

**EGE TIP DERGİSİ / EGE JOURNAL OF MEDICINE**

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

Cilt / Volume: 61

Sayı / Issue: 1

Mart / March 2022

Sayfa / Pages: 1-129

**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 Radiodiagnostics, İzmir, Türkiye

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

Pervin KORKMAZ EKREN - 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**  
Izmir, Türkiye

**Bülent Özpolt**  
Texas, USA

**Mustafa Çıkkırıkçioğlu**  
Geneva, Switzerland

**Tarik Tihan**  
California, USA

**Eduardo Weruaga Prieto**  
Salamanca, Spain

**Natasa Katanic**  
Belgrade, Serbia

**Theodore G. Troupis**  
Athens, Greece

**Fahri Şahin**  
Izmir, Türkiye

**Ioannis Koutelidakis**  
Thessaloniki, Greece

**Ulvi Bayraktutan**  
Nottingham, UK

**Hossein Samadi Kafil**  
Tabriz, Iran

**Özer Makay**  
Izmir, 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**  
Istanbul, Türkiye

**Valeri Zakhartchenko**  
Munich, 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.tr

**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](mailto:basimveyayinevisbm@mail.ege.edu.tr)


**Basım Tarihi / Date of Press**

30.03.2022

Yıllık abone creti 100 TL, tek sayı bedeli 25 TL'dir.  
*The annual subscription fee is 100 TL, the single issue fee is 25 TL.*

Abone ve tek sayı istekleri için egedergisi35@gmail.com.tr 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.tr 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  
eriřilebilir.

*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

---

**Ege tıp öğretim elemanlarının sürekli mesleki gelişim konusundaki eğitim gereksinimlerinin belirlenmesi***Determination of education needs of Ege medical faculty members on continuous professional development*

Hatice Şahin Hale Sezer Ülküm Zafer Dökümcü  
Ferhan Girgin Sağın Eser Yıldırım Sözmen Şaziye Rüçhan Sertöz  
Sibel Göksel

1

**IgG'nin tayini için kapasitif bir biyosensör geliştirilmesi***Development of a capacitive biosensor for detection of IgG*

Zihni Onur Uygun

8

**Malign mezotelyomada kemoterapi uygulamaları***Chemotherapy applications in malignant mesothelioma*

Melih Şimşek Ulaş Işık Orkun Gürbüz

15

**Computational investigation of fitting for calculation of signal dynamics from hyperpolarized xenon-129 Gas MRI***Hiperpolarize ksenon-129 Gaz MRG'den elde edilen sinyal dinamiğinin hesaplanması için uyarılamanın hesapsal incelenmesi*

Ozkan Doganay

22

**Adölesanlarda diyabete özgü yeme bozukluğu: 'Diabulimia' riskinin ve metabolik etkilerinin araştırılması***Diabetes-Specific Eating Disorder in Adolescents: Investigation of the risk of 'Diabulimia' and its metabolic effects*

Hande Turan Didem Güneş Kaya Gürkan Tarçın  
Saadet Olcay Evliyaoğlu Oya Ercan

30

**COVID-19 hastalarında kırmızı hücre dağılım genişliği / albümin oranı ve laktat dehidrogenaz düzeyinin prognostik rolü***The prognostic role of red cell distribution width / albumin ratio and lactate dehydrogenase level in patients with COVID-19*

Burhan Sami Kalın İhsan Solmaz

38

**Genel anestezi altında diz artroplastisi uygulanan hemofili hastalarında kronik ağrı***Chronic pain in hemophilia patients with knee arthroplasty under general anesthesia*

Ali Zeydanoğlu Zeynep Çağırın Nezih Sertöz  
Semra Karaman Abdürrahim Derbent

44

## **Did COVID outbreak influence our management of skin tumors?**

*COVID salgını deri tümörleri yönetimimizi etkiledi mi?*

Mehmet Emre Yegin

Ersin Gur

Ecem Esmâ Yegin

Yigit Ozer Tiftikcioglu

53

## **Retrospective evaluation of clinical features in hospitalized herpes zoster patients**

*Hastanede yatırılarak izlenen herpes zoster hastalarının retrospektif olarak değerlendirilmesi*

Ayda Acar

Ayşe Hande Yoldaş

Işıl Karaarslan

İlgen Ertam Sağduyu

Can Ceylan

İdil Unal

Günseli Öztürk

58

## **Symptoms, performance status and quality of life in cancer patients receiving palliative care**

*Palyatif bakım alan kanser hastalarında semptomlar, performans durumu ve yaşam kalitesi*

Emine Karaman

Kadriye Sayın Kasar

Kezban Deniz

Yasemin Yıldırım

64

## **Tip 2 diyabetli bireylerde serum vitamin D düzeyleri ile mikroalbüminüri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi**

*Evaluation of the relationship of serum vitamin D levels and microalbuminuria in individuals with type 2 diabetes*

Emine Kartal Baykan

Yılmaz Yıldırım

İbrahim Durmazatar

73

## **Sjögren sendromuna bağlı gelişen kuru göz hastalığında meydana gelen oküler yüzey değişikliklerinin konfokal mikroskopi ile değerlendirilmesi**

*Evaluation of ocular surface changes in dry eye disease due to Sjögren's syndrome by confocal microscopy*

Cem Şimşek

80

## **Quadripolar leads are associated with better results according to bipolar leads in cardiac resynchronization therapy in one-year follow-up: Multicenter, retrospective study**

*Kuadripolar sol ventrikül leadler, bir yıllık takipte kardiyak resenkronizasyon tedavisinde bipolar leadlere göre daha iyi sonuçlarla ilişkilidir: Çok merkezli, retrospektif çalışma*

Ramazan Gunduz

Songul Usalp

87

## **Sefazolinin değişen dozlarının in vitro 3T3-Fare fibroblast kültürü üzerine etkisi**

*Different doses of cefazolin effect on in vitro 3T3-Mouse fibroblast culture*

Bülent Tanrıverdi

Belis Kaleci

Ali Can Koluman

Gamze Tanrıverdi

93

## **Metastatik mide kanserinde karsinoembriyonik antijen (CEA) prediktif midir?**

*Is carcinoembryonic antigen (CEA) predictive in metastatic gastric cancer?*

Serkan Yıldırım

Gülcan Bulut

99

---

## OLGU SUNUMLARI

### CASE REPORTS

---

#### **Nadir görülen plevral kitle: Plevral lipom**

*Unusual pleural mass: Pleural lipoma*

Pınar Çelik Yavuz Havlucu Deniz Kızılırmak

Recep Savaş Işıl Sak

105

#### **Burr hole trephination in treatment of convexity arachnoid cyst presenting with headache and anxiety disorder: case report**

*Baş ağrısı ve anksiyete bozukluğu ile seyreden konveksite araknoid kisti tedavisinde burr hole trefinasyonu: olgu sunumu*

Mehmet Turgut Murat Özcan Yay

108

#### **Implant screwdriver aspiration during dental procedure at a geriatric patient: a case report**

*Geriatric hastada dental uygulama esnasında implant anahtarının aspirasyonu: vaka raporu*

Selin Kenç Gözde Işık Tayfun Günbay

Seda Kahraman Ferit Çelik

111

#### **Duodenal divertikül içindeki anjiodisplaziye bağlı varis dışı üst gastrointestinal sistem kanaması: olgu sunumu**

*Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding secondary to angiodysplasia within duodenal diverticulum: case report*

Abdullah Murat Buyruk

115

#### **Mulvihill-Smith sedromunda anestezi yönetimi**

*Anesthetic management in Mulvihill-Smith syndrome*

Tuba Kuvvet Yoldaş Canan Bor

118

---

## DERLEME

### REVIEW

---

#### Rejeneratif tıpta model organizma; Aksolotl (*Ambystoma Mexicanum*)

*Model organism in regenerative medicine; Axolotl (Ambystoma Mexicanum)*

Burak akar Canberk Tomruk Servet elik Yiğit Uyanıgil

122

---

## GÖRÜNTÜ SUNUMU

### IMAGE PRESENTATION

---

#### Vena kava inferior ve sağı atriyumuna uzanan tümör trombusu ile prezente olan renal hücreli kanser olgusu

*A case of renal cell cancer presenting with tumor thrombus extending into the vena cava inferior and right atrium*

Duygu Doğı Ekizalioğı

Selen Bayraktaroğı

Hakan Posacıoğı

129

## Ege tıp öğretim elemanlarının sürekli mesleki gelişim konusundaki eğitim gereksinimlerinin belirlenmesi

### *Determination of education needs of Ege medical faculty members on continuous professional development*

Hatice Şahin<sup>1</sup>  Hale Sezer<sup>2</sup>  Ülküm Zafer Dökümcü<sup>3</sup>  Ferhan Girgin Sağın<sup>4</sup>   
Eser Yıldırım Sözmen<sup>4</sup>  Şaziye Rüçhan Sertöz<sup>5</sup>  Sibel Göksel<sup>6</sup> 

<sup>1</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup> İzmir Bakırçay Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Öğretimi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>4</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>5</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>6</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

## ÖZ

**Amaç:** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinde görevli olan öğretim elemanlarının sürekli mesleki gelişimini (SMG) sağlayacak eğitici gelişim programlarının planlanması için eğitim gereksinimlerinin belirlenmesi amacıyla gerçekleştirilmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** Aralık 2019-Şubat 2020 ayları arasında yapılan kesitsel tipte araştırmadır. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinde görevli olan 225 öğretim elemanına ulaşılmıştır. Araştırmanın verilerini öğretim elemanlarının eğitim gereksinimlerini belirlemeye yönelik hazırlanan dijital anket formu ile toplanmıştır. Veriler, SPSS 21 paket programında değerlendirilmiştir. Verilerin analizinde dağılım istatistikleri (frekans, yüzde, ortalama, standart sapma) kullanılmıştır.

**Bulgular:** Öğretim elemanlarının %61,6'sı (n:98) Dâhili Bilimler, %17'si (n:27) Cerrahi Bilimler, %21,4'ü (n: 34) Temel Bilimlerde görev yapmaktadır. Öğretim elemanları SMG etkinliklerini ayda dört saat, belli zamanlarda tekrarlanan modüler program ve en az 2-5 öğretim yöntemi ile yürütülmesini istedikleri belirlenmiştir. Sürekli mesleki gelişim etkinliklerinde eğitim becerileri olarak asistanların ve Dr. Öğr. Üyelerinin eğitim becerileri konusunda ihtiyaçları olduğu saptanmıştır. Araştırma becerileri olarak asistan ve uzmanların yayın hazırlama ve bilimsel toplantı, diğer öğretim elemanlarının araştırma planlama konusunda gereksinimlerinin olduğu belirlenmiştir. Kişisel gelişim ve uygulama becerileri olarak asistan ve uzmanların bilimsel toplantı, diğer öğretim elemanlarının ise kişisel gelişimlerini destekleyecek eğitimlere ihtiyaçlarının olduğu belirlenmiştir.

**Sonuç:** Eğitici gelişim programlarının planlanmasında eğitimcilerin gereksinimlerinin ve isteklerinin belirlenmesi sürekli mesleki gelişim etkinliklerinin başarısını etkilemektedir. Saptanan eğitim gereksinimleri doğrultusunda sürekli mesleki gelişim etkinlikleri düzenlenmesi önerilmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Tıp eğitimi, sürekli mesleki gelişim, eğitici gelişim programı.

## ABSTRACT

**Aim:** It was carried out in order to determine the needs of the faculty for the planning of the faculty development programs that will provide the continuous professional development (CPD) of the faculty members working at Ege University Faculty of Medicine (EUFM).

Sorumlu yazar: Hatice Şahin  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi Anabilim Dalı, İzmir,  
Türkiye  
E-posta: [hatice.sahin@ege.edu.tr](mailto:hatice.sahin@ege.edu.tr)  
Başvuru tarihi: 24.02.2021 Kabul tarihi: 09.06.2021

**Materials and Methods:** This cross-sectional study was conducted between December 2019 and February 2020. 225 faculty members working in EUFM were reached. The data of the research were collected with a digital questionnaire form. The data were evaluated in the SPSS 21 package program. Distribution statistics (frequency, percentage, mean, standard deviation) were used in the analysis of the data.

**Results:** 61.6% (n: 98) of the faculty members work in Internal Sciences, 17% (n: 27) in Surgical Sciences, 21.4% (n: 34) in Basic Sciences. It was determined that faculty member wanted CPD activities to be carried out four hours a month, with a modular program repeated at certain times and at least 2-5 teaching methods. Under the training skills title of CPD activities, assistants and assistant professor need training skills. As research skills, assistants and specialists need publication preparation and scientific meeting, and others need research planning. As personal development and application skills, assistants and specialists need scientific meetings and others need training to support their personal development.

**Conclusion:** Determining the needs and wishes of the faculty members in the planning of the faculty development programs affects the success of the CPD activities. It is recommended to organize CPD activities in line with the determined training requirements.

**Keywords:** Medical education, continuous professional development, faculty development programs.

## GİRİŞ

Yükseköğretim kurumları, kurumsal hedefleri ve öğretim üyelerinin bireysel hedeflerini karşılamak amacıyla öğretim üyelerini desteklemeye çalışmaktadır (1). Tıp eğitimindeki yenilik ve gelişmelere paralel olarak fakültelerde eğitim programı değişimi ve eğiticilerin gelişimine yönelik çalışmalar yoğunluk kazanmıştır (2). Eğitici gelişim programları tıp eğitiminin giderek daha önemli bir bileşeni haline gelmiştir (3). Hekimler, klinik hizmet için iyi hazırlanmalarına rağmen, akademisyenliği tercih ettiklerinde yeni eğitici rollerine hazırlanmaları gerekir. Oysa yeteri kadar hazırlanamadıkları görülmektedir (3,4). Literatürdeki çalışmalarda eğiticilerin öğretmedeki farklılıklarının eğiticilerin yaş, önceki öğretim deneyimleri, akademik unvan, kurum ile olan ilişkisi ve önceki profesyonel gelişimlerinden kaynaklandığı saptanmıştır (5,6). Tıp fakülteleri eğitici gelişim programları aracılığıyla öğretim üyelerinin temel akademik becerilerini geliştirmeyi hedeflemektedir (4). Bu becerilerin kazandırılması için geliştirilen eğitici gelişim programları; rehberlik, kendi kendine öğrenme girişimleri, web tabanlı öğrenme, atölye çalışmaları, tam veya yarı zamanlı burs programları aracılığıyla yürütüldüğü belirtilmektedir (4, 7). Eğitici gelişim programları, kapsamlı spesifik ölçülebilir yeterlikleri karşılamak üzere yapılandırılmalıdır (8). Eğitici gelişim programında önemli olan diğer bir konu alanı ise araştırma, bilim ve bilgi transferidir. Eğitici gelişim programı tasarlanırken eğiticilerin kendi aralarında bilgi transferi yapabilmelerine yönelik ortam sağlanmalıdır. Ayrıca eğiticilerin gelişimi için araştırma paradigmaları ve

yöntemlerinin program içerisinde yer alması da önemlidir (8). Planlanan eğitici gelişim programları üniversitedeki her bir öğretim elemanını kapsayacak nitelikte olmalı ve sadece bilgi değil tutumda da değişiklikler yaratmalıdır (5). Etkin bir eğitici gelişim programı planlanması için, hedeflenen grubun özellikleri, önceki deneyimleri, gereksinimleri belirlenmelidir. Bu araştırmanın amacı; Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinde görevli olan öğretim elemanlarının sürekli mesleki gelişimini sağlayacak eğitici gelişim programlarının planlanması için eğitim gereksinimlerinin belirlenmesidir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Kesitsel tasarımdaki araştırmanın evrenini Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinde görevli olan öğretim elemanları (Öğretim Üyesi, Öğretim Görevlisi, Uzman Hekim, Asistan Hekim) (Öğretim Üyesi N=435, Öğretim görevlisi N:98, Uzman Hekim N=9, Asistan Hekim N=363) oluşturmaktadır. Çalışmada örneklem seçimine gidilmemiş olup Aralık 2019-Şubat 2020 tarihleri arasında n:225 öğretim elemanına ulaşılmıştır.

Araştırmada öğretim elemanlarının eğitim gereksinimlerine ilişkin veri araştırmacılar tarafından hazırlanan bir dijital anket formu ile toplanmıştır. Anket formunun başında demografik değişkenleri sorgulayan bir bölüm bulunmaktadır. Ankette, eğitim gereksinimleri ile ilgili veri üç ana başlık ve 10 alt başlık şeklinde yer almıştır. Birinci ana başlık eğitim becerilerini geliştirmeye yönelik sürekli mesleki gelişim (SMG) etkinliklerini sorgulamaktadır. Bu ana başlıkta eğitim programını tanıma, ulusal ve uluslararası eğitim standardizasyonu ve eğitim becerileri



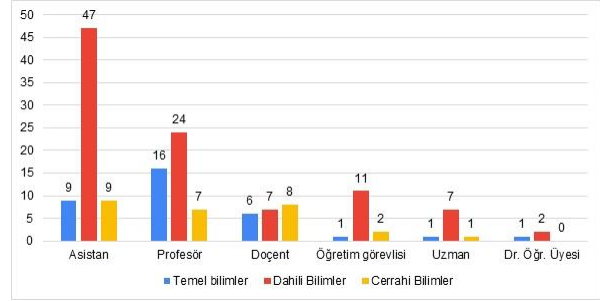
olmak üzere üç alt başlık bulunmaktadır. İkinci ana başlık araştırma becerilerini geliştirmeye yönelik SMG etkinliklerini sorgulamaktadır. Bu ana başlıkta bilgiye ulaşma, araştırma planlama ve yayın hazırlama olmak üzere üç alt başlık bulunmaktadır. Üçüncü ana başlık kişisel gelişim ve uygulama becerilerini geliştirmeye yönelik SMG etkinliklerini sorgulamaktadır. Bu ana başlıkta bilimsel toplantı, kişisel gelişim, kalite güvence sistemleri, kurumsal kimlik olmak üzere dört alt başlık bulunmaktadır. Ankette ayrıca öğretim elemanlarının SMG etkinliklerinde eğitici olma ile ilgili istekleri de sorgulanmaktadır. Anket başlıkları 5'li Likert (1: Hiç katılmıyorum, 5: Tamamen katılıyorum) skalasıyla yanıtlanmaktadır. Dijital anket Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim elemanlarının Aralık 2019-Şubat 2020 tarihleri arasında yanıtlamaları için açık bulundurmıştır. Farklı zamanlardaki hatırlatmalara rağmen yeni verinin gelmemesi üzerine veri toplama süreci sonlandırılmıştır. Verilerin analizinde SPSS 23 paket programı kullanılarak dağılım istatistikleri (frekans, yüzde, ortalama, standart sapma) kullanılmıştır. Araştırma verilerinin kurum içi planlamada kullanılması amaçlandığı için diğer kurumlara atfedilecek bir temsiliyet dikkate alınmamıştır. Bu nedenle hipotez testleri ve güç analizi uygulanmamıştır. Araştırma için Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Kurul'undan onay alınmıştır (30/01/2020 tarihli 01/19 Toplantı/Karar sayısı).

## BULGULAR

Araştırmaya Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinde görev yapan 225 öğretim elemanı katılmayı kabul etmiştir. Öğretim elemanlarından yaş verisini yanlış giren (n:1) ve sürekli mesleki gelişim etkinliklerine katılmak istemeyenler (n:65) veri analizi dışında bırakılmıştır. Gönüllü öğretim elemanlarından 159'u elektronik anketi eksiksiz tamamlamıştır ve analizler anketi eksiksiz tamamlayan öğretim elemanlarının verileri üzerinden yapılmıştır.

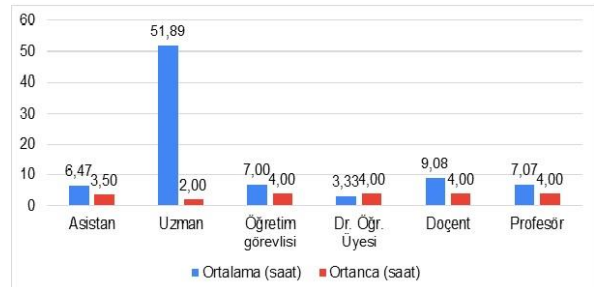
Öğretim elemanlarından %69,2'si (n:110) kadın, %30,8'i (n:49) erkektir. Yaşlarının ortalaması  $40.17 \pm 12.61$ 'dir. Öğretim elemanlarının çalışma alanları incelendiğinde %61,6'sı (n:98) Dâhili Bilimler, %17'si (n:27) Cerrahi Bilimler, %21,4'ü (n: 34) Temel Bilimlerde görev yapmaktadır. Araştırmaya katılan öğretim elemanlarından %40,9'u (n:65) asistan, %29,6'sı (n:47) profesör, %13,2'si (n:21) doçent, %8,8'i (n:14) öğretim görevlisi, %5,7'si (n:9) uzman, %1,9'u (n:3)

doktor öğretim üyesidir. Sürekli mesleki gelişim amaçlı eğitici gelişim programlarına katılmak isteyenlerin çalışma alanlarına göre unvanların dağılımı Şekil-1'de gösterilmiştir. Dâhili bilimler öğretim elemanlarından araştırmaya katılım daha fazladır (Şekil-1).



Şekil-1. Çalışma alanlarına göre unvanların dağılımı.

Araştırmaya katılan öğretim elemanlarının en son unvanlarını aldıktan sonra geçen süre ortalama  $5.60 \pm 6.01$  (min.0-maks.31) yıl olup medyan değeri 3'tür. Öğretim elemanlarının Sürekli mesleki gelişim amaçlı eğitici gelişim programlarına ayıracakları ortalama süre  $9.59 \pm 34.10$  (min.1- maks. 400) saat olup medyan değeri 4'tür. Unvanlara göre sürekli mesleki gelişim amaçlı eğitici gelişim programlarına bir ayda ayıracakları toplam süre incelendiğinde uzman hekimler ortalama 51,89 saat zaman ayırayabileceklerini belirtirken Doktor Öğretim Üyeleri için bu süre ortalama 3,3 saat saptanmıştır (Şekil-2).

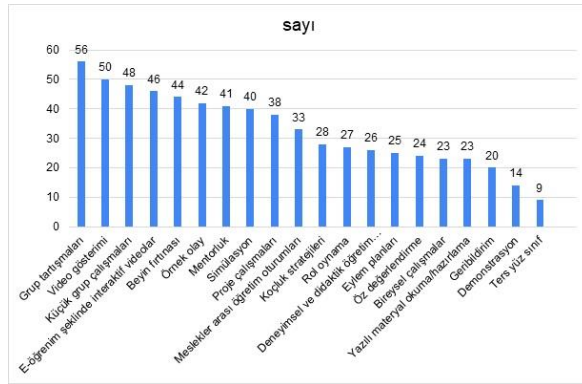


Şekil-2. Unvanlara göre sürekli mesleki gelişim etkinliklerine bir ayda ayıracakları süre.

Araştırmaya katılan öğretim elemanlarının sürekli mesleki gelişimlere ayıracakları bu süreyi hangi dağılımla tamamlamak istedikleri sorgulandığında, %45,3'ü (n:72) ayda dört saat, %25,2'si (n:40) her hafta iki saat, %6,3'ü (n:10) iki haftada bir dört saat, %5'i (n:8) her gün iki saat olarak belirtmiştir. Sürekli mesleki gelişim amaçlı eğitici gelişim programı etkinliklerinde öğrenme yöntemi tercihleri incelendiğinde öğretim

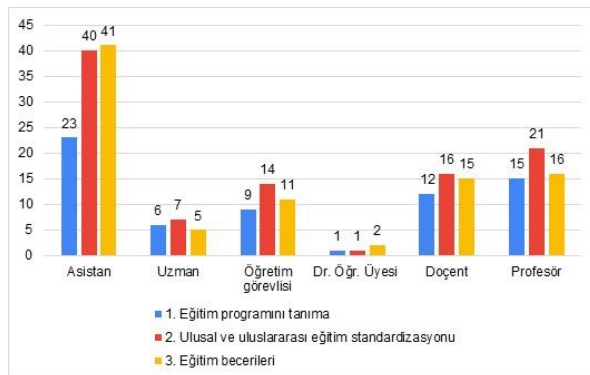
elemanlarının %27,7'si (n:44) bir kerede blok yoğun program, %68,6'sı (n:109) belli zamanlarda tekrarlanan modüler program ve %3,8'i (n:6) diğer olarak belirtmişlerdir.

Öğretim elemanlarının SMG amaçlı eğitici gelişim programı etkinliklerinde sırasıyla en fazla ders anlatım yöntemini (n:73), grup tartışmalarını (n:56), video gösterimini (n:50), en az ise demonstrasyon (n:14) ve ters yüz sınıf (n:9) yöntemini tercih ettikleri belirlenmiştir (Şekil-3). Öğrenme yöntemi çeşitliliği açısından öğretim elemanlarının %49,10'u 2-5 arası öğrenme yönteminden yararlanılmasını istemiştir.



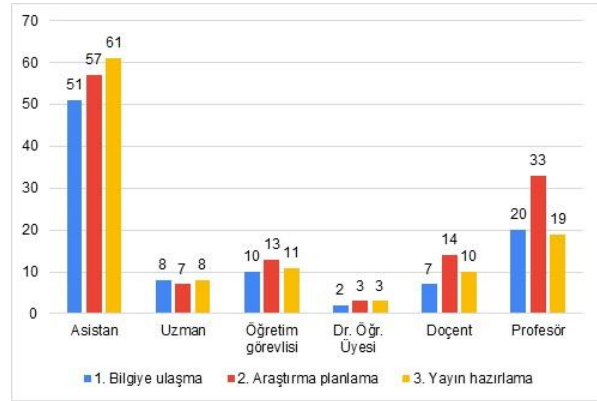
Şekil-3. Farklı öğrenme yöntemi tercihlerinin dağılımı.

Öğretim elemanlarının eğitim becerilerini geliştirmeye yönelik SMG amaçlı eğitici gelişim programı etkinliklerinin 3 alt başlığı, eğitim programını tanıma, ulusal ve uluslararası eğitim standardizasyonu ve eğitim becerileridir. Her bir alt başlığın 4-5 sıklığı değerlendirildiğinde, tüm unvanlarda ulusal ve uluslararası eğitim standardizasyonunu konularında becerilerini geliştirmeye yönelik SMG istedikleri belirtilmiştir (Şekil-4).



Şekil-4. Unvanlara göre eğitim becerilerini geliştirmeye yönelik SMG etkinliklerinin dağılımı.

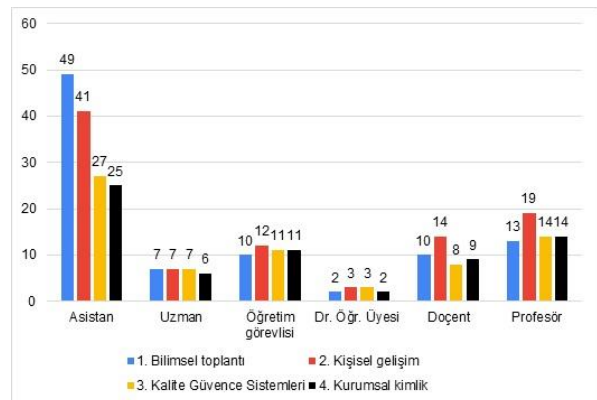
Öğretim elemanlarının araştırma becerilerini geliştirmeye yönelik gerçekleştirilmesi istedikleri SMG amaçlı eğitici gelişim programı etkinliklerinin 4-5 sıklığı değerlendirildiğinde; asistanlar ve uzmanlar yayın hazırlama konusunda etkinlik isterken, diğer unvanlardaki öğretim elemanları araştırma planlama konusunda ihtiyaçlarının olduğunu belirtmişlerdir (Şekil-5).



Şekil-5. Unvanlara göre araştırma becerilerini geliştirmeye yönelik SMG etkinliklerinin dağılımı.

Araştırmaya katılan öğretim elemanlarının kişisel gelişim ve uygulama becerilerini geliştirmeye yönelik SMG amaçlı eğitici gelişim programı etkinliklerindeki ihtiyaçlarının 4-5 sıklığı değerlendirildiğinde; asistanların bilimsel toplantı, diğer öğretim elemanlarının çoğunlukla kişisel gelişim konusunda etkinlik istedikleri saptanmıştır (Şekil-6).

Araştırmaya katılan öğretim elemanlarından %18,23'ü (n:29) SMG amaçlı eğitici gelişim programlarında eğitici olarak görev alabileceğini belirtmiştir.



Şekil-6. Unvanlara göre kişisel gelişim ve uygulama becerilerini geliştirmeye yönelik SMG etkinliklerinin dağılımı.

## TARTIŞMA

Bu araştırmada, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinde sürekli mesleksi gelişim amacıyla yürütülecek eğitici gelişimi programının planlanması amacıyla öğretim elemanlarının gereksinimlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Ülkemizde tıp eğitimi alanında eğitici eğitimi ile sınırlı çalışma vardır (2). Yürütülen eğitimlerde eğitimcilerin ihtiyaçlarının göz ardı edildiği, eğitimler uygulandıktan sonra alınan geribildirimler ile tekrar düzenlemeye gidildiği görülmektedir (9–11). Uluslararası alanda yapılan çalışmalarda ise eğitim gereksinimlerinin eğitici gelişimi programlarının planlanması aşamasında yapıldığı görülmektedir (12–16). Eğitici gelişim programlarını uygulamadan önce eğitimcilerin istek ve gereksinimlerinin belirlenmesi eğitimlerin planlanmasına ve alana katkı sağlamaktadır.

Araştırmaya katılan öğretim elemanlarının eğitim gereksinimlerinde ve isteklerinde unvanlarına göre farklılıkların olduğu saptanmıştır. Abdelkreem ve ark.'nın çalışmasında araştırma bulgumuza paralel olarak öğretim elemanlarının kariyer aşamalarına göre algılanan eğitim gereksinimlerinin farklı olduğu saptanmıştır (13). Abdelkreem ve ark.'nın çalışmasında kadın (%58,8), Algahtani ve ark.'nın çalışmasında ise erkek (%75,2) öğretim elemanları eğitim gereksinimlerini daha fazla ifade etmiştir (13, 16). Bizim çalışmamızda da kadın öğretim elemanları daha fazla veri sunmuştur. Araştırmadaki öğretim elemanlarının yaş ortalaması  $40,17 \pm 12,61$  yıldır ve Abdelkreem ve ark. çalışmasında ki bulgularla ( $37,4 \pm 6,7$  yıl) paraleldir (13).

Araştırmamıza katılan öğretim elemanlarının yarıya yakını asistanlar oluşturmaktadır. Abdelkreem ve ark.'nın çalışmasında araştırma bulgumuza paralel olarak daha fazla asistan katılırken Algahtani ve ark.'nın çalışmasında doçentlerin katılım sağladığı saptanmıştır (13, 16).

Araştırmamıza dâhili bilimler alanından katılım daha fazladır. Abdelkreem ve ark.'nın çalışmasında araştırma bulgumuza paralel olarak klinik bilimler (%67,5) alanındaki öğretim elemanları temel bilimlere (%32,5) göre daha fazla katılım sağlamıştır (13).

Eğitici gelişim programının yapısı eğitimcilerin eğitim gereksinimleri ve günümüz değişiklikleri göz önünde bulundurularak yapılandırılmaktadır (2, 17, 18). Araştırmamızda öğretim üyelerinin SMG amaçlı eğitici gelişim programı etkinliklerine bir ay içinde ayırabilecekleri toplam süre konusunda oldukça farklı görüşler belirtilmiştir. Uzman

hekimler diğer öğretim elemanlarına göre daha fazla zaman ayırabileceklerini ifade etmişlerdir. Bu bulgu uzman hekimlerin eğitime daha çok ihtiyaçlarının ve isteklerinin olduğunu göstermektedir (Şekil-2). Abdelkreem ve ark.'nın çalışmasında öğretim elemanlarının çoğunlukla hafta içi günlerde (%71) ve sabah saatlerini tercih ettikleri (%78,1) saptanmıştır (13). Araştırmamızda öğretim elemanlarının yarıya yakını SMG amaçlı eğitici gelişim programı etkinliklerine ayda dört saat ayırabileceklerini belirtmiş ancak bu sürenin hafta/gün içindeki dağılımı konusunda bilgi verilmemiştir. Öğretim elemanlarının yarıdan fazlası SMG amaçlı eğitici gelişim programı etkinliklerinin belli zamanlarda tekrarlanan modüler program şeklinde yürütülmesini istemektedir. Yanıtlayanların çoğunluğunun klinisyen olduğu dikkate alındığında, eğitici gelişim programlarının hafta içi günlerde ancak klinik yoğunluğun az olduğu saatlerde yürütülmesi planlamada dikkate alınmalıdır.

Abdelkreem ve ark.'nın çalışmasında öğretim elemanlarının çoğu interaktif fikir üretme toplantısı (workshop) isterken yarıdan fazlası da çevrimiçi yöntemleri (çevrimiçi, harmanlanmış) tercih ettikleri saptanmıştır (13). Eğitici gelişim programlarında öğretim yaklaşımı olarak en çok tercih edilen yöntem workshop belirlenmiştir, ardından diğerlerine kıyasla seminer veya kısa kurslar izlemektedir (14). Araştırmamızda öğretim elemanları eğitici gelişim programlarından birden fazla öğretim yöntemlerinin kullanılmasını istemiş ve çoğunlukla ders anlatımını ve grup tartışmalarını tercih etmektedirler. Öğretim elemanlarının öğrenen merkezli yaklaşım yerine öğretici merkezli yöntemleri tercih etme durumu yaş ortalamasının yüksek olması ile açıklanabilir. Sürekli mesleksi gelişim etkinliklerinde, öğrenme konusunda çaba harcamak yerine pasif alıcı olmayı tercih etmişlerdir.

Literatürde tıp fakültesi/okulundaki öğretim elemanlarının da eğitim becerilerine yönelik (öğretim yöntemi, öğretim stratejileri, öğrenme ortamları, sınıf yönetimi, ölçme ve değerlendirme, performans değerlendirme, öğrenciyi destekleme ve geribildirim verme, eğitimde akreditasyon vb.) ihtiyaçlarının olduğu saptanmıştır (12, 13). Algahtani ve ark.'nın çalışmasında öğretim elemanlarının çevrimiçi öğretim materyali ve ders geliştirme, program/ders değerlendirme, öğrenci merkezli öğretim yaklaşımları konularına daha çok ihtiyaçlarının olduğu saptanmıştır (16). Ülkemizde yükseköğretim kurumlarındaki öğretim

elemanlarının eğitici gereksinimlerinin belirlendiği çalışmada eğitim becerilerine yönelik (eğitim programları, öğretim, ölçme-değerlendirme, öğretim teknolojileri) ihtiyaçlarının olduğu belirlenmiştir (19). Araştırmamıza katılan genç öğretim elemanları eğitim becerileri, deneyimli öğretim elemanları ise ulusal ve uluslararası eğitim standardizasyonu konularında eğitime ihtiyaç duymaktadırlar. Meslekte kıdem aldıkça ihtiyaçların değiştiği görülmektedir.

Literatürde tıp fakültesi/okulundaki öğretim elemanlarının araştırma becerilerine yönelik (makale yazma, biyoistatistik, istatistiksel analiz programlarını kullanma, e-kaynaklara ulaşma, proje yazma, proje yönetimi, araştırma desenleri vb.) ihtiyaçlarının olduğu saptanmıştır (12, 13). Algahtani ve ark.'nın çalışmasında öğretim elemanlarının çevrimiçi tıbbi kaynaklara ulaşma konusunda ihtiyaçlarının fazla olduğu belirlenmiştir (16). Literatürde tıp fakültesi/okulundaki öğretim elemanlarının kişisel gelişim ve uygulama becerilerine yönelik (liderlik, yönetim, zaman yönetimi, etkili sunum yapabilme, stres yönetimi, iletişim ve organizasyon becerileri, akademik atama yükseltme vb.) ihtiyaçlarının olduğu saptanmıştır (12, 13). Algahtani ve ark.'nın çalışmasında konferanslarda etkili sunum yapma ve ekip oluşturma becerileri konusunda ihtiyaçlarının fazla olduğu belirlenmiştir (16). Ülkemizde yükseköğretim kurumlarındaki öğretim elemanlarının eğitici gereksinimlerinin belirlendiği çalışmada eğitim yönetimi ile ilgili ihtiyaçlarının olduğu belirlenmiştir (19). Araştırmamızda asistan ve uzman hekimler yayın hazırlama,

bilimsel toplantı düzenleme-katılma, diğer öğretim elemanları ise araştırma planlama ile kişisel gelişim konusunda eğitime ihtiyaç duymaktadır. Akademik kariyerinin başlangıcında olan öğretim elemanlarının ihtiyaçları farklılaşmaktadır. Bu bulgu planlanacak eğitici gelişim programında her unvandan-kıdemden öğretim elemanının ihtiyacına yanıt verecek eğitim içerikleri belirlenmesini gerektirmektedir.

## SONUÇ

Sürekli mesleki gelişim amaçlı eğitici gelişim programlarının kurum için yararlı olabilmesinde eğitimcilerin gereksinimleri ve isteklerinin belirlenmesi önemlidir. Bu araştırma öğretim elemanlarının yaş, unvan, kıdem gibi değişkenlerinin eğitim ihtiyaçlarını farklılaştırdığını göstermiştir. Araştırma bulguları; Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde eğitici gelişim programı şeklinde planlanacak sürekli mesleki gelişim etkinliklerinin içeriğinin farklı kıdemdeki öğretim elemanlarına yanıt verecek çeşitlilikte belirlenmesinin, içeriğin modül şeklinde yapılandırılmasının ve ayda dört saati geçmeyecek biçimde yürütülmesinin öğretim elemanlarının ihtiyaçlarını karşılayabileceğini göstermiştir.

**Çıkar çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## Teşekkür

Araştırmaya katılan tüm değerli Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim elemanlarına teşekkür ederiz.

