erdem HR. İzole Uzun Torasik Sinir Tutulumu ile Seyreden Brakial Nörit. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2009; 55 (2):83-6.
7. Torres MO, Gudlavalleti A, Mesfin FB. Brachial plexitis (Parsonage Turner syndrome, brachial neuropathy, brachial radiculitis). StatPearls [Internet] 2020 [cited 2022 Jan]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448114>
8. Kuhlenbäumer G, Hannibal MC, Nelis E, et al. Mutations in SEPT9 cause hereditary neuralgic amyotrophy. Nature genetics 2005; 37 (10): 1044-6.
9. Wiater JM, Flatow EL. Long thoracic nerve injury. Clinical orthopaedics and related research 1999; (368): 17-27.
10. Santos RBMD, Santos SMD, Leal FJCC, et al. Parsonage-Turner syndrome. Rev Bras Ortop 2015; 50 (3): 336-41.

Primer Raynaud's Phenomenon with sensorimotor demyelinating polyneuropathy: a case report

Sensörimotor demiyelizan polinöropati ile birlikte primer Raynaud Fenomeni: bir olgu sunumu

Betul Sargin 

Aydın Adnan Menderes University Medical School, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Division of Rheumatology, Aydın, Türkiye

ABSTRACT

Raynaud's phenomenon (RP) is characterized by color changes and episodic vasospasm in the distal parts of the body. Raynaud's phenomenon associated with sensorimotor demyelinating polyneuropathy has been rarely reported in the literature. Here, we aimed to present a 36-year-old male patient who was admitted to our clinic with complaints of discoloration, numbness, and tingling in the upper and lower extremities. A mixed type of sensorimotor demyelinating polyneuropathy was detected in nerve conduction studies of the patient. A significant improvement was observed within 2 months after pregabalin, acetylsalicylic acid, and nifedipine treatment.

Keywords: Primer raynaud's phenomenon, sensorimotor demyelinating polyneuropathy, case report.

ÖZ

Raynaud fenomeni (RF), vücudun distal kısımlarında renk değişiklikleri ve epizodik vazospazm ile karakterizedir. Sensörimotor demiyelizan polinöropati ile ilişkili RF literatürde nadiren bildirilmiştir. Biz burada üst ve alt ekstremitelerde renk değişikliği, uyuşma, karıncalanma şikayetleri ile kliniğimize başvuran 36 yaşında erkek hastayı sunmayı amaçladık. Hastanın sinir ileti çalışmalarında mikst tip sensorimotor demiyelizan polinöropati saptandı. Hastada pregabalin, asetilsalisilik asit ve nifedipin tedavisi sonrası 2 ay içinde belirgin düzelme görüldü.

Anahtar Sözcükler: Primer raynaud fenomeni, sensorimotor demiyelizan polinöropati, olgu sunumu.

INTRODUCTION

Raynaud's phenomenon (RP) is described with a triphasic color change with initial white or pallor (ischemic phase), then blue or cyanosis (deoxygenation phase), and followed by red or erythema (reperfusion phase) (1). It is a symptom complex caused by digital vascular compromise and divided into two subtypes as primary and secondary (2). The primary Raynaud's phenomenon (PRP) is the most common form and the pathophysiological causes of PRP is not yet fully known. It has been focused on vascular, intravascular, and neural mechanisms such as central impairment of

autonomic function, sympathetic denervation (3). The etiology of secondary RP includes a broad range of diseases such as hematological, thrombo-embolic, autoimmune rheumatic diseases, vasculitis, carpal tunnel syndrome, acromegaly, and malignancies (1, 2). Gunatilake et al. (4) reported the first case of Guillain-Barré syndrome presenting with RP in a 21-year-old male case. The pathophysiological mechanism linking these two conditions was thought to be associated with dysautonomia with altered sympathetic activation, however, it was emphasized that it should be further evaluated by experimental studies (4).

Corresponding author: Betül Sargin
Aydın Adnan Menderes University Medical School,
Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Division
of Rheumatology, Aydın, Türkiye
E-mail: betulsargin83@hotmail.com
Application date: 29.03.2021 Accepted: 19.01.2022

In a study, underlying subclinical small fiber dysfunction has been reported in a subset of patients with PRP (5). As an important outcome of the study, testing of peripheral autonomic and somatic small-diameter peripheral nerve fibers was highlighted as a potentially useful assessment method for PRP (5). Raynaud's phenomenon with sensorimotor demyelinating polyneuropathy has been reported rarely in the literature. We aimed to report a case with RP and sensorimotor demyelinating polyneuropathy.

CASE REPORT

A 36-year-old male patient was admitted to our clinic with complaints of changes in the color exacerbating by cold, numbness, and tingling of the distal parts of the upper and low extremities for the last 6 months (Figure-1). There was no medical history about smoking and any diseases for the patient. The general condition was moderate, oriented, cooperative, and the vital signs were within normal ranges. On physical examination, the patient had bilateral RP at the distal parts of his extremities. The patient had no joint tenderness, swelling, deformity, skin rash, or oral ulcers. On neurological examination, sense of vibration in both extremities was paresthetic and deep tendon reflexes were decreased. Fasting blood glucose, vitamin B12, and thyroid function tests were normal. Rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide, antinuclear antibody, anticardiolipin immunoglobulin M, immunoglobulin G, lupus anticoagulant, complement 3, complement 4, direct Coombs test, and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies were negative. No cryoglobulins and monoclonal

proteins were detected. The patient's cerebrospinal fluid analysis was as follows: a protein count of 46,7 mg/dL, glucose 65mg/dL, and normal cell count. The cerebrospinal fluid culture was sterile. Nerve conduction studies of the patient were reported as mix-type sensorimotor demyelinating polyneuropathy (Table-1). Magnetic resonance angiography of the extremities and the capillaroscopic findings were normal. Pregabalin (600mg/day), acetylsalicylic acid (100 mg/day), and nifedipine (30 mg/day) were started to the patient. B12 replacement therapy was not given because the vitamin B12 level was within normal limits. A significant clinical improvement was observed in 2 months of the treatment. The complaints of numbness and tingling in the distal parts of the upper and lower extremities decreased, and the vibration sense and deep tendon reflexes returned to normal.



Figure-1. Discoloration of the patient's upper and lower extremities (Raynaud's phenomenon).

Table-1. Nerve conduction study of the patient.

Anatomic Site	Amplitude (mV)	Latency (ms)	Conduction Velocity (m/sec)
Right Median Motor			
Wrist	8.8	3.4	36.0
Elbow	6.1	10.2	
Right Ulnar Motor			
Wrist	9.7	2.8	35.8
Elbow	8.6	9.5	
Right Tibial Motor			
Ankle	9.6	4.9	27.7
Knee	2.1	19.0	
Right Peroneal Motor			
Ankle	15.3	4.4	37.0
Knee	5.4	14.4	
Left Median Motor			
Wrist	8.4	3.2	35.8
Elbow	6.2	9.6	
Left Ulnar Motor			
Wrist	8.7	2.7	32.6
Elbow	7.6	9.1	
Left Tibial Motor			
Ankle	9.2	4.8	28.1
Knee	2.4	17.6	
Left Peroneal Motor			
Ankle	14.8	4.2	36.5
Knee	5.1	13.2	

DISCUSSION

The prevalence of RP has been reported to be approximately 5% in the general population (6). The dysregulation of neural, endothelial, and intravascular control mechanisms was mentioned in RP (3). The assessment of RP includes careful history, examination, laboratory investigations, and imaging studies (2). The complete blood count, serum glucose, serum protein immunofixation, thyroid function tests, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, antinuclear antibody, and nail fold capillaroscopy are useful for evaluating RP (7). Angiography is used to exclude obstructive vascular diseases. Patient education and lifestyle changes such as stopping smoking cessation are important for patients with RP (7). The calcium-channel blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, alpha-blockers, phosphodiesterase type 5 inhibitors, and selective serotonin reuptake inhibitors are some of the pharmacological therapies for the treatment of RP (7). The surgical intervention is an option in patients with refractory RP to medical treatment (3). Our patient's laboratory investigation was negative for autoimmune diseases and malignancy. And, he was diagnosed as primary RP.

The clinical features of neuropathies are neuropathic sensory symptoms, and deep tendon reflexes are usually reduced or absent (8). A careful history, examination, and appropriate investigations are needed for peripheral polyneuropathies' diagnosis. In addition, erythrocyte sedimentation rate, renal and liver function tests, thyroid profile, fasting blood glucose, vitamin B12, folate, serum protein electrophoresis, antinuclear antibody, double-stranded DNA antibodies, and extractable

nuclear antigens analysis are helpful in diagnosis. Nerve biopsy is rarely required, however, it may be used in the diagnosis of vasculitis (8). Non-pharmacological management includes input from the multidisciplinary team. A multidisciplinary team should include physiotherapists, occupational therapists, speech-language therapists, and psychotherapists. Orthotics are used for drop foot or upper limb palsies. Gait training, stretching and muscle-strengthening exercises were applied to our patient as rehabilitation methods. The management of peripheral neuropathies includes specific treatments and general measures. Specific treatments are vitamin B12 replacement therapies. General measures are symptomatic drug treatment for neuropathic pain including antidepressants (amitriptyline, nortriptyline, venlafaxine, duloxetine) or anti-epileptic agents (carbamazepine, gabapentin, pregabalin) (8). We used pregabalin (600mg/day), acetylsalicylic acid (100 mg/day), and nifedipine (30 mg/day) for the treatment of Raynaud's phenomenon with sensorimotor demyelinating polyneuropathy

CONCLUSION

We report a case of PRP with sensorimotor demyelinating polyneuropathy, which highlights the importance of neural mechanisms for RP. Similar pathogenetic mechanisms play role in these two diseases. The neural mechanisms in both RP and sensorimotor demyelinating polyneuropathy can explain the common pathophysiology (3, 9). Clinicians should consider the sensorimotor demyelinating polyneuropathy in PRP, and the patients should be examined in this respect.

Conflict of interest: We have no conflict of interest.

References

1. Temprano KK. A Review of Raynaud's Disease. *Mo Med*. 2016; 113: 123-6.
2. Pauling JD, Hughes M, Pope JE. Raynaud's phenomenon-an update on diagnosis, classification and management. *Clin Rheumatol*. 2019; 38: 3317-30.
3. Herrick AL. Pathogenesis of Raynaud's phenomenon. *Rheumatology* 2005; 44: 587-96.
4. Gunatilake SS, Wimalaratna H. Guillain-Barré syndrome presenting with Raynaud's phenomenon: a case report. *BMC Neurol*. 2014; 14: 174.
5. Manek NJ, Holmgren AR, Sandroni P, Osborn TG, Davis MD. Primary Raynaud phenomenon and small-fiber neuropathy: is there a connection? A pilot neurophysiologic study. *Rheumatol Int*. 2011; 31: 577-85.
6. Garner R, Kumari R, Lanyon P, Doherty M, Zhang W. Prevalence, risk factors and associations of primary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open*. 2015; 5: 6389.
7. Devgire V, Hughes M. Raynaud's phenomenon. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2019; 80: 658-64.
8. Ginsberg L. Acute and chronic neuropathies. *Medicine (Abingdon)* 2020; 48: 612-8.
9. Lacomis D. Small-fiber neuropathy. *Muscle Nerve*. 2002; 26: 173-88.

Serebral kitle izlenimi veren derin serebral venöz tromboz vakası

Deep cerebral venous thrombosis case giving impression of a cerebral tumor

Mesut Dorukoğlu¹  Şeyma Çiftçi Aykaç¹  Erkin Özgiray¹ 

Ayşe Güler¹  Cenk Eraslan² 

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Serebral venöz tromboz, morbidite ve mortaliteye yol açabilen nadir bir hastalıktır. En sık 30-40 yaş arası olmak üzere tüm yaş gruplarında görülebilir. Serebral venöz tromboz hastaları sıklıkla baş ağrısı, bulantı, papiledem daha nadir olarak nöbet, ensefalopati, intrakraniyal kanama, multipl kranial sinir tutulumlarını içeren çeşitli klinik bulgularla başvurabilir. Serebral venöz tromboz hastalarının değişken prezentasyonu tanıda zorluklar ortaya çıkarmaktadır. Bu yazıda 10 gündür baş ağrısı şikâyeti olan ve MR görüntülemelerinde ilk olarak talamik kitle olduğu düşünülen ancak ayrıntılı radyolojik incelemeler sonucu internal serebral venlerde tromboz saptanan bir olgu sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Serebral venöz tromboz, baş ağrısı, ayırıcı tanı.

ABSTRACT

Cerebral venous thrombosis is a rare disease that can lead to morbidity and mortality. It can be seen in all age groups, most commonly between the ages of 30-40. Cerebral venous thrombosis patients may present with various clinical findings including headache, nausea, papilledema and less commonly seizures, encephalopathy, intracranial hemorrhage, multiple cranial nerve involvements. Variable presentation of patients creates difficulties in diagnosis. In this article, a patient who had a headache for 10 days and was first thought to have a thalamic tumor MRI but was found to have thrombosis in the internal cerebral veins as a result of detailed radiological examinations.

Keywords: Cerebral venous thrombosis, headache, differential diagnosis.

GİRİŞ

Serebral venlerin trombozunun insidansı (SVT) 1.32-1.57/100.000 arasında değişmektedir ve tüm inmelerin %0.5'lik grubunu oluşturur. Kadınlarda üç kat daha sık izlenir bunun oral kontraseptif kullanımına, hormon replasman tedavilerine, gebelik ve postpartum döneme bağlı olduğu düşünülmektedir. SVT'nin klinik belirtilerinin iki mekanizma nedeni ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. İlki tromboz ile artan

venöz ve kapiller basınç perfüzyonda bir azalmaya yol açar. Diğer mekanizma ise trombüs çözülmediğinde beyin omurilik sıvısı emiliminde bozulma olur ve kafa içi basıncı artar (1-4). Bu yazıda 10 gündür baş ağrısı şikayeti olan ve kranial manyetik rezonans (MR) görüntülemelerinde ilk olarak talamik kitle olduğu düşünülen ancak ayrıntılı radyolojik incelemeler sonucu SVT saptanan bir olgu sunulmuştur.

Sorumlu yazar: Ayşe Güler

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

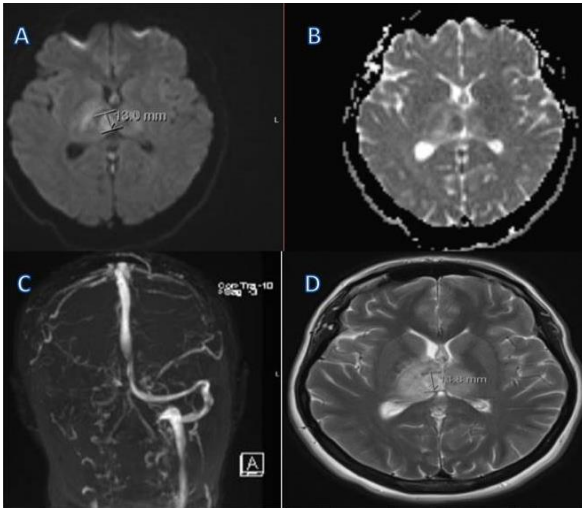
E-posta: ayse.guler@ege.edu.tr

Başvuru tarihi: 15.10.2021

Kabul tarihi: 10.02.2022

OLGU SUNUMU

36 yaşında ve 9 haftalık gebe olan kadın hasta 10 gündür süren baş ağrısı şikayeti nedeniyle başvurduğu dış merkezde çekilen MR görüntülemesinde talamik kitleden şüphelenilmesi üzerine, ileri tetkik amacı ile hastanemiz beyin cerrahisi kliniğine sevk edilmiştir. Hastanın bilinen hastalık öyküsü bulunmamakta olup folat ve D3 vitamini dışı ilaç kullanımı yoktu. Özgeçmişinde iki kez abortus öyküsü dikkati çekmekte idi. Yapılan nörolojik muayene ve göz dibi bakışı normal sınırlarda idi. Kranial MR ve MR venografi görüntülemesinde dural sinüs trombozunu düşündüren bulgulara ek olarak bilateral talamus ve sağ krus serebride hemorajik enfarkt düşündüren radyolojik bulgular (Şekil-1) saptanması sonucu nöroloji servisine devralındı. Rutin kan değerlerinde özellik saptanmadı. Covid-PCR negatifti. Hepatit, HIV serolojisi, RPR negatifti. Vaskülit belirteçleri negatif saptandı. Protein C: 102, protein S: 60 idi. Trombofili paneli; faktör V-leiden: heterozigot mutant, protrombin- G20210A: heterozigot mutant, b-fibrinojen 455G-A: heterozigot mutant, MTHFR c677t ve MTHFR a129c: heterozigot mutant olarak sonuçlandı ve hematolojiyle birlikte değerlendirilerek ömür boyu antikoagülan tedavi planlandı.



Şekil-1. (A, B) Diffüzyon sekansı MRG de sağda daha belirgin her iki talamus ve bazal ganglionik düzeyde hemorajik venöz infarkt lehine diffüzyon kısıtlılıklar izlenmektedir. (C) MR Venografide bilateral internal serebral venler, sinüs rektus, sağ transvers sinüs ve juguler ven düzeyinde akım izlenmemiştir. (D) Sağda daha belirgin her iki talamik, bazal ganglionik ve sağ krus serebri düzeyinde T2A-FLAIR hiperintens görünüm ve ödem izlenmektedir.

TARTIŞMA

SVT artmış kafa içi basıncı, nöbet ve koma nedeni yaşamı tehdit edebilecek bir hastalıktır. SVT' li hastaların %85'inde en az bir risk faktörü tanımlanmıştır. Trombofiliye neden olan protein C ve S eksiklikleri, antitrombin eksikliği, faktör V Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonunun yanı sıra hiperhomosisteinemi, nefrotik sendrom öyküsü, antifosfolipid antikorları SVT'e neden olabilir (2). Komşu sinüslerin trombozuna yol açabilen otitis, mastoiditis gibi enfeksiyonlar da SVT' e yol açabilir. SVT; kafa travması, belirli nöroşirürji prosedürleri, juguler ven kateterizasyonu sonrası da görülebilir (3). Belirtiler akut, subakut veya kronik olabilir ve SVT' de en yaygın semptom baş ağrısıdır. Papilödem, diplopi intrakranial basınç artışına işaret eder ve göz dibi incelenmelidir. Fokal nörolojik belirtiler hastaların % 44'üne kadar görülebilmektedir (4). Bu belirtilere sahip hastalarda hemogram, biyokimya, CRP, D-Dimer, sedimentasyon hızı gibi tetkikler rutin bakılmalıdır. Nörogörüntüleme ise kontrastsız kranial BT'de cord sign, dense triangle sign; BT venografide empty delta sign izlenebilir. Kranial MR ve MR Venografi (MRV) ise BT' den daha yüksek duyarlılığa sahiptir. MRV de akım yokluğu tanıyı doğrular. Yine tanı konulamamışsa serebral anjiyografide endikedir (3, 4). Tedavisinde antikoagülasyon, cerrahi trombektomi, dekompresif cerrahi yapılabilmektedir. Bu yazıda da hastanın 10 günlük baş ağrısı öyküsü ve risk faktörü bulunması nedeni her ne kadar görüntüleme talamik kitle düşündürse de SVT ilk akla gelen ayırıcı tanı olmuştur.

Bilateral talamik lezyonların etyolojisinde metabolik ve toksik süreçler, çeşitli genetik hastalıklar, enfeksiyon, vasküler tıkanıklıklar ve neoplazi yer tutar (5). Metabolik ve toksik süreçlerden ozmotik myelinoliz (OM), Wernicke ensefalopatisi (WE) buna örnektir. WE tiamin eksikliği nedeni ve sıklıkla kronik alkol kullanımı ile ilişkilidir. Tiamin bir osmotik gradyan düzenleyici olduğundan eksiklik bazal ganglionik diffüzyon kısıtlılığına neden olabilir. T2 ağırlıklı MR görüntüleri; mamiller cisim, talamusun mediali, mezensefalon ve dorsal medullada hiperintensite gösterebilir (6). OM; çoğunlukla hiponatreminin hızlı düzeltilmesi sonucu görülür. Klasik lezyon ponsun merkezini içerir ancak bazal ganglionlar ve talamus da etkilenebilir (7). Genetik hastalıklardan ise Wilson, Fahr, Fabry, Leigh hastalığı bilateral talamik tutuluş görülebilen hastalıklardan bir kaçıdır. Wilson

hastalığı, otozomal resesif geçiş gösteren bakır metabolizması bozukluğudur. Hastalarda siroz, Kayser-Fleischer halkaları ve bazal ganglionlarda dejenerasyon vardır. T2 MR görüntüleri derin gri maddenin simetrik hiperintensitesini gösterir. Fahr hastalığı nedeni bilinmeyen nadir bir hastalıktır. Klinik olarak nöropsikiyatrik anormallikler, koreoatetotik hareket bozukluğu ile karakterizedir. Derin gri cevherde iki taraflı kalsifikasyon mevcuttur ve en sık globus pallidus etkilenir (8). Fabry hastalığı X'e bağlı bir glikosfingolipid metabolizması bozukluğudur. Vasküler endotel, düz kas hücreleri, kalp ve beyinde glikosfingolipid birikir. Pulvinardaki T1 hiperintensitesi yaygın bir bulgudur. Leigh hastalığı; ilerleyici nörodejenerasyonun solunum yetmezliğine ve ölüme yol açtığı bir mitokondriyal hastalıktır. T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintensite bazal ganglionlar, diensefalon, beyin sapı, talamus ve dentat çekirdeklerde görülebilir.

Ensefalitin birçok formu (Batı Nil ensefaliti, Japon ensefaliti, Murray Valley ensefaliti, Doğu at ensefaliti ve kuduz) talamus tutulumu yapabilir. Creutzfeldt-Jakob hastalığı (CJD), nöronlarda prion proteinlerinin birikmesinden kaynaklanan nadir bir nörodejeneratif hastalıktır. CJD'li kişiler hızla ilerleyen demans tablosu geliştirirler. Görüntüleme talamus ve kortekste diffüzyon kısıtlılığı görülebilir. Hokey sopası işareti CJD varyantının karakteristiğidir (9).