## Kaynaklar

1. Baker VL, Pifer MJ, Lunsford LG. Faculty development in liberal arts colleges: a look at divisional trends, preferences, and needs. *High Educ Res Dev.* 2018; 37 (7): 1336–51.
2. Musal B. Eğitici Gelişim Programları: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneyimi. *Ege Eğitim Derg* [Internet]. 2003; 3 (1): 81–8. Available from: <http://dergipark.ulakbim.gov.tr/eegeefd/article/view/5000004080>
3. Steinert Y, Mann K, Centeno A, Dolmans D, Spencer J, Gelula M, et al. A systematic review of faculty development initiatives designed to improve teaching effectiveness in medical education: BEME Guide No. 8. *Med Teach.* 2006; 28 (6): 497–526.
4. Yelon SL, Ford JK, Anderson WA. Twelve tips for increasing transfer of training from faculty development programs. *Med Teach.* 2014; 36 (11): 945–50.
5. Fernández Díaz MJ, Carballo Santaolalla R, Galán González A. Faculty attitudes and training needs to respond the new European higher education challenges. *High Educ.* 2010; 60 (1): 101–18.
6. Prosser M, Ramsden P, Trigwell K, Martin E. Dissonance in Experience of Teaching and its Relation to the Quality of Student Learning. *Stud High Educ* [Internet]. 2003 Jan [cited 2014 Oct 17]; 28 (1): 37–48. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/030757070309299>
7. Mcleod PJ, Steinert Y. Peer coaching as an approach to faculty development. *Med Teach.* 2009; 31 (12): 1043–4.

8. Steinert Y. Innovation and Change in Professional Education 11-Faculty Development: Core Concepts and Principles [Internet]. Gijsselaers WH, Wilkerson LA, Boshuizen HP., editors. Vol. 11, Faculty Development in the Health Professions SE - 1. Springer; 2014. 3–25 p. Available from: [http://dx.doi.org/10.1007/978-94-007-7612-8\\_1](http://dx.doi.org/10.1007/978-94-007-7612-8_1)
9. Bulut A, Karabey S, Yolsal N, Ortaylı N, Aydın Z. Öğretmeyi Öğrenmek:İstanbul Tıp Fakültesi'nin Eğitici Eğitimi Deneyimi. İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası. 2000; 63 (3): 293–9.
10. Yolsal N, Karabey S, Bulut A, Bahadır G, Aydın Z. İstanbul Tıp Fakültesi'nde Uygulanan "Eğitici Eğitimi" Programının Etkilerinin Değerlendirilmesi. İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası. 2000; 63 (3): 268–73.
11. Erdem Ö. Leonardo Euract Aile Hekimliği Eğitici Eğitimi Kursu ve deneyimlerim. Türkiye Aile Hekim Derg. 2012; 16 (2): 100–2.
12. Afshar A, Nasirzadeh M, Salimabadi Y, Iranmanesh F, Hosseinzadeh L. A Survey on Needs of Rafsanjan University of Medical Sciences Faculty Members in 2018: A Descriptive Study. J Rafsanjan Univ Med Sci 2020; 2020; 19 (3): 279–94.
13. Abdelkreem E, Abo-Kresha S, Ahmed EA, Ibrahim D, Hemdan SB, Abdallah MA. Needs assessment for faculty development at an Egyptian medical school: a triangulation approach. Int J Community Med Public Heal. 2020; 7 (5): 1669–79.
14. Samarasekera DD, Lee SS, Findyartini A, Mustika R, Nishigori H, Kimura S, et al. Faculty development in medical education: An environmental scan in countries within the Asia pacific region. Korean J Med Educ. 2020; 32 (2): 119–30.
15. Otaki F, Khamis AH, AlGurg R, Nasaif M, Davis D, Zary N. Exploring the value of the learners' perception of teaching effectiveness in informing faculty development needs: A mixed-methods study. MedEdPublish. 2020; 9 (1): 1–11.
16. Algahtani H, Shirah B, Subahi A, Aldarmahi A, Algahtani R. Effectiveness and needs assessment of faculty development programme for medical education experience from Saudi Arabia. Sultan Qaboos Univ Med J. 2020; 20 (1): e83–9.
17. Ersoy F. Tıp Eğitiminde Eğitici Eğitimi Programlarına Bir Bakış. Tıp Eğitimi Dünyası. 2003; 38–42.
18. Vatansever K, Durak HI. Tıpta Eğitici Gelişimi Nasıl Örgütlenmeli:Öğrenme Kuramları, Temel Kavramlar, Uygulamalar ve Örnekler Eşliğinde Bir Derleme. Tıp Eğitimi Dünyası. 2007; 24 (1): 28–38.
19. Uygur M, Yelken Yapar T. Yükseköğretimde Kalite Güvencesi Bağlamında Öğretim Elemanlarının Öğretme-Öğrenme Süreçlerine Yönelik Eğitim İhtiyaçlarının Belirlenmesi. In: Akdağ H, Say S, editors. I Uluslararası Eğitimde ve Kültürde Akademik Çalışmalar Sempozyumu. Mersin; 2018. p. 37–45.

## IgG'nin tayini için kapasitif bir biyosensör geliştirilmesi

### *Development of a capacitive biosensor for detection of IgG*

Zihni Onur Uygun<sup>1</sup>

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Kars, Türkiye

#### ÖZ

**Amaç:** COVID-19 geçtiğimiz bir yıl içerisinde oldukça fazla kişiye bulaşmış ve tüm hayatımızı değiştirmiştir. COVID-19 pandemisi ile artan arge çalışmalarına ek olarak geliştirilen kapasitif IgG biyosensörü tarafımızca başarılı bir şekilde geliştirilmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** Ölçümün kapasitif olması sadece protein-A'ya bağlanan IgG moleküllerinin ikincil bir işaretçi moleküle ihtiyaç duymaması ve hızlı ölçümü ile direkt olarak ölçülmesi ölçümün kolaylığını yansıtmaktadır. Altın elektrot üzerine sırasıyla sistamin, PAMAM ve protein-A immobilizasyonu gerçekleştirilmiştir.

**Bulgular:** Ölçüm süresini 400 saniyeye indirerek 7 dakika içerisinde ölçüm yapabilmek son derece iyidir. IgG normal değerlerinin, 5,6-18 mg/mL aralığında olması, olası COVID-19 geçirilmesi sonrası artan değerlerin de ölçülebilirliğini, 5-70 mg/mL aralığını ölçebildiği için sağlayabilmektedir. Düzlemsel olarak ölçüm yani lineer ölçümün doğruluğu ise 0,9908 olarak hesaplanmış bu değer de 1 sayısına çok yakın olduğundan, ölçümün linearitesi uygun olarak değerlendirilmiştir. LOD ve LOQ değerleri sırasıyla 1,5 mg/mL ve 4,54 mg/mL olarak bulunmuştur.

**Sonuç:** Satın alınan serum örneklerine eklenen IgG ölçümünde ise % 5'ten daha az bir sapma olması da seçiciliğin yüksek olduğunu göstermektedir. Bu şekilde yeni nesil bir ölçüm sistemi geliştirilmiştir.

**Anahtar Sözcükler:** COVID-19, biyosensör, kapasitans, IgG.

#### ABSTRACT

**Aim:** COVID-19 has infected quite a lot of people over the past year and has changed our entire lives. The capacitive IgG biosensor, developed in addition to the increasing R&D studies with the COVID-19 pandemic, has been successfully developed by us.

**Materials and Methods:** The capacitive measurement reflects the ease of measurement, only IgG molecules binding to protein-A do not need a secondary marker molecule and direct measurement with rapid measurement. Cystamine, PAMAM and protein-A immobilization was performed on the gold electrode, respectively.

**Results:** It is extremely good to be able to measure within 7 minutes by reducing the measurement time to 400 seconds. The normal values of IgG are in the range of 5.6-18 mg / mL, and the measurability of the increased values after possible COVID-19 infection can be measured in the range of 5-70 mg / mL. The accuracy of the linear measurement, that is, the linear measurement, was calculated as 0.9908, and this value was very close to the number 1, so the linearity of the measurement was evaluated as appropriate. LOD and LOQ values were found to be 1.5 mg / mL and 4.54 mg / mL, respectively.

**Conclusion:** A deviation of less than 5% in the IgG measurement added to the purchased serum samples indicates that the selectivity is high. In this way, a new generation measurement system has been developed.

**Keywords:** COVID-19, biosensor, capacitance, IgG.

Sorumlu yazar: Zihni Onur Uygun  
Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Kars Türkiye  
E-posta: [onur\\_uygun@hotmail.com](mailto:onur_uygun@hotmail.com)  
Başvuru tarihi: 01.06.2021 Kabul tarihi: 23.06.2021

## GİRİŞ

Antikorlar, bağışıklığın doğuştan gelen ve adaptif dallarını birbirine bağlayan anahtar bileşenlerdir ve normalde konakçı korumasına aracılık etmek için yabancı bir antijene yanıt olarak üretilir. Antikor yanıtının tanımlayıcı bir özelliği poliklonalitesidir; antikorlar, somatik rekombinasyon ve mutasyon yoluyla Fab alanlarının neredeyse sınırsız çeşitlendirilmesi yoluyla görünüşte sınırsız bir antijen dizisini hedefleme kapasitesine sahiptir. Bununla birlikte, antikor tepkisinin poliklonalitesinin, aynı zamanda antikor-antijen kompleksi tarafından angaje olan efektör moleküller için de geçerli olduğu giderek daha açık hale gelmektedir. Bu nedenle, Fab-antijen etkileşimleri, antikor yanıtının özgüllüğü için çok önemliyken, Fc alanı için antijen tanıma tarafından tetiklenen çeşitli efektör özelliklere aracılık etmede çok önemli bir rolü vardır (1).

İmmunglobulin G (IgG), plazma proteininin yaklaşık % 10-20'sini oluşturan insan serumunda en bol bulunan proteinlerden biridir. İnsanda IgM, IgD, IgG, IgA ve IgE olmak üzere beş immunglobulin sınıfının ana sınıfıdır. % 82-96 protein ve % 4-18 karbonhidrattan oluşan bu glikoproteinler, ağır zincir yapısı bakımından farklılık gösterir ve farklı efektör fonksiyonlara sahiptir. IgG, sırasıyla IgG1, IgG2, IgG3 ve IgG4 olarak dört alt sınıfa ayrılabilir. IgG'nin alt sınıfları, insan IgG miyelom proteinlerine karşı spesifik tavşan antiserumları kullanılarak yapılan kapsamlı çalışmaların ardından 1960'larda keşfedilmiştir. Amino asit seviyesinde % 90'dan fazla özdeş olmalarına rağmen, her alt sınıf, antijen bağlanması, bağışıklık kompleksi oluşumu, tamamlayıcı aktivasyonu, efektör hücrelerin tetiklenmesi, yarı ömür ve plasental taşıma açısından benzersiz bir profile sahiptir (2).

IgG, B hücreleri ve plazma hücreleri tarafından salgılanan birincil antikor türüdür ve adaptif immün yanıtlarda rol oynayan baskın izotiptir. IgG antikorlarının aktivitesi, antijene bağlanan Fab alanı ve in vivo için gerekli olan hücresel efektör fonksiyonlarına aracılık etmek için farklı reseptör türleri (Fcy reseptörleri; FcyR'ler) aracılığıyla sinyal veren Fc alanı tarafından belirlenir. Birçok enfeksiyon ve maligniteye karşı koruma. Doğrudan koruyucu bağışıklık fonksiyonlarına aracılık etmeye ek olarak, IgG bağışıklık kompleksleri, uyarlanabilir bağışıklık tepkilerini modüle etmek, T-hücresi aktivasyonunu ve yüksek afiniteli B hücrelerinin seçimini arttırmak için FcyR'ler aracılığıyla sinyal verir. FcyR'lerin çoğu, monomerik IgG için düşük afinite sergilediğinden, IgG molekülleri tarafından

sinyale, avidite bazlı Fc-FcyR etkileşimlerini ve dolayısıyla FcyR kümelenmesini ve sinyalleşmesini sağlayan multivalent IgG-antijen immün kompleksleri aracılık eder(3). Belirli bir Fc alanı tarafından angaje edilen spesifik FcyR, IgG alt sınıfı ve Fc'nin CH2 alanı içinde Asn297'de bulunan bir N- bağlı glikan bileşimi tarafından belirlenen Fc yapısı tarafından belirlenir. Fc alanı tarafından alınan açık veya kapalı bir konformasyonun bağlanması temelinde, FcyR'ler sırasıyla Tip I veya II olarak ayırt edilebilir. Bu iki reseptör ailesi, farklı efektör ve modüle edici yolları aktarır ve bu nedenle, IgG sinyalleşmesini sağlayan ise Fc alanının yapısıdır (4).

Aralık 2019'da, Çin'in Wuhan kentinde yeni bir korona virüs temelli hastalık salgını bildirildikten sonra, 11 Şubat 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu korona virüsü "şiddetli akut solunum sendromu korona virüs 2" (SARS-CoV-2) ve neden olduğu hastalığı "korona virüs hastalığı 2019" (COVID-19) olarak adlandırdı. 25 Mayıs 2020 itibariyle SARS-CoV-2 212'den fazla ülkeyi etkiledi ve dünya çapında yaklaşık 5.529.195 vaka doğrulandı, bunların 347.192'si ise öldü. CoV'ler, Coronaviridae ailesine (Coronavirinae alt ailesi aittir.), üyeleri çok çeşitli konukçuları enfekte ederek, soğuk algınlığından şiddetli ve nihayetinde SARS, MERS ve şu anda COVID-19 gibi ölümcül hastalıklara kadar değişen semptomlar ve hastalıklar üreten. SARS-CoV-2, insanları enfekte eden CoV ailesinin yedi üyesinden biri olarak kabul edilir (5) ve SARS'a neden olan aynı CoV soyuna aittir; ancak bu yeni virüs genetik olarak farklıdır. 2020 yılına kadar, insan CoV 229E (HCoV-229E), HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV ve MERS-CoV dâhil olmak üzere altı CoV'nin insanları enfekte ettiği biliniyordu. SARS-CoV ve MERS-CoV, yüksek ölüm oranına sahip salgınlara yol açsa da, diğerleri hafif üst solunum yolu hastalıkları ile ilişkili olmaya devam etmektedir (6). Koronavirüsler, geniş ve rastgele bir dizi doğal konakçıya sahip olan pozitif duyarlı RNA virüsleridir ve birden fazla sistemi etkiler (7).

COVID-19 hastalarının spesifik antikor profilleri analiz edildiğinde IgM seviyesinin bir aydan fazla sürdüğü bulunması ile SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda virüs replikasyonunun uzun bir süre aldığını göstermiştir. IgG seviyelerinin ise sadece hastalığın geçişinden sonraki aşamalarında arttığı bulunmuştur.

Sonuç olarak IgG hastalığın geçirilmesinden sonra aşılama dediğimiz bağışıklığın kazanılmasında önemli bir rol oynamaktadır. Bu bağışıklığın ne derece kazanıldığı alınan virüs

yükü ile orantılıdır. Örneğin yüksek virüs yükü yüksek IgG seviyelerini göstermektedir, fakat immunoassay testlerin duyarlılığı bu yükü göstermemektedir. Bu nedenle daha hassas ve düşük maliyetli bir ölçüm sistemine gerek vardır.

Genel olarak biyosensörler, sensör üzerinde hareketsiz hale getirilmiş belirli biyomoleküllerle ("prob" veya "yakalama molekülü") seçici olarak etkileşime giren analitleri tespit etmek için kullanılan araçlardır(8). Bu sistemler hızlı ve duyarlı kişisel kullanıma uygun testler geliştirmek için potansiyel taşıyan analizörlerdir. Biyosensörlerde en önemli nokta ise, biyotanıma ajanı ve ölçüm metodunun duyarlılığıdır. Kullandığımız biyosensörde ise IgG tanınması için protein-A (PA) molekülü kullanılmıştır. Staphylococcus aureus'un ana hücre duvarı bileşeni olan PA, yaklaşık 80 yıl önce keşfedilen ilk immünoglobulin bağlayıcı proteinlerden biridir. Bununla birlikte, hem saflaştırma yöntemlerinde hem de tedavide antikorların uygulanmasında büyük bir gelişme sağlanmıştır. Akademik / endüstri gruplarındaki bilim adamları tarafından hedeflenmemiş (boyut dışlama, iyon değişimi ve hidrofobik etkileşimler) ve hedefli (afinite) yöntemlere dayanan birçok yayın bulunmaktadır. IgG ve PA arasındaki etkileşim ise kapasitif olarak belirlenmiştir.

Afinite biyosensörleri iki ana gruba ayrılabilir: hedef molekül ile sensör üzerindeki afinite yüzeyi arasındaki doğrudan bağlanmayı ölçenler ve etiketli reaktifler kullanılarak bağlanma analizlerine uyarlanan biyosensörler (9). Etiketli afinite reaktifleri ile çalışan biyosensörler, floresan işaretçilerin, aktif enzimlerin, manyetik boncukların, radyoaktif türlerin veya kuantum noktalarının genellikle hedef molekülleri etiketlemek için etiketleme ajanları olarak kullanıldığı geleneksel immünoassay teknolojisinin varyasyonlarıdır. Kapasitif biyosensörler, empedans biyosensörlerinin (10) alt kategorisine aittir. Kapasitif biyosensörler, bir analit, yalıtıcı dielektrik katman (9) üzerinde hareketsiz hale getirilmiş reseptör ile etkileşime girdiğinde, elektrolit-elektrot ara yüzündeki dielektrik özelliklerindeki ve/veya dielektrik katmanın kalınlığındaki değişikliği ölçer. Çalışma elektrotu (bir elektrolitik kondansatör / birinci plaka) ile elektrolit (ikinci plaka) arasındaki elektrik kapasitansı Denklem (1) de verilmektedir:

$$C = (\epsilon_0 \epsilon A) / d \quad (1)$$

$\epsilon$ , plakalar arasındaki ortamın dielektrik sabiti,  $\epsilon_0$  , boş alanın geçirgenliğidir ( $8.85 \times 10^{-12}$  F / m), A, plakaların yüzey alanıdır ( $m^2$ ) ve d, yalıtım tabakası (m).

Yukarıdaki denkleme göre plakalar arası mesafe arttığında toplam kapasite azalmaktadır. Diğer bir deyişle, bu tip kapasitif biyosensörlerin tahlil prensibinde, bir hedef molekül reseptöre bağlandığında, karşı iyonların kapasitif elektrot etrafındaki yer değiştirmesi, kapasitansta bir azalmaya neden olur. Reseptöre bağlanan hedef moleküllerin miktarı ne kadar yüksek olursa, elde edilen yer değiştirme ve kayıtlı kapasitanstaki azalma o kadar büyük olur(11). Bu şekilde kapasitans ile elektrot üzerindeki değişimler ve IgG miktarı ölçülebilecektir. Farklı referanslara göre, normal konsantrasyonlar arasında serum IgG, 5,6-18 mg/mL olarak rapor edilmiştir. Bu aralıkta ve bu aralığın üzerindeki ölçümlerde IgG miktarının ölçülesi açısından biyosensör sistemi avantajlı olacaktır.

Sonuç olarak afinite temelli olarak tasarladığımız biyosensör sistemimizde, IgG ölçümü için PA biyotanıma ajanına bağlanan IgG moleküllerinin oluşturduğu kapasitif sinyaller ile yapılmıştır.

## YÖNTEM

Elektrokimyasal ölçümler için Palmsens 3 marka potansiyostat (Hollanda, Palmsens BV.), elektrot olarak ise altın elektrotlar (BASi, U.S.A.) kullanılmıştır. Tüm kimyasal ve biyokimyasal maddeler Merck (U.S.A.) firmasından temin edilmiştir.

Altın elektrotlar tiyolik (SH grubu içeren) materyaller ile kolay etkileşebildiğinden, yüzey kaplaması olarak kullanılmışlardır. Kapasitif ölçüm alınabilmesi için elektrotlara 10000-0,05 Hz arasında 180 mV potansiyel uygulanarak, 10mV Alternatif akım (AC) ile kapasitif (C) ölçümler gerçekleştirilmiştir (12).

Elektrot yüzeyi kendi kendine düzenlenen tek tabaka (self-assembly monolayer; SAM) ile modifiye edilmiştir. SAM materyali olarak 4-aminotiyofenol (4-ATP) kullanılmıştır. Altın elektrot bu maddenin etanol içerisinde 100 mM konsantrasyonlarını içeren çözeltide gece boyu bekletilmiştir. Bu işlemden sonra elektrot sırasıyla etanol ve su ile yıkanarak bağlanmamış SAM materyali uzaklaştırılmıştır. Kapasitif ölçüm ile immobilizasyon tabakaları (SAM) kontrol edilerek doğrulanmıştır.

SAM modifiyeli elektrotlar yüzey alanını artırarak duyarlılığı artırmak için amin uçlu poliamidoamin (PAMAM; 5. Jenerasyon; G5) ile modifiye edilmişlerdir, ancak bu işlemden önce 4-ATP ile modifiye edilen elektrotlar %2,5 glutaraldehit içeren sulu çözeltide 30 dakika bekletilerek PAMAM bağlanması için aktif aldehit uçları



oluşturulmuştur. Elektrot saf su ile nazıkçe yıkanarak ve azot gazı ile kurutulmuştur.

Elektrotlar 1mM PAMAM içeren (pH=6,8) çözeltilere daldırılarak bekletilmiş, sonrasında saf su ile yıkanarak kurutulduktan sonra elektrot C ile karakterize edilmiştir (13). Ardından %2,5 glutaraldehit içeren sulu çözeltide 30 dk. bekletilen elektrotlar böylece PA immobilizasyonuna hazır hale gelmiştir.

Bu aşamadan sonra elektrotların üzerine mililitresinde 10 miligram olan PA (10mg/mL) konsantrasyonda elektrot yüzeyine damlatılarak 2 saat oda sıcaklığında bekletilmiş ve kapasitans ölçümü alınmıştır.

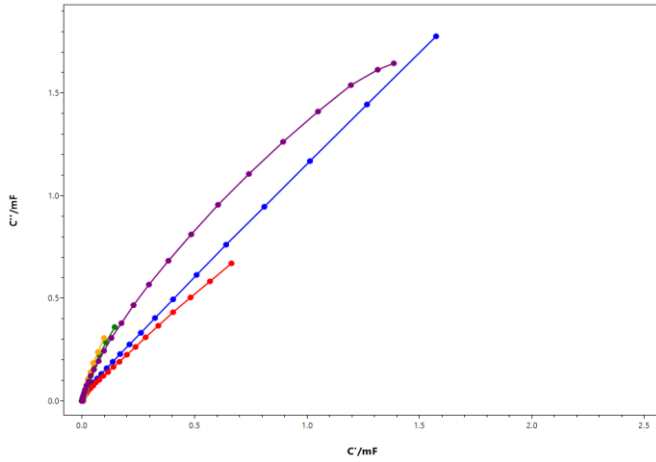
Bu işlemten sonra IgG miktarının belirlenmesi için standart grafik, tekrarlanabilirlik, tekrar üretilebilirlik, LOD ve LOQ değerleri belirlenerek,

yapay serum örneğinde IgG miktarı tayin edilmiştir. LOD ve LOQ hesaplama formülleri ise  $LOD = 3,3 \text{ (Standart Sapma(S))/standart grafik eğimi(m)}$ ,  $LOQ = 10 \text{ (Standart Sapma(S))/standart grafik eğimi(m)}$  şeklinde hesaplanmıştır.

## BULGULAR

IgG tayini için PA temelli bir biyosensörün geliştirilmesi için öncelikle elektrokimya ölçümler gerçekleştirilmiştir. Elektrot modifikasyonlarının tamamı kapasitif olarak izlenmiştir.

Altın elektrot (AuE) öncelikle, 4-ATP, sonrasında PAMAM ve protein A ile immobilize edildikten sonra kapasitans ile izlenmiştir (Şekil-1).



AuE: 1,7 mF

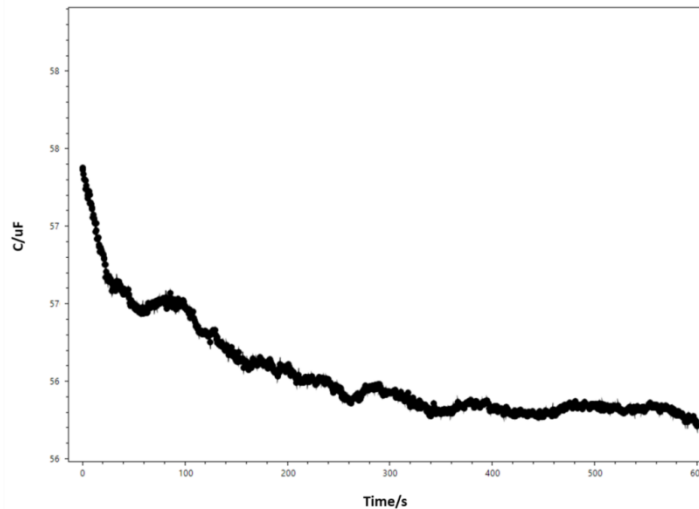
AuE/Cys: 1,4 mF

AuE/Cys/PAMAM: 0,651 mF

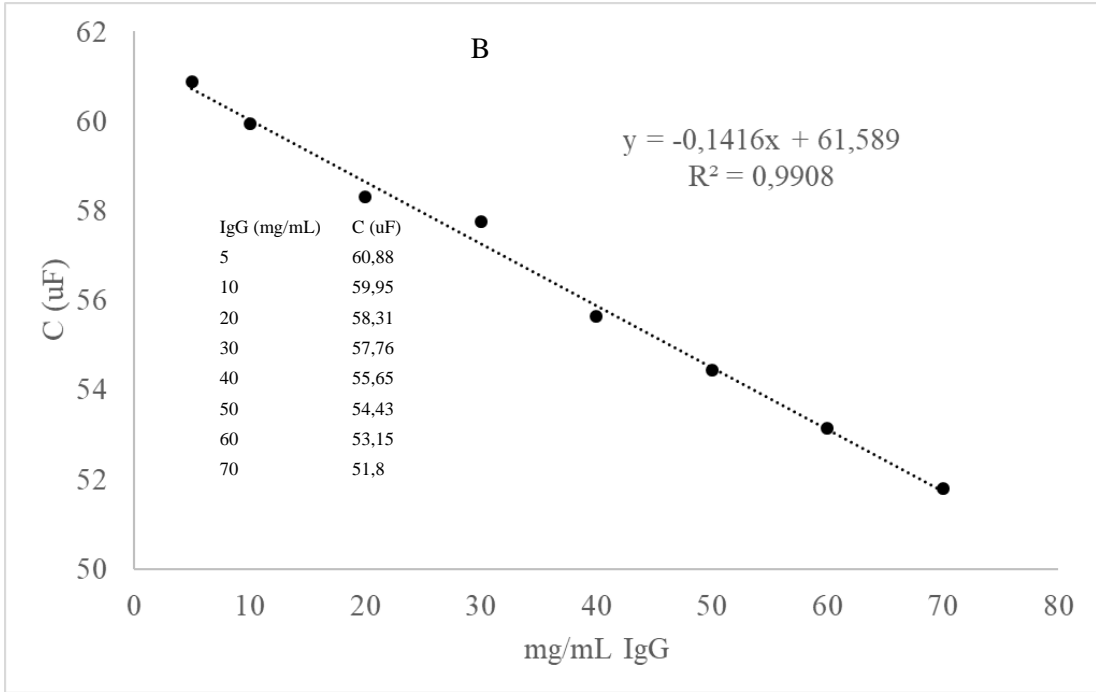
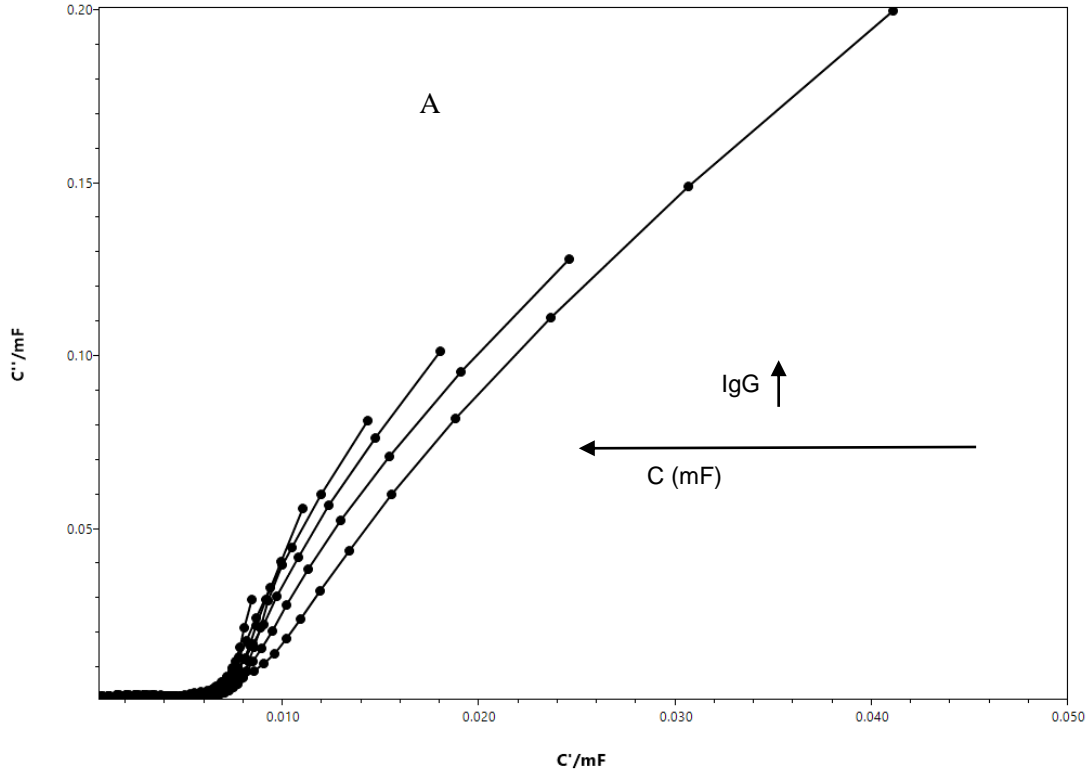
AuE/Cys/PAMAM/ProtA: 0,15 mF

AuE/Cys/PAMAM/ProtA/IgG: 0,06 mF

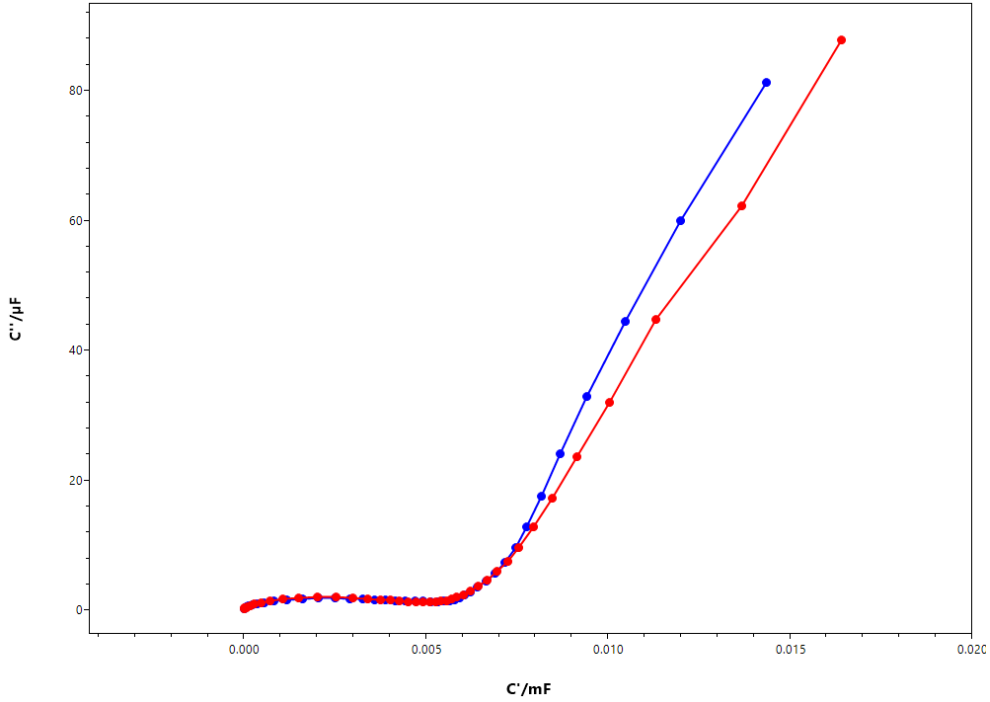
**Şekil-1.** Elektrot yüzey modifikasyonunun kapasitif olarak gösterilmesi; Mavi AuE, Mor AuE/Cys, Kırmızı AuE/Cys/PAMAM, Yeşil AuE/Cys/PAMAM/ProtA ve Sarı ise AuE/Cys/PAMAM/PA/IgG modifikasyonlarını göstermektedir.



**Şekil-2.** Zamana bağlı kapasitif azalmanın IgG ölçümü ile değişiminin gösterilmesi.



**Şekil-3. A:** 5-70 mg/mL arasındaki IgG konsantrasyonlarına karşı elde edilen kapasitans eğrileri görünmektedir. **B:** şekil 4A'da elde edilen kapasitif değerlerin konsantrasyona karşı çizilerek standart grafik oluşturması.



**Şekil-4.** Biyosensörün seçicilik ve gerçek örnek denemelerinin yapılması (Kırmızı C: 50 mg/mL standart sinyali, mavi ise 50mg/mL IgG'nin serum içerisindeki sinyalini göstermektedir).

Şekil-1'de görüldüğü gibi elektrot yüzeyinde kaplanma ile kapasitif akımdaki değişim ile kapasitans azalmıştır. Bu da yüzey modifikasyonunu doğrulamaktadır. AuE beklenildiği gibi en yüksek kapasitif akıma (mili Faraday; mF) sahipken, yüzey modifiye edildikçe her modifikasyonda, düşüş gözlenmiştir.

Şekil-2'de biyosensörün ölçüm zamanı belirlenmiştir. Buna göre 40 mg/mL IgG ölçümü için zamana bağlı olarak ölçülen kapasitif değer 260. Saniyeye kadar azalış göstermiş sonrasında ise sabit kalmıştır.

Şekil-3'te görüldüğü gibi üretilen biyosensörün ölçüm aralığı 5 ile 70 mg/mL arasında IgG ölçülebilmektedir. R2 olarak adlandırılan regresyon katsayısı 0,9908 ile 1 değerine oldukça yakındır. Buna göre en düşük tayin limiti (LOD) 1,5 mg/mL ve en düşük tayin sınırı (LOQ) ise 4,54 mg/mL olarak hesaplanmıştır.

Satın alınan serum örnekleri içerisinde yapılan deneylerde ise 50mg/mL IgG içeren örnek biyosensör ile test edilmiş ve  $47,7 \pm 2,43$  mg/mL olarak bulunmuştur (Şekil-4.). Buna göre göreceli sinyal azalması, % 4,7 olarak bulunmuştur. %5'in altında olan bu sinyaldeki azalma ise güven aralığına girmektedir. Dolayısıyla biyosensörün gerçek örnekler içerisinde kullanımı da kanıtlanmıştır.

Tüm sonuçlar toplanarak, tablo şekline Tablo-1'de verilmiştir.

**Tablo-1.** IgG biyosensörünün performans parametreleri.

Parametre	Sonuç
Ölçüm Zamanı	400 Saniye
Ölçüm Aralığı	5-70 mg/mL
Linearite	0,9908
LOD	1,5 mg/mL
LOQ	4,54 mg/mL
Gerçek Ölçüm Farkı	50 mg/mL için 47,7 mg/mL
Matriks Etkisi	% -4,7

## TARTIŞMA

COVID-19 süreci ile başlayan bulaş ve sonrasındaki bağışıklığın ölçülmesi için geliştirilen kapasitif IgG biyosensörü başarılı bir şekilde çalışmıştır. Ölçümün kapasitif olması sadece PA'ya bağlanan IgG moleküllerinin ikincil bir işaretçi moleküle ihtiyaç duymaması ve hızlı ölçümü ile direkt olarak ölçülmesi ölçümün kolaylığını yansıtmaktadır.

Hastane laboratuvarlarında gelişmiş cihazlarla yapılan ölçümlerde ölçüm süresi olarak en az 15 dakikadır. Bu nedenle bu ölçüm süresini 260 saniyeye indirerek 5 dakika içerisinde ölçüm yapabilmek son derece iyidir. Bu şekilde ülkemize katma değer sağlayabilecek bir ürünün ilk aşamaları geliştirilmiştir.

IgG normal değerlerinin, 5,6-18 mg/mL aralığında olması, olası COVID-19 geçirilmesi sonrası artan değerlerin de ölçülebilirliğini, 5-70 mg/mL aralığını ölçebildiği için sağlayabilmektedir. Düzlemsel olarak ölçüm yani lineer ölçümün doğruluğu ise 0,9908 olarak hesaplanmış bu değer de 1 sayısına çok yakın olduğundan, ölçümün linearitesi uygun olarak değerlendirilmiştir.

LOD ve LOQ değerleri yorumlandığında ise, LOQ değerinin standart grafiğin başlangıç değeri olan

5 mg/mL değerine yakın 4,54 mg/mL olarak bulunması da matematiksel olarak lineer ölçüm aralığını doğrulamaktadır.

Satın alınan serum örneklerine eklenen IgG ölçümünde ise % 5'ten daha az bir sapma olması da seçiciliğin yüksek olduğunu göstermektedir.

COVID-19 sürecine geliştirilen tanı ve ölçüm yöntemleri çok hızlı bir artış göstermiştir. COVID-19 ayrıca ülke ekonomilerinin bu şekilde ARGE çalışmalarına hızlı adapte olmasına ve geliştirdikleri ürünlerle ülkelerine katma değer sağlayacak sistemler geliştirilmesine de katkıda bulunacak ARGE çalışanlarının da önemini kanıtlamıştır. Geliştirdiğimiz bu çalışma da ise IgG tayinini dakikalar içerisinde ölçebilecek bir ölçüm sistemi geliştirerek yüksek performanslı bir ürün üretimi sergilemiş bulunmaktayız.




**Çıkar çatışması:** Çıkar çatışması yoktur.

## Kaynaklar

1. Bournazos S, Chow SK, Abboud N, Casadeval A, Ravetch J V. Human IgG Fc domain engineering enhances antitoxin neutralizing antibody activity. J Clin Invest [Internet]. 2014; 124 (2): 725–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24401277/>
2. Schur PH. IgG subclasses - a review. Vol. 58, Annals of Allergy. 1987. p. 89–99.
3. Nimmerjahn F, Ravetch J V. Immunology: Divergent immunoglobulin G subclass activity through selective Fc receptor binding. Science (80- ) [Internet]. 2005; 310 (5753): 1510–2. Available from: <https://science.sciencemag.org/content/310/5753/1510>
4. Lock RJ, Unsworth DJ. Immunoglobulins and immunoglobulin subclasses in the elderly. Ann Clin Biochem. 2003; 40 (2): 143–8.
5. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020; 382 (8): 727–33.
6. Wei X, Li X, Cui J. Evolutionary perspectives on novel coronaviruses identified in pneumonia cases in China. Vol. 7, National Science Review. Oxford University Press; 2020. p. 239–42.
7. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis [Internet]. Vol. 81, Advances in Virus Research. Academic Press Inc.; 2011. p. 85–164. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22094080/>
8. Biosensors : Fundamentals and Applications. Oxford University Press; 1987.
9. Berggren C, Bjarnason B, Johansson G. Capacitive Biosensors. Electroanalysis [Internet]. 2001 Mar 1 [cited 2021 Apr 21]; 13 (3): 173–80. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1521-4109\(200103\)13:3%3C173::AID-ELAN173%3E3.0.CO;2-B](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1521-4109(200103)13:3%3C173::AID-ELAN173%3E3.0.CO;2-B)
10. Daniels JS, Pourmand N. Label-free impedance biosensors: Opportunities and challenges [Internet]. Vol. 19, Electroanalysis. Electroanalysis; 2007. p. 1239–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18176631/>
11. Mattiasson B, Hedström M. Capacitive biosensors for ultra-sensitive assays. TrAC Trends Anal Chem [Internet]. 2015; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165993615301138>
12. Uygun ZO, Dilgin Y. A novel impedimetric sensor based on molecularly imprinted polypyrrole modified pencil graphite electrode for trace level determination of chlorpyrifos. Sensors Actuators, B Chem [Internet]. 2013 [cited 2021 Apr 12]; 188: 78–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.snb.2013.06.075>
13. Uygun ZO, Şahin Ç, Yılmaz M, Akçay Y, Akdemir A, Sağın F. Fullerene-PAMAM(G5) composite modified impedimetric biosensor to detect Fetuin-A in real blood samples. Anal Biochem [Internet]. 2018; 542: 11–5. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003269717304542>

## Malign mezotelyomada kemoterapi uygulamaları

### Chemotherapy applications in malign mesothelioma

Melih Şimşek<sup>1</sup>  Ulaş Işık<sup>2</sup>  Orkun Gürbüz<sup>3</sup> 

<sup>1</sup> Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Medikal Onkoloji, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup> Kocaeli Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, Kocaeli, Türkiye

<sup>3</sup> İstinye Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Radyoterapi Bölümü, İstanbul, Türkiye

## ÖZ

**Amaç:** Malign mezotelyoma, mezotel hücrelerinden kaynaklanan agresif bir malignitedir. Prognozu kötüdür ve medyan genel sağkalım 12 aydır. Malign plevral mezotelyomanın altta yatan en önemli nedeni daha önceki asbest maruziyetidir. Bu çalışmada malign mezotelyoma tanısı olan hastaların demografik özellikleri ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmada tıbbi onkoloji bölümüne Ocak 2009 ile Mayıs 2020 tarihleri arasında başvuran malign mezotelyoma tanılı hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Toplam 26 hastanın verilerine ulaşıldı. Veriler hasta dosyalarından ve dijital veri işleme sisteminden elde edildi. Verilerin değerlendirilmesinde istatistiksel analiz programı kullanıldı. Yüzde ve ortalamalar ile dağılımları hesaplandı.

**Bulgular:** Hastaların medyan yaşı 65 (33-80) ve ortalama yaşı  $61,8 \pm 12,9$  idi. Hastaların sekizi erkek ve 18'i kadındı. Hastaların hiçbirinde mesleki asbest maruziyeti öyküsü yoktu. En sık etkilenen bölge plevraydı. Bir bifazik, bir sarkomatoid ve 24 epiteloid malign mezotelyoma vardı. Evre 1 hastalığı olan dört, evre 2 hastalığı olan bir, evre 3 hastalığı olan yedi ve evre 4 hastalığı olan 14 hasta mevcuttu. İlk sıra tedavide en çok pemetrekset-sisplatin kombinasyonu tercih edilirken, ikinci sırada en çok kullanılan tedavi tek ajan gemsitabin idi.

**Sonuç:** Bu çalışmada, topraktaki asbest nedeniyle Türkiye'nin endemik bir bölgesinden gelen malign mezotelyoma hastalarının verileri değerlendirildi. Bu veriler ışığında, literatür ile uyumlu sağkalım sonuçları ve literatüre uygun tedavilerin yapıldığı sonucuna varıldı. Gelecekteki çalışmalarla farklı coğrafi bölgelerden elde edilecek veriler, hastalığın ortaya çıkışını önlemeye ve daha etkili tedavi stratejileri ile daha iyi klinik sonuçlara ulaşılmasına yardımcı olacaktır.

**Anahtar Sözcükler:** Asbestoz, kemoterapi, malign mezotelyoma.

## ABSTRACT

**Aim:** Malignant mesothelioma is an aggressive malignancy originating from the mesothelial cells. It has a dismal prognosis and median overall survival is 12 months. The most important underlying cause of malign mesothelioma is previous asbestos exposure. In this study, it was aimed to evaluate the demographical features and outcomes of the patients with diagnosis of malign mesothelioma.

**Materials and Methods:** The data of malign mesothelioma patients referred to the department of medical oncology between January 2009 and May 2020 were retrospectively analyzed. The data of a total number of 26 patients were obtained. Data were collected from patient files and digital data processing system. Statistical analyze program was used in the evaluation of the data. The distributions were calculated with percentages and medians.

Sorumlu yazar: Melih Şimşek  
Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Medikal Onkoloji, İstanbul,  
Türkiye  
E-posta: [mdmelih@gmail.com](mailto:mdmelih@gmail.com)  
Başvuru tarihi: 20.02.2021 Kabul tarihi: 12.07.2021

**Results:** The median age of the patients was 65 (33-80) and mean age was 61.8±12.9. Of the patients, eight were male and 18 were female. None of our patients had a history of occupational asbestos exposure. The most common involved site was pleura. There was one mixed, one sarcomatoid and 24 epithelioid malign mesotheliomas. There were four patients with stage 1 disease, one patient with stage 2 disease, seven patients with stage 3 disease, and 14 patients with stage 4 disease. The most preferred first-line treatment was pemetrexed-cisplatin combination and the most common second-line therapy was single agent gemcitabine.

**Conclusion:** In this study, the data of malign mesothelioma patients from an endemic region of Turkey because of asbestos in the soil were evaluated. In light with this data, it was concluded that outcome results were concordant with the literature and treatments appropriate to the literature was performed. Data collection with future studies from different regions will help to prevent disease occurrence and achieving better clinical outcomes with more effective treatment strategies.

**Keywords:** Asbestosis, chemotherapy, malign mesothelioma.

## GİRİŞ

Malign mezotelyoma (MM), ender ve agresif bir malignitedir (1-3). Plevra (%80-90), periton (%10-15), abdominal kavite, perikard, omentum, mezenter ve tunika vajinalisi döşeyen mezotelyal hücrelerden kaynaklanmaktadır (4, 5). Gelecek dekatlarda malign plevral mezotelyoma (MPM) insidansında artış ve ölümlerin sürmesi beklenmektedir (3, 6). Olguların yaklaşık %70'i asbest maruziyetinden kaynaklanmaktadır (7, 8). Asbest maruziyeti ile hastalık gelişimi arasındaki süre 40 yıla kadar uzadığından (9, 10) ve genellikle ileri evrede tanı konulabildiğinden, küratif cerrahi çok az olguda uygulanabilmektedir (11). Bu durum da düşük genel sağkalım (GSK) oranlarına neden olmaktadır (12). Olguların %80'ini erkekler oluşturmakta ve hastalık 60-80 yaşta pik yapmaktadır (13). Medyan tanı yaşı ise 54-65 yaşlar arasında bildirilmektedir (14).

Major histolojik alt tipler epiteloid (%50-70 ile en sık), sarkomatoid ve bifazik tiplerden oluşmaktadır (15). En iyi seyir epiteloid alt tipte, en agresif seyir ise sarkomatoid (%10-20) alt tipte gözlenmektedir. MPM'de yalnızca destek tedavisi ile medyan GSK 9-12 ayken (16, 17), bu süre peritoneal mezotelyomada (PM) 6 aya düşmekte (18, 19) ve medyan GSK çoğu olguda 12 aydan kısa (8-15 ay) olmaktadır (20, 21). Histolojik alttip (22), lenf nodu durumu ve patolojik TNM evresi GSK için prognostiktir (23).

Cerrahi olarak en sık ekstraplevral pnömonektomi (EPP) yada plörektomi/dekortikasyon (P/D) uygulanmaktadır (24, 25). Erken evre MPM'de sitoredüktif cerrahi, pemetrekset temelli neoadjuvan yada adjuvan kemoterapi (KT) ve adjuvan torasik radyoterapiden (RT) oluşan trimodal tedavi önerilmektedir (26-28). Trimodal tedavi ile

medyan GSK 12,8-46,9 ay arasında bildirilmektedir (29). Multimodalite yaklaşımlar içinde yer bulan yeni bir tedavi seçeneği de hipertermik intratorasik KT olarak isimlendirilen intraplevral KT uygulanmasıdır. Cerrahi tedaviye eklenen intraplevral KT ile özellikle lokal-bölgesel hastalık kontrolünde başarılı sonuçlar bildirilmektedir (30).

İlk sırada standart tedavi, randomize çalışmalarda GSK yararı gösterilmiş olan pemetrekset-sisplatin kombinasyonudur ve bu tedaviyle medyan GSK 9-12 ay olarak bildirilmektedir (31). Pemetrekset-sisplatin eklenen bevasizumab ile MPM'de progresyonsuz sağkalım (PSK) ve GSK uzamaktadır (20). Son yıllarda farklı malignitelerde etkinliği gösterilmiş olan immün kontrol noktası inhibitörleri ile MM'da da olumlu sonuçlar elde edildiği belirtilmektedir (32, 33). Özellikle ilk sıra tedavide nivolumab/ipilimumab ile ikili immünoterapi bu hasta grubunda klinik yarar sağlamaktadır (34).

Bu çalışmada, tıbbi onkoloji bölümünde takip edilen malign mezotelyoma olgularının demografik özellikleri, bu olgularda uygulanan tedaviler ve sağkalım sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmada, Ocak 2009 ile Haziran 2020 tarihleri arasında tıbbi onkoloji bölümüne başvuran malign mezotelyoma tanılı toplam 26 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Veriler hasta dosyalarından ve dijital veri işleme sisteminden elde edildi. PSK, tanı tarihinden ilk progresyon tarihine kadar geçen süre olarak tanımlanırken GSK tanı tarihinden ölümün gerçekleştiği tarihe kadar geçen süre olarak tanımlandı. İstatistiksel analiz için SPSS 20 sürümü kullanıldı.

Değişkenlerin dağılımları yüzde ve ortalamalar ile hesaplandı.

## BULGULAR

Çalışmada yer alan hastaların hiçbirinde mesleki asbest maruziyeti öyküsü yoktu. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo-1'de özetlenmiştir.

**Tablo-1.** Hastaların demografik ve klinik özellikleri.

Değişkenler			
Yaş	Medyan (min.- mak.)	65 (33-80)	
	Ort. ± Ss.	61,8±12,9	
		<b>n</b>	<b>%</b>
Cinsiyet	Kadın	18	69,3
	Erkek	8	30,7
Tutululum	Plevra	23	88,4
	Periton	3	11,6
Histoloji	Epiteloid	24	92,4
	Sarkomatoid	1	3,8
	Bifazik	1	3,8
Evre	I	4	15,5
	II	1	3,8
	III	7	26,9
	IV	14	53,8
Operasyon	Var	4	15,5
	Yok	22	84,5
<b>Toplam</b>		<b>26</b>	<b>100</b>

Min.= minimum, Mak.= maksimum, Ort.= ortalama, Ss.= standart sapma

Opere olan dört hastadan ikisi adjuvan KT almamış olup bu hastaların birinde progresyon gelişmemiş ve hasta tanı sonrası 18. ayında izlem sürecindedir. Diğer hastada ise 36 aylık PSK sonrası lokal progresyon ortaya çıkmış ve birinci sırada pemetrekset-sisplatin uygulanan hastada parsiyel yanıt (PY) elde edilmiştir. Yaklaşık bir yıllık tedavisiz izlemin ardından yine lokal progresyon gelişen hastada, daha önce iyi yanıt elde edildiğinden ikinci sırada tekrar pemetrekset-sisplatin uygulanmış ve PY elde edilmiştir. Altı aylık izlem sonrası progresif hastalık (PH) gözlenmesi üzerine üçüncü sıra tedavi olarak gemsitabin-sisplatin başlanan hastada stabil hastalık (SH) elde edilerek tedavisiz izleme alınmıştır. İzlemin 20. ayında PH

gelişince dördüncü sırada tek ajan vinorelbin uygulanmış ve SH elde edilmiştir. On dört ay sonunda yine PH ortaya çıkmış, beşinci sıra tedavi olarak tek ajan pemetrekset başlanmış ve SH elde edilmiş olup hastanın tedavisi devam etmektedir.

Opere olan diğer iki hastaya adjuvan tedavide pemetrekset-sisplatin uygulanmış olup hastaların birinde 18 aylık PSK sonrası lokal PH gelişmiş ve birinci sırada tek ajan gemsitabin başlanmıştır. Bu tedavi ile yanıt alınamayan hasta, 25 aylık GSK sonrası vefat etmiştir. Adjuvan pemetrekset-sisplatin uygulanan diğer hastada 3 aylık PSK sonrası PH gelişmiş ve birinci sırada pemetrekset-sisplatin, ikinci sırada gemsitabin-karboplatin, üçüncü sırada tek ajan vinorelbinle yanıt elde edilemeyen hastada GSK 9 ay olmuştur. Yalnızca bir hastaya üçüncü sıra sonrası tedavi uygulanmış olup dördüncü sırada tek ajan vinorelbin ve beşinci sırada tek ajan pemetrekset tercih edilmiştir. Hastalara uygulanan tedavi ajanları Tablo-2'de özetlenmiştir.

**Tablo-2.** Hastalara uygulanan tedavi ajanları.

Kemoterapi sırası	Kemoterapi rejimi	n
1.sıra*	Pemetrekset-Platin	17
	Pemetrekset	1
	Gemsitabin	2
	Pemetrekset-sisplatin-bevacizumab	2
2.sıra*	Gemsitabin	5
	Pemetrekset-Platin	3
	Gemsitabin-Sisplatin	1
	Gemsitabin-sisplatin-bevacizumab	2
3.sıra*	Vinorelbin	4
	Gemsitabin	1
	Nivolumab	1
	Gemsitabin-sisplatin	1

\*Hastaların aldıkları tedavilere göre sayılar değişmektedir

Hastaların progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım süreleri ayrıca değerlendirilmiştir. PSK süreleri hesaplanırken progresyon gelişmeyen altı hasta dahil edilmemiş, bu nedenle sağkalım analizi yapılmadan sadece progresyon gelişen hastalarda ortalama ve medyan değerler hesaplanmıştır. Medyan PSK 9 ay (0-36 ay) ve

ortalama PSK 10,7 ay olarak saptanmıştır. Benzer şekilde GSK süreleri hesaplanırken ölüm gözlenmeyen on hasta dâhil edilmemiş ve sağkalım analizi yapılmadan sadece ölüm gerçekleşen 16 hasta için ortalama ve medyan değerler hesaplanmıştır. Medyan GSK 14 ay (3-44 ay) ve ortalama GSK 15,8 ay olarak saptanmıştır. Tanıda evre 4 hastalığı olan 14 hastanın üçünde progresyon gelişmediği için PSK süreleri bu hastalar dâhil edilmeden 11 hastada hesaplanmıştır. Bu hastalarda medyan PSK 3 ay (0-12 ay) ve ortalama PSK 5,2 ay olarak saptanmıştır. Benzer şekilde bu hastaların beşinde ölüm gerçekleşmediği için GSK süreleri bu hastalar dâhil edilmeden dokuz hastada hesaplanmıştır. Medyan GSK 10 ay (3-44 ay) ve ortalama GSK 14,3 ay olarak bulunmuştur.

## TARTIŞMA

MM ender görülmesine karşın agresif klinik seyri (3, 35) ve sınırlı tedavi seçenekleri olması nedeniyle önemli bir sağlık sorunu olarak yerini korumaktadır. Her ne kadar asbest kullanımı dünyanın pek çok ülkesinde yasaklanmış olsa da ilerleyen yıllarda MM olgularında artış beklenmektedir (3, 21, 36).

Malign mezotelyoma en sık plevra ve peritonu döşeyen mezotelyal hücrelerden kaynaklanmaktadır (4, 37). Benzer şekilde bu çalışmada da 23 hastada (%88,4) plevra ve üç hastada (%11,6) periton tutulumu saptanmıştır. Sıklıkla erkeklerde görülen MM'nin 60-80 yaşta pik yaptığı bildirilmektedir (13). Mevcut çalışmada ise hastaların %69,3'ü kadın, %30,7'si erkekti. Bu fark çalışmadaki düşük hasta sayısına bağlanabilir. Malign mezotelyoma tanısı medyan 54-65 yaş arasında konmaktadır (14). Bu çalışmada tanı yaşı 33-80 aralığında olup (medyan 65) yaş ortalaması  $61,8 \pm 12,9$  olarak saptanmıştır ve literatürle benzer bulunmuştur. Literatürde en sık epiteloid alt tipin görüldüğü bildirilmektedir (38). Mevcut çalışmada benzer şekilde en sık 24 olgu (%92,4) ile epiteloid mezotelyoma görülmüş olup bunu birer olgu (%3,8) ile sarkomatoid ve bifazik alt tiplerin izlediği saptanmıştır.

Asbest maruziyeti MPM olgularının yaklaşık %70'inden sorumludur (9, 13). Mevcut çalışmada hastaların hiçbirinde mesleki asbest maruziyeti öyküsü saptanmamıştır. Tedavi klinik evre ve hasta özelliklerine göre belirlenmektedir. Genellikle ileri evrede tanı konulduğundan ve tanıda hastaların yaklaşık %80'i evre 3-4 hastalığa sahip olduğundan, küratif cerrahi

olguların çok azında uygulanabilmekte ve sistemik tedavi tek seçenek olmaktadır (11, 39). Mevcut çalışmada da dört hasta evre 1, bir hasta evre 2, yedi hasta evre 3, 14 hasta evre 4 hastalığa sahip olup yalnızca dört hastada küratif amaçlı cerrahi yapılabildiği görülmüştür. Çoğu hastada sistemik tedavi uygulandığı gözlenmiştir.

İlk sıra tedavide sisplatin-pemetrekset kombinasyonu ile yanıt oranları ve PSK iyileşmektedir (40). Yanıt elde edildiğinde idame olarak pemetrekset devam edilebilmektedir (41). Yaşlı ya da sisplatinle toksisite riski yüksek olgularda karboplatin kullanılabilir (42). Etkinlik açısından sisplatin ve karboplatinin benzer olduğu rapor edilmektedir (43). İlk sırada standart tedavi olarak önerilen pemetrekset-platin kombinasyonu (40, 43), mevcut çalışmada da 17 hastada uygulanarak en çok tercih edilen 1. sıra rejim olmuştur. İlk sıra tedavi sonrası progresyonda kullanılabilecek GSK yararı göstermiş ve onay almış bir ajan bulunmamaktadır (44, 45). Kullanılabilecek ajanlar arasında pemetrekset (daha önce kullanılmadıysa), platin ajanları (ilk sırada yanıt varsa), tek ajan vinorelbin ya da gemsitabin bulunmaktadır (46, 47). Mevcut çalışmada da benzer şekilde 2. sırada pemetrekset, gemsitabin ve platinlerin tercih edildiği gözlenmiştir.

Malign mezotelyomada medyan GSK yaklaşık bir yıl olarak bildirilmektedir (19-21, 40). Mevcut çalışmada 16 hastada yapılan GSK değerlendirmesinde medyan GSK 14 ay (3-44 ay) ve ortalama GSK 15,8 ay olarak hesaplanmıştır. Tanıda evre 4 hastalığı olan hastaların dokuzunda yapılan GSK değerlendirmesinde medyan GSK 10 ay (3-44 ay) ve ortalama GSK 14,3 ay olarak hesaplanmıştır. Hasta sayısı az olmakla birlikte GSK sonuçları literatürle uyumlu bulunmuştur.

Güncel çalışmada bazı sınırlamalar mevcuttu. Birincisi, MM ender bir malignite olduğundan çalışmaya dâhil edilen hasta sayısının az olması idi. İkincisi, çok farklı tedavi ajanları tercih edildiği için herhangi bir ajanın prognoza ve sağkalım sonuçlarına etkisi net olarak değerlendirilemedi. Üçüncüsü, hastaların bir kısmında progresyon ve ölüm gerçekleşmediğinden sağkalım analizleri daha da az sayıda hastada yapılabildi.

## SONUÇ

İleri evre MM'da en uygun tedavi hala keşfedilememiştir. MM gelişiminde rolü olan moleküler yolların daha iyi anlaşılması ve



moküler belirteçlerin belirlenmesi ile tanıda, tedavide ve koruyucu önlemlerde daha iyi ölçekler elde edilebilecektir. Dahası, hastalığın altında yatan biyolojik süreç aydınlatıldığı takdirde kötü prognostik belirteçler tanımlanarak kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımları oluşturulabilecektir. Hastalığın yönetiminde iyileşme elde edebilmek açısından multidisipliner yaklaşım büyük önem taşımaktadır.

Malign mezotelyoma olgularını içeren pek çok klinik çalışma devam etmektedir ve bu hastalar

için gelecek daha önce hiç olmadığı kadar parlak görünmektedir. MM ender bir hastalık olduğu için prospektif randomize klinik çalışmalar tasarlanması güç olmaktadır. Çok merkezli çalışmalar tasarlanması ile daha güçlü kanıtlar elde edilebilecektir. Hasta sayısı az olmakla beraber, mevcut çalışmada elde edilen bulguların literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

**Çıkar çatışması:** Bu çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

## Kaynaklar

1. Arnold DT, Maskell NA. Biomarkers in mesothelioma. *Ann Clin Biochem.* 2018; 55 (1): 49-58.
2. Fels Elliott DR, Jones KD. Diagnosis of Mesothelioma. *Surg Pathol Clin.* 2020; 13 (1): 73-89.
3. Scherpereel A, Opitz I, Berghmans T, et al. ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J.* 2020; 55 (6).
4. Sekido Y. Molecular pathogenesis of malignant mesothelioma. *Carcinogenesis.* 2013; 34 (7): 1413-9.
5. Hiriart E, Deepe R, Wessels A. Mesothelium and Malignant Mesothelioma. *J Dev Biol.* 2019; 7 (2).
6. McCambridge AJ, Napolitano A, Mansfield AS, et al. Progress in the Management of Malignant Pleural Mesothelioma in 2017. *J Thorac Oncol.* 2018; 13 (5): 606-23.
7. Solbes E, Harper RW. Biological responses to asbestos inhalation and pathogenesis of asbestos-related benign and malignant disease. *J Investig Med.* 2018; 66 (4): 721-7.
8. Metintas S, Ak G, Metintas M. A review of the cohorts with environmental and occupational mineral fiber exposure. *Arch Environ Occup Health.* 2019; 74 (1-2): 76-84.
9. Marinaccio A, Binazzi A, Marzio DD, et al. Pleural malignant mesothelioma epidemic: incidence, modalities of asbestos exposure and occupations involved from the Italian National Register. *International journal of cancer.* 2012; 130 (9): 2146-54.
10. Farioli A, Ottone M, Morganti AG, et al. Radiation-induced mesothelioma among long-term solid cancer survivors: a longitudinal analysis of SEER database. *Cancer medicine.* 2016;5(5):950-9.
11. Treasure T. What is the best approach for surgery of malignant pleural mesothelioma? It is to put our efforts into obtaining trustworthy evidence for practice. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 2016; 151 (2): 307-9.
12. Gemba K, Fujimoto N, Aoe K, et al. Treatment and survival analyses of malignant mesothelioma in Japan. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden).* 2013; 52 (4): 803-8.
13. Gemba K, Fujimoto N, Kato K, et al. National survey of malignant mesothelioma and asbestos exposure in Japan. *Cancer science.* 2012; 103 (3): 483-90.
14. Beebe-Dimmer JL, Fryzek JP, Yee CL, et al. Mesothelioma in the United States: a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Medicare investigation of treatment patterns and overall survival. *Clinical epidemiology.* 2016; 8: 743-50.
15. Galateau-Salle F, Churg A, Roggli V, Travis WD. The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Pleura: Advances since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 2016; 11 (2): 142-54.
16. Milano MT, Zhang H. Malignant pleural mesothelioma: a population-based study of survival. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer.* 2010; 5 (11): 1841-8.
17. Metintas M, Ak G, Erginel S, et al. A retrospective analysis of malignant pleural mesothelioma patients treated either with chemotherapy or best supportive care between 1990 and 2005 A single institution experience. *Lung Cancer.* 2007; 55 (3): 379-87.

18. Musk AW, Olsen N, Alfonso H, et al. Predicting survival in malignant mesothelioma. *The European respiratory journal*. 2011; 38 (6): 1420-4.
19. Henley SJ, Larson TC, Wu M, et al. Mesothelioma incidence in 50 states and the District of Columbia, United States, 2003-2008. *International journal of occupational and environmental health*. 2013; 19 (1): 1-10.
20. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2016; 387 (10026): 1405-14.
21. Carbone M, Ly BH, Dodson RF, et al. Malignant mesothelioma: facts, myths, and hypotheses. *J Cell Physiol*. 2012; 227 (1): 44-58.
22. Forest F, Patoir A, Dal Col P, et al. Nuclear grading, BAP1, mesothelin and PD-L1 expression in malignant pleural mesothelioma: prognostic implications. *Pathology*. 2018; 50 (6): 635-41.
23. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1999; 117 (1): 54-63; discussion -5.
24. Cantini L, Hassan R, Sterman DH, Aerts J. Emerging Treatments for Malignant Pleural Mesothelioma: Where Are We Heading? *Front Oncol*. 2020; 10: 343.
25. Batirel HF, Metintas M, Caglar HB, et al. Adoption of pleurectomy and decortication for malignant mesothelioma leads to similar survival as extrapleural pneumonectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016; 151 (2): 478-84.
26. Rimner A, Zauderer MG, Gomez DR, et al. Phase II Study of Hemithoracic Intensity-Modulated Pleural Radiation Therapy (IMPRINT) As Part of Lung-Sparing Multimodality Therapy in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016; 34 (23): 2761-8.
27. Batirel HF, Metintas M, Caglar HB, et al. Trimodality treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol*. 2008; 3 (5): 499-504.
28. Hastürk S, Tastepe I, Unlü M, Cetin G, Baris YI. Combined chemotherapy in pleurectomized malignant pleural mesothelioma patients. *J Chemother*. 1996; 8 (2): 159-64.
29. Shaikh F, Zauderer MG, von Reibnitz D, et al. Improved Outcomes with Modern Lung-Sparing Trimodality Therapy in Patients with Malignant Pleural Mesothelioma. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2017; 12 (6): 993-1000.
30. Bertoglio P, Aprile V, Ambrogi MC, Mussi A, Lucchi M. The role of intracavitary therapies in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Dis*. 2018; 10 (Suppl 2): S293-s7.
31. Tsoo AS, Lindwasser OW, Adjei AA, et al. Current and Future Management of Malignant Mesothelioma: A Consensus Report from the National Cancer Institute Thoracic Malignancy Steering Committee, International Association for the Study of Lung Cancer, and Mesothelioma Applied Research Foundation. *J Thorac Oncol*. 2018; 13 (11): 1655-67.
32. Calabrò L, Morra A, Giannarelli D, et al. Tremelimumab combined with durvalumab in patients with mesothelioma (NIBIT-MESO-1): an open-label, non-randomised, phase 2 study. *Lancet Respir Med*. 2018; 6 (6): 451-60.
33. Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L, et al. Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): a multicentre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2019; 20 (2): 239-53.
34. Sinn K, Mosleh B, Hoda MA. Malignant pleural mesothelioma: recent developments. *Curr Opin Oncol*. 2021; 33 (1): 80-6.
35. Abbas S, Simsek Ozek N, Emri S, Koksall D, Severcan M, Severcan F. Diagnosis of malignant pleural mesothelioma from pleural fluid by Fourier transform-infrared spectroscopy coupled with chemometrics. *J Biomed Opt*. 2018; 23 (10): 1-14.
36. Leong SL, Zainudin R, Kazan-Allen L, Robinson BW. Asbestos in Asia. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2015; 20 (4): 548-55.
37. Robinson BM. Malignant pleural mesothelioma: an epidemiological perspective. *Annals of cardiothoracic surgery*. 2012; 1 (4): 491-6.

38. Inai K. Pathology of mesothelioma. *Environmental health and preventive medicine*. 2008;13(2):60-4.
39. Baas P, Fennell D, Kerr KM, Van Schil PE, Haas RL, Peters S. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2015;26 Suppl 5:v31-9.
40. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2003; 21 (14): 2636-44.
41. van den Bogaert DP, Pouw EM, van Wijhe G, et al. Pemetrexed maintenance therapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2006; 1 (1): 25-30.
42. Castagneto B, Botta M, Aitini E, et al. Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma (MPM). *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2008; 19 (2): 370-3.
43. Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International Expanded Access Program. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2008; 3 (7): 756-63.
44. Woolhouse I, Bishop L, Darlison L, et al. British Thoracic Society Guideline for the investigation and management of malignant pleural mesothelioma. *Thorax*. 2018; 73 (Suppl 1): i1-i30.
45. Kindler HL, Ismaila N, Armato SG, 3rd, et al. Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018; 36 (13): 1343-73.
46. Buikhuisen WA, Hiddinga BI, Baas P, van Meerbeeck JP. Second line therapy in malignant pleural mesothelioma: A systematic review. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2015; 89 (3): 223-31.
47. Ak G, Metintas S, Akarsu M, Metintas M. The effectiveness and safety of platinum-based pemetrexed and platinum-based gemcitabine treatment in patients with malignant pleural mesothelioma. *BMC Cancer*. 2015; 15: 510.

## Computational investigation of fitting for calculation of signal dynamics from hyperpolarized xenon-129 Gas MRI

*Hiperpolarize ksenon-129 Gaz MRG'den elde edilen sinyal dinamiğinin hesaplanması için uyarlamanın hesapsal incelenmesi*

Özkan Doğanay 

Department of Basic Oncology, Health Science Institute, Ege University, Izmir, Türkiye

### ABSTRACT

**Aim:** Computational fitting methods were investigated to determine the most accurate fitting approach for the calculation of dynamic hyperpolarized MRI parameters.

**Materials and Methods:** The signal decay of a time-series Hyperpolarized xenon gas MRI phantom was fitted to Bloch equations using three methods varying the fitting parameters for calculation of flip angle,  $\alpha$ , and longitudinal relaxation time,  $T_1$ . The first fitting method used an initial calculation of  $\alpha$  before the fitting process. The second and third techniques used direct fitting of signal decay equations with and without upper-lower boundaries for calculation of  $\alpha$ , and  $T_1$ . Wilcoxon signed-rank test was used to investigate the statistical significance of the calculated parameters.

**Results:** The first approach was the most accurate fitting technique that allowed direct calculation of  $\alpha=8.65^\circ$  in agreement to the third approach  $\alpha=8.73\pm 0.78^\circ$ ,  $8.75\pm 0.12^\circ$ ,  $8.67\pm 0.05^\circ$ . Additionally, the standard deviation of the calculated  $T_1$  was lower than 1% ( $T_1=103.2\pm 0.04s$ ) which was significantly more accurate than the second method ( $T_1=90\pm 30.2s$  and  $135.7\pm 10.3s$ ) and the third method ( $T_1=101.4\pm 5.1s$  and  $113.5\pm 16.1s$ ).

**Conclusion:** The first technique provides repeatable and reliable calculation of signal decay parameters including  $\alpha$  and  $T_1$  from the dynamic hyperpolarized gas MR images and more accurate than direct fitting methods.

**Keywords:** Hyperpolarized MRI, Xenon-129, flip angle, longitudinal relaxation time, dynamic MRI.

### ÖZ

**Amaç:** Dinamik hiperpolarize MRI parametrelerinin hesaplanmasında en doğru uyarlama yaklaşımını belirlemek için hesaplamalı uydurma yöntemleri araştırılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bir zaman-serisi Hiperpolarize ksenon gazı MRG fantomunun sinyal bozunması, döndürme açısı  $\alpha$  ve boylamsal azalma süresi  $T_1$ 'in hesaplanması için uyarlama parametrelerini değiştiren üç yöntem kullanılarak Bloch denklemlerine yerleştirilmiştir. İlk uyarlama yöntemi, uyarlama işleminden önce ilk  $\alpha$  hesaplamasını kullanmaktadır. İkinci ve üçüncü teknikler  $\alpha$  ve  $T_1$ 'in hesaplanması için üst ve alt limitleri olan ve olmayan sinyal bozunma denklemlerinin doğrudan uyarlamasını kullanmaktadır. Hesaplanan parametrelerin istatistiksel anlamlılığını araştırmak için Wilcoxon işaretli sıra testi kullanılmıştır.

**Bulgular:** İlk yaklaşım,  $\alpha = 8,65^\circ$ 'nin doğrudan hesaplanmasına izin veren en doğru uygulama tekniğidir ve üçüncü yaklaşımla uyumludur. Ek olarak, hesaplanan  $T_1$ 'in standart sapması %1'den düşüktür ( $T_1 = 103,2 \pm 0,04s$ ) ve bu ikinci yöntem ile ( $T_1 = 90 \pm 30,2s$  ve  $135,7 \pm 10,3s$ ) ve üçüncü yöntemden ( $T_1 = 101,4 \pm 5,1s$  ve  $113,5 \pm 16,1s$ ) anlamlı derecede daha doğrudur.

**Sonuç:** İlk teknik, dinamik hiperpolarize gaz MR görüntülerinden  $\alpha$  ve  $T_1$  dâhil olmak üzere sinyal bozunma parametrelerinin tekrarlanabilir ve güvenilir bir şekilde hesaplanmasını ve doğrudan uyarlama yöntemlerinden daha doğru olmasını sağlamaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Hiperpolarize MRG, ksenon-129, döndürme açısı, boylamsal azalma süresi, dinamik MRG.

Corresponding author: Özkan Doğanay  
Department of Basic Oncology, Health Science Institute, Ege University, Izmir, Türkiye  
E-mail: ozkandoganay@gmail.com  
Application date: 27.04.2021 Accepted: 19.08.2021

## INTRODUCTION

Hyperpolarized Xenon-129 gas Magnetic Resonance Imaging (MRI) is a growing field of interest for imaging of gas ventilation in the lungs and evaluating airway obstructions due to pulmonary diseases such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (1-3), asthma (4-6) and idiopathic pulmonary fibrosis (7, 8) and gas-exchange between the alveolar airspace and veins (9-13). Nevertheless, the development of functional imaging and post-image processing strategies are necessary steps for implementing hyperpolarized gas MRI in the clinical routine. Functional MR imaging techniques were investigated widely regarding the development of k-space sampling trajectories for estimation of intrinsic flip angle variations, longitudinal and transverse decay of polarization due to the partial pressure of oxygen (14-20). However, without using optimized post-image processing techniques, estimated image parameters and clinical information derived from hyperpolarized MR images would be substantially wrong (21, 22). In this study, we investigated (i) how computational fitting techniques can lead to substantial deviations of the calculated MR parameters, and (ii) how to reduce the large errors in hyperpolarized MR images.

Although terminology of the longitudinal relaxation time,  $T_1$ , has been used to be the same for both conventional MR imaging and hyperpolarized MRI, the actual meaning is different changing the interpretation and analysis of MR images (10, 23). While signal intensity increasing with  $T_1$  in conventional MR due to the recovery of thermal polarization during the repetition time (TR) contributing to increased image contrast, the hyperpolarized MRI signal is not renewable and decays continuously from the hyperpolarization stage in two steps independent of TR: (i) during and after polarization process before the polarized gas is inhaled (24-27) and (ii) even more drastically decays when inhaled to the lungs due to presence of Oxygen during the actual MR scan (10, 19, 28). This continuous decay might be considered as a problem with hyperpolarized MRI, however, it presents a significant advantage for rapid signal acquisition that does not require a TR recovery in contrast to the thermal polarization (i.e. conventional MRI) (10, 29). Therefore, the optimum use of the strong hyperpolarized MR signal benefits using dedicated image acquisition strategies including the rapid k-space sampling, and fewer RF pulses (14, 30-34).

The hyperpolarized signal decay models and time-series image acquisition strategies have been shown to provide quantitative maps of flip angle variations based on the assumptions of no-inflow of gas into the signal decay region and immobility of the imaged subject (18, 19). Despite the data acquisition aspects and related deviations in the measured flip angle and longitudinal relaxation times were discussed in detail corroborating to signal decay equations, deviations in the calculated flip angle and  $T_1$  due to the complexity of computational data fitting steps could cause errors in the calculated flip angle and  $T_1$  (21).

In this work, the accuracy of the calculated flip angle and  $T_1$  for hyperpolarized gas MRI were investigated corroborating the signal decay equations. In particular, the errors in the calculated fitting parameters were evaluated using three different fitting approaches thereby the best fitting approach with the least error estimation was determined for simultaneous calculation of hyperpolarized gas MR signal decay parameters including flip angle and  $T_1$ .

## MATERIALS and METHODS

**Signal decay:** As previously described (23, 35, 36), the hyperpolarized signal from dynamic ventilation MR images as a function of flip angle and the number of RF pulses is given by:

$$S = M_i e^{(-t/T_1)} \cos(\alpha)^{n-1} \sin(\alpha) \quad [1]$$

where  $M_i$  is a scaling factor that is dependent on the degree of hyperpolarization, amount of hyperpolarized gas and coil sensitivity, digital filter and amplifier;  $T_1$  is the longitudinal relaxation time;  $\alpha$  is the flip angle that excites gas magnetization in the hyperpolarized stage,  $n$  is the number of RF pulses.

Equation 1 describes the continuous decay of hyperpolarization signal from its initial value (i.e.  $M_i$ ) and resulting decrease in image intensity as a function of  $T_1$ ,  $n$ , and  $\alpha$  in contrast to the thermal polarization that replenishes every TR. For a dynamic image acquisition strategy, images were acquired sequentially where image intensity,  $S$ , decreases as a function of the number of RF pulses,  $n$ , in a closed system assuming that there is not any gas flow and motion throughout the imaging process. According to Eq. 1, the signal decay of a hyperpolarized time-series MRI from a gas phantom is shown in Figure-1 that was previously reported by Doganay et al (32).