Kaynaklar

1. Bousser M. G., Crassard I. (2012). Cerebral venous thrombosis, pregnancy and oral contraceptives. *Thrombosis Research*, 130 Suppl 1 (SUPPL.1).
2. Sanz Gallego I., Fuentes B., Martínez-Sánchez P., Díez Tejedor E. (2011). Do cerebral venous thrombosis risk factors influence the development of an associated venous infarction? *Neurologia (Barcelona, Spain)*, 26 (1), 13–19.
3. Masuhr F., Mehraein S., Einhüpl K. (2004). Cerebral venous and sinus thrombosis. *Journal of Neurology*, 251 (1), 11–23.
4. Lal D., Gujjar A. R., Ramachandiran N., et al. (2018). Spectrum of Cerebral Venous Thrombosis in Oman. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 18 (3), 329–37.
5. Smith A. B., Smirniotopoulos J. G., Rushing E. J., Goldstein S. J. (2009). Bilateral thalamic lesions American *Journal of Roentgenology*, 192 (2).
6. Doherty M. J., Watson N. F., Uchino K., Hallam D. K., Cramer S. C. (2002). Diffusion abnormalities in patients with Wernicke encephalopathy. *Neurology*, 58 (4), 655–7.
7. Cramer S. C., Stegbauer K. C., Schneider A., Mukai J., Maravilla K. R. (2001). Decreased Diffusion in Central Pontine Myelinolysis. *AJNR: American Journal of Neuroradiology*, 22 (8), 1476.
8. Wu Z., Mittal S., Kish K., Yu Y., Hu J., Haacke E. M. (2009). Identification of Calcification with Magnetic Resonance Imaging Using Susceptibility-Weighted Imaging: A Case Study. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI*, 29 (1), 177.
9. Young G. S., Geschwind M. D., Fischbein N. J., et al. (2005). Diffusion-Weighted and Fluid-Attenuated Inversion Recovery Imaging in Creutzfeldt-Jakob Disease: High Sensitivity and Specificity for Diagnosis. *AJNR: American Journal of Neuroradiology*, 26 (6), 1551.
10. Bartynski W. S., Boardman J. F. (2007). Distinct imaging patterns and lesion distribution in posterior reversible encephalopathy syndrome. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 28 (7), 1320–7.

Vasküler nedenlerden ise posterior sirkülasyon arter tıkanıklıkları talamik enfarktlara yol açar. Bir varyant olan Percheron arter, posterior serebral arterin proksimal segmentinden çıkar ve tıkanıklığı bilateral talamik enfarkta neden olur (10).

Ek olarak derin venöz sinüs trombozları vakamızda da olduğu gibi bilateral talamik enfarkta yol açabilir. Derin ven trombozu tipik olarak talamusun ve bazen bazal ganglionların bilateral simetrik tutulumu ile sonuçlanır. BT'de hiperdens ven görülebilir ve T1 MR görüntülerinde sinüslerdeki pıhtıdan kaynaklanan hiperintensitesi görülebilir. Hafif ila orta derecede serebral hipotansiyon; beyin sapı, bazal ganglionlar ve serebellumu korumak için kanın anteriordan posterior dolaşıma refleks olarak şantına neden olur. Kan akışında ciddi azalma olursa koruyucu şant artık oluşmaz ve bazal ganglionlara, beyin sapına zarar verir. Posterior reversibl ensefalopati ve hipoksik iskemik ensefalopati talamus dahil derin beyaz cevher lezyonlarına neden olabilmektedir. Ayırıcı tanı; hasta öyküsü, görüntüleme özellikleri ve talamus dışındaki lezyonların varlığı veya yokluğu ile daraltılabilir.

Çıkar çatışması: Tüm yazarlar çıkar çatışması olmadığını belirtmektedir.

Chordal cutting for severely restricted mitral anterior leaflet

Ciddi restriksiyonu olan mitral anterior liflet için kordal ayırma

Serkan Ertugay¹ Tahir Yağdı¹

Ege University Medical Faculty, Department of Cardiovascular Surgery, Izmir, Türkiye

ABSTRACT

Functional mitral regurgitation (MR) is usually caused by cardiomyopathy. Herein, we present chordal cutting and ring annuloplasty due to severely restricted anterior leaflet. Seventy-seven years old, male patient suffering shortness of breath had the diagnosis of severe mitral regurgitation and coronary artery disease. Preoperative echocardiography showed reduced ejection fraction and severe central jet due to tethering of secondary chordae. Restricted chordae were resected by transverse aortotomy, saphenous graft bypass was done, and semi-rigid ring was implanted. Postoperative echocardiography showed no residual regurgitation, excellent mobility of anterior leaflet. Chordal cutting seems to be an effective technique to treat functional MR caused by the restriction of anterior leaflet.

Keywords: Functional mitral regurgitation, chordal cutting, mitral repair.

ÖZ

Fonksiyonel mitral yetmezlik sıklıkla kardiyomyopatiye bağlıdır. Bu makalede, mitral anterior liflette ciddi restriksiyon nedeniyle kordal ayırma ve ring annüloplasti uygulanan hasta sunulmaktadır. Yetmiş yedi yaşında, erkek hasta, nefes darlığı şikâyeti ile tetkik edilip, ciddi mitral yetmezliği ve koroner arter hastalığı tanısı almıştır. Preoperatif ekokardiyografi'de sekonder kordadaki restriksiyona bağlı ciddi santral mitral yetmezlik jeti ve düşük sol ventrikül ejeksiyonu saptanmıştır. Restriktif kordalar transvers aortotomi ile mitral kapağa tutunduğu bölgeden kesilerek ayrıldı, safen ven grefti ile koroner baypas uygulandı ve mitral annülüse semi-rigid ring implante edildi. Postoperatif ekokardiyografi'de rezidü mitral kaçak gözlenmezken anterior liflet hareketinin gayet iyi olduğu görüldü. Kordal ayırma işlemi, özellikle anterior lifletin ciddi restriksiyonuna bağlı fonksiyonel mitral yetmezliği düzeltmek için uygulanabilecek etkin bir teknik gibi görünmektedir.

Anahtar Sözcükler: Fonksiyonel mitral yetmezlik, kordal ayırma, mitral tamir.

INTRODUCTION

The term of 'Functional or Secondary' defines mitral regurgitation (MR) in the absence of mitral valve pathology caused by cardiomyopathy, either ischemic or non-ischemic, result in displacement of papillary muscles. The selection of the treatment is a debate for the Heart Team. The common procedure was to perform

downsized ring annuloplasty till the publication of the update of valve guideline (1). The prospective randomized study, referred to the statement, showed recurrent moderate-to-severe MR in the ring group (2). Today, this recommendation led the surgeons to replace the valve instead of repair.

Corresponding author: Serkan Ertugay
Ege University Medical Faculty, Department of
Cardiovascular Surgery, Izmir, Türkiye
E-mail: serkanertugay80@gmail.com
Application date: 10.11.2021 Accepted: 11.03.2022

Not only to avoid implantation of valve prosthesis, but also to prevent recurrence of MR, many of valvular or subvalvular repair techniques were experienced in addition to downsized ring annuloplasty. Chordal cutting is one of the techniques proposed firstly by Messas et al, to improve mobility of the anterior leaflet in order to increase the length of coaptation (3). To date, it has been performed effectively by some surgeons and satisfactory results have been achieved. (4)

Herein, our aim is to present chordal cutting in combination ring annuloplasty for ischemic MR due to severely restricted anterior leaflet.

CASE REPORT

Preoperative Data

Seventy-seven years old, male patient suffering shortness of breath had the diagnosis of severe mitral regurgitation. Coronary angiogram showed only significant stenosis of obtuse margin (OM) artery. Preoperative transthoracic echocardiography showed the reduced ejection fraction (38%) due to inferior wall motion abnormality, severely regurgitated central jet due to loss of coaptation (Vena contracta:11 mm), severe pulmonary hypertension and moderate tricuspid regurgitation. The detailed analysis by intraoperative transesophageal echocardiography (TEE) revealed immobile basal segment of anterior leaflet due to severely tethered secondary chordae (bending angle 139° , coaptation depth 9 mm). The tethered secondary chordae are showed in the Figure-1a.

Surgical technique

Patient was operated via median sternotomy. Because of distal ascending aortic calcification, femoral artery was cannulated and bicaval venous cannulation was done in standard fashion. Heart was arrested and perfused by blood cardioplegia (warm induction, cold maintenance and hot shot). Firstly, transverse aortotomy was performed for chordal cutting. Anterior mitral leaflet was examined, and restricted secondary chordae were resected carefully (Figure-1b). Then, distal anastomosis of OM was performed. Thereafter, left atriotomy was applied to expose mitral valve. Conventional examination of the mitral valve showed no pathology. Sorin Memo 3D (Sorin Biomedica Cardio S.r.L., Saluggia, Italy), No:32 semi-rigid ring was implanted in the mitral annulus by 2/0

polyester sutures. Saline Test showed no regurgitation and left atriotomy was closed. Proximal anastomosis of the saphenous vein graft was done to the aorta under aortic cross clamping. Postprocedural intraoperative TEE showed excellent mobility of anterior leaflet, sufficient coaptation height, normal aortic valve function, better left ventricle systolic function and no residual regurgitation.

Postoperative course was uneventful and pre-discharge echocardiography showed having no MR and good LV function. Patient was discharged on the day 8 and prescribed warfarin for the anticoagulation for three months.

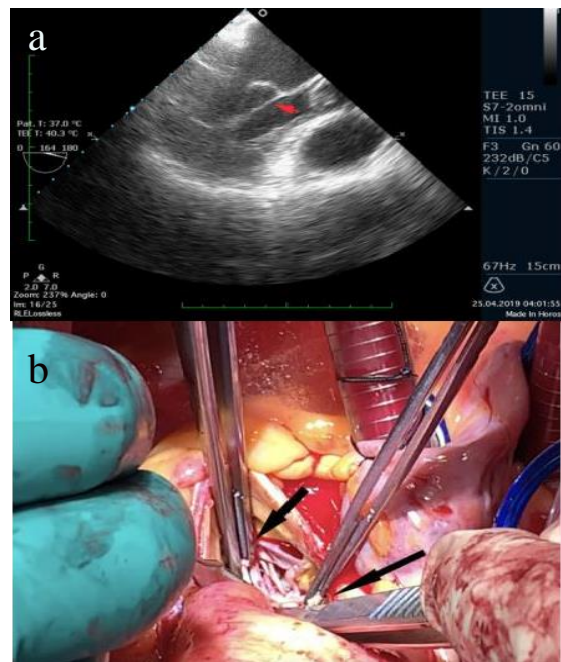


Figure-1. a- Figure showing preoperative echocardiographic view. Please note severe tethering and restricted mobility of anterior mitral leaflet causing loss of coaptation (red arrow), b- Intraoperative picture showing (black arrows) the resection of tethered secondary chords.

DISCUSSION

Ischemic mitral regurgitation (IMR) is a difficult clinical entity in terms of severity of regurgitation, indication and timing of surgery and surgical technique. Therefore, management of functional or ischemic MR requires detailed echocardiographic assessment, advanced imaging techniques evaluating viability and implementation of best surgical technique with low recurrence and mortality rate.

Prospective, randomized and multicenter study is comparing only ring annuloplasty and replacement for ischemic MR, published by Goldstein et al, have found similar early mortality in both groups, but high recurrence of MR in the repair group. This study, is referring to the cause of the change of the recommendation in the valve guideline for the treatment of IMR, have already influenced many surgeons' approach. But, as the authors self-criticize, patients were not selected based on echocardiographic parameters or the possibility of reverse remodeling which is found to be strong predictor of the durability in this study (1).

Many reports showed that downsized ring implantation is associated with high risk of recurrence of MR (5). Additionally, implantation of downsized ring may cause further tethering of anterior leaflet causing recurrence. Therefore, surgeons focused on the mechanism of MR and tried to restore the configuration of subvalvular components of mitral valve. Papillary muscle relocation was defined as a safe and effective technique in order to decrease leaflet tethering, revised by papillary muscle approximation later (6). Mihos et al, they have reported a meta-analysis of five studies, strong in design, which are comparing only ring and ring plus subvalvular procedures. This important report showed similar rate of complications, also better long-term efficacy in terms of recurrence of MR, reverse remodeling of LV, improved LV systolic function and less restriction of the mitral valve, in favor of ring plus subvalvular procedures (7). Another meta-analysis, defining and analyzing all subvalvular techniques, included 1093 patients, showed significantly (OR 0.27, 95% CI 0.19 to 0.38) lower rate of reoccurrence of $2 \geq$ MR (4).

Chordal cutting (CC) is one of the additional techniques to improve leaflet mobility. The reason is to excessive tethering of anterior leaflet causing loss of coaptation. The concerns are the disruption of valvular-ventricular continuity and progressive left ventricular remodeling because of its role in maintaining LV geometry and the distribution of stress on MV. But this effect was not shown in the previous clinical studies. Borger et al, they published a comparison of CC and ring annuloplasty alone. They provided an improvement of leaflet mobility and less recurrent MR with similar rate of complication, although the high-risk patients were case in the CC group (8). Mid-term outcomes were reported by Murashira et al, which showed improved survival and low recurrence of severe MR (9).

The optimal approach will be to select the patient who will benefit from the subvalvular repair techniques. The main criteria are echocardiographic parameters such as, tethering height, tenting area, left ventricular end-systolic and end-diastolic diameters, tethering angles of the leaflets. Drake et al, in their report, they point out the importance of image-guided repair approach for myopathic disease (10).

CONCLUSION

Chordal cutting seems to be a safe and effective technique to treat ischemic MR in selected patients such as older age, contraindication for anticoagulation, high surgical risk for valve replacement.

Conflict of interest: Authors have no conflict of interest to declare.

References

1. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017; 135 (25): e1159-e95.
2. Goldstein D, Moskowitz AJ, Gelijns AC, et al. Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Severe Ischemic Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*. 2016; 374 (4): 344-53.
3. Messas E, Guerrero JL, Handschumacher MD, et al. Chordal cutting: a new therapeutic approach for ischemic mitral regurgitation. *Circulation*. 2001; 104 (16): 1958-63.
4. Girdauskas E, Pausch J, Harmel E, et al. Minimally invasive mitral valve repair for functional mitral regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019; 55 (Supplement_1): i17-i25.
5. McGee EC, Gillinov AM, Blackstone EH, et al. Recurrent mitral regurgitation after annuloplasty for functional ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004; 128 (6): 916-24.

6. Kron IL, Green GR, Cope JT. Surgical relocation of the posterior papillary muscle in chronic ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg.* 2002; 74 (2): 600-1.
7. Mihos CG, Xydas S, Yucel E, et al. Mitral valve repair and subvalvular intervention for secondary mitral regurgitation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled and propensity matched studies. *J Thorac Dis.* 2017; 9 (Suppl 7): S582-S94.
8. Borger MA, Murphy PM, Alam A, et al. Initial results of the chordal-cutting operation for ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007; 133 (6): 1483-92.
9. Murashita T, Okada Y, Kanemitsu H, et al. Midterm outcomes of chordal cutting in combination with downsized ring annuloplasty for ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2014; 20 (6): 1008-15.
10. Drake DH, Zimmerman KG, Hepner AM, Nichols CD. Echo-guided mitral repair. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014; 7 (1): 132-41.

Lodine-131 uptake in a patient with cholelithiasis on post-therapeutic scan

Kolelitiaziste postablatif tüm vücut tarama sintigrafisinde I-131 tutulumu

Mertcan Guven¹  Aylın Oral¹  Sadık Tamsel²  Aysegül Akgün¹ 

¹ Department of Nuclear Medicine, Ege University Faculty of Medicine, İzmir, Türkiye

² Department of Radiology, Ege University Faculty of Medicine İzmir, Türkiye

ABSTRACT

A 71-year-old male patient was diagnosed with papillary carcinoma follicular variant after bilateral total thyroidectomy and radioactive iodine treatment was applied. The post-therapeutic whole-body scan demonstrated a focal ¹³¹I uptake in the right lobe of the liver in the right upper quadrant of the abdomen. Single-photon emission computed tomography/computed tomography (SPECT/CT) was performed to determine the precise localization of ¹³¹I uptake. It was understood that the identified focal ¹³¹I activity was due to cholelithiasis. In the same period, free-floating gallstones in the lumen and the gallbladder neck were observed on the abdominal ultrasonography.

Keywords: Differentiated thyroid cancer, Iodine-131 scintigraphy, cholelithiasis, SPECT/CT.

ÖZ

71 yaşında erkek hasta, bilateral total tiroidektomi sonrası papiller karsinom foliküler varyant tanısı aldı ve hastaya radyoaktif iyot tedavisi uygulandı. Postablatif 10. Günde uygulanan I-131 tüm vücut tarama sintigrafisinde batın sağ üst kadranda karaciğer sağ lobunda fokal I-131 tutulumu dikkati çekti. Bunun üzerine tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisi/ bilgisayarlı tomografi (SPECT/BT) uygulandı. Tanımlanan fokal I-131 tutulumunun kolelitiazis nedeniyle olduğu anlaşıldı. Aynı dönem abdominal ultrasonografisinde safra kesesi boynunda ve lümen içinde serbest yüzen safra kesesi taşları izlendi.

Anahtar Sözcükler: Diferansiye tiroid karsinoma, Iyot-131 sintigrafisi, kolelitiazis, SPECT/BT.

A 71-year-old male patient was diagnosed with differentiated thyroid carcinoma follicular variant after bilateral total thyroidectomy, and the tumor size was 6 cm. The patient was given 3.7 GBq (100mCi) ¹³¹I treatment. Meanwhile, serum thyroid-stimulating hormone (TSH) level was 70 IU/mL, thyroglobulin (Tg) level was 0.15 ng/mL, and anti-Tg was <15 IU/mL during ablation. Then post-therapeutic ¹³¹I whole-body scan was performed. On the whole-body scan, in addition to activity uptake in the thyroid bed consistent with residual thyroid tissue, focal ¹³¹I uptake was observed in the right upper quadrant of the

abdomen in the area compatible with the right lobe of the liver. On the SPECT/CT images performed upon this finding, it was determined that the gallbladder was distended and focal ¹³¹I uptake was in one of two localizations of gallstones. An abdominal ultrasound performed in the same period revealed normal liver size and parenchyma, a 12 mm diameter stone impacted in the gallbladder neck, and a 2.5 cm stone free-floating in the lumen. According to the patient's medical record, gallstones are known and followed for a long time (Figure-1).

Corresponding author: Mertcan Guven
Department of Nuclear Medicine, Ege University Faculty of
Medicine, İzmir, Türkiye
E-mail: drmertguven@gmail.com
Application date: 06.02.2022 Accepted: 01.03.2022

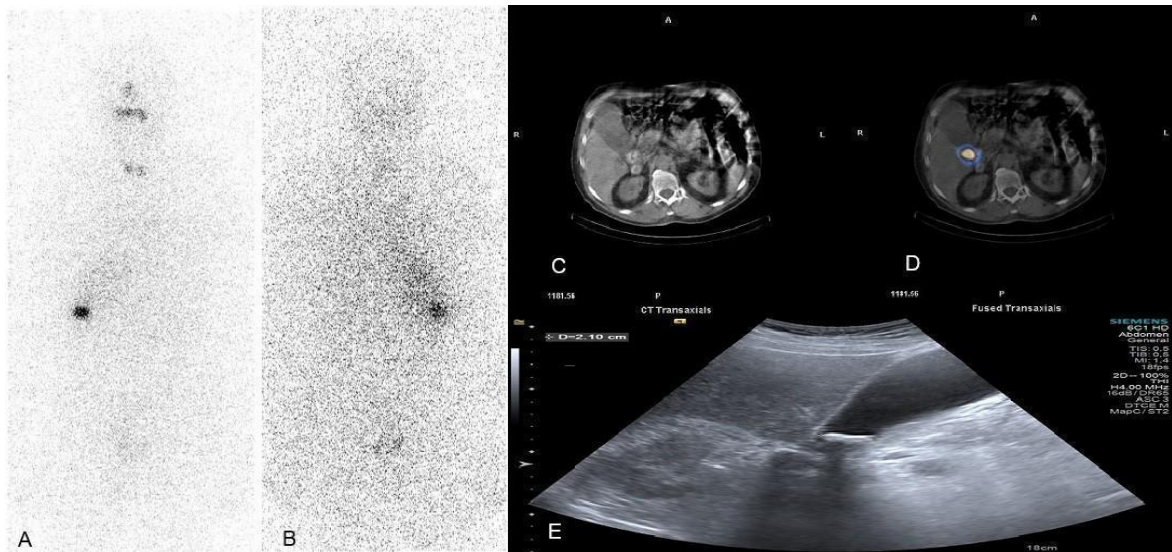


Figure-1. Intense focal uptake was identified at the region of the gallbladder on the post-therapeutic 131-I whole-body scan. Anterior (A) and posterior (B) views are shown. Focal 131-I uptake is observed in the area compatible with cholelithiasis on CT (C) and fused SPECT/CT (D) images. Cholelithiasis is demonstrated in the gallbladder on the abdominal ultrasound image (E).

Differentiated thyroid cancers include papillary and follicular thyroid cancers and are the most common thyroid malignancy. After total thyroidectomy, disease-free survival rates are high with 131-I ablation in selected cases. The sensitivity and specificity of imaging with 131-I are high in differentiated thyroid cancer. However, false-positive 131-I uptakes can be seen due to body secretions, inflammation, and non-thyroid neoplasms (1, 2). Additional imaging methods are needed when 131-I uptake is incompatible with Tg.

Due to the metabolism of radiolabeled Tg in the liver, diffuse radioactivity uptake is almost always seen in the liver. However, focal radioactivity uptake may be due to benign cystic lesions, malignant lesions, delayed hepatic excretion, and NIS expression in the gallbladder mucosa (3). Focal uptake may also be seen due to liver

metastasis, but this is not very common and its frequency is 0.5% (4). In addition, liver metastases usually occur in end-stage disease. When focal uptake is observed, the possibility of metastases can be excluded with SPECT/CT imaging.