**Initial flip angle calculation:** Conceptually, the relationship between the flip angle and signal decay can be modeled simply with Eq. 1 in free induction decay (FID) acquisitions, however, for the case of imaging, the image intensity weighted by the combination of multi-RF pulses and combination of each k-space readout data. In particular, the image intensity for the two-interleave spiral k-space sampling, which uses two RF pulses for each image acquisition and reconstruction, can be approximated by the multiplication of signal from each k-space. Thus, the ratio of first to second images can be written:

$$\frac{\text{Image 1}}{\text{Image 2}} \approx \frac{S(n=1) \times S(n=2)}{S(n=3) \times S(n=4)} = \frac{1}{\cos(\alpha)^4} \quad [2]$$

Hence, knowing the image intensities for Image 1 ( $t=0.5s$ ) and Image 2 ( $t=1s$ ) in Figure-1, the flip angle can be calculated as follows:

$$\alpha = \arccos\left(\sqrt[4]{\frac{\text{Image 2}}{\text{Image 1}}}\right) \quad [3]$$

Despite  $\alpha$  can be calculated directly from Eq. 3,  $M_i$  and  $T_1$  can only be calculated fitting the signal decay data to Eq. 1.

**Fitting-first technique:** Two fitting parameters including  $M_i$  and  $T_1$  were calculated by fitting Eq. 1 to hyperpolarized signal decay data. To do so, the predefined nonlinear curve fitting function in MATLAB (Isqcurvefit, Matlab) was used knowing  $\alpha$  from Eq. 3 and setting some initial guess values for  $M_i$  and  $T_1$  as summarized in Table-1. To investigate the effect of initial guess values on the calculation of  $M_i$  and  $T_1$ , 20 different initial guess values were simulated as also shown in Table-1.

**Fitting-second technique:** All three fitting parameters including  $\alpha$ ,  $M_i$ , and  $T_1$  were simultaneously calculated using the nonlinear curve fitting function without using the initial calculation of  $\alpha$  in Eq. 3. An approximate estimate of the error caused by the choice of initial guess values was made by varying the initial guess values as summarized in Table-2.

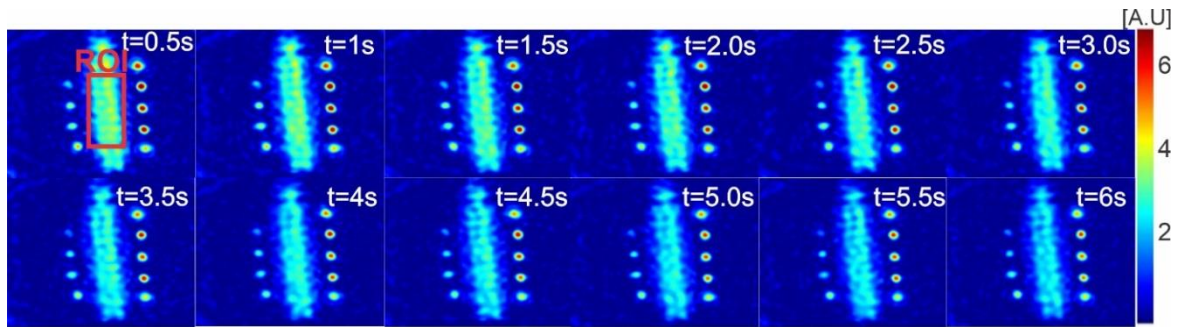
**Fitting-third technique:** The influence of lower and upper boundary conditions on the calculation of  $\alpha$ ,  $M_i$ , and  $T_1$  was investigated using upper and lower bounds as same as the initial guess values: i)  $M_i$  from  $1 \times 10^4$  A.U. to  $1 \times 10^6$  A.U., ii)  $T_1$  from 60 s to 120 s, and iii)  $\alpha$  from  $1^\circ$  to  $20^\circ$ , the calculated fitting parameters:  $\alpha$ ,  $M_i$  and  $T_1$  were simulated as summarized in Table-3. Wilcoxon signed-rank test (GraphPad Software, La Jolla California USA) was then used to investigate statistical differences in the calculated  $\alpha$  and  $T_1$  between the three methods.

## RESULTS

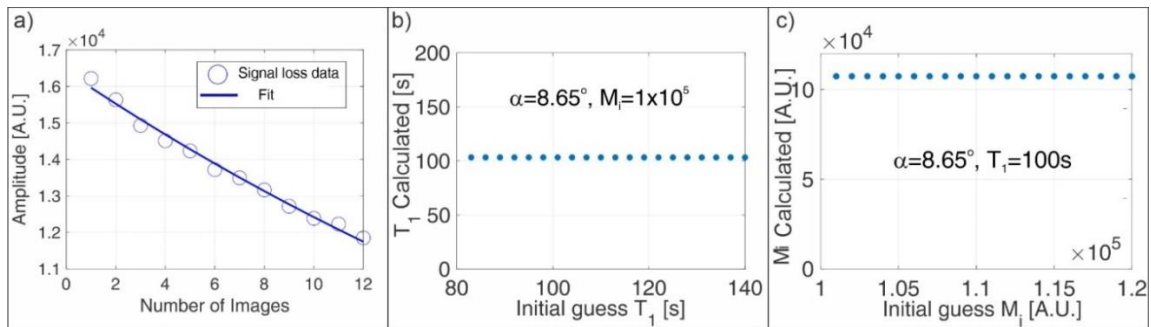
**First technique:** Figure-1 shows the signal decay of a time-series MRI xenon gas phantom. Flip angle was calculated to be  $\alpha = 8.65^\circ$  from Eq. 3 using Images 1 and 2 in Figure-1 without using the fitting technique. Then, knowing  $\alpha$ , the other two signal decay parameters in Eq. 1 including  $M_i$ , and  $T_1$  were calculated to be 107443 A.U. and 103.2 s using the initial guess values  $M_i = 1 \times 10^5$  A.U. and  $T_1=100$  s. Figure-2 (a) shows the signal decay data points from the time-series images for a chosen ROI as shown in Figure-1 including the corresponding fitting curve. To investigate the influence of initial guess values, Figure-2 (b-c) shows how  $T_1$  and  $M_i$  calculations varied as a function of the initial guess values, respectively. The calculated mean  $T_1$  values were  $103.3 \pm 0.04$  s and  $103.3 \pm 0.08$  s for the corresponding initial guess values as summarized in Table-1 and statistically not different ( $p=0.069$ ).

**Second technique:** The calculated  $\alpha$ ,  $T_1$ , and  $M_i$  values using directly fitting of Eq. 1 to signal decay data were summarized in Table-2 using the initial guess values. Particularly, calculated  $\alpha = 9.4^\circ$  using this fitting method was approximately 10% greater than the direct calculation of  $\alpha = 8.65^\circ$  in Table-1. In a close inspection, the variations of  $T_1$  as a function of initial guess values of  $\alpha$ ,  $T_1$ , and  $M_i$  are shown in Figure-3 (a-c), respectively. The mean of calculated  $T_1$  values varied from  $135.7 \pm 10.3$  s to  $90 \pm 30.2$  s as also summarized in Table-2 depending on the initial guess values as well as the average flip angles varied between  $8.48 \pm 0.48^\circ$  and  $9.48 \pm 0.03^\circ$ . The calculated  $T_1$  and  $\alpha$  in Table 2 were statistically significantly different than Table-1 ( $p < 0.001$ ).

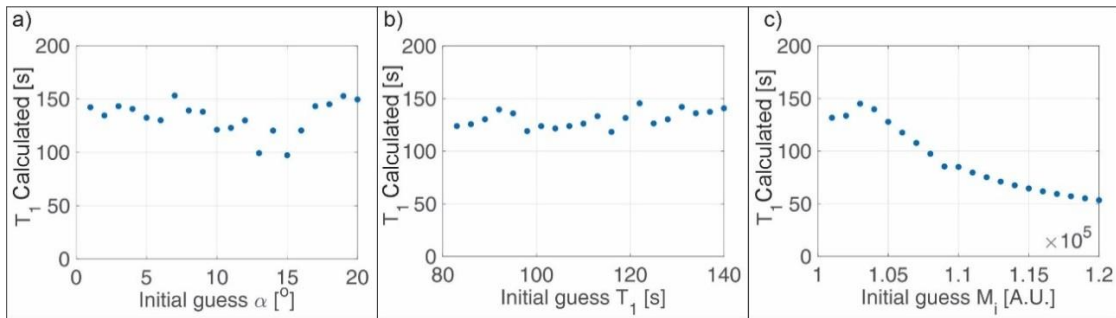
**Third technique:** Fitting was performed using the upper and lower bounds for  $M_i$  from  $1 \times 10^4$  A.U. to  $1 \times 10^6$  A.U.,  $T_1$  from 60 s to 120 s, and  $\alpha$  from  $5^\circ$  to  $15^\circ$ . The calculated fitting parameters were summarized in Table-3 and approached to the proposed technique in Table-1 when upper and lower bounds values were included in the fitting process that used the same initial guess values in Table-2. The variations of fitting parameters are also shown in Figure-4 (a-c). The lower and upper bounds provided a more accurate calculation of fitting parameters than those of calculated fitting parameters in Table-2. Additionally, the calculated  $T_1$  was statistically not different than those of Table-1 with  $p=0.06$  and different than those in Table-2 with  $p < 0.0001$  respectively.



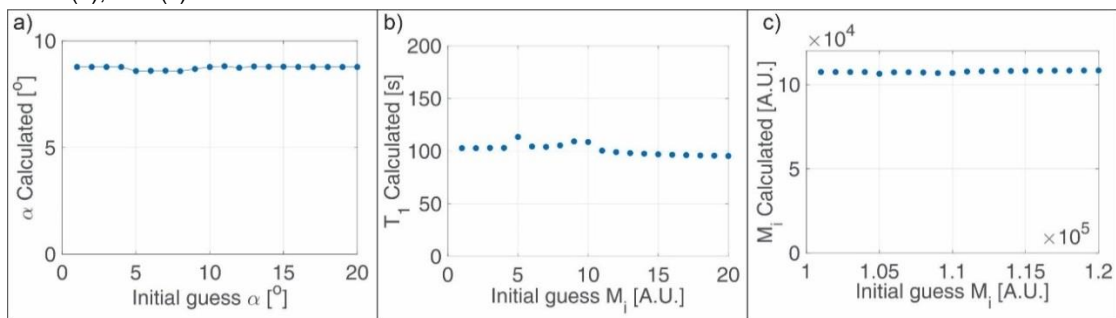
**Figure-1.** Signal decay of a gas phantom is shown for a time-series MR image acquisition from 0 s to 6 s. ROI is the region of interest for obtaining the signal decay data. Colour bar represents the intensity of hyperpolarized Xenon-129 signal associated to the term  $M_i$  in Eq 1 (Figure reproduced with permission from Doganay et al <sup>32</sup>).



**Figure-2.** Signal decay from the time-series images and the corresponding fitting from Eq. 1 is shown in (a) with data points and solid line, respectively. Calculated  $T_1$  as a function of initial guess  $T_1$  values are shown in (b) and Measured  $M_i$  as a function of initial guess  $M_i$  are shown in (c).



**Figure-3.** The effects of initial guess values for  $\alpha$ ,  $T_1$ , and  $M_i$  on the measured  $T_1$  are shown respectively in (a), (b), and (c).



**Figure-4.** The variations of calculated  $\alpha$ ,  $T_1$ , and  $M_i$  depending on initial guess values are shown in (a-c) respectively.

**Table-1** Fitting parameters calculated using the first technique.

	Calculated using Eq. 1				Initial guess values		Eq. 3
	M <sub>i</sub> [A.U.]		T <sub>1</sub> [s]		M <sub>i</sub> [A.U.]	T <sub>1</sub> [s]	α [°]
<b>Constant Initial guess</b>	107443		103.2		1×10 <sup>5</sup>	100	
	Mean	Std	Mean	Std			
<b>Varying T<sub>1</sub> initial guess</b>	107443	0.1	103.2	0.04	1×10 <sup>5</sup>	<b>60-120</b>	8.65
<b>Varying M<sub>i</sub> initial guess</b>	107443	0.1	103.2	0.08	<b>1×10<sup>5</sup>-1.2×10<sup>5</sup></b>	100	

**Table-2.** Fitting parameters calculated using the second technique.

	Calculated using Eq. 1						Initial guess values		
	M <sub>i</sub> [A.U.]		T <sub>1</sub> [s]		α [°]		M <sub>i</sub> [A.U.]	T <sub>1</sub> [s]	α [°]
<b>Constant initial guess</b>	100145		138		9.4		1×10 <sup>5</sup>	100	9
	Mean	Std	Mean	Std	Mean	Std			
<b>Varying α initial guess</b>	99977	138	130.2	18.8	9.48	0.03	1×10 <sup>5</sup>	100	<b>1-20</b>
<b>Varying T<sub>1</sub> initial guess</b>	99962	180	135.7	10.3	9.47	0.03	1×10 <sup>5</sup>	<b>60-120</b>	9
<b>Varying M<sub>i</sub> initial guess</b>	110541	5914	90	30.2	8.48	0.48	<b>1×10<sup>5</sup>-1.2×10<sup>5</sup></b>	100	9

**Table-3.** Fitting parameters calculated using the third technique.

	Calculated using Eq. 1						Initial guess values		
	M <sub>i</sub> [A.U.]		T <sub>1</sub> [s]		α [°]		M <sub>i</sub> [A.U.]	T <sub>1</sub> [s]	α [°]
<b>Constant initial guess</b>	107650		101.2		8.67		1×10 <sup>5</sup>	100	9
	Mean	Std	Mean	Std	Mean	Std			
<b>Varying α initial guess</b>	106842	987	109.9	9.1	8.73	0.78	1×10 <sup>5</sup>	100	<b>1-20</b>
<b>Varying T<sub>1</sub> initial guess</b>	106662	1505	113.5	16.1	8.75	0.12	1×10 <sup>5</sup>	<b>60-120</b>	9
<b>Varying M<sub>i</sub> initial guess</b>	107686	575	101.4	5.1	8.67	0.05	<b>1×10<sup>5</sup>-1.2×10<sup>5</sup></b>	100	9

## DISCUSSION

In this work, three fitting methods were investigated to calculate signal decay parameters of time-series hyperpolarized MR images including, M<sub>i</sub>, α, and T<sub>1</sub>, and to determine the discrepancy between the calculated parameters. Using the initial calculated flip angle with the first method, M<sub>i</sub> and T<sub>1</sub> were more accurately calculated with a very low standard deviation that is less than 1% of the mean value in Table-1 in comparison to the other two approaches in Table-2-3. Additionally, the first method allowed a more independent calculation of the fitting parameters providing a more straightforward and practical method without using upper and lower bounds. The first technique provides a more robust and practical way of calculating fitting parameters than second and third techniques.

In the past, several hyperpolarized gas MRI studies implemented a least-squares linear fitting

method that is similar to the second technique in this study (21, 22, 28, 35), however, the source of error in the calculated signal decay parameters due to the fitting related computational discrepancies has not been investigated quantitatively. The proposed first technique in this study indicates that it is feasible to calculate M<sub>i</sub>, α, and T<sub>1</sub> within a standard deviation of less than 1% which is significantly better than second and third techniques when the same boundary conditions (i.e. initial guess values) were used. The qualitative and consistent agreement between mean M<sub>i</sub> and T<sub>1</sub> values in Table-1 while changing the initial guess values suggested that the initial-calculated flip angle significantly reduces the deviations in the calculated M<sub>i</sub> and T<sub>1</sub> with the first technique in comparison to the second technique where M<sub>i</sub>, α, and T<sub>1</sub> were calculated simultaneously in Table-2. The initial



guess values were selected to be the same for a fair comparison between three techniques. While the calculated mean  $\alpha$  values varied approximately 10% in Table-2 with the second technique, the calculated  $T_1$  values were varied more significantly between  $90\pm 30.2$  and  $135.7\pm 10.3$  s suggesting that direct fitting of Eq. 1 to signal decay data is affected by changing the initial guess values and is not reliable solely for the simultaneous measurement of  $M_i$ ,  $\alpha$ , and  $T_1$ . In contrast to the direct fitting (i.e. the second technique), the proposed first technique showed that the calculated mean  $T_1$  was the same and the standard deviations were less than 1% of the mean values suggesting that fitting error was negligible for the same boundary conditions. Although previous studies reported variations in the calculated parameters may be caused by fitting errors, the influence of fitting errors was not determined specifically (21). Our findings indicate that the calculated fitting parameters can vary up to 50% depending on the fitting method as also illustrated by Figure-3. The investigators then better use the first method for extracting the fitting parameters and for eliminating fitting-related errors not only for hyperpolarized gas MR but also other hyperpolarized MR studies including Carbon-13.

Unlike the second technique (Table-2), the third method that incorporates additional information of upper-lower bounds in the fitting process (Table-3), mean  $M_i$ ,  $\alpha$ , and  $T_1$  values were approached more to the calculated fitting parameters in Table-1. The same initial guess value range did not affect the calculated fitting parameters. For instance,  $\alpha = 8.65^\circ$  calculated directly from Eq. 3 was not statistically different than the calculated flip angles:  $8.73\pm 0.78^\circ$ ,  $8.75\pm 0.12^\circ$ ,  $8.67\pm 0.05^\circ$  with  $p < 0.001$ . Since there is not any available technique for absolute measurement of flip angle, the repeatability of the calculated flip angles using two different approaches confirms the fitting accuracy.

Nonetheless, the mean and standard deviations of the calculated fitting parameters vary less with the use of upper-lower bounds and approach to the calculated values with the proposed method, the proposed method is more repeatable reducing the complexity of fitting and the standard deviations of the calculated values only vary less than 1% over the mean providing a substantial improvement in the estimation of

fitting parameters independent of experimental conditions. Accordingly, the fitting approach with the initial calculation of flip angle provided the most accurate calculation of fitting parameters.

In this study, we used phantom MR images for investigating the computational limits related to the fitting errors and techniques and for determining the best fitting approach. The calculated  $T_1$  was in the order of  $103.2\pm 0.04$  s due to low oxygen concentration in the phantom which is in the order of 10-15s in lungs as previously reported (10, 21, 22, 37). In the future, the proposed technique will focus on the implementation of this technique to human lung imaging and the investigation of oxygen partial pressure variations. Although the flip angle can be prescribed before the actual MR scan, the prescribed and actual flip angles can vary significantly depending on the RF coil coupling and intrinsic transmit in homogeneities of the RF hardware may resulting in artificial ventilation image heterogeneities (38). This technique does not require any pre-existing knowledge of scan parameters for calculation of  $\alpha$  and  $T_1$  and allows correction of artificial image variations in time-series (i.e. sequential) hyperpolarized MR images that recently gain interest for dynamic imaging of lung ventilation and gas exchange.

## CONCLUSION

Post image processing of hyperpolarized gas time-series MR images with the proposed technique in this study, allow the calculation of  $\alpha$  and  $T_1$  with a standard deviation of less than 1%. While demonstrated in this study,  $T_1$  can also be calculated with high repeatability independent of fitting errors using the initial calculation of flip angle allowing reduction of the standard deviation of the calculated fitting parameters of approximately 50%. More practically, this technique does eliminate the use of any assumption for the calculation of  $\alpha$  and  $T_1$  and the effects of fitting boundary conditions (i.e. initial guess values).

**Funding:** This study was funded by TUBİTAK (Program 2232, grant number: 118C189).

**Conflict of Interest:** The author declares that he has no conflict of interest.

**Ethical approval:** This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors.

## References

1. Matin TN, Rahman N, Nickol AH, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Lobar Analysis with Hyperpolarized  $^{129}\text{Xe}$  MR Imaging. *Radiology*. 2017; 282: 857-68.
2. Chen M, Doganay O, Matin T, et al. Delayed ventilation assessment using fast dynamic hyperpolarised Xenon-129 magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*. 2019.
3. Qing K, Tustison NJ, Mugler JP, 3rd, et al. Probing Changes in Lung Physiology in COPD Using CT, Perfusion MRI, and Hyperpolarized Xenon-129 MRI. *Acad Radiol*. 2019; 26: 326-34.
4. He M, Driehuys B, Que LG, Huang YT. Using Hyperpolarized  $^{129}\text{Xe}$  MRI to Quantify the Pulmonary Ventilation Distribution. *Acad Radiol*. 2016; 23: 1521-31.
5. Svenningsen S, Guo F, Kirby M, et al. Pulmonary functional magnetic resonance imaging: asthma temporal-spatial maps. *Acad Radiol*. 2014; 21: 1402-10.
6. Shukla Y, Wheatley A, Kirby M, et al. Hyperpolarized  $^{129}\text{Xe}$  magnetic resonance imaging: tolerability in healthy volunteers and subjects with pulmonary disease. *Acad Radiol*. 2012; 19: 941-51.
7. Wild JM. Imaging pathophysiological changes in the lungs in IPF with xenon magnetic resonance imaging. *Thorax*. 2018; 73:1.
8. Mamarappallil JG, Rankine L, Wild JM, Driehuys B. New Developments in Imaging Idiopathic Pulmonary Fibrosis With Hyperpolarized Xenon Magnetic Resonance Imaging. *J Thorac Imaging*. 2019; 34: 136-50.
9. Doganay O, Chen M, Matin T, et al. Magnetic resonance imaging of the time course of hyperpolarized ( $^{129}\text{Xe}$ ) Xe gas exchange in the human lungs and heart. *Eur Radiol*. 2019; 29: 2283-92.
10. Marshall H, Stewart NJ, Chan H-F, Rao M, Norquay G, Wild JM. In vivo methods and applications of xenon-129 magnetic resonance. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*. 2021; 122: 42-62.
11. Kern AL, Gutberlet M, Voskrebenezv A, et al. Mapping of regional lung microstructural parameters using hyperpolarized ( $^{129}\text{Xe}$ ) Xe dissolved-phase MRI in healthy volunteers and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Magn Reson Med*. 2019; 81:2360-73.
12. Ruppert K, Hamedani H, Amzajerjian F, et al. Assessment of Pulmonary Gas Transport in Rabbits Using Hyperpolarized Xenon-129 Magnetic Resonance Imaging. *Scientific Reports*. 2018; 8:7310.
13. Patz S, Muradyan I, Hrovat MI, et al. Diffusion of hyperpolarized Xe-129 in the lung: a simplified model of Xe-129 septal uptake and experimental results. *New J Phys*. 2011; 13.
14. Marshall H, Ajraoui S, Deppe MH, Parra-Robles J, Wild JM. K-space filter deconvolution and flip angle self-calibration in 2D radial hyperpolarised  $^3\text{He}$  lung MRI. *NMR in biomedicine*. 2012; 25:389-99.
15. Wild JM, Paley MN, Viallon M, Schreiber WG, van Beek EJ, Griffiths PD. k-space filtering in 2D gradient-echo breath-hold hyperpolarized  $^3\text{He}$  MRI: spatial resolution and signal-to-noise ratio considerations. *Magn Reson Med*. 2002; 47: 687-95.
16. Wild JM, Paley MN, Kasuboski L, et al. Dynamic radial projection MRI of inhaled hyperpolarized  $^3\text{He}$  gas. *Magn Reson Med*. 2003; 49: 991-7.
17. Xu X, Norquay G, Parnell SR, et al. Hyperpolarized  $^{129}\text{Xe}$  gas lung MRI-SNR and  $T2^*$  comparisons at 1.5 T and 3 T. *Magn Reson Med*. 2012; 68: 1900-4.
18. Ajraoui S, Parra-Robles J, Marshall H, Deppe MH, Clemence M, Wild JM. Acquisition of ( $^3\text{He}$ ) ventilation images, ADC,  $T(2)^*$  and  $B(1)$  maps in a single scan with compressed sensing. *NMR in biomedicine*. 2012; 25: 44-51.
19. Marshall H, Parra-Robles J, Deppe MH, Lipson DA, Lawson R, Wild JM. ( $^3\text{He}$ )  $p\text{O}_2$  mapping is limited by delayed-ventilation and diffusion in chronic obstructive pulmonary disease. *Magn Reson Med*. 2014; 71:1172-8.
20. Ruppert K, Amzajerjian F, Hamedani H, et al. Assessment of flip angle-TR equivalence for standardized dissolved-phase imaging of the lung with hyperpolarized  $^{129}\text{Xe}$  MRI. *Magn Reson Med*. 2019; 81:1784-94.
21. Zhong J, Ruan W, Han Y, Sun X, Ye C, Zhou X. Fast Determination of Flip Angle and  $T1$  in Hyperpolarized Gas MRI During a Single Breath-Hold. *Sci Rep*. 2016; 6: 25854.
22. Doganay O, Matin T, Chen M, et al. Time-series hyperpolarized xenon-129 MRI of lobar lung ventilation of COPD in comparison to V/Q-SPECT/CT and CT. *Eur Radiol*. 2019; 29: 4058-67.

23. Miller GW, Altes TA, Brookeman JR, De Lange EE, Mugler JP, 3rd. Hyperpolarized  $^3\text{He}$  lung ventilation imaging with B1-inhomogeneity correction in a single breath-hold scan. *Magma*. 2004; 16: 218-26.
24. Norquay G, Collier GJ, Rao M, Stewart NJ, Wild JM.  $^{129}\text{Xe}$ -Rb Spin-Exchange Optical Pumping with High Photon Efficiency. *Phys Rev Lett*. 2018; 121:153201.
25. Nikolaou P, Coffey AM, Walkup LL, et al. XeNA: an automated 'open-source'  $(^{129}\text{Xe})$  hyperpolarizer for clinical use. *Magnetic resonance imaging*. 2014; 32:541-50.
26. Hersman FW, Ruset IC, Ketel S, et al. Large production system for hyperpolarized  $^{129}\text{Xe}$  for human lung imaging studies. *Acad Radiol*. 2008; 15: 683-92.
27. Driehuys B, Pollaro J, Cofer GP. In vivo MRI using real-time production of hyperpolarized  $^{129}\text{Xe}$ . *Magn Reson Med*. 2008; 60:14-20.
28. Wild JM, Fичele S, Woodhouse N, Paley MN, Kasuboski L, van Beek EJ. 3D volume-localized  $\text{pO}_2$  measurement in the human lung with  $^3\text{He}$  MRI. *Magn Reson Med*. 2005; 53: 1055-64.
29. Fain SB, Carey K, Barton GP, Sorkness RL. Basics and Clinical Application of the MR Assessment of Ventilation. In: Ohno Y, Hatabu H, Kauczor H-U, editors. *Pulmonary Functional Imaging: Basics and Clinical Applications*. Cham: Springer International Publishing; 2021. p. 59-89.
30. Xiao S, Deng H, Duan C, et al. Considering low-rank, sparse and gas-inflow effects constraints for accelerated pulmonary dynamic hyperpolarized  $(^{129}\text{Xe})$  MRI. *Journal of magnetic resonance*. 2018; 290:29-37.
31. Xiao S, Deng H, Duan C, et al. Highly and Adaptively Undersampling Pattern for Pulmonary Hyperpolarized  $^{129}\text{Xe}$  Dynamic MRI. *IEEE transactions on medical imaging*. 2018.
32. Doganay O, Matin TN, McIntyre A, et al. Fast dynamic ventilation MRI of hyperpolarized  $(^{129}\text{Xe})$  using spiral imaging. *Magn Reson Med*. 2018; 79: 2597-606.
33. Wiesinger F, Weidl E, Menzel MI, et al. IDEAL spiral CSI for dynamic metabolic MR imaging of hyperpolarized  $[1-^{13}\text{C}]\text{pyruvate}$ . *Magn Reson Med*. 2012; 68:8-16.
34. Lau AZ, Chen AP, Ghugre NR, et al. Rapid multislice imaging of hyperpolarized  $^{13}\text{C}$  pyruvate and bicarbonate in the heart. *Magn Reson Med*. 2010; 64:1323-31.
35. Doganay O, Wade T, Hegarty E, McKenzie C, Schulte RF, Santyr GE. Hyperpolarized  $(^{129}\text{Xe})$  imaging of the rat lung using spiral IDEAL. *Magn Reson Med*. 2016; 76: 566-76.
36. Zhao L, Mulkern R, Tseng CH, et al. Gradient-Echo Imaging Considerations for Hyperpolarized  $^{129}\text{Xe}$  MR. *J Magn Reson B*. 1996; 113: 179-83.
37. Patz S, Hersman FW, Muradian I, et al. Hyperpolarized  $(^{129}\text{Xe})$  MRI: a viable functional lung imaging modality? *Eur J Radiol*. 2007; 64:335-44.
38. Doganay O, Thind K, Wade T, Ouriadov A, Santyr GE. Transmit-only/receive-only radiofrequency coil configuration for hyperpolarized  $^{129}\text{Xe}$  MRI of rat lungs. *Concepts in Magnetic Resonance Part B: Magnetic Resonance Engineering*. 2015; 45: 115-24.

## Adölesanlarda diyabete özgü yeme bozukluğu: 'Diabulimia' riskinin ve metabolik etkilerinin araştırılması

### *Diabetes-Specific Eating Disorder in Adolescents: Investigation of the risk of 'Diabulimia' and its metabolic effects*

Hande Turan <sup>ID</sup>

Didem Güneş Kaya <sup>ID</sup>

Gürkan Tarçın <sup>ID</sup>

Saadet Olcay Evliyaoğlu <sup>ID</sup>

Oya Ercan <sup>ID</sup>

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

#### ÖZ

**Amaç:** Tip 1 diabetes mellitus, insülin eksikliği ve hiperglisemi ile karakterize kronik bir hastalıktır. İyi bir glisemik kontrolün için yaşam boyunca günde ortalama en az sekiz defa kan şekeri ölçümü, sağlıklı besinlerin seçimi, porsiyon kontrolü ve düzenli egzersiz gerekmektedir ve tüm bunlar diyabetli bireylerin birçoğunda kaygıya neden olmakta ve yeme bozuklukları riskini arttırmaktadır. Diabulimia, diyabetli bireylerde, vücut ağırlığında kayıp sağlama amacıyla, kasıtlı olarak insülin dozunu azaltmak ve/veya atlamayı ifade eder. Bu çalışmanın amacı diyabete özgü yeme bozukluğu olan diabulimia açısından riskli adölesanların sıklığını araştırmak, yeme bozukluğu gelişmesi riski ile metabolik kontrol ve vücut kitle indeksi arasındaki ilişkisini değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Tip 1 diabetes mellitus tanısıyla izlenen 10-18 yaş arası 129 olgu dahil edildi. Katılımcılara DEPS-R (Diabetes Eating Problem Survey, Diyabette Yeme Sorunları Anketi) yüz yüze uygulandı. Demografik, antropometrik parametrelere ilişkin veriler ve HbA1c değerleri hastaların tıbbi dosyalarından elde edildi.

**Bulgular:** Katılımcıların DEPS-R puanları incelendiğinde riskli olguların %53,2'si (n=25) kız, %46,8'i (n=22) erkek, toplamda 47 olguda (%36,4) bozulmuş yeme davranışı riski saptandı. Olgular DEPS-R puanına göre yeme davranışı bozukluğu açısından risksiz ve riskli iki gruba ayrılarak incelendiğinde HbA1c ve vücut kitle indeksi riskli grupta anlamlı olarak yüksek saptandı. DEPS-R skoru ile diyabet yaşı, vücut kitle indeksi ve HbA1c değeri arasında zayıf korelasyon saptandı.

**Sonuç:** Riskli diyabetli bireylerde diabulimia gelişmesini önlemek ve hali hazırda yeme bozukluğu geliştirmiş çocukların saptanmasında rutin tarama önem kazanmaktadır. Bu konu ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç olmakla beraber özellikle açıklanamayan kilo kaybı ve kötü metabolik kontrolde diabulimia olasılığı akılda tutulmalıdır ve etkili tedavi için klinisyenlerin farkındalığı arttırılmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Tip 1 diyabet; yeme bozukluğu, diyabette yeme sorunları anketi; diabulimia.

#### ABSTRACT

**Aim:** Type 1 diabetes mellitus is a chronic disease characterized by insulin deficiency and hyperglycemia. A good glycemic control requires blood glucose measurement at least eight times a day throughout life, selection of healthy foods, portion control and regular exercise, all of which cause anxiety and increase the risk of eating disorders in many individuals with diabetes. Diabulimia refers to the deliberate reduction and / or skipping of insulin dose in individuals with diabetes, with the aim of achieving weight loss. The aim of this study is to investigate the prevalence of adolescents at risk of diabulimia, and to evaluate the association of developing eating disorders with metabolic control and body mass index.

**Materials and Methods:** 129 patients between the ages of 10-18 who were followed up with the diagnosis of Type 1 diabetes mellitus were included in the study. The Eating Problems in Diabetes Questionnaire (DEPS-R) was applied face-to-face. Data on demographic and anthropometric parameters and HbA1c values were obtained from the patients' medical files.

Sorumlu yazar: Hande Turan

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Pediatrik  
Endokrinoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: [dr.handeerdogan@gmail.com](mailto:dr.handeerdogan@gmail.com)

Başvuru tarihi: 28.04.2021

Kabul tarihi: 22.08.2021

**Results:** When the DEPS-R scores of the participants were examined, 53.2% (n = 25) of cases at risk were female, 46.8% (n = 22) were male, and a total of 47 cases (36.4%) had a risk of impaired eating behavior. HbA1c and body mass index were found to be significantly higher in the group at risk when the cases were divided into two groups that were at risk or not in terms of eating behavior disorder according to the DEPS-R score. A weak correlation was obtained between DEPS-R score and diabetes age, body mass index and HbA1c value.

**Conclusion:** Routine screening gains importance to prevent the development of diabulimia in individuals with diabetes and to detect the ones who have already developed eating disorders. Although more studies are needed on this subject, diabulimia, especially in cases of unexplained weight loss and poor metabolic control, should be kept in mind, and clinicians should increase awareness for effective treatment.

**Keywords:** Type 1 diabetes; eating disorders; eating problems in diabetes questionnaire; diabulimia.

## GİRİŞ

Tip 1 diabetes mellitus (T1DM), çocuk ve adölesanlarda en sık görülen, pankreastaki  $\beta$ -hücrelerinin otoimmün nedenlerle hasarlanması sonucu ortaya çıkan, insülin eksikliği ve hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır (1). Diyabetli bireylerde iyi bir glisemik kontrolün sağlanması uzun dönem komplikasyonları azaltır. Bu nedenle, kan şekerlerinin hedef aralıkta tutulması ve uygun beslenme yaklaşımı son derece önemlidir (2). Sıkı glisemik kontrolün sağlanabilmesi için yapılması gerekenler; düzenli kan şekeri ölçmek, kan şekere uygun doz insülin ile müdahale etmek, sağlıklı besinler seçmek, porsiyon kontrolü yapmak, besin etiketi okumak, karbonhidrat hesaplamak, öğünleri doğru zamanda tüketmek ve düzenli egzersiz yapmaktır. Yaşam boyu tüm bu davranışları sıkı bir şekilde yapmak zorunda olmak, hastaların çoğunda kaygıya neden olmakta, depresyon ve yeme bozuklukları gelişme riskini arttırmaktadır (3–6).

Yeme davranışı bozuklukları anormal yeme alışkanlığı ile karakterize, yiyecekler ve vücut ağırlığı ile ilgili bilişsel bozukluklardır. DSM-5'e (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders/Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı*) göre; bulimia nervosa, anoreksiya nervosa, pika, tıknırcasına yeme bozukluğu, geri çıkarma bozukluğu, kısıtlı yiyecek alımı bozukluğu, tanımlanmış diğer beslenme ve yeme bozukluğu ve tanımlanmamış beslenme ve yeme bozukluğu olarak sınıflandırılmaktadır (7). Diyabetli bireylerin kilo kaybı sağlamak için istemli olarak insülin dozunu azaltmaları ve/veya atlamaları 'diabulimia' terimiyle tanımlanmaktadır (7–11). Bu durum sık bir fenomen olarak bildirilmesine rağmen DSM-5'te bir hastalık olarak tanımlanmamıştır. NICE (*National Institute for Health and Care Excellence/İngiltere Ulusal*

Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü) tarafından yeme bozuklukları ve tedavisi için 2017'de yayınlanan kılavuzda ilk kez diyabetten bahsedilmiştir (12). İnsülin dozunu azaltma veya hiç insülin yapmama T1DM'li bireylerin kendini kusturma, aşırı egzersiz ve laksatif kullanımından sonra en sık tercih ettikleri yöntem olarak tespit edilmiştir (13).

Diyabetli çocuk ve gençlerin besin çizelgeleri, fiziksel aktivite durumları ve insülin dozları ile açıklanamayan hiperglisemileri ve kilo kayıpları olduğunda bozulmuş yeme davranışı riski araştırılmalıdır. Tip 1 diabetes mellitus'lu gençlerin yeme davranışı bozukluğunun erken tanınıp tedavi edilmesi için 10-12 yaşlarında taranmaya başlanması önerilmektedir (14). Tip 1 diabetes mellitus'lu çocuk ve adölesanlarda yeme bozukluğu riskinin değerlendirilmesi için Diyabette Yeme Sorunları Anketinin (DEPS-R) kullanışlı bir tarama aracı olarak kabul edilmektedir (3,11,15–17).

Kadın cinsiyeti, yüksek vücut kitle indeksi (VKİ), depresyon öyküsü, kendine güvensizlik, beden memnuniyetsizliği, erken ergenlik, diyabet tanısını 7 ile 18 yaş arasında almış olmak, ailede diyet yapma öyküsü tip 1 diyabetli olgularda yeme bozukluğu ve diabulimia gelişme riskini arttıran etmenler arasında sayılmaktadır (18). Bu çalışmanın amacı, diabulimia açısından riskli adölesanların sıklığını araştırmak, olguların metabolik kontrolü ve VKİ ile yeme bozukluğu geliştirme riski arasındaki ilişkiyi değerlendirmek ve riskli bireyleri belirleyerek gerekli önlemleri almaktır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya 01/12/2019 ve 31/03/2020 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Polikliniği'nde izlenen ve çalışma

için gönüllü olan 10-18 yaş arası 129 çocuk ve adölesan dâhil edildi.

Doğum tarihi, tanı tarihi, antropometrik parametreler ve Tanner evrelemesine (19) göre pubertal duruma ilişkin veriler hastaların tıbbi dosyalarından elde edildi. Vücut kitle indeksi, kilogram cinsinden ağırlığın metre kare cinsinden boya oranı ( $\text{kg} / \text{m}^2$ ) olarak ve Z skorları Türk Çocukları için belirlenen standartlara göre hesaplandı (20). Olgular adölesan dönemlerine göre erken adölesan (10-13 yaş), orta adölesan (13-16 yaş) ve geç adölesan (16-18 yaş) olarak üç gruba ayrılarak da incelendi (21).

Katılımcılara, Markowitz ve arkadaşları tarafından 2010 yılında adölesanlar için revize edilen (15) ve Türkçe uyarlaması ve geçerlilik güvenilirliği 2017 yılında yapılan Diyabette Yeme Sorunları Anketi DEPS-R) uygulandı (11). Ankette yer alan maddeler altılı Likert ölçeği ile değerlendirildi (0= hiçbir zaman, 1= nadiren, 2= bazen, 3= sık, 4= çok sık, 5= daima). Ankette 20 ve üzerinde puan bozulmuş yeme davranışı riski olduğunu gösterirken, anketin Cronbach alfa güvenilirlik katsayısı değeri 0,86 bulundu.

Kan glikozu için normal değerler; Uluslararası Pediatrik Adölesan Diyabet Birliği'nin (ISPAD) 2018 rehberindeki glisemik hedeflere göre belirlendi, HbA1C değerinin %7 ve altında olması optimal kontrol olarak kabul edildi (22).

Bu çalışma için, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından E-83045809-604.01.02-69658 sayılı karar ile 'Araştırma Kurul Onay' alındı. Çalışmaya başlamadan önce

hastalara 'Ölçek/Anket Çalışmaları için Olur Formu' imzalatıldı ve çalışmaya gönüllü olanlar dâhil edildi.

### İstatistik

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi IBM SPSS (Statistics for Windows Version 21.0.Armonk, NY: IBM Corp.) kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları ShapiroWilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren verilerde bağımsız iki grup ortalaması karşılaştırmasında Student's t testi kullanıldı. İki sürekli değişken arasındaki doğrusal ilişkinin incelenmesinde Pearson korelasyon analizi yapıldı. Tüm istatistikler için anlamlılık sınırı  $p < 0,05$  olarak seçildi. DEPS-R ile HbA1c arasında 0,25'lik korelasyonu, %5 yanılma olasılığı ve %80 güç ile anlamlı bulmak için 123 olgunun alınması gerektiği e-picos yazılım programı ile hesaplandı.

### BULGULAR

Araştırmaya yaş ortalaması  $14,1 \pm 2,5$  yıl olan 129 adölesan (73 kız/ 56 erkek) katıldı. Olguların diyabet yaşı ortalaması  $5,6 \pm 3,5$  yıl (1-15,2) olarak bulundu. Olguların ortalama VKİ  $21,2 \pm 3,09$  (16,6- 32,4) olarak saptandı. Ortalama HbA1c değerleri  $8,30 \pm 1,51$  (5,7-14) idi. Tablo-1'de yaş gruplarına göre ortalama HbA1c değerleri gösterilmiştir. HbA1c düzeylerinin 29 olguda ( $\%22,4$ )  $\leq \%7$  olduğu saptandı, 16-18 yaş grubunda  $\%86,3$  olgunun ise  $> \%7$  olduğu görüldü. Olguların  $\%23,2$ 'si ( $n=30$ ) insülin pompası ile tedavi almaktaydı, 9 olgu sürekli glikoz monitorizasyonu cihazı kullanmaktaydı.

**Tablo-1.** Adölesan evrelerine göre ortalama diyabet yaşı, HbA1c değerleri ve DEPS-R puanları.

Adölesan evre	n	Ortalama diyabet yaşı	Ortalama HbA1C (%)	Ortalama DEPS-R puan
Erken adölesan (10-13 yaş)	47	$3,58 \pm 2,47$	$8,23 \pm 1,62$	$14,9 \pm 10,04$
Orta adölesan çağı (13-16 yaş)	46	$6,95 \pm 3,18$	$8,19 \pm 1,41$	$22,9 \pm 14,4$
Geç adölesan çağı (16-18 yaş)	36	$6,80 \pm 3,82$	$8,53 \pm 1,61$	$19,5 \pm 12,9$
Toplam (10-18 yaş)	129	$5,68 \pm 3,54$	$8,30 \pm 1,50$	$19,05 \pm 12,7$

**Tablo-2.** Adölesanların evrelerine yaşa ve cinsiyete göre karşılaştırmalı DEPS-R puan ortalamaları.

Adölesan evreleri	Kız (n=73) DEPS-R	Erkek (n=56) DEPS-R	P değeri
Erken adölesan (10-13 yaş)	$17,3 \pm 11,2$	$11,6 \pm 7,1$	<b>0,041</b>
Orta adölesan çağı (13-16 yaş)	$24,9 \pm 16,4$	$20,05 \pm 10,7$	0,261
Geç adölesan çağı (16-18)	$20,42 \pm 11,4$	$28,2 \pm 13,1$	0,063
10 yaş-18 yaş (toplam)	$20,09 \pm 13,6$	$19,5 \pm 12,3$	0,547

**Tablo-3.** Adölesanların demografik ve metabolik verilerinin cinsiyet ve yeme bozukluğu davranışı riski açısından gruplandırılarak kıyaslanması.

	Risksiz ( DEPS-R <20 puan)			Riskli (DEPS-R >20 puan)			P değeri
	Kız n=48	Erkek n=34	Total n=82	Kız (n=25)	Erkek (n=22)	Total (n=47)	
Yaş (yıl)	14,3 ± 2,8	13,5± 2,3	14,01± 2,65	13,2± 1,86	15,3± 2,1	14,2± 2,2	0,623
Diyabet yaşı (yıl)	5,1± 3,5	5,7± 4,1	5,41 ± 3,78	6,28± 3,14	6,0± 3,03	6,14± 3,06	0,206
BMI SDS	21,01± 3,45	20,4± 2,5	20,7± 3,09	21,3± 2,6	22,7± 3,24	22,0± 2,97	0,004
HBA1C	7,9± 1,18	8,1± 1,16	7,9± 1,17	8,4± 1,7	9,2± 2,0	8,83± 1,87	0,007
DEPS-R SKOR	13,9± 9,2	11,8± 4,9	11,02± 4,7	34,4± 10,3	31,5± 10,6	22,02± 2,9	<0,001

p değeri: Riskli ve risksiz grupların verilerinin karşılaştırılması

**Tablo-4.** Adölesanların diyabette yeme sorunları anketine verdikleri yanıtlara göre dağılımları.

DEPS-R yanıtları (n=129)	Asla %	Seyrek %	Bazen %	Sıklıkla %	Çoğunlukla %	Her zaman %
Kilo vermek benim için önemli bir hedeftir	41,1	8,5	27,1	2,3	7	14
Ana öğünleri ve/veya Ara öğünleri atlarım.	30,2	27,9	26,4	3,1	5,4	7
Çevremdekiler çok fazla yemek yediğimi söylüyor	24	18,6	21,7	4,7	13,2	17,8
Çok fazla yemek yediğimde, yediklerime yetecek kadar insülin yapmam	61,2	23,3	10,1	1,6	1,6	2,3
Tek başımayken daha fazla yemek yerim	41,1	16,3	11,6	10,9	11,6	8,5
Diyabetimi kontrol altında tutmaya çalışırken kilo vermenin zor olduğunu düşünüyorum	47,3	3,9	20,2	3,2	10,9	14,7
Kan şekerimin normal Sınırlarda olmadığını düşündüğümde, kan şekerimi kontrol etmekten kaçınıyorum	53,5	17,8	13,2	3,1	4,7	7,8
Kendimi kusturuyorum	96,9	3,1	-	-	-	-
Kilo verebilmek için Kan şekerimi yüksek tutmaya çalışırım.	95,3	1,6	1,6	1,6	-	-
İdrarımda keton pozitif çıkıncaya kadar yemek yemeye çalışırım.	81,4	3,1	5,4	0,8	7	2,3
Yediklerim için Yapmam gereken tüm insülini uyguladığımda kendimi şişman hissederim.	69,8	8,5	8,5	-	3,1	10,1
Çevremdekiler diyabetimi daha iyi kontrol etmem gerektiğin söyler.	17,8	15,5	24,8	3,9	14	23,3
Çok fazla yemek yediğimde, bir sonraki insülin dozumu atlarım	76,7	6,2	9,3	4,7	3,9	7,8
Yemek yememin kontrolden çıktığını düşünüyorum.	43,4	20,9	19,4	4,7	3,9	7,8
Bazen yemem gerekenden az, bazen de çok fazla miktarda yemek yerim.	9,3	23,3	27,9	11,6	18,6	9,3
Diyabetimi kontrol altında tutmak yerine zayıf olmayı tercih ederim.	74,4	12,4	4,7	2,3	1,6	4,7

Olguların yaş gruplarına göre ortalama DEPS-R puanlarının dağılımları Tablo-1'de gösterilmiştir. DEPS-R 20 puanın altında olgular risksiz, 20

puanın üzerinde riskli olarak değerlendirilmektedir. DEPS-R puanı  $\geq 20$  olan adölesanların yaş gruplarına göre yüzdeleri

sırasıyla %23,4, %50 ve %36,1 olarak saptandı. DEPS-R puanları incelendiğinde riskli olguların %53,2'si (n=25) kız, %46,8'i (n=22) erkek, toplamda 47 olguda (%36,4) bozulmuş yeme davranışı riski olduğu saptandı. Erkekler ve kızlar arasında DEPS-R puan ortalamaları bakımından anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,383). Adölesan dönemleri ve cinsiyete göre karşılaştırmalı ortalama DEPS-R puanları Tablo-2'de gösterilmiştir. Olgular DEPS-R puanına göre yeme davranışı bozukluğu açısından risksiz ve riskli iki gruba ayrılarak incelendiğinde HbA1c ve VKİ riskli grupta anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla p=0,003 ve p=0,007) (Tablo-3).

Yeme bozuklukları için anketteki maddelerden 'Kilo vermek benim için önemli bir hedefdir' cümlesine %59,9 katılımcı olumlu yanıt verdi. 'Ana öğünleri ve/veya ara öğünleri atlarım' ifadesini adölesanların %69,8'i farklı sıklıklarda öğün atladığı belirtti. 'Kendimi kusturuyorum' ifadesine %96,9'u'asla' dedi. 'Çok fazla yemek yediğimde, bir sonraki insülin dozumu atlarım' cümlesine verilen cevaplarda, insülin dozunu belirli zamanlarda atlamasının %24,3 oranında olduğu belirlendi (Tablo-4).

DEPS-R skoru ile parametreler arasındaki korelasyon incelendi ve diyabet yaşı, VKİ ve HbA1c değeri arasında zayıf korelasyon saptandı (Tablo-5).

**Tablo-5:** DEPS-R puanı ve yaş, diyabet yaşı ve HbA1c değeri ilişkisi (PEARSON).

	DEPS-R skoru R	DEPS-R skoru P
Yaş (yıl)	0,057	0,518
Diyabet yaşı (yıl)	0,196	0,026
HbA1C (%)	0,303	<0,001
VKI SDS	0,227	0,010

## TARTIŞMA

Çalışmaya katılan olguların HbA1c ortalamaları, Türkiye'de ve Avrupa'da adölesanlarla yapılan çalışmalara benzer  $8,30 \pm 1,5$  olarak bulunmuştur (23–26). ISPAD 2018 önerilerinde de HbA1c değeri %7 ve altı ideal glisemik kontrol olarak belirtilmiş olup bu hedef olgularımızın %22,4'ünde sağlanmıştır. Ergenlik döneminde olgularda ağırlık artışı, adipöz doku artışı gibi fizyolojik değişimler ve psikososyal etmenler nedeniyle, diyabet tedavisine uyumda azalma ve metabolik kontrolde bozulma beklenmektedir (27). Aynı zamanda bu fizyolojik ve psikolojik değişimler vücut imajında memnuniyetsizliğe ve yeme bozukluklarında artışa yol açabilmektedir (11, 28). Buna ek olarak ebeveynlerden bağımsızlık kazanmak ve bireysel bir kimlik geliştirmek için çeşitli nedenlerle farklı yaşam tarzlarını ve tipik yetişkin davranışlarını keşfedip denemektedirler. Hastalık yönetimi ile deneyler yapmanın kişisel davranışlara bir örnek olduğu ileri sürülmüştür (29).

Kanada'da 2019 yılında yapılan bir çalışmada yaşları 12-17 arasında olan 116 T1DM'li adölesanın %21'inin (18 kız, 6 erkek) 20'nin üzerinde DEPS-R puanı aldığı ve yeme sorunu

olduğu bildirilmiştir (30). Sassman ve arkadaşlarının 11-18 yaş arası T1DM'li adölesanlarda (n=246) yaptıkları çalışmada da DEPS-R skorunun 20 ve üzerinde olma oranı %22,3 olarak bulunmuştur (31). Ülkemizden yapılan başka bir çalışmada ise bu oran %25,0 (K/E= %29,1/ %17,9) olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda bu oran %36 (n=47) olarak saptanmıştır ve kız/erkek oranı (25/22) benzer görülmektedir. Kadınlar, erkeklere göre, ince beden imgesine sahip olma ve diyet yapmayla belirgin düzeyde daha fazla ilgilidir ve bunların sonucunda da yeme bozukluğu riskine daha yatkındırlar. Beden memnuniyetsizliği, ağırlık endişesi, erken matürasyon, düşük benlik saygısı, kusursuz olma arzusu ve karşı cinsle arkadaşlığa başlama kadınlarda yatkınlık yaratan bireysel faktörlerdir. Kadınlarda yeme davranışı bozukluğunun daha sık görüldüğü bilinse de, son yıllarda T1DM'li erkeklerde yeme bozukluğu saptanma oranının topluma göre daha sık olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (4, 17). Erkeklerde ise ince beden algısından ziyade kaslı beden isteği, kronik hastalıkla ergenlikte baş edememe yeme bozukluklarının altta yatan sebepleridir.



Diyabet kontrolü açısından HbA1c ve yeme bozukluğu davranışı arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve çalışmaların birçoğunda pozitif korelasyon saptanmıştır (31–33). Jones ve arkadaşları (34) 356 T1DM ve 1098 diyabetli olmayan, 12-19 yaşları arasındaki kızları karşılaştırdıkları çalışmalarında yeme bozukluğu riski olan diyabetli kızlarda HbA1c düzeylerini (%9,4±1,8) yeme bozukluğu riski olmayanlara (%8,6±1,6) göre daha yüksek bulmuştur. Bu da klinikte potansiyel olarak diyabet komplikasyonlarının riskini arttırmaktadır. 1363 gönüllüyü içeren, 2 tanesi yeme bozukluğu ile ilişkiyi, 9 tanesi bozulmuş yeme davranışını inceleyen toplamda 11 çalışmanın meta-analizinde tüm çalışmalarda metabolik kontrol ile ilişki saptanmıştır (35).

Çalışmadaki bulgularımız yeme bozukluğu riski ile VKİ arasında pozitif bir korelasyon göstermiştir. Literatürde VKİ ve yeme davranışı bozukluğu arasındaki ilişkiye dair çelişkili kanıtlar vardır. Bazı çalışmalar, artmış VKİ'nin yeme bozukluğunun başlangıcı ve zaman içinde kalıcılığı ile ilişkili olduğunu bulmuştur (36,37). Bazıları ise, artan VKİ'nin yeme bozukluğu ile ilişkili olmadığını göstermiştir; daha çok ergenin vücut algısı ile ilgili olumsuz düşüncesi ile kilo verme arzusu arasında ilişkiler bulunmuştur (30, 38).

Çalışmada diyabet yaşı ve DEPS-R skoru arasında riskli ve risksiz grupta istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır ancak DEPS-R skoru ile diyabet yaşı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Literatüre bakıldığında Falcao ve arkadaşları (9) diyabet başlama yaşı, diyabet süresi ve DEPS-R skoru arasında bir ilişki

saptanmamışlardır. Avusturyalı T1DM'li adölesanlarda yapılmış bir çalışmada da benzer şekilde diyabet yaşı ve süresi ile DEPS-R risk skoru arasında bir ilişki saptanmamış, insülin ihmalinin süresi ile yeme bozukluğu davranışı riski yakın ilişkili bulunmuştur (39). Çalışmamız, diyabet olma süresi arttıkça adölesanların tedaviye uyumlarının ve insülin ihmal süresinin doğru orantılı olarak azalabileceğini düşündürmüştür.

#### **Kısıtlılıklar**

Çalışmamızda anketlerin yüz yüze yapılandırılmış görüşmeler ile yapılmış olması ve her iki cinsiyetteki ergenlerin değerlendirilmiş olması güçlü yönleriyken, yeme bozukluğu riski yüksek çıkan olguların bir psikiyatri uzmanı tarafından ileri değerlendirmesinin yapılmamış olması kısıtlayıcı yönüdür.

#### **SONUÇ**

Tip 1 diabetes mellitus riskli olguların diabulimia olmasını önlemek ve yeme bozukluğu geliştirmiş çocukları tespit etmek açısından rutin taramaların yapılması önem kazanmaktadır. Bu konu ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç olmakla beraber özellikle açıklanamayan kilo kaybı ve kötü metabolik kontrolde, diabulimia akla getirilmesi gereken olası sebeplerden biridir ve etkili tedavi sağlamak için klinisyenler diabulimia hakkında farkındalıklarını arttırmalıdır.

**Çıkar çatışması:** Bu makalenin yazarlarından hiçbiri, konu veya dâhil edilen materyaller ile ilgili belirli finansal çıkarlar, ilişkiler ve / veya bağlantılar dahil olmak üzere bir çıkar çatışmasına sahip değildir.

#### **Kaynaklar**

1. IDF Diabetes Atlas 9th edition. IDF Diabetes Atlas 9th edition 2019. International Diabetes Federation Diabetes Atlas, Ninth Edition. 2019.
2. Nathan DM. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Overview. Diabetes Care [Internet]. 2014 Jan 19; 37 (1): 9–16. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc13-2112>
3. Chandran S, Rao KM. Diabulimia - The phenomenology of an under recognised juxtaposition between diabetes and eating disorders. Telangana Journal of Psychiatry. 2018; 4 (1): 6–10.
4. Staite E, Zaremba N, Macdonald P, Allan J, Treasure J, Ismail K, et al. "Diabulimia" through the lens of social media: a qualitative review and analysis of online blogs by people with Type 1 diabetes mellitus and eating disorders. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association [Internet]. 2018; 35 (10): 1329–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29855073>
5. Colton P, Rodin G, Bergenstal R, Parkin C. Eating Disorders and Diabetes: Introduction and Overview. Diabetes Spectrum [Internet]. 2009 Jul 1; 22 (3): 138–42. Available from: <http://spectrum.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/diaspect.22.3.138>
6. Menina A, Akers EM. DIABULIMIA: Not So Secret--or Shameful--Anymore. Diabetes Health. 2014; 23 (1): 14-19

7. Smink FRE, van Hoeken D, Oldehinkel AJ, Hoek HW. Prevalence and severity of DSM-5 eating disorders in a community cohort of adolescents. *International Journal of Eating Disorders* [Internet]. 2014 Sep; 47 (6): 610–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/eat.22316>
8. Candler T, Murphy R, Pigott A, Gregory JW. Fifteen-minute consultation: Diabulimia and disordered eating in childhood diabetes. *Archives of disease in childhood Education and practice edition* [Internet]. 2018; 103 (3): 118–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29079591>
9. Falcão MA, Francisco R. Diabetes, eating disorders and body image in young adults: an exploratory study about “diabulimia.” *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity* [Internet]. 2017 Dec 8; 22 (4): 675–82. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40519-017-0406-9>
10. Torjesen I. Diabulimia: the world’s most dangerous eating disorder. *BMJ (Clinical research ed)* [Internet]. 2019 Mar 1; 364:l982. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.l982>
11. Atik Altınok Y, Özgür S, Meseri R, Özen S, Darcan Ş, Gökşen D. Reliability and Validity of the Diabetes Eating Problem Survey in Turkish Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology* [Internet]. 2017 Dec 14; 323–8. Available from: [http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article\\_16455/JCRPE-9-4.pdf](http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_16455/JCRPE-9-4.pdf)
12. Guideline N. Eating disorders : recognition and treatment. *Clinical psychiatry* [Internet]. 2017;69. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436876/>
13. Şahin G, ATİK ALTINOK Y, KESER A. TİP 1 diabetes mellitus’lu bireylerde yeme davranışı bozukluğu: Diabulimia. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* [Internet]. 2018 Dec 25;366–75. Available from: <http://dergipark.gov.tr/doi/10.26559/mersinsbd.365270>
14. American Diabetes Association. 13. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes–2020. *Diabetes Care* [Internet]. 2020 Jan 20; 43 (Supplement 1): S163–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31862756>
15. Markowitz JT, Butler DA, Volkening LK, et al. Brief screening tool for disordered eating in diabetes: internal consistency and external validity in a contemporary sample of pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes care* [Internet]. 2010 Mar; 33 (3): 495–500. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20032278>
16. Pinna F, Diana E, Sanna L, et al. Assessment of eating disorders with the diabetes eating problems survey – revised (DEPS-R) in a representative sample of insulin-treated diabetic patients: a validation study in Italy. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2017 Dec 19; 17 (1): 262. Available from: <http://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-017-1434-8>
17. Gagnon C, Aimé A, Bélanger C. French Validation of the Diabetes Eating Problem Survey-Revised (DEPS-R). *Canadian Journal of Diabetes* [Internet]. 2013 Feb; 37 (1): 60. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S149926711300169X>
18. Heil W, Ehrhardt V. Reference Ranges. In: Heil W, Ehrhardt V, editors. *Reference Ranges for Adults and Children Pre-Analytical Considerations*. 9th ed. Mannheim: Roche Diagnostics; 2008. p. 14–144.
19. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Archives of disease in childhood* [Internet]. 1969 Jun; 44 (235): 291–303. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5785179>
20. Neyzi O, Furman A, Bundak R, Gunoz H, et al. Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years. *Acta Paediatrica* [Internet]. 2006 Dec 1; 95 (12): 1635–41. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1080/08035250600652013>
21. Christie D, Viner R. Adolescent development. *BMJ* [Internet]. 2005 Feb 5;330(7486):301–4. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.330.7486.301>
22. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatric Diabetes* [Internet]. 2018 Oct;19:105–14. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/pedi.12737>
23. Caferoğlu Z, İnanç N, Hatipoğlu N, et al. Health-Related Quality of Life and Metabolic Control in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology* [Internet]. 2016 Mar 1; 8 (1): 67–73. Available from: [http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article\\_1492/JCRPE-8-67.pdf](http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_1492/JCRPE-8-67.pdf)
24. Poyrazoğlu Ş, Bundak R, Yavaş Abal Z, et al. Incidence of Type 1 Diabetes in Children Aged Below 18 Years During 2013-2015 in Northwest Turkey. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 2018; 10 (4): 336-342.

25. Yeşilkaya E, Cinaz P, Andıran N, et al. First report on the nationwide incidence and prevalence of Type 1 diabetes among children in Turkey. *Diabetic Medicine* [Internet]. 2017 Mar; 34 (3): 405–10. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/dme.13063>
26. Szypowska A, Schwandt A, Svensson J, et al. Insulin pump therapy in children with type 1 diabetes: analysis of data from the SWEET registry. *Pediatric Diabetes* [Internet]. 2016 Oct; 17: 38–45. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/pedi.12416>
27. Borus JS, Laffel L. Adherence challenges in the management of type 1 diabetes in adolescents: prevention and intervention. *Current Opinion in Pediatrics* [Internet]. 2010 Aug; 22 (4): 405–11. Available from: <https://journals.lww.com/00008480-201008000-00005>
28. Kaminsky LA, Dewey D. Psychological Correlates of Eating Disorder Symptoms and Body Image in Adolescents with Type 1 Diabetes. *Canadian Journal of Diabetes* [Internet]. 2013 Dec;37(6):408–14. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1499267113008319>
29. Scaramuzza A, De Palma A, Mameli C, et al. Adolescents with type 1 diabetes and risky behaviour. *Acta Paediatrica* [Internet]. 2010 Apr 1; 99 (8): 1237–41. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1651-2227.2010.01813.x>
30. Ryman B, MacIsaac J, Robinson T, et al. Assessing the clinical utility of the diabetes eating problem survey-revised (DEPS-R) in adolescents with type 1 diabetes. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism* [Internet]. 2019 Jul 11;2(3). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/edm2.67>
31. Saßmann H, Albrecht C, Busse-Widmann P, et al. Psychometric properties of the German version of the Diabetes Eating Problem Survey-Revised: additional benefit of disease-specific screening in adolescents with Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* [Internet]. 2015 Dec; 32 (12): 1641–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/dme.12788>
32. Doyle EA, Quinn SM, Ambrosino JM, et al. Disordered Eating Behaviors in Emerging Adults With Type 1 Diabetes: A Common Problem for Both Men and Women. *Journal of Pediatric Health Care* [Internet]. 2017 May; 31 (3): 327–33. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891524516302929>
33. Affenito SG, Backstrand JR, Welch GW, et al. Subclinical and Clinical Eating Disorders in IDDM Negatively Affect Metabolic Control. *Diabetes Care* [Internet]. 1997 Feb 1; 20 (2): 182–4. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/diacare.20.2.182>
34. Jones JM, Lawson ML, Daneman D, et al. Eating disorders in adolescent females with and without type 1 diabetes: cross sectional study. *BMJ (Clinical research ed)* [Internet]. 2000 Jun 10; 320 (7249): 1563–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10845962>
35. Young V, Eiser C, Johnson B, Brierley S, et al. Eating problems in adolescents with Type 1 diabetes: a systematic review with meta-analysis. *Diabetic Medicine* [Internet]. 2013 Feb; 30 (2): 189–98. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1464-5491.2012.03771.x>
36. Colton PA, Olmsted MP, Daneman D, et al. Natural history and predictors of disturbed eating behaviour in girls with Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* [Internet]. 2007 Apr; 24 (4): 424–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1464-5491.2007.02099.x>
37. Olmsted MP, Colton PA, Daneman D, et al. Prediction of the Onset of Disturbed Eating Behavior in Adolescent Girls With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2008 Oct 1; 31 (10): 1978–82. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/dc08-0333>
38. Gonçalves S, Barros V, Rui Gomes A. Eating-Disordered Behaviour in Adolescents with Type 1 Diabetes. *Canadian Journal of Diabetes* [Internet]. 2016 Apr; 40 (2): 152–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1499267115006474>
39. Araia E, Hendrieckx C, Skinner T, et al. Gender differences in disordered eating behaviors and body dissatisfaction among adolescents with type 1 diabetes: Results from diabetes MILES youth-Australia. *International Journal of Eating Disorders* [Internet]. 2017 Oct; 50 (10): 1183–93. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/eat.22746>

## COVID-19 hastalarında kırmızı hücre dağılım genişliği / albümin oranı ve laktat dehidrogenaz düzeyinin prognostik rolü

*The prognostic role of red cell distribution width / albumin ratio and lactate dehydrogenase level in patients with COVID-19*

Burhan Sami Kalın<sup>1</sup>  İhsan Solmaz<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Ünitesi, Diyarbakır, Türkiye

<sup>2</sup> Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** COVID-19, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin neden olduğu bulaşıcı bir hastalıktır ve en ölümcül pandemik durumlardan birisidir. COVID-19 için prognostik faktörler net olarak belirlenmemiştir. Bu çalışmada, COVID-19 mortalitesi ile kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW) / albümin oranı ve laktat dehidrogenaz seviyesi (LDH) arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Mart - Eylül 2020 tarihleri arasında laboratuvar veya klinik ve radyolojik olarak doğrulanmış COVID-19 enfeksiyonu olan hastalar çalışmaya dâhil edildi. Hastalar, sağ kalanlar ve ölenler olarak iki gruba ayrıldı ve iki grup arasındaki farklılıklar tüm parametreler için analiz edildi. Mortalite açısından bağımsız risk faktörlerini belirlemek için lojistik regresyon analizi yapıldı.

**Bulgular:** Çalışma, COVID-19 enfeksiyonu doğrulanmış 1900 vaka üzerinde gerçekleştirildi. Ölüm oranı %5 idi. Ölen hastalar, sağ kalanlara kıyasla daha yüksek LDH ve RDW / albümin oranına sahipti (387 [270-545] ve 236 [194-292], p=0.001 ve 8,3 [6,5-9,2] ve 3,4 [3,1-3,9], p=0,001), sırası ile). Lojistik regresyon analizinde RDW/albümin oranı, LDH, serebrovasküler hastalık, konjestif kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı mortalite açısından bağımsız risk faktörleri olarak bulundu.

**Sonuç:** LDH ve RDW / albümin oranı, COVID-19 hastalarında hastane mortalitesini tahmin etmek için prognostik biyobelirteçler olabilir ancak bu parametrelerin klinik değerlerinin daha fazla çalışma ile doğrulanması gerekir.

**Anahtar Sözcükler:** COVID-19, laktat dehidrogenaz, kırmızı hücre dağılım genişliği, albümin, komorbidite

### ABSTRACT

**Aim:** COVID-19 is an infectious disease caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and one of the deadliest pandemic situation. Prognostic factors for the COVID-19 are not clearly established. Our primary objective is to evaluate the association between the mortality of COVID-19 and red cell distribution width (RDW)/albumin ratio and lactate dehydrogenase level (LDH).

**Materials and Methods:** The patients with laboratory or clinical and radiological confirmed COVID-19 infection from March to September 2020 were included. Patients were divided into two groups as the survivors and non-survivors and the differences between two groups were analysed for all parameters. Logistic regression analysis was performed to assign the independent risk factors for mortality.

Sorumlu yazar: Burhan Sami Kalın  
Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları  
Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Ünitesi, Diyarbakır, Türkiye  
E-posta: bskalin@windowslive.com  
Başvuru tarihi: 30.04.2021 Kabul tarihi: 03.08.2021

**Results:** The study was performed in 1900 cases confirmed by COVID-19 infection. Mortality rate was 5%. Non-survivors had higher LDH and RDW/albumin ratio as compared to survivors (387 [270-545] vs. 236[194-292],  $p=0.001$  and 8.3 [6.5-9.2] vs. 3.4 [3.1-3.9],  $p=0.001$ ), respectively). In the binary logistic regression analysis, RDW/albumin ratio, LDH, cerebrovascular disease, congestive heart failure and coronary artery disease were found to be independent risk factors for mortality.

**Conclusion:** LDH and RDW/albumin ratio can be favorable prognostic biomarkers for predicting in hospital mortality in patients with COVID-19 but more studies need to confirm the clinical value associated with illness.

**Keywords:** COVID-19, lactate dehydrogenase, red cell distribution width, albumin, comorbidity.

## GİRİŞ

Aralık 2019 tarihinde Çin'in Wuhan kentinde şiddetli akut solunum sendromu (SARS) benzeri bir hastalığın ortaya çıkmasına neden olan patojen yeni koronavirüs (2019-nCoV) olarak tanımlandı. İlk olarak 2019-nCoV (şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2)) olarak adlandırılan virüs tüm dünyaya hızla yayılır iken Dünya Sağlık Örgütü tarafından küresel bir pandemi olarak ilan edildi (1). Tam genomik sekans, Şangay Halk Sağlığı Klinik Merkezi tarafından açıklandı ve yarasalar, SARS-CoV-2 için olası bir bulaş kaynağı olarak kabul edildi. Mart ayı itibariyle 400.000'den fazla vakanın 18.000'den fazlası ölüm ile sonuçlandı.

SARS-CoV-2'nin neden olduğu koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) ile ilişkili semptomlar, non-spesifik olup asemptomatik bulgulardan şiddetli pnömoniye kadar değişken bir yelpazede gözlenebilir. En sık görülen semptomlar; ateş, ağrı, dispne, hemoptizi, kuru öksürük, halsizlik ve nefes darlığıdır (2, 3). Bu semptomların ortaya çıkması hastalığın prodrom süresine bağlıdır ve 3-5 gün olarak değişmektedir. Semptomların başlangıcından pnömoni gelişimine kadar geçen süre ortalama 7-12 gün olup hastaların %13,8' inde süreç şiddetli olarak atlatılmaktadır (4, 5). Özellikle yaşlılar ve komorbiditeleri olan hastalarda tablo gürültülü seyredir. Hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet ve obezite önemli risk faktörleri olarak karşımıza çıkmaktadır (6). Bu hasta gruplarında yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) sıkı takip gerektiren ve mortal seyreden ciddi solunum sıkıntıları görülmektedir. YBÜ takibinde en sık görülen komplikasyonlar ise akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), şok, koroner olaylar ve akut böbrek yetmezliği olarak bildirilmiştir (7).

Bu çalışmada, yataklı servis ve YBÜ'lerinde takip ettiğimiz COVID-19 hastalarında kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW) / albümin oranı ve LDH (laktat dehidrogenaz) düzeyinin mortalite

üzerinde prognostik değerinin olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Mart - Eylül 2020 tarihleri arasında laboratuvar veya klinik ve radyolojik olarak doğrulanmış COVID-19 enfeksiyon tanılı hastalar bu retrospektif çalışmaya dahil edildi. Laboratuvar tarafından doğrulanmış COVID-19 vakaları, nazal ve faringeal sürüntüleri içeren örneklerde ters transkriptaz-polimeraz-zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi ile pozitif sonuç elde edilen hastalar olarak tanımlandı. Hastaların verileri, hastane bilgisayarlarında bulunan elektronik verilerden elde edildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, komorbid durumları, hastanede kalış süresi, YBÜ tedavi ihtiyacı, radyolojik tutulum (toraks bilgisayarlı tomografi (BT) veya radyografide akciğer tutulum değerlendirilmesi), tam kan sayımı ve kan biyokimyası, LDH, RDW / albümin oranı, d-dimer, ferritin, C-reaktif protein (CRP) seviyeleri ve mortalite durumu kaydedildi. RDW / albümin oranı gram / desilitre (g/dl) olarak hesaplandı. Bu çalışma için hastanemiz Etik Kurulu tarafından onay alındı (sayı: 2021/676).

## İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlerde normalite değerlendirilmesi için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı ve veriler ortanca ve çeyrekler arası aralık olarak ifade edildi. Değişkenler arasında farklılıkları karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi yapıldı. Kategorik değişkenler ki kare testi veya Fisher'in kesin testi ile analiz edildi ve verier sayı (yüzde) olarak ifade edildi. Mortalite için bağımsız risk faktörlerini belirlemek amacı ile ikili lojistik regresyon analizi yapıldı. Hastalar ölen ve sağ kalanlar olarak iki gruba ayrıldı ve iki grup arasındaki farklılıklar tüm parametreler için analiz edildi. Regresyon analizlerinin sonuçları olasılıklar oranı (OO) ve % 95 güven aralığı (GA) olarak ifade edildi. Mortalite açısından LDH ve RDW / albümin oranının ayırt etme yeteneği, alıcı işletim karakteristik (ROC) eğri analizi ile

değerlendirildi. 0.05'den küçük bir p değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu varsayıldı. İstatistiksel analizler IBM SPSS 22.0 sürümü kullanılarak yapıldı.

## BULGULAR

Bu çalışmaya katılan 1900 hastadan 949'u (%49,9) kadındı. Ortalama yaş 48 (35-61 yaş) yıldı. Hastanede yatış süresi 5 [3-7] gündü. Ölüm oranı %5 idi. 400 (%21,1) hastada hipertansiyon, 204 (%10,7) hastada diabetes mellitus, 179 (% 9,4) hastada koroner arter hastalığı ve 165 (%8,7) hastada kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanısı vardı. Ölen grupta, sağ kalan gruba göre diabetes mellitus, serebrovasküler hastalık, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği ve

koroner arter hastalığı tanı oranı daha yüksekti (hepsi için  $p < 0,05$ ). Toraks BT veya radyografide gösterilen akciğer tutulumu olan hasta sayısı 1548'di (%81,5). YBÜ takibi gerektiren hasta sayısı 170'di (%8,9). Beyaz küre (BK), nötrofil, lökosit, hemoglobin, trombosit, CRP, d-dimer, ferritin seviyeleri, toraks BT veya radyografide gösterilen pulmoner tutulum, YBÜ tedavi ihtiyacı ve hastane yatış süresi açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu (hepsi için  $p > 0,05$ ). RDW / albümin oranı 3,5 (3,1-4) idi. Ölen hastalar, sağ kalanlara kıyasla daha yüksek LDH ve RDW / albümin oranına sahipti (sırasıyla 387 [270-545] ve 236 [194-292],  $p = 0,001$  ve 8,3 [6,5-9,2] ve 3,4 [3,1-3,9],  $p = 0,001$ ). Demografik özellikler Tablo-1'de gösterilmiştir.

**Tablo-1.** Hastaların genel karakteristik özellikleri.

Değişkenler	Toplam n=1900	Sağkalanlar n=1805	Ölenler n=95	p
Yaş, (y)	48 [35-61]	48 [35-61]	47 [34-57]	0,143
Kadın, n(%)	949(49,9)	900(49)	49(51)	0,968
Komorbidite, n(%)				
KAH	179(9,4)	156(8,6)	23(24,2)	0,001
KBY	20(1,1)	17(0,9)	3(3,2)	0,074
DM	204(10,7)	186(10,3)	18(18,9)	0,008
KOAH	165(8,7)	157(8,7)	8(8,4)	0,926
SVH	17(0,9)	13(0,7)	4(4,2)	0,008
HT	400(21,1)	363(20,1)	37(38,9)	0,001
KKY	20(1,1)	16(0,9)	4(4,2)	0,015
Hastane yatışındaki laboratuvar parametreleri				
BK ( $10^3/\mu\text{L}$ )	6,1 [4,7-8,1]	6,1 [4,7-8,1]	6,3 [4,6-9,5]	0,516
Nötrofil ( $10^3/\mu\text{L}$ )	4 [2,8-5,7]	4 [2,9-5,7]	4 [2,8-6,6]	0,592
Lenfosit ( $10^3/\mu\text{L}$ )	1,4 [1-1,9]	1,4 [1,1-1,9]	1,4 [1-1,8]	0,966
Hemoglobin (g/dL)	14 [12,7-15]	14 [12,6-15]	13,5 [12-15]	0,151
Platelet ( $10^3/\mu\text{L}$ )	209 [169-257]	209 [169-256]	213 [169-272]	0,338
RDW / Albumin oranı	3,5 [3,1-4]	3,4 [3,1-3,9]	8,3 [6,5-9,2]	0,001
LDH (IU/L)	240 [196-301]	236 [194-292]	387 [270-545]	0,001
Ferritin (ng/ml)	183 [77-372]	183 [79-384]	184 [50-340]	0,372
D-Dimer (ng/mL)	171 [111-293]	170 [110-293]	190 [118-292]	0,354
CRP (mg/L)	17 [4-53]	17 [3-53]	16 [4-56]	0,829
YBÜ ihtiyacı, n(%)	170(8,9)	164(9,1)	6(6,3)	0,357
Radyolojik tutulum, n(%)	1548(81,5)	1473(81,6)	75(78,9)	0,516
Yatış süresi (gün)	5 [3-7]	5 [3-7]	5 [3-8]	0,968

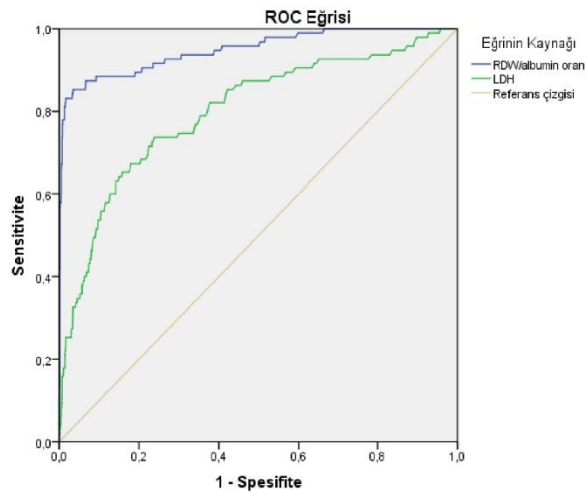
Kısaltmalar= n: sayı, y: yıl, p: olasılık, KAH: koroner arter hastalığı, KBY: kronik böbrek yetmezliği, DM: Diabetes mellitus, KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı, SVH: serebrovasküler hastalık, HT: hipertansiyon, KKY: konjestif kalp yetmezliği, BK: beyaz küre, RDW: kırmızı hücre dağılım genişliği, LDH: laktat dehidrogenaz, CRP: C-reactive protein, YBÜ: yoğun bakım ünitesi.