Iodine-131 uptake in cholelithiasis may be due to the induction of iodine organification by myeloperoxidase by leukocytes secondary to inflammation. Unexpected false-positive uptake in 131-I whole-body scintigraphy causes diagnostic difficulties due to the low-resolution imaging properties of 131-I. As in our case, if there is focal 131-I uptake in the liver and there is no elevation of Tg and anti-Tg to suggest metastasis, unnecessary tests and treatments can be avoided with SPECT/CT imaging.

Conflict of interest: The authors declared no conflict of interest

References

1. Aylin O, Bülent Y, Cenk E, Zeynep B. Unexpected False-positive I-131 Uptake in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. *Mol Imaging Radionucl Ther* 2018; 27 (3): 99-106.
2. Vincenzo T, Vito A, Michele I, et al. False positive diagnosis on 131 iodine whole-body scintigraphy of differentiated thyroid cancers. *Endocrine* 2016; 53 (3): 626-35.
3. Omur O, Akgun A, Ozcan Z, Sen C, Ozkiliç H. Clinical implications of diffuse hepatic uptake observed in postablative and post-therapeutic I131 scans. *Clin Nucl Med* 2009; 34 (1): 11-4.
4. C. Brient, S. Mucci, D. Taieb, et al. Differentiated thyroid cancer with liver metastases: lessons learned from managing a series of 14 patients. *Int Surg* 2015; 100 (3): 490-6.



EGE TIP DERGİSİ Yazar Bilgi Formu

Ege Tıp Dergisi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin resmi yayın organı olup üç ayda bir yayımlanır ve Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında olmak üzere, dört sayı ile bir cilt tamamlanır. Dergi tüm tıp alanıyla ilgili güncel, nitelikli ve özgün çalışmaları yayımlamayı amaçlamaktadır.

Dergi sayfasına yüklenmiş olan başvurular dergi editörü veya onun belirlemiş olduğu bir alan editörü tarafından ön değerlendirmeye tabi tutulur. Ön değerlendirme sürecinde, uygun bulunan yazılar değerlendirme aşamasına geçirilirken, yayın koşullarına uymayan yazılar düzeltilmek üzere sorumlu yazara geri gönderilebilir, biçimce düzenlenebilir veya reddedilebilir. Değerlendirme aşamasında editör ya da alan editörü, yazıyı uygun gördüğü danışmanlara (hakemlere) incelenmek üzere gönderir. Hakemlik süreci çift kör olarak yürütülmektedir. Gerekli durumlarda, hakem ve editör görüşleri doğrultusunda sorumlu yazardan düzeltme/düzenleme yapması istenebilir. Yazardan düzeltme istenmesi, yazının yayımlanacağı anlamına gelmez. Bu düzeltmelerin en geç 21 gün içinde tamamlanıp dergiye gönderilmesi gereklidir. Sorumlu yazara yazının kabul veya reddedildiğine dair bilgi verilir.

Dergide yayımlanması kabul edilse de edilmese de sisteme yüklenmiş olan dosyalar arşivlenirler.

Ek Sayı: Ege Tıp Dergisi, talep olması durumunda Ek Sayı çıkarır. Ek Sayıda yer alacak olan yazıların bilimsel yönden değerlendirilmesi Ek Sayı konuk editör(lerinin)ün sorumluluğundadır. Ek Sayıda yer alacak olan yazıların hazırlanmasında derginin yazım kılavuzundaki kurallar esas alınır. Yazım kurallarına uygunluk dergi editörü ve yayın kurulunca kontrol edilir. Yazı dili İngilizcedir. Yılda 2 kez elektronik olarak yayınlanır.

Açık Erişim ve Makale İşleme

Ege Tıp Dergisi, bilimsel yayınlara açık erişim sağlar. DOI numarasının belirlenmesinin ardından elektronik olarak yayımlanan sayıya ve içeriğinde yer alan yazıların tam metinlerine ücretsiz olarak ulaşılabilir.

Yazar(lar)dan yazılarının yayımı için herhangi bir ücret talep edilmez.

Okuyucular dergi içeriğini akademik veya eğitsel kullanım amaçlı olarak ücretsiz indirebilirler. Dergi herkese, her an ücretsizdir. Bunu sağlayabilmek için dergi Ege Üniversitesi'nin mali kaynaklarından, editörlerin ve hakemlerin süregelen gönüllü çabalarından yararlanmaktadır.

Telif Hakkı

Ege Tıp Dergisi, makalelerin Atıf-Gayri Ticari-Aynı Lisansla Paylaş 4.0 Uluslararası (CC BY-NC-SA 4.0) lisansına uygun bir şekilde paylaşılmasına izin verir. Buna göre yazarlar ve okurlar; uygun biçimde atıf vermek, materyali ticari amaçlarla kullanmamak ve uyarladıklarını aynı lisansla paylaşmak koşullarına uymaları halinde eserleri kopyalayabilir, çoğaltabilir ve uyarlayabilirler. Dergide yayımlanan yazılar için telif hakkı ödenmez.

Derginin Yazı Dili

Derginin yazı dilleri Türkçe ve İngilizcedir. Dili Türkçe olan yazılar İngilizce "abstract" ile, dili İngilizce olan yazılar da Türkçe özetleri ile yer alırlar. Öz ve "Abstract" bölümleri bire bir çevirileri şeklinde yer almalıdır. Yazının hazırlanması sırasında, Türkçe kelimeler için Türk Dil Kurumundan (www.tdk.gov.tr), teknik terimler için Türk Tıp Terminolojisinden (www.tipterimleri.com) yararlanılması önerilir. Dili İngilizce olan yazıların mutlaka yazım ve dilbilgisi açısından yeterliliklerinin kontrol edilmiş olması gereklidir. Dil açısından yetersiz görülen yazılar değerlendirmeye alınmazlar.

Yazarlık Kriterleri

Makalenin dergi sayfasına yüklenmesi sırasında, tüm yazarların adı, soyadı, ORCID numaraları ve tarih bilgisi ile ıslak imzalarının bulunduğu "Yayın Hakkı Devir Formu" ile yazarlık kriterlerinin

açıklandığı ve yazar katkılarının belirtildiği “Yazar Katkı Formu”nun doldurularak yüklenmesi zorunludur.

Ege Tıp Dergisi, Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Kurulu'nun (*International Committee of Medical Journal Editors*) standartlarını uygulamayı kabul etmiştir. Yazarlar “Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makalelerin Uyması Gereken Standartlar: Biyomedikal Yayınların Yazımı ve Baskıya Hazırlanması (*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication*)”daki yazarlık kriterlerini karşılamalıdır. Bu konudaki bilgiye www.icjme.org adresinden ulaşılabilir.

Etik Sorumluluk

Ege Tıp Dergisi, etik ve bilimsel standartlara uygun yazıları yayımlar. Dergide yayımlanan yazıların etik, bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazar(lar)a ait olup editör ve yayın kurulu üyelerinin görüşlerini yansıtmaz.

Deneysel hayvanlar ile yapılan çalışmalar dahil, tüm prospektif ve gerek görülen retrospektif çalışmalar için Etik Kurul Onayı alınmalı ve yazının “Gereç ve Yöntem” bölümünde Etik Kurul Onayının numarası ile birlikte alındığı tarih (gün-ay-yıl) belirtilmelidir. Hastanın mahremiyetinin korunmasının gerektiği tüm yazılarda etik ve yasal kurallar gereği, hastaların kimliğini tanımlayıcı bilgiler ve fotoğraflar, hastanın (ya da yasal vasisinin) yazılı bilgilendirilmiş onamı olmadan basılamadığından, **“Hastadan (ya da yasal vasisinden) tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alındı”** cümlesinin “Gereç ve Yöntem” bölümünde (Gereç ve Yöntem bölümü olmayan yazılarda Giriş bölümünün sonuna) belirtilmesi gereklidir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda uluslararası etik kurallara uygunluğu gösteren komite onayı ilgili hayvan etik kurulundan alınmalıdır. Etik kurul onayı yanı sıra hayvanlara ağrı, acı ve rahatsızlık verilmemesi için yapılanlar açık olarak makalede belirtilmelidir (Bilgi için: www.nap.edu/catalog/5140.html).

Dergide yayımlanmak üzere gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayımlanmamış veya yayımlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Daha önce kongrelerde sunulmuş çalışmaların Editöre gönderilen Ön Yazıda belirtilmesi gerekir. Makale, yazar(lar)ın daha önce yayımlanmış bir yazısındaki konuların bir kısmını içeriyorsa, bu durumun da Ön Yazıda belirtilmesi ve yeni başvuru dosyaları ile birlikte önceki makalenin bir kopyasının da dergi sayfasına yüklenmesi gereklidir.

Yazarlık kriterlerini karşılamayan ancak çalışmaya katkısı olan kişi, kurum veya kuruluşların isimlerine “Teşekkür” bölümünde yer verilebilir.

Çıkar çatışması: Çalışmaları ile ilgili taraf olabilecek tüm kişisel ve finansal ilişkilerin bildirilmesinden yazarlar sorumludur. Ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum(lar) varlığında kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vb. ile nasıl bir ilişkinin olduğu veya herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığı Çıkar Çatışması Formu'na doldurularak sisteme yüklenmeli ve metinde “Çıkar Çatışması” bölümünde belirtilmelidir. Çıkar çatışması formu <http://icmje.org/conflicts-of-interest/> adresinden edinilmelidir.

İntihal taraması: Ege Tıp Dergisi hiçbir şekilde intihale izin vermemektedir. Bu nedenle, dergiye gönderilen tüm yazılar ön değerlendirme sürecinde intihal tarama programı (*iThenticate* ve benzerleri) ile en az bir kez taranır. Belirlenen oranın üzerinde benzeşime sahip yazılar değerlendirmeye alınmadan yazara iade edilir.

YAZI TÜRLERİ

Yazılar, elektronik ortamda egetipdergisi.com.tr veya dergipark.gov.tr/etd adreslerinden birisi ile sisteme giriş yapılarak gönderilebilir. Yazı türlerinin içermesi gereken bölümler ile ilgili bilgilere “Yazının Hazırlanması” başlığı altında yer verilmiştir.

Araştırma Makalesi, yeni bilgiler içeren ve güncel konularda yapılmış olan orijinal çalışmaları tanımlar. Bu çalışmalar randomize kontrollü, gözlemsel, tanımlayıcı, teşhis veya tedavi doğrulayıcı, klinik, deneysel veya deney hayvanları ile yapılmış olabilirler. Kaynaklar, Öz-Abstract bölümleri ve Tablo/Şekil açıklamaları hariç, ana metin 3000 sözcük sayısını aşmamalıdır.

Olgu Sunumu, okuyucular için önemli olabilecek yeni bir bulgu veya nadir ve ilginç vaka veya durumları, tanı veya tedavi ile ilgili bir yaklaşımı içermelidir. En fazla beş yazar, Kaynaklar listesi hariç, 1000 sözcük ve 10 kaynak ile sınırlıdır. Sadece bir tablo ya da bir şekil ile desteklenebilir.