**Tablo-2.** Mortalite açısından bağımsız risk faktörlerinin ikili lojistik regresyon ile analizi.

Değişkenler	OO (95% GA)	p
LDH	1,006 (1,004-1,007)	0,001
RDW/albumin oranı	3,69 (3,03-4,484)	0,001
SVH	5,405 (1,594-18,18)	0,007
KKY	3,584 (1,063-12,04)	0,039
KAH	3,03 (1,675-5,464)	0,001
DM	1,531 (0,843-2,793)	0,163
HT	1,485 (0,877-2,512)	0,141

Kısaltmalar= OO: olasılıklar oranı, GA: güven aralığı, p: olasılık, LDH: laktat dehidrogenaz, RDW: kırmızı hücre dağılım genişliği, SVH: serebrovasküler hastalık, KKY: konjestif kalp yetmezliği, KAH: koroner arter hastalığı, DM: Diabetes mellitus, HT: hipertansiyon.

İkili lojistik regresyon analizinde RDW / albümin oranı, LDH, serebrovasküler hastalık, konjestif kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı mortalite açısından bağımsız risk faktörleri olarak bulundu (Tablo-2). Şekil-1'de gösterildiği gibi, mortalite tahmini için ROC eğrisi altındaki alan RDW / albümin oranı için; 0,949 (%95 GA: 0,922-0,976, p = 0,001) ve LDH için; 0,799 (%95 GA: 0,748-0,850, p = 0,001) olarak gözlemlendi. ROC eğrisinde LDH değerinde ve RDW / albümin oranında (sırası ile); %73,7 duyarlılık ve %76 özgüllük ile kesme değeri 294 ve %87,4 duyarlılık ve %93,4 özgüllük ile kesme değeri 4,79 olarak tespit edildi.



**Şekil-1.** Mortalite açısından LDH ve RDW / albümin oranının ROC eğrisi analizi

## TARTIŞMA

Bu çalışmada, RDW / albümin oranı ölen grupta, sağ kalanlara göre daha yüksek değer olarak

tespit edildi. RDW ve albümin ile ilgili literatüre bakıldığında; Yo ve ark. RDW / albümin oranının ARDS hastalarında 60 günlük mortalite ile ilişkili olduğunu ve ölenlerde sağ kalanlara göre ortanca RDW / albümin oranının daha yüksek olduğunu göstermiştir (%5,9'a karşın %4,7 / g/dl, p <0,001) (8). Chen ve ark. ALB-RDW skorunun, toplum kökenli pnömoni hastalarında 90 günlük mortalitede bağımsız risk faktörü olduğunu tespit etti (9). Albümin üretimde azalma, renal kayıp, sepsis (artmış kılcak geçirgenlik), karaciğer fonksiyonlarında bozulma ve yetersiz beslenme hipoalbuminemi nedenleri arasındadır. Hastanede yatan kritik ve non-kritik bakım hastalarında ölçülen serum albümini inflamasyonun negatif akut faz reaktanı olarak kabul edilir (10, 11). Çalışmaya dahil edilen olguların hastane kabulünde hipoalbuminemi nedenleri objektif olarak değerlendirilmemekle birlikte kritik hastaların kırılganlık durumu yataklı servislere kabul edilen hastalara göre daha ciddi seviyelerde idi.

LDH, dokularda özellikle miyokard ve karaciğerde daha fazla bulunan bir enzim olup doku hasarlanması sırasında hücre dışına salınır. Düzeyinin yükselmesi bağışıklığı baskılanmış hastalarda kötü prognoz olarak kabul edilir. Artmış LDH düzeyi COVID-19 hastalarında da sık tespit edilen bir durumdur (12, 13) ve ayrıca şiddetli influenza (H1N1) (14) ve ARDS (15) hastalarında da mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir. Han ve ark. LDH'nin, COVID-19 hastalarında şiddetli akciğer hasarının erken tanınması için bir prediktif ajan olarak kullanılabileceğini bildirmiştir (16). Wu ve ark. LDH değerindeki artış veya azalmanın COVID-19 pnömonisinde radyografik olarak

ilerleme veya iyileşmenin belirleyicisi olduğunu ve LDH kesme değerindeki artışın hastalığın ilerlemesini öngörmek için özgüllüğü yüksek iyi bir parametre olduğunu göstermiştir (17). Shi ve ark. COVID-19 hastalarında artmış LDH düzeyinin hastalığın alevlenme göstergesi olarak bağımsız risk faktörü olduğunu göstermiştir (18). Li ve ark. hastane başvuru sırasında yükselmiş LDH seviyesinin COVID-19 hastalığında ciddiyet ve mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösterdi (19). Bu çalışmada ise COVID-19 hastalarında LDH'nin mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olduğunu ve hastane mortalitesini tahmin etmek için LDH'nin kesim değerini 294 U / L olarak gösterdik.

Çalışmamızda serebrovasküler hastalık, konjestif kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı mortalite açısından risk faktörleri olarak bulundu. COVID-19 hastalarında yapılan çalışmalarda kardiyak kaynaklı ölüm nedenlerinde aritmiler, kalp yetmezliği ve kardiyomiyopati suçlanmıştır (20, 21). Virüs, kalp ve akciğerlerde yüksek oranda bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'ye (ACE2) bağlanarak hücre içerisine girer. Enfekte hastalarda pıhtılaşma yollarının aktivasyonuna, proinflamatuvar etkilere ve endotel hücre disfonksiyonuna yol açabilir (22). Sistemik inflamasyon, çoklu organ disfonksiyonu ve kritik hastalığa neden olur ve ciddi enfeksiyonu olan hastalarda mortalite dâhil gelişebilecek kötü prognozlar ile ilişkilendirilir. Mehra ve ark. kalp yetmezliği, kardiyak aritmi ve koroner arter hastalığının, COVID-19 hastalarında mortalite açısından bağımsız risk faktörleri olduğunu göstermişlerdir (23). COVID-19 komplikasyonları pulmoner veya kardiyovasküler sistemler ile

sınırlı değildir. Akut serebral enfarktlar gibi çeşitli nörolojik belirtileri de içerebilirler. Hiperinflamatuvar durum, immünopatojenite, hiperkoagülasyon ve hipoksemi gibi durumların serebrovasküler hastalığa neden olduğu düşünülmektedir (24). Du ve ark. önceden var olan kardiyovasküler veya serebrovasküler hastalıkların COVID-19 hastalarında mortalite açısından bağımsız risk faktörleri olduğunu göstermişlerdir (25).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Çalışmaya dahil edilen hasta sayısı yeterli olmasına rağmen retrospektif olarak tek bir merkezde yapılması elde edilen bulguların tüm COVID-19 hastalarına genellenmesini zorlaştırmaktadır.

Sonuç olarak, COVID-19 pnömoni hastalarında, mortalite açısından beş bağımsız risk faktörü belirledik; RDW / albümin oranı, LDH, serebrovasküler hastalık, konjestif kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı. RDW / albümin oranı ve LDH, COVID-19 hastalarında erken dönemde hastane mortalitesini tahmin etmek ve daha agresif tedavileri uygulamak için yararlı prognostik biyobelirteçler olabilir. COVID-19 hastalığında literatürde RDW / albümin oranının prognostik değeri hakkında veri bulunmamaktadır. Bu değer gerçekten prognostik önemi olup olmadığını yeterince bilmiyoruz. Çok merkezli çalışmaların RDW / albümin oranının prognostik değerini doğrulaması gerekmektedir.

**Çıkar çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma her hangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

## Kaynaklar


1. Novel Coronavirus–China. Available at: <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronaviruschina/en/>. Accessed May 01, 2020.
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. China medical treatment expert group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708-20.
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506.
4. Mission WCJ. Report of the who-china joint mission on coronavirus disease 2019 (Covid-19). (World Health Organization) Retrieved 2020; 8: 1-40. Available at: [https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19)). Accessed May 01, 2020.
5. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 475- 81.
6. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama* 2020; 323: 1061-9.




7. Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim CM, Divatia JV, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 506-17.
8. Yoo JW, Ju S, Lee SJ, Cho YJ, Lee JD, Kim HC. Red cell distribution width/albumin ratio is associated with 60-day mortality in patients with acute respiratory distress syndrome. *Infect Dis (Lond)*. 2020 Apr; 52 (4): 266-70.
9. Chen L, Lu XY, Zhu CQ. Prognostic value of albumin-red cell distribution width score in patients with severe community-acquired pneumonia. *Ann Palliat Med*. 2020 May; 9 (3): 759-65.
10. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999; 340 (6): 448–54.
11. Lee JH, Kim J, Kim K, Jo YH, Rhee J, Kim TY, et al. Albumin and C-reactive protein have prognostic significance in patients with community-acquired pneumonia. *J Crit Care*. 2011; 26 (3): 287–94.
12. Alsolamy S. Middle East respiratory syndrome: knowledge to date. *Crit Care Med*. 2015; 43 (6): 1283–90.
13. Al Ghamdi M, Alghamdi KM, Ghandoori Y, Alzahrani A, Salah F, Alsulami A, et al. Treatment outcomes for patients with Middle Eastern Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS CoV) infection at a coronavirus referral center in the Kingdom of Saudi Arabia. *BMC Infect Dis*. 2016; 16 (1): 174.
14. Choi KW, Chau TN, Tsang O, Tso E, Chiu MC, Tong WL, et al. Outcomes and prognostic factors in 267 patients with severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Ann Intern Med*. 2003; 139 (9): 715–23.
15. Xi X, Xu Y, Jiang L, Li A, Duan J, Du B, et al. Hospitalized adult patients with 2009 influenza A (H1N1) in Beijing, China: risk factors for hospital mortality. *BMC Infect Dis*. 2010; 10 (1): 256.
16. Han Y, Zhang H, Mu S, Wei W, Jin C, Tong C, et al. Lactate dehydrogenase, an independent risk factor of severe COVID-19 patients: a retrospective and observational study. *Aging (Albany NY)*. 2020 Jun 24; 12 (12): 11245-58.
17. Wu MY, Yao L, Wang Y, Zhu XY, Wang XF, Tang PJ, et al. Clinical evaluation of potential usefulness of serum lactate dehydrogenase (LDH) in 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Respir Res*. 2020 Jul 6; 21 (1): 171.
18. Shi J, Li Y, Zhou X, Zhang Q, Ye X, Wu Z, et al. Lactate dehydrogenase and susceptibility to deterioration of mild COVID-19 patients: a multicenter nested case-control study. *BMC Med*. 2020 Jun 3; 18 (1): 168.
19. Li C, Ye J, Chen Q, Hu W, Wang L, Fan Y, et al. Elevated Lactate Dehydrogenase (LDH) level as an independent risk factor for the severity and mortality of COVID-19. *Aging (Albany NY)*. 2020 Aug 14; 12 (15): 15670-81.
20. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020 May; 46 (5): 846-8.
21. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020. *JAMA Cardiol*. 2020 Jul; 5 (7): 802–10.
22. Nguyen JL, Yang W, Ito K, Matte TD, Shaman J, Kinney PL. Seasonal influenza infections and cardiovascular disease mortality. *JAMA Cardiol* 2016; 1: 274-81.
23. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jun 18; 382 (25): e102.
24. Fan H, Tang X, Song Y, Liu P, Chen Y. Influence of COVID-19 on Cerebrovascular Disease and its Possible Mechanism. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020 May 28; 16: 1359-67.
25. Du RH, Liang LR, Yang CQ, Wang W, Cao TZ, Li M, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Eur Respir J*. 2020 May 7; 55 (5): 2000524.

## Genel anestezi altında diz artroplastisi uygulanan hemofili hastalarında kronik ağrı


### *Chronic pain in hemophilia patients with knee arthroplasty under general anesthesia*

Ali Zeydanoğlu 

Zeynep Çağırın 

Nezih Sertöz 

Semra Karaman 

Abdürrahim Derbent 

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

## ÖZ

**Amaç:** Tekrarlayan eklem içi kanamalarıyla seyreden hemofilik artropati, erişkin hemofili hastalarında yaşam kalitesini belirleyen en önemli etkenlerken biridir. Bu artropatinin uzun dönemli etkileri sonucu operasyona alınanların, postoperatif dönemde karşılaştığı en önemli problem olan akut ağrı bazı durumlarda kronikleşmekte ve hastalarda uzun süren yakınmalara neden olmaktadır. Bu çalışmada diz artroplastisi uygulanmış hemofili hastalarında kronik ağrı gelişimini incelemeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Mart 2015 ile Aralık 2016 tarihleri arasında diz operasyonu geçiren hemofili hastaları retrospektif olarak incelendi. Postoperatif dönemde Ağrı Sorgulama Formu, Kısa Ağrı Envanteri ve Pain Detect Anketi kullanılarak kronik ağrının varlığı ve özellikleri, ağrının günlük yaşama etkisi ve hastaların analjezik kullanımı değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya dâhil edilen 42 hastada kronik ağrı insidansının %95,2 olduğu saptandı. Kısa Ağrı Envanteri ve Pain Detect Ağrı anketinin sonuçlarına göre maksimum Numerik Rating Skala değerleri nöropatik karakterde ağrısı olanlarda istatistiksel olarak daha yüksek bulundu. Nöropatik karakterde ağrısı olmayanların olmayan gruba kıyasla istatistiksel olarak daha genç yaşta olduğu görüldü.

**Sonuç:** Hemofili hastalarında kronik ağrı insidansı oldukça yüksektir. Bu hastaların ağrıya neden olabilecek altta yatan patolojileri, kanama riskleri, profilaksi tedavileri, ortopedik problemleri ve kronik ağrı gelişimine katkı sağlayan duygusal durumlarını da dikkate alan güncel ve kapsamlı yeni tanı yöntemleri kullanılmalı, tedavileri multidisipliner yaklaşımla uzmanlaşmış bir ekip tarafından gerçekleştirilmelidir.

**Anahtar Sözcükler:** Hemofili, kronik ağrı, anestezi, analjezi.

## ABSTRACT

**Aim:** Hemophilic arthropathy with recurrent intra-articular bleedings is one of the most important factors determining the quality of life in adult hemophilia patients. Hemophilia patients are operated as a result of the long-term effects of such disorders. Acute pain, which is the most important problem faced by patients in the postoperative period, becomes chronic in some cases and causes long-lasting complaints in patients. Our aim in this study is to examine the occurrence of chronic pain in hemophilia patients who have undergone knee arthroplasty.

**Materials and Methods:** Hemophilia patients who underwent knee surgery between March 2015 and December 2016 were retrospectively analyzed. In the postoperative period, the presence and characteristics of chronic pain, the effect of pain on daily life, and the use of analgesics by the patients were evaluated using the Pain Inquiry Form, Brief Pain Inventory, and Pain Detect Questionnaire.

Sorumlu yazar: Zeynep Çağırın  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anestezi ve  
Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
E-posta: zeynep.pestilci@gmail.com  
Başvuru tarihi: 04.05.2021 Kabul tarihi: 13.08.2021

**Results:** The incidence of chronic pain in patients with hemophilia is quite high. According to the results of the Short Pain Inventory and Pain Detect Questionnaire, the maximum Numeric Rating Scale values were found to be statistically higher in patients with neuropathic pain. It was observed that those with neuropathic pain were statistically younger compared to the group without pain.

**Conclusions:** The incidence of chronic pain in hemophilia patients is quite high. Current and comprehensive new diagnostic methods should be used, which also take into account their emotional state, which contributes to the development of chronic pain and the underlying pathologies that can cause pain, risks of bleeding, prophylaxis treatments, orthopedic problems; their treatment should be carried out by a specialized team with a multidisciplinary approach.

**Keywords:** Hemophilia, chronic pain, anesthesia, analgesia.

25-29 Ekim 2017, Rixos Sungate Hotel, Antalya'da Türk Antesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği 51. Ulusal Kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

## GİRİŞ

Hemofili, konjenital koagülasyon faktör eksiklikleri arasında en sık görülen ve ciddi seyreden kronik bir hastalıktır (1). Bu hastalarda eksik koagülasyon faktörlerine bağlı periyodik olarak kas, iskelet sistemi ve yumuşak dokularda kanamalar meydana gelebilmektedir. Bu kanamalar hafif ve ekimoz tarzında olabileceği gibi, spontan veya travmatik sistemik kanamalar sonucu da görülebilir. En sık rastlanan klinik tablo eklem içine olan ve hemartroz adı verilen kanamalardır (2-4). Hastaların etkilenen eklem veya eklemlerde şişlik, hassasiyet, ısı artışı ve ağrı görülür. Subakut ve kronik hemartroz, hemorajik atakdan 2-3 gün sonra gelişir ve tedavi başlansa bile devam edebilir. Subakut hemartrozların tekrarlaması, hemofilik artropatiye neden olur ve ileri vakalarda kemiklerin füzyonu sonucunda tamamen kullanılmaz hale gelen ve deforme olan eklemler oluşur (5-7). Etkilenen eklemlerde hem istirahat hem de hareket halinde kronik ağrı yakınmaları vardır (8). Tedavisinde fizyoterapi ile rehabilitasyon ya da osteotomi, artrodez, artroplasti, artroskopi gibi cerrahi tedaviler uygulanır (9).

Operasyona alınan hastaların postoperatif dönemde karşılaştığı en önemli sorunlardan biri olan akut ağrı bazı durumlarda kronikleşmekte ve hastalarda uzun süren yakınmalara neden olmaktadır. Preoperatif dönemde uzun süren ağrıların varlığı, cerrahi ile ilişkili durumlar veya iyi tedavi edilmemiş akut postoperatif ağrı, kronik ağrı gelişimini tetikleyebilmektedir (10). Uygulanan cerrahinin tipine de bağlı olarak postoperatif kronik sıklığı %5-85 arasında değişmektedir. Kronik ağrı insidansının en sık olduğu cerrahi işlemler arasında amputasyonlar (%50-85), torakotomi (%5-65), kalp cerrahisi (%30-55) ve göğüs cerrahisine (%20-50) ait

girişimler yer alır (11). Eklem artroplastisi ile ilgili geniş çapta yapılmış çalışmalar olmasına rağmen kronik ağrıya ve özellikle de hemofili hastalarında postoperatif kronik ağrı insidansına yönelik çalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte operasyondan bağımsız olarak ciddi hemofili hastalarında kronik ağrı insidansının %15-50 arasında olduğu bildirilmiştir (12). Bu çalışmadaki amacımız Ege Üniversitesi Ortopedi Kliniğinde genel anestezi altında, aynı cerrah tarafından diz artroplastisi yapılmış olan hemofili hastalarında kronik ağrı gelişim sıklığının araştırılmasıdır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul (Karar No: 17-1.1/10) onayı alındıktan sonra, Ortopedi Anabilim Dalında Mart 2015 ile Aralık 2016 tarihleri arasında diz operasyonu geçiren hemofili hastaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik verileri (yaş, cins, vücut kitle indeksi), operasyon tarihleri ve hemofili dışındaki ek hastalıkları, hasta dosyaları taranarak kaydedildi. Çalışmaya dâhil edilen tüm hastalar telefonla arandı ve ulaşılan hastalara geçirdikleri diz cerrahisi işlemine bağlı aynı dizde ameliyattan sonra herhangi bir ağrıları olup olmadığı soruldu. Operasyondan 3 ay sonra, operasyon bölgesinde operasyonla ilişkili olabilecek ağrı duyduğunu bildiren hastalar görüşmeye çağrıldı ve ağrılarının değerlendirilmesinde Ağrı Sorgulama Formu (Tablo-1), Kısa Ağrı Envanteri (Tablo-2) ve Pain Detect Ağrı Anketinin Türkçe versiyonları yüz yüze uygulandı (13, 14) Kronik ağrının, şiddeti, özellikleri, ağrının günlük yaşama etkisi ve analjezik kullanımı değerlendirildi. Anket sonuçlarına göre kronik ağrısı ve nöropatik ağrısı olanlar tespit edildi. Operasyon öncesi ve sonrasına göre karşılaştırma yapıldı. Ağrısı olanların ağrı için hekime başvurup başvurmadığı sorgulandı.

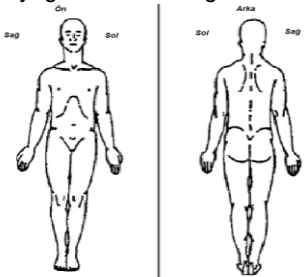
Veriler SPSS programına aktarıldı ve EÜTF Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı tarafından değerlendirildi. Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma, yüzde oran (%) ve ortanca olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi.

İstatistiksel analizlerde kategorik değişkenler için ki-kare ve Fisher exact testi, niceliksel değişkenler için bağımsız örnekli T testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel olarak  $p < 0,05$  değeri anlamlı olarak kabul edildi.

**Tablo-1.** Ağrı sorgulama formu.

1	Geçirdiğiniz diz cerrahisi işlemine bağlı ağrı duyuyor musunuz? (Evet / Hayır)
2	(Evet ise aşağıdaki soruları cerrahi işleme bağlı ağrınız yönünden cevaplayınız)
3	Hangi dizinizden operasyon geçirdiniz? (sağ taraf / sol taraf / her iki taraf )
4	Ağrınız cerrahi bölge üzerinde mi? (Evet / Hayır)
5	Ağrınız ne kadar süredir mevcut?
6	Ağrınız ameliyattan hemen sonra mı ortaya çıktı? (Evet / Hayır) (Ameliyattan sonraki ağrının şiddeti Hafif / Orta / Şiddetli)
7	Ağrı zaman içerisinde azalma gösterdi mi? (Evet / Hayır)
8	Ağrınızın şu anki derecesini işaretleyiniz? (Hafif / Orta / Şiddetli)
9	Halen ağrı nedeniyle bir tedavi veya ağrı kesici kullanmanız gerekiyor mu? (Evet / Hayır) Evet ise kullanılan ağrı kesiciler:
10	Ağrı için bir hekime başvurduğunuz mu? (Evet / Hayır)
11	Ağrı şu an sizi en çok rahatsız eden sağlık sorunu mu? (Evet / Hayır)
12	Ağrı günlük yaşamınızı kısıtlıyor mu? (Evet / Hayır)

**Tablo-2.** Kısa ağrı envanteri.

1	Tüm yaşamımız boyunca hepimizin zaman zaman ağrısı olmuştur (hafif baş ağrısı, burkulma, diş ağrısı gibi). Bugün bunlar gibi günlük ağrılar dışında bir ağrınız oldu mu? (Evet / Hayır)
2	Diyagram üzerine ağrı hissettiğiniz bölgeyi gölgelendirin. En çok ağrıyan yere X işareti koyun.
	
3	Geçen hafta içinde yaşadığınız en kötü ağrıya değer biçin ve aşağıda yuvarlak içine alarak işaretleyin. 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Ağrı yok hayal edebildiğiniz en kötü ağrı
4	Son 24 saat içinde yaşadığınız en hafif ağrıya değer biçin ve aşağıda yuvarlak içine alarak işaretleyin. 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Ağrı yok hayal edebildiğiniz en kötü ağrı
5	Hissettiğiniz ağrıya ortalama bir değer biçin ve aşağıda yuvarlak içine alarak işaretleyin. 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Ağrı yok hayal edebildiğiniz en kötü ağrı
6	Şu anda hissettiğiniz ağrıya değer biçin ve aşağıda yuvarlak içine alarak işaretleyin. 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Ağrı yok hayal edebildiğiniz en kötü ağrı
7	Ağrınız için ne gibi ilaç veya tedaviler aldınız? .....

## BULGULAR

Çalışma sonucunda kriterlere uygun toplam 48 hemofili hastası olduğu tespit edildi. Ancak beş hastaya telefonla ulaşılamadığı için, bir hasta da 18 yaşından küçük olduğu için çalışmaya dâhil edilmedi. Toplam 42 hastanın demografik verileri Tablo-3'de verilmiştir. Çalışmaya dâhil edilen hastaların hiçbirinde hemofili dışında ek bir hastalığın olmadığı görüldü.

Ağrı sorgulama formundaki sorulara göre çalışmaya katılan 42 hastanın %95,23'ünün kronik ağrısı olduğu ve bu ağrılarının hastaların %61,9'unda hafif, %31'inde orta, %2,4'ünde ise şiddetli derecede olduğu belirlendi. (Tablo-4). Çalışmamıza dâhil edilen hastaların %92,9'unun operasyondan önceki dönemde de ağrılarının olduğu öğrenildi. Çalışmaya dâhil olan hastaların %4,8'i operasyondan sonraki dönemde ağrılarının azalmadığını belirttiler. Ağrı nedeniyle analjezik kullanan hastaların oranı %26,2 olarak bulundu ve bu hastaların tümünün non-steroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİ) aldıkları belirlendi. "Ağrı günlük yaşamınızı kısıtlıyor mu?" sorusuna, hastaların %28,6'sı evet derken, hastaların %23,8'i "ağrının şu anda sizi en çok rahatsız eden sağlık sorunu mu?" sorusuna evet yanıtı vermiştir. Ağrısı için hekime başvuran hastaların oranı ise %11,9 olarak bulundu.

Pain Detect Ağrı anketinin sonuçlarına göre hastaların %19'unun (8 hasta) nöropatik ağrı karakteri taşıdığı görüldü. Kısa Ağrı Envanteri ve Pain Detect Ağrı anketinin sonuçlarına göre numerik rating skala (NRS) değerleri nöropatik karakterde ağrısı olanlarda daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,001$ ) (Tablo-5). NRS kısa ağrı envanterinde sayı olarak ve ağrı sorulama formunda da şiddet olarak sorgulanmıştır. Nöropatik karakterde ağrısı olan

hastaların olmayan gruba kıyasla daha genç olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p:0,018$ ) (Tablo-5). Nöropatik ağrısı olanların yaş ortalamasının 28,5, olmayanların ise 37,8 olduğu saptandı.

Nöropatik ağrının varlığı; vücut kitle indeksi, ağrı süresi, ağrının şu anki derecesi ve diğer parametrelerle ilişkisi istatistiksel olarak incelendiğinde parametrik olarak standart dağılım göstermediği saptanmıştır. NRS maksimum skoru standart dağılım göstermediğinden non-parametrik olarak Mann-Whitney U istatistik yöntemi ile değerlendirilmiş  $p<0,05$  olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. NRS maksimum skoru nöropatik ağrısı olanlarda  $8,25 \pm 0,7$  (median değeri 8), olmayanlarda  $4,11 \pm 2,70$  (median değeri 4) tespit edildi.

Ağrı kesici kullanıyorum diyen 11 kişi içinde nöropatik karakterde ağrısı olanların sayısı yedi (%63,63) olarak bulundu ve nöropatik ağrısı olanların daha sık ağrı kesici kullanmaları istatistiksel olarak anlamlıydı. Ayrıca bu sayı Nöropatik karakterde ağrısı olanların %87,5'ini oluşturuyordu.

Nöropatik karakterde ağrısı olan sekiz hastada ağrılarının şu andaki derecesini "Orta" olarak tarif ederken beş hasta ağrı için hekime başvurduğunu belirtti. Hastaların altısı (%75'i) "Ağrı şu an için sizi en çok rahatsız eden sağlık sorunu mu?" sorusuna "Evet" cevabı vermiş ve yedisi "Ağrı günlük yaşamınızı kısıtlıyor mu?" sorusuna evet cevabı vermiştir (%87,5). "Ağrı için bir hekime başvurduunuz mu?" "Ağrı günlük yaşamınızı kısıtlıyor mu?", "Ağrı şu an için sizi en çok rahatsız eden sağlık sorunu mu?" sorularının cevapları nöropatik ağrısı olmayan grupla karşılaştırıldığında p değerleri sırasıyla  $p:0,4$ ,  $p<0,001$  ve  $p:0,001$  olarak anlamlı bulundu.

**Tablo-3.** Olguların demografik özellikleri.

Özellikler	Ortalama $\pm$ Standart Sapma (minimum-maksimum değer)
Ortalama yaş (yıl)	36,09 $\pm$ 12,46 (18-60)
Boy (cm)	172,9 $\pm$ 6,38 (1,55-1,9)
Kilo (kg)	76,78 $\pm$ 10,61 (50-100)
VKİ (vücut kitle indeksi) (kg. m <sup>2</sup> )	25,61 $\pm$ 2,6 (18,3-30,8)
Ek hastalık	Yok

**Tablo-4.** Ağrı sorgulama formuna verilen yanıtlar.

Sorular		EVET (n)	EVET (%)
Geçirdiğiniz diz cerrahisi işlemine bağlı ağrı duyuyor musunuz?		40	95,2
Hangi dizinizden operasyon geçirdiniz?	Sağ	10	23
	Sol	21	50
	İki taraf	11	26
Ağrınız ameliyattan hemen sonra mı ortaya çıktı?		3	7,1
Ameliyattan sonraki ağrının şiddeti?	Yok	2	4,8
	Hafif	11	26,2
	Orta	26	61,9
	Şiddetli	3	7,1
Ağrı zaman içerisinde azalma gösterdi mi?		40	95,2
Ağrınızın şu anki derecesini işaretleyiniz?	Yok	2	4,8
	Hafif	26	61,9
	Orta	13	31
	Şiddetli	1	2,4
Ağrı nedeniyle ağrı kesici kullanımı		11	26,2
Ağrı için bir hekime başvurduğunuz mu?		5	11,9
Ağrı sizi en çok rahatsız eden sağlık sorunu mu?		10	23,8
Ağrı günlük yaşamınızı kısıtlıyor mu?		12	28,6

n: hasta sayısı, %:yüzde değer

**Tablo-5.** Nöropatik ağrısı olan hastaların diğer parametrelerle karşılaştırılması.

	Nöropatik ağrısı olan hastaları(n:8)	Nöropatik ağrısı olmayan hastalar (n:34)	P
Yaş	28,5±8,03	37,88±12,72	0,018*
BMI	25,95±1,3	25,53±2,9	0,54
Ağrı süresi (ay)	2,62±0,91	2,73±1,18	0,77
NRS şu an	4,87±0,64	2,38±2,16	<0,0001
NRS maksimum	8,25±0,7	4,11±2,72	<0,0001
NRS ortalama	5,87±0,99	2,88±2,01	<0,0001

NRS: numerik rating skala

\*p<0,05

## TARTIŞMA

Faktör 8 ve 9 gibi pıhtılaşma faktörlerinin eksikliği sonucu meydana gelen hemofilide en önemli sorunlardan biri eklem içi kanamalardır. Kanamalar ağır hemofilide kendiliğinden olurken

orta ve hafif hemofili olgularında ise bir travma sonucu gelişir (15). Tedavi edilmemiş, tekrarlayan kanamalar, hastalarda küçük yaşlardan itibaren eklem içi kanamalara veya eklem dejenerasyonuna bağlı akut veya kronik

ağrıya neden olabilmektedir (16). Almanya'da 2013 yılında ağrının hemofili hastalarının yaşam kalitelerini nasıl etkilediğine yönelik yapılmış bir çalışmada yanıt verenlerden %92'i en sık ağrı tipinin eklem ağrısı olduğunu belirtmişlerdir. Hemofili ilişkili kronik ağrı üzerine yapılan araştırmalara göre hemofili hastalarının %32-50'i artropati ilişkili ağrıdan yakınmaktadır (16-18). Kronik ağrı varlığı hastalarda fiziksel inaktiviteye dolayısıyla kardiyovasküler olaylara yol açabilmekte, sosyal izolasyonla beraber hastalarda psikolojik sorunlar meydana gelebilmektedir (19).

Diz artroplastisi geçiren sağlıklı kişilerde (hemofili ya da kanama bozukluğu olmayan) cerrahi sonrası 2-5 yıl içinde orta ve şiddetli derecede kronik ağrı görülme sıklığı %6,5- 9 olarak bulunmuştur (20) Pinto ve ark (21) ağrı üzerine yaptıkları çalışmada yine normal popülasyondaki hastalarda, operasyondan 4-6 ay sonraki kronik ağrı insidansını total diz artroplastisi sonrası %88,6, total kalça protezi sonrası ise %66,7 olarak tespit etmişlerdir. Bizim de çalışmamızda kronik ağrı insidansının %95,2 olmasını hastalarda bu hastaların %92,9'unun ameliyattan önceki dönemde de ağrıyı deneyimlemesine bağladık. Telefon ile sorgulandığında ağrısı olduğunu ifade eden 42 hastadan 2 tanesinin çağırıldıktan sonra ağrı sorgulama formunda ağrılarını yok olarak ifade etmelerini, hemofili hastalarında eklem içi kanamalara bağlı ağrının periyodik epizot izlemesine bağlı olduğunu düşündük. Bu çalışma bize hemofili hastalarında kronik ağrıyı tanımlamada daha detaylı testlerin ve sorgulamaların yapılması gerektiğini gösterdi. Çünkü ağrı için uyguladığımız üç test de, hastalardaki ağrının hemofili zeminindeki periyodik kanamalar sonrası devam eden hemofilik artropatiye mi yoksa cerrahi sonrası postoperatif kronik ağrıya mı bağlı olduğunun ayırımını yapmakta yetersiz kalmış olabilir. Ancak postoperatif dönemde hemofilik artropatiye bağlı ağrılar devam ediyor bile olsa hastaların %95,2'inin ağrılarının azaldığını ifade etmeleri, cerrahiden fayda gördüklerini düşündürdü. Harden ve ark (22), total diz artroplastisi uygulanacak 77 hastadaki preoperatif stres ve ağrı yoğunluğunun, postoperatif kronik ağrıya olan etkisini araştırdıkları çalışmalarında, kronik ağrı gelişim sıklığını %12,7 olarak belirtmişlerdir. Diz artroplastilerinde hemofili hastalarına yönelik bir çalışma literatürde bulunmadığı için çalışmamızdaki yüksek oranın nedeni, hepsinin

ağır hemofili hastası olması ve preoperatif dönemde zaten ciddi ağrılarının bulunması ile ilişkilendirilmiştir. Bu hastalar eklem hareket kabiliyetlerindeki azalmadan dolayı son çare olarak operasyon önerilen hasta gruplarıydı. Hollanda'da yapılan bir çalışmada ağır hemofili hastalarında hemofilik artropatiye bağlı ağrının, hastalarda yüksek oranda hareket kısıtlılığına neden olduğu ve genel olarak hemofili hastalarının üçte ikisinde kronik ağrı görüldüğü tespit edilmiştir (23). Windyga ve ark. (24), 2269 hemofili hastasının ortopedik durumlarını inceledikleri çalışmalarında, yaş ortalaması 26 olan 92 ağır hemofili hastasında %91,3'ünün ağrısı olduğu ve bu hastaların sadece %25'inin ortopedik bir cerrahi girişime ihtiyaç duyduğunu göstermişlerdir (24).

Literatürdeki 281 yayının taranarak 11 çeşit cerrahi işlem sonrasında gelişen kronik postoperatif ağrının nöropatik içeriğini araştıran Haroutiunian ve ark. (25) torasik cerrahi ve meme cerrahisi sonrası kronik nöropatik ağrı insidansını %66 ve %68 olarak, inguinal herni operasyonu sonrası %31, total diz veya kalça artroplastisi sonrası ise %6 olduğunu tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda Pain Detect Ağrı anketinin sonuçlarına göre hastaların %19'unun yanma, batma, donma, karıncalanma, elektrik çarpması gibi değişik ve rahatsız edici duygularla karakterize nöropatik ağrı özelliği taşıdığı görülmüş, nöropatik ağrısı olan hastaların daha genç yaşta olduğu ve Numering Rating Ağrı Skala değerlerinin daha yüksek olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Levchenko ve ark. (26) hemofili hastalarındaki ağrı varlığı ve günlük yaşama etkisini sorgulamak için "Kısa Ağrı Envanteri" ve ağrının nöropatik karakterini incelemek için "Pain Detect Ağrı Anketi" uyguladığı çalışmada, hastaların %39'unun kronik ağrısının olduğu tespit edilmiştir. Hastaların %75'i günlük aktivitelerinin kısıtlandığını ifade etmiş ve çoğu (%74) ağrılarının çözümü için bir kliniğe başvurmadığını, ağrılarını kendi başlarına çözüm aradıklarını belirtmişlerdir (26). Bizim çalışmamızda ise hastaların sadece %11,9'unun ağrıları nedeniyle bir hekime başvurduğu tespit edildi. Nöropatik ağrısı olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldığında, nöropatik ağrısı olanların ağrısı nedeniyle hekime başvurma oranı anlamlıydı. Operasyon öncesi dönemde hastaların ağrıya başa çıkmaya alışık olmaları nedeniyle postoperatif dönemde bunu çok

yadırgamadıklarını, doktora sadece ağrının karakteristiğinde bir değişiklik olduğunda başvurduklarını saptadık.

Ağrının hemofili hastalarında Van Genderen ve ark.'nın (23) yaptığı çalışmada, 78 ağır hemofili hastasından üçte ikisi en az bir eklemde ağrısı olduğunu, %36'ı analjezik kullandıklarını belirtmişlerdir. Bu çalışmada hastaların %37'si opioid analjezikler, %51'i NSAİ, %13'ü ise parasetamol kullandığını ifade etmiştir. Ayrıca bazı hastaların alkole ve yasal olmayan narkotik ilaçlara yöneldiği gözlenmiştir (23). Santavirta ve ark. (27) hemofili hastalarında ağrı ile başa çıkma stratejilerini araştırmak amacıyla 224 hastayla yaptıkları çalışmada ağrı nedeniyle ciddi sorun yaşayan hemofili hastalarının kronik opioid ilaç kullanımı ve alkol bağımlılığı gibi sıkıntılarının yanı sıra yasal olmayan ilaç kullanımının da olduğunu ifade etmiştir. Elander ve ark (28) ise hastaların üçte birinden fazlasının reçetesiz, yasa dışı ilaç kullanımı olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda, hastaların sadece NSAİ kullandığı, nöropatik ağrı karakteri taşıyan hastaların ağrı kesici kullanma oranlarının istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. Ancak bu hastalarda ağrının nöropatik karakterine rağmen sadece tek tip ağrı kesici (NSAİ) kullanmalarının nedenini, hastaların operasyon öncesi zaten ağrıya tecrübe etmiş olmalarına ve postoperatif dönemde ağrı için sadece ortopediste başvurmasına bağladık. Yine bu hasta grubuna multidisipliner yaklaşılmaması, kronik ağrı tedavi protokolünün uygulanmasındaki eksiklikler de ağrı tedavisinde yetersiz kalındığını bize düşündürdü. Kronik ağrı çeken hemofili hastalarının zaman içerisinde depresyon, anksiyete bozukluğu, gerginlik, sinirlilik gibi ruhsal problemlerle karşılaşma sıklıklarının arttığı birçok yayında gösterilmiştir (29,30). Dünya hemofili federasyonunun kılavuzunda her hastanın ağrıyı farklı şekilde tecrübe ettiği belirtilmiştir. Bunun nedeni hastaların fiziksel duyarlılık, duygusal ve sosyal faktörlerin yanı sıra ağrıya başa çıkma yollarının da farklılıklar sergilemesidir. Ağrıyı şiddetlendiren faktörler stres, bitkinlik ve ağrıya odaklanmaktır. Oysa ağrıyı dindirmek için egzersiz, masaj, fizyoterapi, pozitif tutum, gevşeme ve medikasyon gibi birçok yol mevcuttur (31).

Hemofilinin, hastaların hayatını fiziksel, sosyal, emosyonel anlamda olumsuz etkilediği ve bu hastaların yaşam kalitesinin sağlıklı insanlara göre daha kötü olduğu saptanmıştır. Çin'de 126

hemofili hastası (%33,3 hafif, %42,9, %23,8 ağır) ile yapılan yaşam kalitesi çalışmasında hastalara spesifik olarak hazırlanan Çin yaşam kalitesi anketi (China QoL) doldurtulmuş ve sonuçta hemofili hastalarının kontrol grubuna göre yaşam kalitesi skorlarının anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur. Çin'deki hemofili hastalarının %75 inde orta ya da ciddi artropati mevcut olduğu tespit edilmiş ve sebep olarak da Çin'de sağlık hizmetlerinin ve koşullarının yeterince uygun olmaması, hastaların gelirlerinin az olması, yüksek tedavi maliyetleri olarak belirtilmiştir (32). Avusturya'da da orta-ağır hemofili hastalarıyla (53 hasta, 104 kontrol) yapılan benzer anket çalışması sonuçlarına göre hemofili hastalarının fiziksel fonksiyon, fiziksel sorunlara bağlı genel sağlık, sosyal fonksiyon skorlarının normal nüfusa göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir (33). Bizim çalışmamızda ağrınız günlük aktivitenizi kısıtlıyor mu sorusuna sadece 12 (%28,6) hasta evet cevabı vermiş ancak ne düzeyde hangi aktivitelerde kısıtlandığı sorgulanmamıştır. Çalışmadaki bu eksikliğin daha ileride gerçekleştirilecek çalışmalarda yeniden değerlendirilerek literatüre katkı sağlanabileceğini düşünmekteyiz.

Holstein ve ark. (34) hemofili hastalarında ağrı yönetimi başlığıyla yaptığı çalışmaya, Avrupa'daki 1678 çocuk ve 5103 yetişkinin takip ve tedavilerinin yapıldığı hemofili tedavi merkezlerini dâhil etmiştir. 22 hemofili tedavi merkezini anket çalışması yaparak incelemiş, hemofili hastaları ve onların tedavilerini sağlayan hemofili tedavi merkezlerinin arasında algoloji uzmanı ile iş birliği eksikliği olduğunu görmüştür. Aynı çalışmada sadece sekiz merkezin özelleştirilmiş ağrı kılavuzu olduğunu ve yine sadece iki merkezin bir algoloji uzmanıyla iş birliği yaptığını tespit edilmiştir (34).

Dünya Hemofili Federasyonu'nun yayınladığı kılavuzda bir hemofili hastasına; hematolog, ortopedist, fizyoterapist, hemşire, psikolog ve algoloji uzmanının da bulunduğu sağlık ekibi tarafından kapsamlı bir ekip ile yaklaşılmasını önerilmektedir.

## SONUÇ

Literatür ve çalışmamızdan elde ettiğimiz verilere baktığımız zaman hemofili hastalarında gerek preoperatif gerek postoperatif kronik ağrı azımsanmayacak düzeydedir. Risk grubundaki hastaların ağrıya neden olabilecek alta yatan asil patolojileri, kanama riskleri, profilaksi tedavileri,



kronik ağrıları, ortopedik problemlerinin yanı sıra duygusal durumlarını ya da sorunlarını da dikkate alarak tanımlayan, daha güncel ve kapsamlı yeni tanı yöntemleri ile ortaya konulmalı ve tedavileri multidisipliner bir yaklaşımla uzmanlaşmış bir ekip tarafından gerçekleştirilmelidir. Bu ekipte özellikle bir algoloji uzmanının bulunmasının,

hayatları boyunca ağrı ile yaşamaya alışmaya çalışan hemofili hastaları için son derece önemli olduğunu düşünmekteyiz.

**Çıkar çatışması:** Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.


## Kaynaklar

1. Montgomery RR, Scott P. Hemorrhagic and Thrombotic Diseases. In: Behrman RE, Kliegman RM (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 19<sup>th</sup> edition. Philadelphia; W.B Saunders; 2003: 1657–60.
2. Corrigan JJ. Hemorrhagic and thrombotic diseases. In: Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 7<sup>th</sup> edition. Philadelphia: WB Saunders; 1996: 1424-7.
3. Upchurch KS, Doreen BB. Hemophilic Arthropathy. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB Eds. Kelley's Textbook of Rheumatology. Philadelphia: WB Saunders; 2001: 1567-74.
4. Montgomery RR, Scott JP. Hemostasis. Diseases of the fluid phase. In: Nathan DG, Oski FA Eds. Hematology of Infancy and Childhood. Philadelphia: WB Saunders; 1992: 1613-20.
5. Jansen NWD, Roosendaal G, Lafeber FP. Understanding hemophilic arthropathy: an exploration of current open issues. Br J Hematol 2008; 143: 632-40.
6. Dunn AL. Pathophysiology, diagnosis and prevention of arthropathy in patients with hemophilia. Hemophilia 2011; 1-8.
7. Raffini L, Manno C. Modern management of hemophilic arthropathy. Br J Hematol 2007; 136: 777-87.
8. Rodriguez –Merchan EC, Jimenez-Yuste V, Aznar JA, Hedner U, et al. Joint protection in hemophilia. Hemophilia 2011; 17 (Suppl. 2): 1-23.
9. Rodriguez–Merchan EC. Management of Hemophilic Arthropathy of the Ankle. Cardiovascular & Haematological Disorders-Drug Targets, 2017; 17:111-8.
10. Transition from acute to chronic pain: Evaluating risk for chronic postsurgical pain. Pain physician 2019; 22: 479-88.
11. Macrae WA. Chronic post-surgical pain: 10 years on. Br J Anaesth. 2008; 101 (1): 77-86.
12. Humphries TJ, Kessler CM. Managing chronic pain in adults with hemophilia: current status and call to action. Haemophilia 2015; 21: 41-51.
13. Dicle A, Karayurt Ö, Dirimeşe E. Validation of the Turkish version of the Brief Pain Inventory in surgery patients. Pain Management Nursing. 2009; 10 (2):107-13.
14. Alkan H, Ardic F, Erdogan C et al. Turkish Version of the painDETECT Questionnaire in the Assessment of Neuropathic Pain: A Validity and Reliability Study. Pain Med. 2013; 14 (12): 1933-43.
15. Paredes AC, Costa P, Almeida A, et al. A new measure to assess pain in people with hemophilia: The Multidimensional Haemophilia Pain Questionnaire (MHPQ). PLoS One; 2018;13(11):1-22.
16. Lambing A, Nichols CD, Munn JE, et al. Patient, caregiver, and provider perceptions of pain and pain management in adolescents and young adults with bleeding disorders. Haemophilia. 2017; 23: 852-60.
17. Kalnins W, Schelle G, Jost K, et al. Pain Therapy in Hemophilia in Germany, patient survey (BESTH Study). Hamostaseologie. 2015; 2 (35): 167-73.
18. Stromer W, Pabinger I, Ay C, et al. Pain Management in Hemophilia: expert recommendations. Wiener Klinische Wochenschrift. 2021; 133:1042-1056.
19. Auerswalda G, Dolanb G, Duffyc A, Hermansd c, et al. Blood Coagul Fibrinolysis. 2016 Dec; 27(8): 845–854.
20. Jasvinder AS, Sherine G and David L. The Impact of Gender, Age, and Preoperative Pain Severity on Pain After TKA. Clin Orthop Relat Res 2008; 466 (11): 2717–23.
21. Pinto PR, McIntyre T, Ferrero R, Araújo-Soares V and Almeida A. Persistent pain after total knee or hip arthroplasty: differential study of prevalence, nature, and impact.. J Pain Res 2013; 6: 691–703.


22. Harden RN, Bruehl S, Stanos S et al. Prospective examination of pain-related and psychological predictors of CRPS-like phenomena following total knee arthroplasty: a preliminary study. *Pain* 2003; 106 (3): 393-400.
23. Van Genderen FR, Fischer K, Heijnen L et al. Pain and functional limitations in patients with severe haemophilia. *Haemophilia* 2006; 12 (2): 147-53.
24. Windyga J, Lopaciuk S, Stefanska E et al. Haemophilia in Poland. *Haemophilia* 2006; 12 (1): 52-7.
25. Haroutiunian S, Nikolajsen L, Finnerup NB, Jensen TS. The neuropathic component in persistent postsurgical pain: a systematic literature review. *Pain* 2013; 154 (1): 95-102.
26. Levchenko OK, Shulutko EM, Zorenko VY, Galstyan GM. The specific features of pain syndrome in patients with hemophilia. *Ter Arkh.* 2016; 88 (7): 84-8.
27. Santavirta N, Bjorvell H, Solovieva S, Alaranta H, Hurskainen K, Kontinen YT. Coping strategies, pain, and disability in patients with hemophilia and related disorders. *Arthritis Rheum.* 2001; 45 (1): 48–55.
28. Elander J, Barry T. Analgesic use and pain coping among patients with haemophilia. *Haemophilia* 2003; 9: 202–13.
29. Auerswald G, Dolan G, Duffy A et al. Pain and pain management in haemophilia. *Blood Coagulation and Fibrinolysis.* 2016; 27 (8): 845–54.
30. Flood E, Pocoski J, Michaels LA, McCoy A, Beusterien K, Sasanè R. Patient-reported experience of bleeding events in haemophilia. *Eur J Haematol* 2014; 93 (75): 19–28.
31. World Federation of Hemophilia. The pain management book for people with hemophilia and related bleeding disorders. Hemophilia Foundation Australia World Federation of Hemophilia 2000; 22: 2–7.
32. Wang T, Zhang L, Zhao H, Yang R. Assessing health-related quality-of-life in individuals with haemophilia in China. *Haemophilia* 2004; 10 (4): 370-5.
33. Hartl HK, Reitter S, Eidher U, Ramschak H, Ay C, Pabinger I. The impact of severe haemophilia on the social status and quality of life among Austrian haemophiliacs. *Haemophilia* 2008; 14 (4): 703-708
34. Holstein K, Klamroth R, Richards M, Carvalho M, Pe´ rez-Garrido R, Gringeri A. Pain management in patients with haemophilia: a European survey. *Haemophilia* 2012; 18: 743–752

## Did COVID outbreak influence our management of skin tumors?

### COVID salgını deri tümörleri yönetimimizi etkiledi mi?

Mehmet Emre Yegin<sup>1</sup> 

Ersin Gur<sup>1</sup> 

Ecem Esma Yegin<sup>2</sup> 

Yigit Ozer Tiftikcioglu<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Ege University, Faculty of Medicine, Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery Department, Izmir, Turkiye

<sup>2</sup>Ege University, Faculty of Science, Mathematics Department, Izmir, Turkiye

#### ABSTRACT

**Aim:** COVID pandemic forced new medical protocols. COVID precautions also changed surgical algorithms causing a change in medical costs. This study aims to clarify COVID-era medical costs and underlying reasons for patients with Head & Neck (H&N) area skin tumors.

**Materials and Methods:** Patients which were operated for H&N tumors in our clinic before and during the COVID outbreak were retrospectively analyzed per sex, age, etiology, PPE usage, treatments, and total costs. Statistical analysis was done for any significant changes.

**Results:** A total of 127 patients of which 70 were operated before (G1) and 57 were operated after (G2) the COVID out-break for H&N tumors were evaluated. Mean ages were 69,94 years for G1 and 65,56 for G2. 28 BCC and 42 SCC patients were in G1 and 11 BCC and 46 SCC patients were in G2. In G1, 69 wide excisions, 44 skin graft, 17 skin flaps, 6 lymph node dissections (LNDs) were done. In G2, 56 wide excisions, 30 skin grafts, 9 skin flaps, 6 LNDs, 5 free flaps were done. G1 patients were hospitalized for a median of 2 days, while G2 patients were hospitalized for a median of 3 days. Median costs were \$261,42 in G1 and \$624.84 in G2. Statistical analysis with Mann-Whitney-U and Chi-Square tests revealed significant difference only between the costs. When disposable PPE was excluded, the median cost of G2 became \$539.84 (G3). Statistical difference between G1 and G3 was found to be insignificant.

**Conclusion:** COVID changed the etiology of our patient groups. However, our treatment protocols, hospitalization lengths, and costs remain the same. Our patient profile and treatment protocols remain similar, but COVID precautions add an extra burden.

**Keywords:** Head, Neck, SARS-CoV-2, Skin Neoplasms.

#### ÖZ

**Amaç:** COVID salgını yeni tıbbi protokolleri zorunlu kılmıştır. COVID önlemleri, cerrahi algoritmaları da tıbbi maliyetlerde bir değişikliğe neden olacak şekilde değiştirmiştir. Bu çalışma, Baş ve Boyun (H&N) bölgesi deri tümörü olan hastaların COVID dönemindeki tıbbi maliyetleri ve altında yatan nedenleri açıklığa kavuşturmayı amaçlamaktadır.

**Gereç ve Yöntem:** Kliniğimizde COVID salgını öncesi ve sırasında H&N tümörleri nedeniyle ameliyat edilen hastalar cinsiyet, yaş, etiyoloji, PPE kullanımı, tedaviler ve toplam maliyetlere göre geriye dönük olarak analiz edildi. Önemli değişiklikler için istatistiksel analiz yapıldı.

**Tartışma:** COVID, hasta gruplarımızın etiyolojisini değiştirmiştir. Ancak tedavi protokollerimiz, hastanede kalma sürelerimiz ve maliyetlerimiz aynı kalmıştır. Hasta profilimiz ve tedavi protokollerimiz benzer olup, yalnızca COVID önlemleri maliyete fazladan yüke sebep olmaktadır.

Corresponding author: Mehmet Emre Yegin  
Ege University, Faculty of Medicine, Plastic, Reconstructive &  
Aesthetic Surgery Department, Izmir, Turkey  
E-mail: mehmetemreyegin@yahoo.com  
Application date: 24.06.2021 Accepted: 29.09.2021

**Sonuç:** 70'i COVID salgını öncesi (G1) ve 57'si COVID salgın başlangıcı sonrası ameliyat edilmiş (G2) olmak üzere toplam 127 H&N tümörlü hasta değerlendirildi. Ortalama yaş G1 için 69,94 ve G2 için 65,56 idi. G1'de 28 BCC ve 42 SCC hastası, G2'de 11 BCC ve 46 SCC hastası olduğu görüldü.

G1'de 69 geniş eksizyon, 44 deri grefti, 17 deri flebi, 6 lenf nodu diseksiyonu (LND) hastası mevcuttu. G2'de 56 geniş eksizyon, 30 deri grefti, 9 cilt flebi, 6 LND, 5 serbest flep hastası mevcuttu. G1 hastalarının ortalama 2 gün hastanede kaldığı, G2'deki hastaların ise ortalama 3 gün hastanede kaldığı görüldü. Ortalama maliyetler G1'de 299,66\$ ve G2'de 625,91\$ idi. Mann-Whitney-U (MWU testi) ve Ki-kare testiyle yapılan istatistiksel analizde, etiyojiler ve maliyetler arasında önemli bir fark olduğu görüldü. PPE hariç tutulduğunda ise (G3), ortalama maliyet 539,84\$ (G3) oldu. G1 ve G3 arasındaki farkın ise, MWU testiyle istatistiksel anlamsız olduğu bulundu.

**Anahtar Sözcükler:** Baş, Boyun, Deri Tümörleri, SARS-CoV-2.

## INTRODUCTION

In December 2019, a novel pneumonia epidemic hit Wuhan and then became a pandemic in only 3 months (1). Normal life and burden of daily stresses changed to lockdown and pandemic stress that caused different morbidities (2). In this era, tumor patients of Head and Neck area (H&N) were suggested to be operated in facilities with adequate labor and COVID-segregated services (3). Our hospital which was organized to serve in different buildings, nowadays have some of the clinics and burn unit allocated under service of infectious disease, pulmonology and anesthesiology departments to isolate and treat COVID-patients. Inherently, as clinicians of a tertiary care hospital, we are obliged to treat complex trauma and tumor patients, as usual.

Before COVID pandemic hit the world, only surgical masks, caps, shirts and gloves were used for most of the operations. Literature had argued and settled most of the issues about postoperative complications, costs and hospitalization lengths. Conversely, we were introduced to a novel status that we had no idea of what kind of changes we may see. Precautions were taken and changed by governments, as recent data accumulated. Therefore, in the past year, many different situations were encountered by medical professionals. In this study, we aim to find out if characteristic properties like costs of H&N skin tumor patients changed during the pandemic.

## MATERIALS and METHODS

This study was designed as a single-center, retrospective study in the Ege University Hospital, Plastic & Reconstructive Surgery Clinic. The research unit is a third-level reference health center in Izmir, and about 190,000 patients were cared annually before the COVID era. The research protocol was approved by the ethical

committee of Ege University Faculty of Medicine local ethics committee (Date: 31/10/2020, Number: 20-11T/23). After approval of the committee, adult patients with SCC and BCC on H&N who were operated in our clinic between 21/07/2019-31/10/2020 (a total of 468 days) were retrospectively evaluated. This date range was determined by the beginning of lockdowns and hospital arrangements for COVID pandemic in our center (11/03/2020, named as "COVID-deadline"). Before this date, patients who were treated with routine algorithms formed the pre-COVID group, and after that date, patients of which operations were done with necessary COVID precautions were recruited as the post-COVID group. Exactly 234 days were set for both pre- and post-event to build the control and study groups. An archive search was conducted to obtain data about epidemiology, operative techniques as excision/dissection, reconstruction methods as graft/flap/free flap, hospitalization lengths (LoH), and perioperative precautions were taken and treatment costs were recorded. Cost changes caused by COVID-related complications were also added if encountered. Etiologies were further divided for Basal Cell Carcinoma (BCC), Squamous cell carcinoma (SCC). Costs of the treatments were calculated as total of surgical costs including disposable gowns, disposable sheets and screening tests for COVID. For statistical analysis, G2's treatment costs were calculated excluding gown, sheet and PCR as attributed expenses of COVID precautions, also, and named as G3. All costs were calculated as US dollars (\$) per exchange rate of Turkish Lira (TL) of January 2021 (7,35TL/\$).

Statistical analysis was done to reveal any significance of changes between G1 and G2. IBM SPSS Statistics Version 22.0.0.0 was used for this purpose. Results were presented as medians

and interquartile ranges for numerical data and frequencies and percentages for categorical variables. The compatibility of numerical variables to normal distribution was evaluated using the Shapiro-Wilk's test. In comparison of the groups, t-test was used if the data followed parametric assumptions; the MWU test was used if the assumptions were violated, while the Chi-square test was used to compare categorical variables. A p-value of <0.05 was considered sufficient for statistical significance.

## RESULTS

127 patients were found to be operated in our clinic for H&N tumors during this term. 70 patients were found to be operated before (G1), and 57 were operated after (G2) the COVID-deadline.

G1 was consisted of 48 male and 22 female patients. Mean age for male patients was 69.45 years (min. 33, max. 97). Mean age for female patients was 71.32 years (min. 43, max. 105). 28 patients were operated for BCC and 42 patients were operated for SCC. 67 patients' treatment included excision of a lesion, but only three patients were operated solitarily with dissection. Total count of dissections was 6 in this group. 43 patients had skin graft as the preferred reconstructive method. 16 patients' reconstruction was made using a flap. There was no free flap reconstruction among these patients. Total LoH of the patients was 281 days (mean 4 days/patient).

G2 was consisted of 36 male and 21 female patients. Mean age for male patients was 69.33 years (min. 33, max. 97). Mean age for female patients was 64.24 years (min. 19, max. 92). 11 patients were operated for BCC and 46 patients were operated for SCC. All patients' treatment included excision of a lesion. Total count of dissections was 6 in this group. 30 patients had skin graft as the preferred reconstructive method. 9 patients' reconstruction was made using a flap. There were five free flap reconstructions among these patients. Total LoH of the patients was 358 days (mean 6 days/patient). A total of 237 PPE including N95 masks and extra operation shirts were used (4,16/patient).

Treatment costs were calculated per group. None of the patients had any COVID-related complications after the operations. G1's mean treatment cost was \$299.66 per patient (min. \$14.33-max. \$1,015.46). G2's mean treatment cost was \$624.84 per patient (min. \$66-max.

\$4,201). When disposable gown, sheet and COVID test expenses were excluded, mean cost (named as G3) became \$539.84 (min. \$1.82-max. \$4063.02).

Chi-Square tests revealed insignificant differences of sex, age and treatment method distributions other than free flaps (e.g., wide excision, lymph node dissection, local flap, skin graft) between G1 and G2. Etiologies (G1 BCC 40%-G2 BCC 19.3%, G1 SCC 60%-G2 SCC 80.7%) showed statistically significant difference. (p=0.012) LoH values showed non-normal distribution on Shapiro-Wilk test. Therefore, Median values of G1 and G2, which are 2 and 3 days/patient, were compared with MWU test, which revealed significant difference between G1 and G2, indicating a longer LoH in G2. (p=.019) When free flaps in the G2 were considered as a major effector of longer LoHs and excluded from the analysis, the difference between the groups lost its significance and G1 LoH became slightly longer than G2. (p=.104) A similar examination was also held on costs.

Cost on both groups were tested for normality, and it was revealed that both had non-normal distribution. Therefore, MWU test was employed to compare medians of both groups' (\$261,42 for G1 and \$377 for G2), and a statistically significant difference was revealed. (p=.000) Free flaps were assumed to be one of the major contributors and a similar analysis was done without free flap patients. Median of G2 decreased to \$357.50 and the difference remained statistically significant with MWU test. (p=.000) G1-G3 comparison was done with MWU test (\$261,42 vs. \$294,06) and it revealed insignificant difference. (p=.105)

## DISCUSSION

With this study, we aimed to reveal if COVID-19 pandemic conditions affect the etiology, treatments and costs of H&N skin tumor surgeries. We found out that after the COVID countermeasures were introduced, an evident increase of costs came along.

When the COVID pandemic hit, threshold for interventions raised to assure less transfection of COV-SARS-2 virus between hospital microbiota and patients (2). Early suggestions for elective MF surgeries were suggested to be deferred such as orthognathic surgeries (4). Most centers strictly followed these rules, and only time sensitive treatments were done. However, besides medical, social and psychological ones,

there was also an economic impact of the pandemic. From macro to micro, all the parts of the economic systems of the world adapted to a "new normal" which necessitates a different income-expenditure balance, assuring older entries of expenditures to change (5). For this instance, as we examine in our study, patient-care costs of patients with any oncological surgery in H&N area have changed.

Skin, oral and pharyngeal cancers were categorized as to be operated immediately in the beginning of the pandemic (6). Before the pandemic out-break, we used to employ reusable gowns and operation sheets suitable for sterilization. Naturally, precautions that we took for tumor patients were also taken for this group, always testing prior to surgery, using disposable material and using adequate PPEs as if we were operating a COVID (+) patient. In our algorithm, we prefer two preoperative PCR tests to minimize the risk of operating a COVID (+) patient, in whom stakes of postoperative pulmonary complications are higher. Moreover, it was suggested that when an asymptomatic patient was encountered, a high-risk of COVID transfection was possible in MF-area surgeries, due to close interaction with the oral-nasal area (7). We also believe that we minimize the surgical team's exposure risk at the same time. We postponed any surgery of H&N area on a COVID (+) patient, if there is not a life-threatening clinical setting, that may have caused an extra burden by extended LoHs. All these factors may have raised the costs in this population.

Our statistical analysis showed an insignificant difference in LoHs. Even, G2's LoHs (when free flaps are excluded) are opposed with a slight decrease. Moreover, our statistical analysis showed an insignificant difference between the groups if the additional expenses of post-COVID era such as disposable gowns and shirts, and COVID PCR tests were excluded.

Jayakar et al.'s study discussed costs of major H&N tumor treatments and concluded with \$1,507,78 per patient. However, their study included laryngeal tumors and postoperative therapies also. Differing from theirs, our study does not include postoperative treatments (8). In another study, Chen et al. discussed only skin tumors and concluded with a cost of \$131,90 per patient. Free flap operations were not included in this study (9). Wissinger et al.'s study included free flap operations, with costs changing between

\$30,397 and \$54,702 (10). In our study, there was only five free flap operations, of which all were in G2. The cost of our cases, which is one-tenth of the costs that are mentioned in the literature, can only be explained with regional and health system difference. Therefore, it is not possible to obtain a statistical result about the patients by comparing with the literature. From our country, there are not any studies discussing the costs of skin tumor treatment or free flap costs. Therefore, to be able to make a healthy comparison, we retrospectively reviewed similar patients for exact same length of time on pre-COVID setting. Failing to establish a healthy free flap comparison database, we achieved to obtain a database that can compare skin tumor treatment costs. At the same time, only five patients did not affect the study, and despite the higher costs and LoHs, G2 failed to show a significant difference from G1 on these aspects. Moreover, because we operated patients with H&N skin tumors in other clinics like Otolaryngology or Orthopedics before COVID, we failed to determine any free flap patients. Hence, it was shown not to affect our results with statistical analysis, when PPR costs were excluded.

As a limiting factor, our relatively small population may have limited our statistical power. Also, retrospective nature of the study design may have hindered the accuracy of our results. Future studies with a larger population and prospective design will state a clearer point. Moreover, a future study that examine numerous free flap patients' costs that we operated in other clinics such as Otolaryngology Clinic in the post-COVID era may clarify another topic that is like ours. Nevertheless, this study is the first study that focuses on this topic from our country in our knowledge.

## CONCLUSION

In the era of COVID, a way more cautious medical practice is a must. It is not a surprise that this meticulous behavior naturally causes a rise in expenses, but the question is how and why it happens. In this study, it was revealed that, although treatments are similar, COVID precautions add the additional burden to the cost of H&N skin tumor treatments. The PCR test has the largest impact on treatment costs.

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

## References

1. Riva F, Kerawala C. Maxillofacial services in the COVID-19 (SARS-CoV-2) pandemic – early lessons from the Italian experience. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2020; 58 (January): 744-5.
2. Sawhney C, Singh Y, Jain K, Sawhney R, Trikha A. Trauma care and COVID-19 pandemic. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*. 2020; 36 (S.1): 115-20. doi:10.1136/rapm
3. Dash S, Das R, Saha S, Singhal M. Plastic surgeons and COVID-19 pandemic. *Indian Journal of Plastic Surgery*. 2020; 53 (2): 191-7. doi:10.1055/s-0040-1715531
4. Zimmermann M, Nkenke E. Approaches to the management of patients in oral and maxillofacial surgery during COVID-19 pandemic. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2020; 48 (5): 521-6. doi:10.1016/j.jcms.2020.03.011
5. Kaye AD, Okeagu CN, Pham AD, Silva RA, Hurley JJ, Arron BL, Sarfraz N, Lee HN, Ghali GE, Gamble JW, Liu H, Urman RD, Cornett EM. Economic impact of COVID-19 pandemic on healthcare facilities and systems: International perspectives. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2021 Oct;35(3):293-306. doi: 10.1016/j.bpa.2020.11.009. Epub 2020 Nov 17. PMID: 34511220; PMCID: PMC7670225.
6. Zimmermann M, Nkenke E. Approaches to the management of patients in oral and maxillofacial surgery during COVID-19 pandemic. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2020; 48 (January): 521-6.
7. Brar B, Bayoumy M, Salama A, Henry A, Chigurupati R. A survey assessing the early effects of COVID-19 pandemic on oral and maxillofacial surgery training programs. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2021; 131 (1): 27-42. doi:10.1016/j.oooo.2020.08.012
8. Jayakar R, Choi J, Mackinnon C, Tan S. The cost of major head and neck cancer surgery. *New Zealand Medical Journal*. 2017; 130 (1455): 111-9.
9. Chen JT, Kempton SJ, Rao VK. The Economics of Skin Cancer. *Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open*. 2016; 4 (9): e868. doi:10.1097/GOX.0000000000000826
10. Wissinger E, Griebisch I, Lungershausen J, Foster T, Pashos CL. The Economic Burden of Head and Neck Cancer: A Systematic Literature Review. *PharmacoEconomics*. 2014; 32 (9): 865-82. doi:10.1007/s40273-014-0169-3

## Retrospective evaluation of clinical features in hospitalized herpes zoster patients

### *Hastanede yatırılarak izlenen herpes zoster hastalarının retrospektif olarak değerlendirilmesi*

Ayda Acar<sup>1</sup> Ayşe Hande Yoldaş<sup>1</sup> Işıl Karaarslan<sup>1</sup> İlgen Ertam Sağduyu<sup>1</sup>  
Can Ceylan<sup>1</sup> İdil Unal<sup>1</sup> Günseli Öztürk<sup>1</sup>

Ege University Faculty of Medicine, Department of Dermatology and Venereal Diseases, İzmir, Türkiye

#### ABSTRACT

**Aim:** Herpes zoster is a dermatomal vesicular eruption caused by the reactivation of varicella-zoster virus (VZV) that remains latent in the dorsal root ganglia. Due to the impairment of cellular immune capacity with aging, it is commonly seen in advanced age. Approximately 3-10% of the cases need to be hospitalized. We aimed to determine the frequency of dissemination and the demographic and clinical characteristics in hospitalized herpes zoster patients in a dermatology clinic of a tertiary hospital.

**Materials and Methods:** The records of 19 herpes zoster patients hospitalized in our clinic between June 2019 and November 2020 were retrospectively reviewed. Patients' age, gender, dermatome involved, presence of dissemination, concomitant diseases, and development of post-herpetic neuralgia were noted.

**Results:** Disseminated herpes zoster was seen in 36.8% (no:7) of the patients. Of patients 63.2% (no:12) had ophthalmic herpes zoster. The relationship between dissemination and age, gender, presence of immunosuppression and development of post-herpetic neuralgia was not statistically significant. While no death was observed in the non-disseminated group, one patient died in the disseminated herpes zoster group.

**Conclusion:** In this study, the mean age of the patients, the accompanying immunosuppressive state, and the rate of post-herpetic neuralgia were found to be higher in the disseminated herpes zoster group than the non-disseminated group. But it was not significant. Studies on disseminated herpes zoster which have a higher mortality are limited due to the low frequency of the disease. Studies involving larger numbers of patients are needed in order to report the clinical features and mortality rates more clearly in these patients.

**Keywords:** Herpes zoster, disseminated herpes zoster, immunosuppression.

#### ÖZ

**Amaç:** Herpes zoster dorsal kök ganglionlarında latent kalan varisella zoster virüsün reaktifte olmasıyla gelişen dermatomal veziküler erüpsiyondur. Yaş alma ile birlikte görülen hücresel bağışıklık kapasitesindeki azalma nedeniyle çoğunlukla ileri yaşta görülmektedir. Olgularının yaklaşık %3-10'unun hastaneye yatarak tedavi alması gerekir. Bu çalışmada kliniğimizde yatırılarak izlenen herpes zoster olgularının retrospektif olarak değerlendirilerek disseminasyon sıklığının ve bu hastalardaki demografik ve klinik özelliklerin saptanması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Haziran 2019 ile Kasım 2020 tarihleri arasında kliniğimizde yatarak izlenen 19 herpes zoster olgusunun dosyası retrospektif olarak gözden geçirildi. Hasta dosyalarından hastaların yaşı, cinsiyeti, tutulan dermatom, disseminasyon varlığı, eşlik eden hastalıklar, postherpetik nevralli gelişimi olup olmadığı not edildi.

Corresponding author: Ayda Acar  
Ege University Faculty of Medicine, Department of  
Dermatology and Venereal Diseases, İzmir, Turkey  
E-mail: aydaerbas@yahoo.com  
Application date: 06.08.2021 Accepted: 11.11.2021



**Bulgular:** Dissemine herpes zoster %36,8 (no:7) oranında görüldü. Hastaların %63,2'sinde (no:12) oftalmik herpes zoster mevcuttu. Disseminasyon ile yaş, cinsiyet, immunsupresyon varlığı ve PNH gelişimi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,051, p:0,216, p: 0,865, p:0,419). Dissemine olmayan hasta grubunda ölüm gözlenmezken dissemine herpes zoster grubunda bir hasta hayatını kaybetti.

**Sonuç:** Bu çalışmada dissemine herpes zoster olan grupta hastaların yaş ortalaması, eşlik eden immunsupresif durum, post herpetik nevralji gelişim oranı dissemine olmayan gruba göre daha yüksek saptanmıştır fakat bu yükseklik anlamlı bulunmamıştır. Mortalitesi klasik zonaya göre daha yüksek olan dissemine zona ile ilgili çalışmalar hastalığın sık görülmemesi nedeniyle kısıtlıdır. Bu hastalardaki klinik özellikleri ve mortalite oranlarını daha net bildirebilmek için daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Sözcükler:** Herpes zoster, dissemine zoster, immünsupresyon.

## INTRODUCTION

Varicella-zoster virus (VZV), a double-stranded DNA virus, remains latent in the sensory dorsal root and cranial nerve ganglia in patients after primary infection. Dermatomal vesicular eruption, which develops spontaneously or in the presence of triggers such as immunosuppression, malignancy, and infection, caused by the reactivation of latent VZV virus is called herpes zoster (HZ) (1). The virus multiplies in the reactivated ganglion and reaches the skin by infecting the afferent sensory nerve retrograde from the related ganglion. Thus, it causes unilateral dermatomal rash and pain matching the dermatome of the affected nerve (2).

Up to the age of 50, the incidence of HZ is 4 in 1000 people per year, while the incidence increases with age, and at the age of 75 it rises to 14 in 1000 people per year. The reason for the increase in the incidence of HZ after the age of 50 is the impairment of cellular immune capacity with aging. Half of the immunosuppressed individuals and 15% of the immunocompetent individuals have HZ in their lifetime (3).

Classical clinical presentation is painful grouped vesicular eruption on an erythematous background with unilateral dermatomal involvement that develops 3 to 5 days after reactivation. Atypical clinics may also be observed (1). Usually, the lesions heal within 7-10 days (2). Transmission from virions in vesicular lesions to individuals who do not have varicella is possible but the transmission risk is much lower compared to varicella (1, 4).

The involvement of most common dermatomes are; thoracic (55%), trigeminal (20%), cervical (11%), lumbar (13%) and sacral (2%). Sometimes, more than one dermatome involvement can be seen (1, 4). Ophthalmic complications may develop in ophthalmic HZ

(OHZ) that can cause permanent visual impairment. Seventh and 8th cranial nerves are involved in HZ oticus. Ramsay Hunt syndrome, in which facial paralysis and partial loss in sense of taste, may be seen in the involvement of 7th cranial nerve since the sensory and motor fibers converge in the seventh cranial nerve (4, 5). HZ can be seen atypically as verrucous, lichenoid, follicular and granulomatous lesions. Disseminated herpes zoster (DHZ) is compatible with more severe disease in which visceral involvement can be observed (4).

Complications may develop in approximately 14% of patients with HZ (6). Post-herpetic neuralgia (PHN), which is the most common complication of HZ, is dermatomal pain that lasts for more than 3 months (1, 4). PHN develops in 10% of HZ patients older than 60 years (2) and in 30% of patients older than 80 years (7). Other complications are; development of secondary bacterial infection, uveitis in OHZ, motor paresis, encephalitis, other neurological complications, vasculopathy, other vascular complications such as stroke, transient ischemic attack and myocardial infarction and DHZ (2,4,7). Ocular damage is observed in 4% of all HZ patients (2).

## MATERIALS and METHODS

The records of HZ patients who were hospitalized in our clinic between June 2019 and November 2020 were retrospectively reviewed. Patients' age, gender, dermatome involved, presence of dissemination and accompanying diseases were noted from the patient files. Descriptive statistics of the data; are given as mean, standard deviation, frequency and percentage values. Normality assumption of quantitative data was checked by Shapiro-Wilk test. Independent sample t-test was used for variables with normal distribution. Relationships between categorical variables were analyzed using the Pearson Chi-

square test. Statistical analyzes were performed using IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) package program. The level of significance was set at 0.05 in all analyzes.

## RESULTS

There were 19 HZ patients in our study. The demographic data of the patients are grouped according to the dissemination status and shown

in Table-1. Primary dermatome involvement was present in all patients. Twelve patients (63.2%) had facial involvement (Figure-1). The other involved dermatomes were; C5-6, T2-3, T3-4, T4-5, T5-6, L2-3, L4-5 (Figure-2). DHZ was seen in 36.8% (7 patients). Concomitant pre-septal and periorbital cellulitis were observed in 50% (6 patients) and 8.3% (1 patient) respectively in patients with OHZ. No visual complications occurred in OHZ patients.