Klinik Görüntü, eğitsel önemi olduğu düşünülen, orijinal, ilginç ve yüksek kaliteli görüntü içermelidir. En fazla beş yazar, beş kaynak ve bir şekil (fotoğraf, görüntü, çizim, grafik vb.) içerebilir. Kaynaklar listesi hariç 500 kelimeyi geçmemeli, şekil alt yazısı 100 kelimeyi aşmamalıdır.

Teknik Not, eğitim, araştırma, tanı veya tedavi amaçlı gerçekleştirilmiş olan yeni ve orijinal bir uygulamayı, tekniği, alet veya cihazı tarif etmelidir. En fazla beş yazar, beş kaynak ve bir şekil (fotoğraf, görüntü, çizim, grafik vb.) veya tablo içerebilir. Kaynaklar listesi hariç 500 kelimeyi geçmemeli, şekil (varsa) alt yazısı veya tablo (varsa) açıklaması 50 kelimeyi aşmamalıdır.

Editöre Mektup, yayımlanan metinlerle veya mesleki konularla ilgili olarak 500 sözcüğü aşmayan ve beş kaynak ile bir tablo veya şekil içerecek şekilde yazılabilir. Ayrıca daha önce dergide yayınlanmış metinlerle ilişkili mektuplara cevap hakkı verilir.

Davetli Derleme Yazıları, Yayın Kurulunun daveti üzerine, tıpta özellikli konuların kapsamlı değerlendirmelerini içeren, konusunda deneyimli ve yetkin yazarların yazdığı derlemelerdir. Derleme yazıları da derginin değerlendirme sürecinden geçirilir. Kaynaklar, tablo ve şekil alt yazıları hariç 5000 kelimeyi geçmemelidir. En fazla beş yazar ve 80 kaynak ile sınırlıdır. Davetli yazılar dışında derleme yazıları kabul edilmez.

YAZININ HAZIRLANMASI

Ege Tıp Dergisine gönderilen tüm yazılar aşağıdaki kurallara uygun olarak hazırlanmalıdır.

Genel biçim

- Metin iki satır aralıklı olarak Arial 10 punto ile yazılmalıdır,
- Sayfa kenar boşlukları 2,5 cm olmalıdır,
- Sayfalar başlık sayfasından başlamak üzere, sağ üst köşesinden numaralandırılmalı ve satır numaraları eklenmelidir (Microsoft Office Word™ - Düzen - Satır numaraları - Sürekli)
- Kısaltmalar, metinde ilk olarak açık şekliyle yazılmış olanı takiben, yuvarlak parantez içinde yazılmalı ve tüm metin boyunca kısaltma aynı şekilde kullanılmalıdır. Başlık ve Öz bölümünde kısaltma kullanmaktan kaçınılmalı, metin içinde de gereksiz kısaltma kullanılmamasına özen gösterilmelidir. Cümleler kısaltma ile başlatılmamalıdır.
- Ana metin içerisinde belirtilen ürün (ilaç, cihaz, donanım veya yazılım vb.), ürünün adını takiben, üretici şirketin adı, şehri ve ülkesi parantez içinde yazılmalıdır. Örnek: Discovery St PET / CT tarayıcı (General Electric, Milwaukee, WI, ABD).
- Tüm ölçümlerin birimleri metrik sisteme (Uluslararası Birimler Sistemi, SI) göre yazılmalıdır. Örnek: mg/kg, µg/kg, mL/min, µL/h, mmHg, vb. Ölçümler ve istatistiksel veriler, cümle başında olmadıkları sürece rakamla belirtilmelidir.
- Eğer varsa, uygulanan istatistiksel yöntem, Gereç ve Yöntem bölümünde belirtilmelidir.
- Herhangi bir birimi ifade etmeyen ve 10'dan küçük sayılar ile cümle başında yer verilen sayılar yazı ile yazılmalıdır. Ondalık sayılar tam sayıdan Türkçe metinlerde virgül ile, İngilizce metinlerde nokta ile ayrılmalıdır.
- İlgili yazı, yazı türüne göre tarif edilmiş olan bölümler şeklinde hazırlanmış olmalıdır.

Ön Yazı

Editöre hitaben yazının başlığı, yazı türü, ilgili yazının neden Ege Tıp Dergisinde yayımlanması gerektiğini özetleyen kısa bir açıklama ile sorumlu yazar belirtilerek tüm yazarların adı-soyadı, ORCID numarası, kurum ve iletişim bilgileri (telefon, e-posta ve posta adresleri) yazılmalıdır. Yazının daha önce başka bir yerde yayımlanmadığına veya yayımlanmak üzere gönderilmediğine dair yazılı ifade içermelidir. Ege Tıp Dergisi başka bir dilde dahi olsa daha önce yayımlanmış, kabul edilmiş veya değerlendirme aşamasında olan hiçbir yazıyı yayımlamayı kabul etmemektedir. Yazı yazar(lar)ın daha

önce yayımlanmış bir yazısındaki konuların bir kısmını içeriyorsa, bu durumun da ön yazıda belirtilmelidir.

Daha önce bilimsel bir toplantıda sözlü veya poster bildiri şeklinde sunulmuş olan yazılar, sunumun gerçekleştirildiği toplantı ile ilgili bilgiler (tarih, yer, toplantının ismi) olacak şekilde Ön Yazıda belirtilmeli, Öz bölümünün sonuna da not olarak yazılmalıdır.

Ana Metin

Sisteme yüklenen Microsoft Office Word™ formatındaki ana metin dosyasında yazarlara ait isim ve kurum bilgileri yer almamalıdır. Ana metin yazı türüne göre aşağıdaki bölümlerden oluşmalıdır:

- Araştırma Makalesi: Türkçe başlık, Öz ve Anahtar Sözcükler / İngilizce başlık, *Abstract* ve *Keywords* / Giriş / Gereç ve Yöntem / Bulgular / Tartışma / Sonuç / Çıkar Çatışması / Teşekkür (varsa) / Kaynaklar / Tablolar (başlıkları ve açıklamalarıyla beraber) / Şekil Alt Yazıları.

- Olgu Sunumu: Türkçe başlık, Öz ve Anahtar Sözcükler / İngilizce başlık, *Abstract* ve *Keywords* / Giriş / Olgu Sunumu / Tartışma / Sonuç / Çıkar Çatışması / Kaynaklar / Tablo (başlıkları ve açıklamalarıyla beraber) / Şekil Alt Yazısı.

- Klinik Görüntü: Türkçe başlık / İngilizce başlık / Olgu / Çıkar Çatışması / Teşekkür (varsa) / Kaynaklar / Şekil Alt Yazısı.

- Teknik Not: Türkçe başlık / İngilizce başlık / Teknik not / Çıkar Çatışması / Teşekkür (varsa) / Kaynaklar / Tablo (başlıkları ve açıklamalarıyla beraber) (varsa) / Şekil Alt Yazısı (varsa).

Yazının Başlığı

Kısa, kolay anlaşılır ve yazının içeriğini tanımlar özellikte, kısaltma içermeyecek şekilde Türkçe ve İngilizce olarak yazılmalıdır.

Özler

Türkçe (Öz) ve İngilizce (*Abstract*) başlığı altında yazılmalıdır. Araştırma Makalelerinde Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Sonuç (*Aim, Materials and Methods, Results, Conclusion*) olmak üzere dört bölümden oluşmalı, en fazla 250 sözcük içermelidir. Araştırmanın amacı, yapılan işlemler, gözlemsel ve analitik yöntemler, temel bulgular ve ana sonuçlar belirtilmelidir. Öz metninde kaynak numarası ve mümkün olduğunca kısaltma kullanılmamalıdır. Olgu Sunumlarında bölümlere ayrılmamalı ve 200 sözcüğü aşmamalıdır. Klinik Görüntü, Teknik Not ve Editöre Mektup için öz gerekmemektedir.

Anahtar Sözcükler

Öz (*Abstract*) bölümünün sonunda, Anahtar Sözcükler (*Keywords*) başlığı altında, bilimsel yazının ana başlıklarını yakalayan, *Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)*'e uygun olarak yazılmış en az üç, en fazla beş anahtar sözcük olmalıdır. Türkçe anahtar sözcüklerin, Türkiye Bilim Terimlerinden (www.bilimterimleri.com) seçilmesine özen gösterilmelidir.

Metin

Yazı metni, yazının türüne göre yukarıda tanımlanan bölümlerden oluşmalıdır.

Kaynaklar

Ege Tıp Dergisi, ulusal kaynaklardan yararlanmaya özel önem verdiğini belirtir ve yazarların bu konuda duyarlı olmasını bekler.

Kaynaklar metinde, tablo açıklamaları ve şekil alt yazılarında yer aldıkları sırayla, cümle içinde atıfta bulunulan ad ya da cümle bitiminde, noktadan önce yuvarlak parantez “()” içinde, Arabik rakamlarla numaralandırılmalıdır. Birden fazla kaynak numarasının belirtilmesi durumunda rakamlar birbirlerinden virgül ve bir boşluk bırakılarak ayrılmalı ardışık ikiden fazla rakam olması durumunda en küçük ve en büyük rakamlar arasına tire işareti konarak yazılmalıdır. Örnekler: (2, 5, 7); (3-7).

Dergi isimleri, *Index Medicus (PUBMED)*'de kullanıldığı şekilde kısaltılmalıdır. Kısaltılmış yazar ve dergi adlarından sonra nokta olmamalıdır. Yazar sayısı altı veya daha az olan kaynaklarda tüm

yazarların adı yazılmalı, yedi veya daha fazla olan kaynaklarda ise üç yazar adından sonra “*et al.*” veya “*ve ark.*” yazılmalıdır. Kaynak gösterilen derginin sayı ve cilt numarası mutlaka yazılmalıdır. Sayfa numaraları yazılırken başlangıç ve bitiş sayfa sayılarının sadece değişen basamakları yazılmalıdır. Örnekler: 45-48 yerine 45-8, 219-222 yerine 219-22.

Kaynaklar, yazının alındığı dilde ve aşağıdaki örneklerde görüldüğü şekilde düzenlenmelidir:

Dergilerdeki yazılar

Tkacova R, Toth S, Sin DD. Inhaled corticosteroids and survival in COPD patients receiving long-term home oxygen therapy. *Respir Med* 2006;100(3):385-92.

Ek sayı (Supplement)

Solca M. Acute pain management: Unmet needs and new advances in pain management. *Eur J Anaesthesiol* 2002;19(Suppl 25):3-10.

Erken görünümde (E-pub) makale

Butterly SJ, Pillans P, Horn B, Miles R, Sturtevant J. Off-label use of rituximab in a tertiary Queensland hospital. *Intern Med J* doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.01988.x

Kitap

Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji. 2. Baskı. İzmir: Bilgehan Basımevi; 1986:137-40.

Kitap bölümü

McEwen WK, Goodner IK. Secretion of tears and blinking. In: Davson H (ed). *The Eye*. Vol. 3, 2nd ed. New York: Academic Press; 1969:34-78.

İnternet makalesi

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: The ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet] 2002 [cited 12 Aug 2002]. Available from: www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm

Web sitesi

Cancer-pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources [updated 16 May 2002; cited 9 July 2002]. Available from: www.cancer-pain.org

Tablolar

Tablolar metni tamamlayıcı olmalı, metin içerisinde tekrarlanan bilgiler içermemelidir. Metinde yer alma sıralarına göre Arabik sayılarla numaralandırılıp isimlendirilmelidir (örnek: Tablo-1). Tablonun üstüne tablo ismini takip eden kısa ve açıklayıcı bir başlık yazılmalıdır. Tabloda yer alan kısaltmalar, tablonun hemen altında açıklanmalıdır. Dipnotlarda sırasıyla şu semboller kullanılabilir: *, †, ‡, §, ¶.

Şekiller

Çizim, resim, grafik ve fotoğrafların tümü “Şekil” olarak adlandırılmalı ve ayrı birer dosya olarak (.jpg, .png, .tif vb., en az 300 dpi çözünürlükte) sisteme eklenmelidir. Şekil dosyaları yüksek çözünürlükte ve iyi kalitede olmalıdır. Şekiller metin içinde kullanım sıralarına göre parantez içinde Arabik rakamla numaralandırılmalıdır (örnek: Şekil-1).

Şekil Alt Yazıları

Şekil alt yazıları, şekillere karşılık gelen Arabik rakamlarla çift aralıklı olarak yazılmalıdır. Şeklin belirli bölümlerini işaret eden sembol, ok veya harfler kullanıldığında bunlar alt yazıda açıklanmalıdır. Başka yerde yayınlanmış olan şekiller kullanıldığında, yazarın bu konuda izin almış olması, bunu belgelemesi ve alt yazıda belirtmesi gerekir.

Ölçümler ve Kısaltmalar

Yazının hazırlanması bölümünde “Genel biçim” başlığı altında açıklanmıştır.

Başvuruda Yüklenecek Belgeler

- Ön Yazı
- Ana Metin
- Yayın Hakkı Devir Formu
- Yazar Katkı Formu
- Çıkar Çatışması Formu
- Şekil(ler)

REVİZYONLAR

Yazarlar makalelerinin revizyon dosyalarını gönderirken ana metin üzerindeki değişiklikleri işaretlemeli, ek olarak hakemler tarafından belirtilen önerilerle ilgili notlarını "Hakemlere Yanıt" dosyasından göndermelidir. Bu dosyada her hakemin yorumunun ardından yazarın yanıtı gelmeli ve makalede değişikliklerin yapıldığı yer de belirtilmelidir. Revize makaleler karar yazısını takip eden 21 gün içinde dergiye gönderilmelidir.



EGE JOURNAL OF MEDICINE Information for Authors

Ege Journal of Medicine is the official journal of Ege University Faculty of Medicine with four issues published quarterly in March, June, September and December to complete a volume. Its purpose is to publish high-quality original clinical and experimental studies in all fields of medicine.

Manuscripts submitted to the journal web site will be pre-evaluated by the editor-in-chief or an editor. The submissions found suitable at the pre-evaluation stage will proceed to the evaluation stage, while manuscripts not conforming to the submission guidelines will either be returned to the responsible author for correction or might be re-formatted or rejected. During the evaluation stage, the editor-in-chief or editor will invite relevant experts (reviewers) of the field to review the manuscript. The review process is conducted as double blind. When required, the responsible author might be requested to make revisions according to the suggestions by the reviewers and editor. A request to revise the manuscript does not mean that the article will be published. Revised manuscripts are required to be sent to the Editorial Office within 21 days. The responsible author will be informed on whether the article is accepted or rejected.

Whether accepted for publication or not, all manuscripts submitted to the system will be kept in the archive.

Supplement: If requested, Ege Journal of Medicine publishes Supplements. The scientific evaluation of the manuscripts that will be published in the Supplement is under the responsibility of the guest editor(s) of the Supplement. The manuscripts of the Supplement should be prepared according to the author guidelines of the journal. Conformity to the guidelines will be checked by the editor-in-chief or editorial board of the journal. The written language is English. It is published electronically twice a year.

Open Access and Article Processing

Ege Journal of Medicine provides open access for academic publications. The journal provides free access to the full texts of all articles immediately upon publication.

The journal does not request any charges for article processing or article submission.

There is no charge for readers to download journal contents for their own scholarly use. The journal is free to all at any time. To provide this the journal relies on financial resources of Ege University, the voluntary work of its editorial team and advisory board, and the continuing support of its network of peer reviewers.

Copyright

Ege Journal of Medicine enables the sharing of articles according to the Attribution-Non-Commercial-Share Alike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) license. Thus, the authors and readers can copy, multiply and adapt the published work under the conditions of citing the material appropriately, not using the material for commercial purposes and to share what they have adapted with the same license. Copyright fee is not paid for the articles published in the journal.

Language of the Journal

The official languages of the Journal are Turkish and English. The manuscripts written in Turkish have also abstracts in English, and the articles in English have also abstracts in Turkish. The Turkish and English abstracts should be literal translations of each other. When preparing manuscripts, the Turkish Language Institution (www.tdk.gov.tr) is advised for consulting Turkish words and Turkish Medical Terminology (www.tipterimleri.com) for technical terms. Manuscripts in English must absolutely be checked for spelling and grammar. Manuscripts considered insufficient in language will not be considered for evaluation.

Authorship Criteria

A "Copyright Transfer Form" including all authors' names, surnames, ORCID numbers, date and signatures should be uploaded to the journal's web site during manuscript submission. Ege Journal of

Medicine has agreed to use the standards of the International Committee of Medical Journal Editors. The author(s) should meet the criteria for authorship according to the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication. It is available at www.icmje.org.

Ethical Responsibility

Ege Journal of Medicine publishes papers conforming ethical and scientific standards. The ethical, scientific and legal responsibilities of the articles published in the journal belong to the author(s) and do not reflect the opinions of the editorial board members.

For all prospective studies including animal studies, Ethics Committee approval should be obtained and reported in the manuscript's Materials and Methods section with its number and date. In case reports, according to ethical and legal rules, special attention is required to protect patient's anonymity. Identifying information and photographs cannot be printed unless disclosure is allowed by a written consent of the patient (or his/her legal custodian). Case reports should include the statement: "**Written informed consent was obtained from the patient (or from his/her legal custodian) for publishing the individual medical records.**" in the Materials and Methods section (for articles that do not have "Materials and Methods" section, at the end of the "Introduction" section). Any experiments involving animals must include a statement in the Materials and Methods section giving assurance that all animals have received humane care in compliance with the *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* (www.nap.edu/catalog/5140.html) and indicating approval by the institutional ethical review board.

The Journal will not consider manuscripts any that have been published elsewhere, or are being considered for publication or are in press. Studies previously presented at congresses are accepted if this condition is stated. If any part of a manuscript by the same author(s) contains any information that was previously published, a reprint or a copy of the previous article should be submitted to the Editorial Office with an explanation in the Cover Letter by the authors.

The names of the persons, facilities or institutions who have contributed to the study but who do not meet authorship criteria may be stated in the Acknowledgements section.

Conflicts of interest: Note also that for publishing purposes, the Journal requires acknowledgement of any potential conflicts of interest. Any conflict of interest should be filled in the COI form and uploaded and stated in the Conflict of Interest section. This should involve acknowledgement of grants and other sources of funds that support reported research and a declaration of any relevant industrial links or affiliations that the authors may have, should be mentioned. The Conflict of Interest form should be obtained from <http://icmje.org/conflicts-of-interest/>.

Screening for plagiarism: Any type of plagiarism is not acceptable for Ege Journal of Medicine. Thus, all new submissions to the journal are screened using plagiarism checker softwares (*iThenticate* etc) at least once during the pre-evaluation process. Texts having a higher ratio of similarity than a determined value will be returned to the author without further evaluation.

TYPES OF MANUSCRIPT

Manuscripts should be submitted online via the journal's website at either egetipdergisi.com.tr or dergipark.gov.tr/etd.

Original Articles comprise original research reporting new information on contemporary issues. These studies might be randomized controlled, observational, descriptive, methodological, clinical, experimental or animal studies. They should not exceed 3000 words excluding the abstracts and table/figure captions.

Case Reports should present an important finding, or rare, interesting case or condition or a novel approach to diagnosis or treatment. They should have a maximum of five authors and should not exceed 1000 words excluding the references and have at most 10 references. It may be accompanied by one figure or one table.

Clinical Image should include a high quality original and interesting image considered as valuable for education. It should have at most five authors, five references and a figure (photography, image,

drawing, graphic, etc.). It should not exceed 500 words excluding the references and the figure caption should not exceed 100 words.

Technical Note should describe a new and original application, technique, tool or device developed for educational, research, diagnostic or curative purposes. It should have at most five authors, five references and a figure (photography, image, drawing, graphic, etc.) or a table. It should not exceed 500 words excluding the references and if present, the figure or table caption should not exceed 50 words.

Letter to the Editor should not exceed 500 words. Short relevant comments on published articles, medical and scientific issues, particularly controversies, having no more than five references and one table or figure are encouraged. Where letters refer to an earlier published paper, authors will be offered the right to reply.

Invited Reviews are written on the invitation of the Editorial Board, on comprehensive evaluations of specific medical topics. Invitations are sent to experienced and competent experts of the field. Reviews will also be evaluated through the peer review procedure of the journal. They should not exceed 5000 words excluding the references, table and figure captions. They might have at most five authors and 80 references. Reviews other than invited papers are not accepted.

PREPARATION OF MANUSCRIPTS

All articles submitted to the Journal must comply with the following instructions:

General format

- a- The text should be doubled-spaced and typed in Arial 10 points,
- b- Page margin width should be 2.5 cm,
- c- All pages should be numbered consecutively in the top right-hand corner and line numbers must be added beginning with the title page.
- d- Abbreviations should first be stated openly, followed by the abbreviation in () brackets and the same abbreviation should be used throughout the text. Abbreviations should be avoided in the Title and Abstract and care should be given to prevent unnecessary abbreviations. Sentences should not start with abbreviations.
- e- Products (drug, device, hardware or software etc.) mentioned in the main text should be presented as product name followed by manufacturer, city and country in brackets. E.g. Discovery St PET / CT scanner (General Electric, Milwaukee, WI, ABD).
- f- All measure units should be according to the metric system (International System of Units, SI). E.g. mg/kg, µg/kg, mL/min, µL/h, mmHg etc. Measures and statistical data should be presented with numbers unless at the beginning of the sentence.
- g- If applied, the statistical methods should be stated in the Materials and Methods section.
- h- All numbers smaller than 10 not representing a unit should be written as words. Decimals should be separated by points in English texts and by commas in Turkish texts.
- i- The text should be organized under the headings described for the relevant types of manuscript.

Cover Letter

The editor should be informed with the title of the manuscript, type of the manuscript, a brief description on the reasons why the relevant submission should be published in Ege Journal of Medicine, along with the responsible author stated, and all authors' names, ORCID numbers, institutions and contact information (phone numbers, e-mail and s-mail addresses) provided. A statement assuring that the manuscript is not submitted, accepted or published elsewhere should be written. Even though its language is might be different, Ege Journal of Medicine does not accept manuscripts published or accepted elsewhere.

Studies previously presented as an oral or poster presentation at a scientific meeting should include information about this meeting (date, place and name of the meeting) in the Cover Letter. This information should also be written as a note at the end of the abstract.

Main Text

The title page of the main text (comprising only the Turkish and English titles of the manuscript) submitted in Microsoft Office Word™ format should not include the names and institutions of the authors. The main text should have the following sections, according to the type of the manuscript:

- Original Articles: Turkish title, abstract and keywords / English title, abstract and keywords / Introduction / Materials and Methods / Results / Discussion / Conclusion / Conflict of Interest / (if present) Acknowledgements / References / Tables (with captions and notes) / Figure captions.

- Case Reports: Turkish title, abstract and keywords / English title, abstract and keywords / Introduction / Case Report / Discussion / Conclusion / Conflict of Interest / (if present) Acknowledgements / References / Tables (with captions and notes) / Figure captions.

- Clinical Image: Turkish title / English title / Case / Conflict of Interest / References / Figure captions.

- Technical Note: Turkish title / English title / Technical note / Conflict of Interest / (if present) Acknowledgements / References / Tables (with captions and notes) / Figure captions.

Title

The title should be short, easy to understand and must define the contents of the article and should be written both in Turkish and English.

Abstracts

Abstract should be in both English and Turkish and should consist "Aim, Materials and Methods, Results and Conclusion" in original articles. The purpose of the study, the setting for the study, the subjects, the treatment or intervention, principal outcomes measured, the type of statistical analysis and the outcome of the study should be stated in this section (up to 250 words). Abstract should not include reference. In Case Reports abstracts should not be divided into sections and do not exceed 200 words. Clinical Image, Technical Note and Letter to the Editor are not required abstracts.

Keywords

At least three and at most five keywords in order of importance for indexing purposes should be supplied below the abstract and should be selected from, Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH), available at <https://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>

Text

Authors should use subheadings to divide sections regarding the type of the manuscript as described above.

References

In the text, references should be cited using Arabic numerals in parenthesis in the order in which they appear. If cited only in tables or figure legends, they should be numbered according to the first identification of the table or figure in the text. Names of the journals should be abbreviated in the style used in Index Medicus. The names of all authors should be cited when there are six or fewer; when seven or more, the first three should be followed by *et al.* The issue and volume numbers of the referenced journal should be added.

References should be listed in the following form:

Journal article

Tkacova R, Toth S, Sin DD. Inhaled corticosteroids and survival in COPD patients receiving long-term home oxygen therapy. *Respir Med* 2006;100(3):385-92.

Supplement

Solca M. Acute pain management: Unmet needs and new advances in pain management. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19(Suppl 25):3-10.

Online article not yet published in an issue

Butterly SJ, Pillans P, Horn B, Miles R, Sturtevant J. Off-label use of rituximab in a tertiary Queensland hospital. *Intern Med J* doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.01988.x

Book

Kaufmann HE, Baron BA, McDonald MB, Waltman SR (eds). The Cornea. New York: Churchill Livingstone; 1988:115-20.

Chapter in a book

McEwen WK, Goodner IK. Secretion of tears and blinking. In: Davson H (ed). The Eye. Vol. 3, 2nd ed. New York: Academic Press; 1969:34-78.

Journal article on the Internet

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: The ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet] 2002 [cited 12 Aug 2002]. Available from: www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm

Website

Cancer-pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources [updated 16 May 2002; cited 9 Jul 2002]. Available from: www.cancer-pain.org

Acknowledgements

The source of financial grants and the contribution of colleagues or institutions should be acknowledged.

Tables

Tables should be complementary, but not duplicate information contained in the text. Tables should be numbered consecutively in Arabic numbers, with a descriptive, self-explanatory title above the table. All abbreviations should be explained in a footnote. Footnotes should be designated by symbols in the following order: *, †, ‡, §, ¶.

Figures

All illustrations (including line drawings and photographs) are classified as figures. Figures must be added to the system as separate files (.jpg, .png, .tif etc., at least 300 dpi resolution). Figures should be numbered consecutively in Arabic numbers and should be cited in parenthesis in consecutive order in the text.

Figure Legends

Legends should be self-explanatory and positioned on a separate page. The legend should incorporate definitions of any symbols used and all abbreviations and units of measurements should be explained. A letter should be provided stating copyright authorization if figures have been reproduced from another source.

Measurements and Abbreviations

All measurements must be given in metric system (*Système International d'Unités, SI*). Example: mg/kg, µg/kg, mL, mL/kg, mL/kg/h, mL/kg/min, L/min, mmHg, etc. Statistics and measurements should always be given in numerals, except where the number begins a sentence. When a number does not refer to a unit of measurement, it is spelt out, except where the number is greater than nine.

Abbreviations that are used should be defined in parenthesis where the full word is first mentioned. Some common abbreviations can be used, such as *iv*, *im*, *po*, and *sc*.

Drugs should be referred to by their generic names, rather than brand names.

Documents to be uploaded:

- Cover letter
- Main Text
- Copyright Transfer Form
- Author Contribution Form
- Conflict of Interest Form
- Figure (s)

REVISIONS

Authors should mark the changes in the main text when submitting revision files of their manuscripts. A separate text (Response to Reviewers) including the author's response for each reviewer's comment and indications where the changes were made should be written. Revised articles should be sent to the journal within 21 days following the decision.

Editorial Correspondence

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu

Bornova, 35100, Izmir, Turkey

Tel : +90 232 3903103 / 232 3903186

E-mail : egedergisi35@gmail.com

Website : egetipdergisi.com.tr/



RESEARCH ARTICLES

- Comparison of progressed and unresponsive patients with responsive patients at interim assessment during breast cancer neoadjuvant chemotherapy**
Cengiz Yılmaz Özlem Özdemir 313
- COVID-19 in chronic liver patients; great danger for cirrhosis patients**
Berat Ebik Nazım Ekin Ferhat Bacaksız Jihat Kılıç 319
- Factors affecting success in endovascular treatment of acute aortic transections**
Özlem Balcıoğlu Sedat Karaca Mustafa Parıldar Ümit Kahraman Hakan Posacıoğlu 326
- What is the role of social media addiction in covid-19 anxiety frequency? A cross-sectional study: psychological health and social media during the pandemic**
Ali Egren Melike Mercan Başpınar Okcan Basat 334
- Is serum ferritin level or T2-sequence magnetic resonance imaging more effective in predicting liver iron in transfusion-dependent thalassemia cases?**
Fatma Yıldırım Ayça Koca Yozgat Hayriye Tatlı Doğan Nesrin Turhan Hüsnüye Neşe Yaralı Namık Yaşar Özbek 342
- ARFI elastography for differentiating malignant and benign thyroid nodules**
Gülen Demirpolat Lale Tuna Gülgün Kavukcu Yeşim Ertan Serpil Paksoy Celalettin Çevik 350
- The relationship between intuitive eating and eating attitude and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus**
Özlem Koçak Yasemin Yıldırım Banu Şarer Yüreklı 360
- Investigation of nasopharyngeal microbiota in children with asthma and allergic rhinitis comorbidity**
Cengiz Çavuşoğlu Hasan Yüksel Adem Yaşar Tarık İnci Furkan Polat 371
- Investigation of mental well-being status and social support levels of patients hospitalized in palliative care clinic**
Fatma Ersin Dursun Çadırcı Gül Kılıç Dedeoğlu 379
- Identification of the phenomenon of anastasis in breast cancer cells**
Bakiye Göker Bağca 387
- The frequency of gastrointestinal parasitosis and the effect of proton pump inhibitor use on gastrointestinal parasitosis and histopathological findings in patients with dyspepsia**
Elvina Almuradova Elvan Erdogan Rashad Ismayilov Sebnem Oktem Ustun Rukiye Vardar 397
- Comparison of early oncologic and functional results of open and robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy**
Serdar Kalemci Kasım Emre Ergün Tuncer Bahçeci Fuat Kızılay Burak Turna 403
- Percutaneous balloon kyphoplasty experience in mid-thoracic vertebra fractures**
Gokhan Gurkan İsmail Kaya Murat Atar İnan Uzunoglu İlker Deniz Cingoz Baran Taskala Nurullah Yuceer 411
- Clinical features in childhood herpes zoster and predisposing factors: a retrospective study**
Bülent Nuri Kalaycı 417
- Injury incidence in elite youth soccer academy athletes: A 3-year retrospective follow up**
Serdar Arslan Engin Dinç 425
- Parameters affecting the anatomical and functional success of macular hole surgery**
Esin Kırıkaya Süleyman Kaynak 434
- The relationship between neutrophil lymphocyte ratio and diabetes control in patients with type 2 diabetes mellitus**
Hatice Ozisik Sevki Cetinkalp Aslı Suner Gokhan Ozgen Fusun Saygili Mehmet Erdogan 444
- Investigation of parameters related to treatment efficiency in patients undergoing transurethral prostate resection for benign prostatic hyperplasia**
Kasım Emre Ergün Serdar Kalemci Tuncer Bahçeci Fuat Kızılay Mehmet Ceyhun Özyurt 452
- The morphological analysis of anaplastic thyroid cancer cell line**
Hatice Ozisik Berrin Ozdil Merve Ozdemir Murat Sipahi Mehmet Erdogan Sevki Cetinkalp Gokhan Ozgen Fusun Saygili Gulgun Oktay Huseyin Aktug 460
- The systematic evaluation of biosimilar medicine studies for the last five years in the world, and the outcomes**
Burak Cem Soner 465
- Reconstruction of upper extremity soft tissue defects with free flaps**
Ersin Gür Yiğit Özer Tiftikcioğlu 470
- Work-related factors affecting the thyroid hormone levels among workers in different sectors**
Seher Kurtul Meral Türk 476
- The change of mean platelet volume and mean platelet volume to platelet count ratio one year after initiation of peritoneal dialysis**
Aygul Celtik Zalat Alatas Mumtaz Yılmaz Meltem Sezis-Demirci Gulay Ascı Mehmet Ozkahya Ercan Oz 484

CASE REPORTS

- Primer Raynaud's Phenomenon with sensorimotor demyelinating polyneuropathy: a case report**
Betül Sargın 490
- Brachial neuritis with isolated long thoracic nerve involvement**
Yağmur Çağla Reis Tuğba Alışık Barış Nacırcı 495
- Deep cerebral venous thrombosis case giving impression of a cerebral tumor**
Mesut Dorukoğlu Şeyma Çiftçi Aykaç Erkin Özgiray Ayşe Güler Cenk Eraslan 498
- Chordal cutting for severely restricted mitral anterior leaflet**
Serkan Ertugay Tahir Yağdı 501

IMAGE PRESENTATION

- Lodine-131 uptake in a patient with cholelithiasis on post-therapeutic scan**
Mertcan Guven Aylin Oral Sadık Tamsel Aysegul Akgun 505



Volume: 61
Issue: 3
September - 2022



INDEX COPERNICUS



egetipdergisi.com.tr

ISSN 1016 - 9113