**Table-1.** Demographic and clinical features of HZ patients. (HZ: herpes zoster, DHZ: disseminated herpes zoster, PNH: post-herpetic neuralgia)

Features	All patients	Non-DHZ group	DHZ group
Number	19	12	7
Percent	100	63.2	36.8
Male gender	13 (68.4%)	7 (58%)	6 (85%)
Age range	29-90	29-85	61-90
Mean age	68.5±15.2	63.4±15.5	77.2±10.4
Immunosuppression	7 (36.8%)	4 (33.3%)	3 (42.8%)
PNH	6 (31.6%)	3 (25%)	3 (42.3%)
Parenteral acyclovir	14 (73.7%)	7 (58.3%)	7 (100%)
Mortality	1 (5.2%)	0	1 (14.3%)



**Figure-1 (a, b):** A necrotic ulcerated lesion in the V2 (maxillary nerve) dermatome (a). Ulcerated lesions in the oral mucosa that do not exceed the midline on the left soft palate (b).



**Figure-2 (a, b):** Grouped vesicles and bullae on erythematous background in the right T4-T5 dermatome (a, b).

In patients with DHZ, no visceral organ involvement was seen. Three patients (42.8%) had immunosuppression (use of methotrexate for psoriatic arthritis, bladder cancer and anaplastic cell lymphoma.). The dermatomes involved were; 71.4% ophthalmic dermatome (5 patients), 14.3% T3-4 dermatome (1 patient) and 14.3% T4-5 dermatome (1 patient), respectively. The relationship between the presence of dissemination and age, gender, the presence of immunosuppression and the development of PNH was not statistically significant ( $p: 0.051$ ,  $p: 0.216$ ,  $p: 0.865$ ,  $p: 0.419$ ).

In patients with non-DHZ, four patients (33.3%) had immunosuppression (operated renal cell carcinoma, prostate cancer, breast cancer, previous kidney transplant). PNH was observed in 25% (3 patients). The dermatomes involved were; 58.3% (7 patients) ophthalmic dermatome, and C5-6, T2-3, T5-6, L2-3, L4-5 dermatomes in the remaining patients.

The mean time between the onset of symptoms and admission to our center was 4.5 days in the non-DHZ group, while it was 5 days in the DHZ group. Antibacterial therapy was required in addition to antiviral treatment due to secondary bacterial infections in 58.3% (7 patients) of non-

DHZ group, and 57.1% (4 patients) of DHZ group.

C reactive protein (CRP) value was high in 75% of the non-DHZ group and was 24.04 mg/L on average. CRP value was high in 71% of the DHZ group and the mean value was 28.04 mg/L. Leukopenia was detected in 25% (3 patients) of non-DHZ group and in 14.3% (1 patient) of DHZ group. Thrombocytopenia was present of 8.33% (1 patient) in the non-DHZ group and 14.3% (1 patient) in the DHZ group. Leukopenia and thrombocytopenia were observed in the same patient in the DHZ group, this patient was the only patient who died during follow-up.

All patients with DHZ received intravenous acyclovir as antiviral therapy. In non-DHZ group 58% (7 patients) had intravenous acyclovir, 33% (4 patients) had valaciclovir, and 8.33% (1 patient) had brivudine treatment. Acyclovir was discontinued in two patients due to creatinine progression during the treatment.

While all of the patients in the non-DHZ group were discharged, one patient in the DHZ group died on the second day of treatment. The deceased patient had a history of hypertension and epilepsy, and had no known immunosuppressive disease or use of immunosuppressive drugs.

## DISCUSSION

Observation of more than 20 vesicular lesions or involvement of more than two dermatomes other than the primary dermatome is defined as DHZ (3, 8). DHZ develops as hematogenous dissemination of VZV from the dorsal root ganglia. It is especially seen in patients with cellular immune disorders (9). Although dissemination is more common in immunosuppressive patients, it can also be seen in immunocompetent patients. It occurs at an older age in immunocompetent individuals compared to immunosuppressed patients. Generally, it starts with a dermatomal involvement and dissemination is observed subsequently, but more rarely, it can also occur with widespread lesions without dermatomal involvement (3). Risk factors for DHZ are; being older than 50 years of age, accompanying or prodromal moderate or severe pain and presence of immunosuppression (4). Sometimes it may be the first sign of immunosuppression. The presence of DHZ indicates a higher risk of complications (10). There are quite a few studies

in the literature about DHZ because of its low prevalence, and the reports are mostly in the form of case reports. In a study of 32 patients in which HZ development was evaluated in patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE), the incidence of DHZ was reported to be approximately 22% (11). In the study of Vukelic et al. evaluating 1755 HZ patients hospitalized during 20 years, generalized HZ was detected in 22% of the patients. In the study, the authors stated that drug-induced immunosuppression and advanced age were associated with generalized HZ (6). In our study, the rate of DHZ was found to be 36.8%.

OHZ constitutes 10-20% of HZ cases (4). In our study, the rate of OHZ was 63.2% and the incidence of OHZ was higher in the DHZ group (71.4%). Approximately 3-10% of HZ cases need to be hospitalized (4, 12). Hospitalization indications are; having severe infection, DHZ, OHZ, and CNS or visceral involvement (13). In our study, the rates of DHZ and OHZ are thought to be high due to the fact that hospitalized HZ cases were evaluated.

The average age of HZ patients is approximately 64 (5). It has been reported that the risk of developing HZ is higher in women than in men (14, 15). In a study in which 811.541 HZ patients were evaluated, the male sex ratio was found to be 48.3% (15). Özkol et al. from our country evaluated the pediatric and adult HZ cases who applied to the dermatology outpatient clinic and they reported that 59.1% of the patients were male and the mean age was  $42.21 \pm 23.88$  (2-93) (16). In the study by Köse et al. evaluating 23 HZ patients who were hospitalized, the mean age was 64.08 (22-90) and male gender predominance was reported with a rate of 74% (17). In the study of Vukelic et al. in which 1755 hospitalized HZ patients during 20 years were evaluated, the mean age was found to be 70 (17-97) and 42.3% of the patients were male (6). In the present study, the mean age of the patients was found to be 68.4, similar to the literature. Contrary to the female gender predominance reported in the literature, we found male gender predominance with a rate of 68.4% in our study.

In the study by Bollea-Garlatti et al. evaluating 41 DHZ cases, 51% of the patients were male, with a mean age of 70 (52-82) (3). In our study, male gender predominance was also observed in the DHZ group with a rate of 85%. While the mean age of the patients was 77.2 years in the DHZ

group, it was 63.4 years in the non-DHZ group. The relationship between age and dissemination was not statistically significant ( $p: 0.051$ ).

In the study by Buchan et al. evaluated 135.206 HZ cases admitted to the hospital during 14 years, it was found that 13% of the HZ cases were immunocompromised (3% of the population was immunocompromised). They hospitalized 8% of HZ cases admitted to the hospital. Hospitalization rate was reported as 6% and 24% in immunocompetent and in immunocompromised patients respectively. They observed that the development of PNH, intensive care admission and death were more common in immunocompromised patients compared to immunocompetent patients (18). In the present study, 36.8% of the hospitalized HZ patients had an immunosuppressive condition. This rate was higher in the group with DHZ.

In the study of Bollea-Garlatti et al., in which they evaluated 41 DHZ cases, they detected immunosuppressive condition in 58.5% of the patients. In the laboratory tests, thrombocytopenia was observed in 56% of the cases, and leucopenia in 31% (3). Immunosuppression was detected in 42.8% of the DHZ cases in our study. Leukopenia and thrombocytopenia were observed in 1 patient (14.3%) and this patient was the only patient who died during follow-up. The relationship between dissemination and the presence of

immunosuppression was not statistically significant ( $p: 0.865$ ).

PHN was observed in 42% of DHZ cases in our study. This rate was reported as 24% by Bollea-Garlatti (3). While 1 patient (14.3%) died in our study, the rate of patients lost in Bollea-Garlatti's study was 14.6% (6 patients) (3). Bollea-Garlatti et al. stated that the frequency of DHZ was similar in immunosuppressive and immunocompetent individuals, and it was significant that the mean age of immunocompetent individuals was higher than immunosuppressive individuals. They found no significant difference in clinical and mortality between the two different groups (3).

## CONCLUSION

In the present study, in the group with DHZ, the mean age of the patients, the accompanying immunosuppressive state, and the rate of PHN development were found to be higher than the non-DHZ group, but this highness was not statistically significant. Studies on DHZ, which has a higher mortality compared to classical HZ, are limited due to the low frequency of the disease. Studies involving larger numbers of patients are needed in order to report more clearly the clinical features and mortality rates in these patients.

**Conflict of Interest:** None.

## References

1. Kennedy PGE, Gershon AA. Clinical Features of Varicella-Zoster Virus Infection. *Viruses*. 2018; 10 (11): 609.
2. Johnson RW, Levin MJ. Herpes Zoster and Its Prevention by Vaccination. *Interdiscip Top Gerontol Geriatr*. 2020; 43: 131-45.
3. Bollea-Garlatti ML, Bollea-Garlatti LA, Vacas AS et al. Clinical Characteristics and Outcomes in a Population with Disseminated Herpes Zoster: A Retrospective Cohort Study. *Actas Dermosifiliogr*. 2017; 108 (2): 145-52.
4. Gross GE, Eisert L, Doerr HW et al. S2k guidelines for the diagnosis and treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020; 18 (1): 55-78.
5. Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J et al. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis*. 2007; 44 Suppl 1:S1-26.
6. Vukelić D, Orošić Končić D, Prepolec J et al. Clinical characteristics of hospitalized adults and adolescents with herpes zoster in Croatia: more than 20 years of a single-center experience. *Croat Med J*. 2020; 61 (5): 401-9.
7. Yin D, Van Oorschot D, Jiang N et al. A systematic literature review to assess the burden of herpes zoster disease in China. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020:1-15.
8. Nair PA, Patel BC. Herpes Zoster. 2021 Nov 2. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
9. Pitton Rissardo J, Fornari Caprara AL. Herpes Zoster Oticus, Ophthalmicus, and Cutaneous Disseminated: Case Report and Literature Review. *Neuroophthalmology*. 2018; 43 (6):407-10.
10. Chen LK, Arai H, Chen LY et al. Looking back to move forward: a twenty-year audit of herpes zoster in Asia-Pacific. *BMC Infect Dis*. 2017; 17(1): 213.

11. Sayeeda A, Al Arfaj H, Khalil N, Al Arfaj AS. Herpes Zoster Infections in SLE in a University Hospital in Saudi Arabia: Risk Factors and Outcomes. *Autoimmune Dis.* 2010; 2011: 174891.
12. Ahronowitz I, Fox LP. Herpes zoster in hospitalized adults: Practice gaps, new evidence, and remaining questions. *J Am Acad Dermatol.* 2018; 78 (1): 223-30.e3.
13. Bader MS. Herpes zoster: diagnostic, therapeutic, and preventive approaches. *Postgrad Med.* 2013; 125 (5): 78-91.
14. Le P, Rothberg M. Herpes zoster infection. *BMJ.* 2019; 364: k5095.
15. Esteban-Vasallo MD, Domínguez-Berjón MF, Gil-Prieto R, Astray-Mochales J, Gil de Miguel A. Sociodemographic characteristics and chronic medical conditions as risk factors for herpes zoster: a population-based study from primary care in Madrid (Spain). *Hum Vaccin Immunother.* 2014; 10 (6): 1650-60.
16. Özkol HU, Bilgili SG, Karadag AS, Altun F, Calka O. The Evaluation Clinical and Demographic Characteristics of 115 Patients Diagnosed with Herpes Zoster in Eastern Turkey. *Turk J Dermatol* 2013; 7: 201-5.
17. Köse Ş, Atalay S, Gül S, Sönmez U, Ödemiş İ. *Tepecik Eğitim Hast Derg* 2013; 23 (2): 89-92.
18. Buchan SA, Daneman N, Wang J et al. Incidence of Hospitalizations and Emergency Department Visits for Herpes Zoster in Immunocompromised and Immunocompetent Adults in Ontario, Canada, 2002-2016. *Clin Infect Dis.* 2020; 71 (1): 22-9.

## Symptoms, performance status and quality of life in cancer patients receiving palliative care

*Palyatif bakım alan kanser hastalarında semptomlar, performans durumu ve yaşam kalitesi*

Emine Karaman<sup>1</sup>  Kadriye Sayın Kasar<sup>2</sup>  Kezban Deniz<sup>3</sup>  Yasemin Yıldırım<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Ege University Faculty of Nursing, Izmir, Türkiye

<sup>2</sup> Aksaray University Faculty of Health Science, Aksaray, Türkiye

<sup>3</sup> Ege University Health Sciences Institute, Izmir, Türkiye

### ABSTRACT

**Aim:** The aim of the study was to describe the symptoms experienced by cancer patients receiving palliative care, patients' performance and the effects on their quality of life.

**Materials and Methods:** This is a descriptive study and was conducted with 106 patients admitted to palliative care unit at a university hospital in Izmir, located in the west of Turkey, between December 2019 and April 2020. For data collection, Patient Information Form, "Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status Scale", "Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS)" and "Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Palliative Care (FACIT-Pal) Scale" were applied. For data analysis, descriptive statistics, Chi-square test, Kruskal Wallis Analysis and linear regression analysis were used.

**Results:** Patients reported that the most common symptoms experienced were fatigue, sense of being unwell, anxiety, sadness (depression) and pain. According to the regression analysis, there was a statistically significant difference between the total quality of life scores of the patients and pain, fatigue and nausea from the patients' ESAS symptoms. The quality of life scores were significantly lower in the patients who were hospitalized, had an advanced disease stage, did not have metastases or did not know their metastases status and had a low performance status ECOG. There was a statistically significant difference between patients' ECOG performance status and quality of life.

**Conclusion:** Patients have multiple symptoms and poor quality of life. Our findings support the importance of symptom assessment and management to improve quality of life.

**Keywords:** Cancer, quality of life, palliative care, symptoms.

### ÖZ

**Amaç:** Çalışmanın amacı, palyatif bakım alan kanser hastalarının yaşadıkları semptomları, hastaların performanslarını ve yaşam kalitelerine olan etkilerini tanımlamaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Tanımlayıcı bir çalışma olup, Türkiye'nin batısında yer alan İzmir'de bir üniversite hastanesinin palyatif bakım ünitesine başvuran 106 hasta ile Aralık 2019-Nisan 2020 tarihleri arasında yapılmıştır. Veri toplama için Hasta Bilgi Formu, "Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) Performans Durum Ölçeği", "Edmonton Semptom Değerlendirme Ölçeği (ESAS)" ve "Kronik Hastalık Tedavisinin Fonksiyonel Değerlendirmesi-Palyatif Bakım (FACIT-Pal) Ölçeği" uygulandı. Verilerin analizinde betimsel istatistikler, Ki-kare testi, Kruskal Wallis Analizi ve lineer regresyon analizi kullanılmıştır.

Corresponding author: Yasemin Yıldırım

Ege University Faculty of Nursing, Izmir, Turkey

E-mail: yasemin.kyildirim@ege.edu.tr

Application date: 04.10.2021 Accepted: 27.12.2021

**Bulgular:** Hastalar en sık yaşadıkları semptomların yorgunluk, kendini iyi hissetmeme, kaygı, üzüntü (depresyon) ve ağrı olduğunu bildirmiştir. Regresyon analizine göre hastaların toplam yaşam kalitesi puanları ile hastaların ESAS semptomlarından ağrı, yorgunluk ve bulantı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Hastanede yatan, hastalığı ileri evrede olan, metastazı olmayan veya metastaz durumunu bilmeyen ve performans durumu ECOG düşük olan hastalarda yaşam kalitesi puanları anlamlı olarak daha düşüktü. Hastaların ECOG performans durumu ile yaşam kalitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı.

**Sonuç:** Hastaların birden fazla semptomu ve düşük yaşam kalitesi vardır. Bulgularımız, yaşam kalitesini iyileştirmek için semptom değerlendirilmesi ve yönetiminin önemini desteklemektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Kanser, yaşam kalitesi, palyatif bakım, semptomlar.

## INTRODUCTION

Cancer remains a major international public health problem. In 2040, it is expected that 30.2 million people will live with cancer, most of them from low and middle-income countries (1). Patients with cancer can receive palliative care from the time they are diagnosed, during treatment, and at any time after. Palliative care is an integral component of comprehensive care for oncology patients and focuses on the philosophy of improving the quality of life of patients living with a serious illness. It provides this process by helping patients cope with their illness and treatment side effects, supporting them in the process of realisation and helping to alleviate symptoms (2, 3). Effectively coping with symptoms is very important in the palliative care of cancer patients. While studies conducted around the world report that cancer patients frequently use meditation, relaxation, hypnotherapy, various vitamins and herbal medicines, it is reported that various complementary and integrative approaches are used in Turkey, especially herbal medicine and prayer/religious practices (4-7).

Holistic care in palliative care patients is possible by considering not only the current chronic disease state, but also the activity levels and symptoms of the patients. Systematic reviews and guidelines indicate that the holistic care approach is important in palliative care, and this care is changed to be possible with effective symptom management. However, knowing which symptoms affect quality of life and how it affects it, is the first step in planning holistic care. A person-centered approach to identify holistic care priorities begins with addressing patients' quality of life including unaddressed or suboptimally treated symptoms. In the literature, it is stated that symptom frequency has a significant effect on health-related quality of life and patient satisfaction (8, 9). Inadequate management of

symptoms seen in all cancer patients, especially those with advanced stage cancer, adversely affects the daily activity performance and quality of life of every patient (9, 10).

Symptoms and quality of life were assessed among patients with cancer and we hypothesized that cancer patients would experience a lot of symptom burden and low quality of life. In addition, we considered that variables such as age, performance status, presence of additional chronic disease and disease stage would also affect the quality of life. The aim of the research was to describe the symptoms experienced by cancer patients receiving palliative care, patients' performance and the effects on their quality of life.

## MATERIALS and METHODS

### Study Design and Participants

This descriptive study was conducted with adult cancer patients admitted to a palliative care unit in a university hospital in Izmir, in west Turkey, between December 2019 and April 2020. There are 24 patient beds in the palliative care unit and oncology service. There is also a separate 72-bed department where oncology and palliative care patients receive outpatient care service.

Patients with cancer who agreed to participate, and those who were receiving inpatient or outpatient treatment in the palliative care unit were included in the study. Patients who had not been diagnosed with cancer, under the age of 18, patients were not willing to participate in the study or those who with a communication disability were excluded. During the data collection period, 155 patients were reached. Those who did not want to participate in the study (n=45) and could not fully answer the research questions (n=4) were also excluded from the study. Thus, 106 patients composed the final sample. The overall response rate for adults were 68.4% (106/155).

## **Data Collection and Instruments**

Data were collected via face-to-face interviews with the patients using the Patient Information Form, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status Scale, Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS) and Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Palliative Care (FACIT-Pal) Scale.

### **Instruments**

#### **Patient Information Form**

There were 23 questions in this form, which was created by the researchers based on a literature review (8, 11, and 12). The form included questions about sociodemographic (age, gender, marital status, educational status, etc.) and medical characteristics (diagnosis, disease duration, cancer stage, metastasis condition, applied treatments, presence of additional chronic disease, etc.).

#### **Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status Scale**

This is widely used in clinical oncology to determine functional status and is a performance evaluation scale accepted by WHO. In the scale, the activity levels of individuals are grouped between 0 and 5. While low scores indicate well-being, high scores indicate poor prognosis (13-15).

#### **Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS)**

ESAS was firstly developed by Bruera and colleagues as a clinical instrument to document the symptom burden in patients with advanced cancer received to a palliative care unit (16). The ESAS is a self-reported measure of symptom intensity in cancer patients. In the scale, there are 10 symptom related questions such as pain, loss of appetite, nausea, shortness of breath, feeling unwell, fatigue, anxiety, sadness, insomnia, and other similar problems. The severity of each symptom is evaluated between 0 and 10 thus 0 point indicates no symptom, while 10 points indicate very severe symptom. For the country where the study was conducted, the validity and reliability analyses of the scale was carried out by Sadırlı and Ünsar with cancer patients (17). Afterwards, this scale was increased to 12 items by adding mouth sores, skin and nail changes, and numbness in the hands (18). In this study, the Cronbach's alpha value of the scale was found to be 0.85.

#### **Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Palliative Care (FACIT-Pal) Scale**

We assessed symptom severity during the disease and treatment period with the FACIT-Pal.

The scale consists of 46-items measure of self-reported health-related quality of life. The FACIT-Pal contains 27-items FACT-G that measures four domains of quality of life: physical well-being (seven items), social/family well-being (seven items), emotional well-being (six items), and functional well-being (seven items). The Turkish validity and reliability of the scale was performed in 2018 (19). The Chronbach's alpha coefficient is 0.93. In the Turkish adaptation, 1-item was removed, and the scale was reduced to 45-items. The total score of this scale, which is 5-point Likert (0 to 4) type, is between 0-184. The items left blank are taken into account in the score calculation of the FACIT-Pal scale. The total score of the scale is obtained by the sum of the scores of all sub-dimensions. Higher scores indicate greater quality of life. In this study, the Cronbach's alpha value of the scale was found to be 0.73.

### **Statistical Analysis**

Data were analyzed with the Statistical Package for Social Sciences 22.0 (SPSS, IBM Corp., Armonk, NY, USA). Frequencies and percentages were calculated on all surveys, patient characteristics, patients' most irritating symptoms, and their perception of symptom assessment and management. Chi-square test was used to compare categorical data and Kruskal Wallis Analysis was used for further analysis. Finally, the relationship between ESAS symptoms and total quality of life scores was evaluated using linear regression analysis. All tests were two-tailed, and a p-value of <0.05 was considered significant.

### **Ethical Considerations**

This research was conducted in accordance with the Helsinki Declaration Principles. The study protocol was approved by the Medical Research Ethics Committee of Ege University (19-12T/33; 11.12.2019-E.389111). Moreover, permission was acquired from the institute where the research was conducted, and permission to use the scale was obtained from the owner of the scale via e-mail. The patients participating in the study were informed and their verbal consent was obtained.

## **RESULTS**

### **General characteristics of sample**

The final research sample was composed of 106 patients out of the total 155 patients who were initially invited to participate in the study. The overall response rate for patients was 68.4%. In Table-1, the socio-demographic and medical characteristics of the patients are summarized.



**Table-1.** Mean score of the quality of life scale by some of the patients' features.

Characteristics (n = 106)	$\bar{X} \pm SD$ (Min – Max)		
Age	54.04 ± 15.89 (18 - 87)		
Hemoglobin level	10.45 ± 2.03 (7.20 - 15.20)		
Hematocrit level	31.73 ± 5.79 (21.70 - 43.60)		
Size	166.79 ± 8.99 (150 - 187)		
Weight	71.21 ± 17.70 (34.5 - 128)		
	<b>n (%)</b>	<b>FACIT-Pal</b>	<b>p</b>
		$\bar{X} \pm SDT$	
<b>Age group</b>			
< 64	74 (69.8)	106.60±15.54	0.659*
≥ 65	32 (30.2)	108.06±16.49	
<b>Gender</b>			
Female	55 (51.9)	106.20±16.29	0.557*
Male	51 (48.1)	107.96±15.29	
<b>Marital status</b>			
Married	82 (77.4)	107.57±15.82	0.480*
Single	24 (22.6)	105.25±15.81	
<b>Living style</b>			
Alone	16 (15.1)	104.06±17.73	
With partner	29 (27.4)	105.24±17.04	0.491**
With children	10 (9.4)	104.60±13.49	
With partner and children	51 (48.1)	109.04±15.77	
<b>Educational status</b>			
Primary school and below	61 (57.6)	108.88±16.47	
High school	24 (22.6)	108.08±15.64	0.104**
University	21 (19.8)	108.52±16.26	
<b>Income status</b>			
Expenditure > income	7 (6.6)	114.14±18.79	
Expenditure = income	91 (85.8)	106.82±15.06	0.264**
Expenditure < income	8 (7.5)	103.37±21.10	
<b>Working status</b>			
Not working	45 (42.5)	109.20±17.42	
Working	8 (7.5)	103.75±12.17	0.167**
Retired	53 (50.0)	108.54±14.20	
<b>Smoking</b>			
Yes	10 (9.4)	108.90±13.90	0.723*
No	96 (90.6)	106.85±16.01	
<b>Alcohol use</b>			
Yes	2 (1.9)	118.00±4.24	0.287*
No	104 (98.1)	106.83±15.84	
<b>Treatment style</b>			
Hospitalized	44 (41.5)	99.04±15.98	<b>0.000*</b>
Not hospitalized	62 (58.5)	112.72±13.01	
<b>Medical treatment</b>			
Chemotherapy	34 (32.1)	112.70±12.80	
Radiotherapy	10 (9.4)	101.30±22.13	0.051**
Mixed type	62 (58.5)	104.87±15.46	
<b>Disease stage</b>			
Not know	39 (36.8)	111.76±13.43	
Stage 1	21 (19.8)	110.52±14.09	
Stage 2	13 (12.3)	109.92±13.07	<b>0.011**</b>
Stage 3	7 (6.6)	102.14±18.22	
Stage 4	26 (24.5)	97.03±17.02	
<b>Metastasis</b>			
Not know	9 (8.5)	105.00±22.43	
Yes	48 (45.3)	101.04±15.96	<b>0.001**</b>
No	49 (46.2)	113.30±11.57	
<b>Comorbidity status</b>			
Yes	60 (56.6)	107.38±14.67	0.877*
No	46 (43.4)	106.80±17.40	
<b>ECOG performance status</b>			
Stage 0	34 (32.1)	117.53±13.89	
Stage 1	28 (26.4)	109.93±11.53	
Stage 2	13 (12.3)	101.92±14.52	<b>0.000**</b>
Stage 3	15 (14.2)	100.29±12.20	
Stage 4	16 (15.1)	89.81±11.57	

\*Mann Whitney-U test, \*\*Kruskal Wallis test Statistical significance values (p<0.05) are given in bold.

**Table-2.** Patients' facit-pal scale total and subscales mean scores (n = 106).

Scale	$\bar{X} \pm SD$	Min - Max
Physical well-being	16.78±7.78	0 - 28
Social/family well-being	21.36±3.59	7 - 24
Emotional well-being	10.25±5.35	0 - 24
Functional well-being	17.19±7.56	2 - 28
Palliative subscale	41.44±3.73	30 - 49
FACIT-Pal Total	107.05±15.85	63 - 133

**Table-3.** Linear Regression of Quality of Life According to ESAS.

Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS)	$\bar{X} \pm SD$	Min-Max	B*	p
Pain	3.57 ± 3.55	0 - 10	-1.536	<b>.000</b>
Fatigue	4.81 ± 3.28	0 - 10	-1.316	<b>.004</b>
Nausea	1.99 ± 2.88	0 - 10	-1.139	<b>.010</b>
Depression	3.60 ± 3.68	0 - 10	-.716	.131
Anxiety	4.00 ± 3.79	0 - 10	-.116	.797
Drowsiness	3.33 ± 3.55	0 - 10	-.558	.121
Appetite	2.98 ± 3.31	0 - 10	-.782	.050
Being unwell	4.33 ± 3.21	0 - 10	-.763	.126
Shortness of breath	2.95 ± 8.84	0 - 8	-.064	.618
Skin and nails changes	2.08 ± 3.12	0 - 10	-.149	.722
Stomatite or sore mouth	1.76 ± 2.54	0 - 10	-.589	.191
Numbness at hands	2.02 ± 3.03	0 - 10	-.438	.437

\*B- Regression coefficient, Statistical significance values (p<0.05) are given in bold.

**Table-4.** FACIT-Pal Scale Mean Scores According to ECOG Groups (n = 106).

Group	n	Physical		Social/famil y		Emotional		Functional		Palliative subscale		FACIT-Pal Total	
		$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD
ECOG 0	34	23.59	4.67	22.14	3.15	6.61	2.88	23.41	5.21	41.76	3.09	117.53	13.89
ECOG 1	28	18.00	4.83	21.64	3.39	10.07	5.29	17.85	6.66	42.35	2.58	109.93	11.53
ECOG 2	13	14.38	5.00	20.84	5.44	11.76	5.03	14.00	5.44	40.92	4.75	101.92	14.52
ECOG 3	15	11.53	6.38	20.46	2.87	14.66	4.09	13.20	5.59	40.64	4.78	100.29	12.20
ECOG 4	16	7.06	5.85	20.43	3.53	12.87	6.07	9.12	4.48	40.31	4.61	89.81	11.57
<b>Test X<sup>2</sup></b>		60.21		7.874		30.925		49.153		3,304		44.170	
<b>p</b>		<b>0.000*</b>		0.096		<b>0.000*</b>		<b>0.000*</b>		0.508		<b>0.000*</b>	
<b>Bonferroni Test</b>		0>1>3, 0>2>4, 1>4				0>1>3, 0>2, 0>4		0>1>4, 0>2, 0>3				0>2, 0>3, 0>4, 1>4	

X<sup>2</sup>: Kruskal Wallis test, \*p<0.001, Statistical significance values (p<0.05) are given in bold.

The mean age of the patients enrolled into the study was 54.04±15.89 years (range 18–87). More than half of the patients were female (51.9%) and most of them were married. More

than half of the participants (58.5%) were receiving outpatient treatment, 46.2% stated that they had metastasis. In addition, 56.6% of the participants had an additional disease other than

cancer (Table-1). Considering the primary diagnoses of the patients, 20.7% had GIS cancer, 16.9% lung cancer, 16% breast-ovarian cancer, 8.5% pancreas cancer, 7.6% leukemia, 5.7% lymphoma, 3.8% liposarcoma, and the primary diagnosis of 20.8% is unclear.

#### **Quality of life scale score characteristics**

The mean quality of life score was  $107.05 \pm 15.85$ . In Table-2, distributions of subscale of the quality of life score are presented.

#### **Relationship between Characteristics and quality of life**

Patients with outpatient care, low disease stage (stage 1 + not knowing), no metastasis, and good EGOG performance (stage 0 + 1) were found to have significantly higher mean scores on the quality of life scale compared to other patients ( $p < 0.05$ ). No significant differences were observed relating to age, gender, educational level, marital status, employment status, income level, alcohol use and smoking, current treatment or comorbidity ( $p > 0.05$ ) (Table-1).

#### **Relationship between symptoms and quality of life**

The symptoms and symptom severity experienced by the patients participating in the study are listed in Table-3. The highest scores obtained by patients related to ESAS were as followed: fatigue (mean 4.81), sense of unwell-being (mean 4.33), anxiety (mean 4.0), depression (mean 3.60) and pain (mean 3.57). There was a statistically significant difference between the total quality of life scores of the patients and pain, fatigue and nausea from the patients' ESAS symptoms in the regression analysis ( $p < 0.05$ ) (Table-3).

#### **FACIT-Pal scale score averages according to ECOG groups**

Table-4 shows the relationship between patients' performance levels and quality of life scores. There was a statistically significant difference between patients' ECOG performance level and quality of life ( $p < 0.001$ ). It was found that as the performance levels of the patients improved, quality of life total score also improved (Table-4).

### **DISCUSSION**

This study provides an explanation of how the severity of symptoms and performance levels experienced by palliative care patients affect their quality of life. As it is known, cancer is a disease of the modern world and it is necessary for

holistic care to start the palliative care process from the moment the patients are diagnosed.

Patients must cope with multiple symptoms during cancer and palliative care process. The symptoms experienced by these patients affect them negatively in many ways. Symptom is expressed as "stressors perceived by a patient and the meaning of the stressor for that particular person" (20). Symptom management is a care process focused on identifying and alleviating symptom distress to reduce pain and maximize the function and quality of life. The first step of the process is to define the presence of symptoms and their impact on the person's life process and quality of life (21). In our study, the most common symptoms experienced by cancer patients receiving palliative care were fatigue, sense of unwell-being, anxiety, sadness (depression) and pain. In a previous study, the most common symptoms experienced by cancer patients receiving palliative care were fatigue, sense of being unwell, loss of appetite, anxiety, sadness (depression) and pain (22). Although the most distressing symptoms were similar in our study and in that previous study, the symptom severity was generally lower in our study (22). This difference is thought to be due to the low disease stage of most of the participants in our study and the high performance status of 58.5% of the participants. However, interestingly, the regression analysis revealed that the most important symptoms affecting the quality of life of the patients were pain, fatigue and nausea. Cancer patients need supportive care at every stage of their illness. Although, 20-50% of cancer patients suffer symptoms such as pain, fatigue and nutritional problems, this should be systematically evaluated and addressed (23-25). Additionally, in our study, the absence of metastasis in most of the patients supports the low disease stage, it also supports the results of low symptom severity.

There are studies that reinforce this result. It has been found that many simultaneous symptoms (symptom cluster), especially seen in advanced cancer patients, adversely affect the physical, mental and social well-being of patients and reduce their quality of life (20, 21). It is also known that cancer patients generally have the worst quality of life compared to the general population (26, 27). On the other hand, in this study, the total mean score of the FACIT-Pal scale that evaluated quality of life of patients is  $107.05 \pm 15.85$ . The highest score that can be

obtained from the scale is 184 and taking under consideration the fact that the high score indicates a high quality of life, therefore we can easily state patients included in the sample had good quality of life. This result is a supportive data in parallel with the low symptom severity findings obtained in our study. However, it does not match most studies in the literature. In a different study, it is stated that only 17.56% of the participants had a good or average quality of life (28). In another study, 39.1% of the participants' quality of life was stated as very low while 43.72% of them were stated as low (12). It is possible that this situation depends on sampling characteristics such as disease stage and treatment options. As a matter of fact, in studies where the quality of life was found to be low, the characteristics of the patient population might be worse than our study population.

Another finding in our study is performance level of patients. As shown in Table-1, most of the patients included in the sample had high performance level. This can be explained by the fact that their disease had not progressed to an advanced stage. It is possible to say that there is a linear relationship between patients' ECOG performance level and quality of life. Because, in our study, there is a statistically significant difference between patients' ECOG activity level and quality of life. It was determined that the total quality of life score of the patients with good performance level was higher than the quality of life score of the patients with poor performance level. In another study, a positive relationship was found between the performance status of the patients and their quality of life. In a study conducted with cancer patients (28), it was stated that there was a statistically significant relationship between participants' performance status and quality of life. Similarly, in another recent study, breast cancer patients were included in a sample, and it was found that there was a significant relationship between the performance status and quality of life of the patients, and the quality of life of fully active patients was in better state (29). As expected, these results of our study support the current literature information.

As shown by this study, cancer patients experience a low severity level of symptoms, and there is a significant negative correlation between their symptom severity and disease level, and quality of life scores. Furthermore, there is a significant positive correlation between the

patients' performance and quality of life. It was seen that patients with cancer experiencing severe symptoms had a poor quality of life. Moreover, we found that the performance status of patients was closely related to the quality of life. It is thought that alleviating the severity of symptoms experienced by cancer patients and ensuring that patients have a good performance level may result in higher quality of life. Based on these findings, some strategies can be developed to increase the patients' performance level and to decrease their symptom severity. As health care professionals, nurses should spend greater effort to improve symptom severity and performance level of their patients. They should also provide comprehensive symptom management in order to prevent patients' severe symptoms resulted due to cancer and cancer treatments.

### **Limitations**

Although the results reveal the patients' symptom experiences, performance status and quality of life, this study had some limitations. First, the study was carried out within a developing country and palliative care services are not sufficiently developed yet. However, the institution where the study was conducted is one of the best palliative care service provider in the country. This is thought to be an important factor that influenced the research results. Secondly, the patients who participated in this study were only part of a small group from the palliative care patients. Thus, the study findings may not be generalized to all palliative care patients. In addition, the global pandemic had a negative impact on the sample size during data collection. Considering the limited number of palliative care units in the country, we believe the sample size is still not very low. For this reason, we recommend multi-center studies with larger sample size to be conducted. Detailed data obtained from a large sample group may help to increase the standard of care by improving the quality of life for palliative care patients.

### **CONCLUSION**

In conclusion, this research aimed to find out how symptoms and performance status affect quality of life in palliative care patients. Study findings included some implications for symptoms, performance status, and quality of life for palliative care patients. Nursing intervention should utilize a holistic approach to provide effective and individualized symptom management in palliative care. For this reason,

the first step should be dedicated to defining the presence of symptoms and performance status of patients. The study results provide a valuable reference to determine the content of care to be provided for palliative care patients. Furthermore, the study may keep light for nursing studies by providing a base for future palliative care

researches. Although this study is restricted to one palliative care unit in the country, the researchers recommend for more researches to be conducted in-depth on this topic in heterogeneous and large groups.

**Conflict of interest:** We declare that we have no conflict of interest.


## References

1. WHO Estimated number of deaths from 2020 to 2040 for all cancer in both sexes and all ages. World Health Organization. Retrieved June 09, 2021. <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/isotype>.
2. American Cancer Society Palliative Care. Retrieved June 09, 2021. <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/palliative-care/what-is-palliative-care.html>.
3. Agarwal R, Epstein AS. The Role of palliative care in oncology. *Seminars in interventional radiology* 2017; 34 (4): 307–12. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1608702>.
4. Pehlivan S, Süner A, Yıldırım Y, Fadiloğlu Ç. Investigation into complementary and integrative health approaches for Turkish patients with gastrointestinal cancer. *J Relig Health* 2018; 57: 1497–508. <https://doi.org/10.1007/s10943-017-0546-2>.
5. Aydın-Avci I, Koc, Z, Sağlam Z. Use of complementary and alternative medicine by patients with cancer in northern Turkey: Analysis of cost and satisfaction. *Journal of Clinical Nursing* 2021; 21 (5–6): 677–88. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2011.03732.x>.
6. Yıldırım Y. Patterns of the complementary and alternative medicine in women with metastatic cancer. *Cancer Nursing* 2010; 33 (3): 194–200. <https://doi.org/10.1097/NCC.0b013e3181c295ac>.
7. Can G, Erol O, Aydiner A, Topuz E. Quality of life and complementary and alternative medicine use among cancer patients in Turkey. *European Journal of Oncology Nursing* 2009; 13 (4): 287–94. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2009.03.007>
8. Gayatri D, Efremov L, Kantelhardt EJ, Mikolajczyk R. Quality of life of cancer patients at palliative care units in developing countries: systematic review of the published literature. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 2021; 30 (2): 315–43. <https://doi.org/10.1007/s11136-020-02633-z>
9. Ahlam A, Hind M, Haddou Rahou B, Rachid R, Hassan E. Quality of life of Moroccan patients on the palliative phase of advanced cancer. *BMC research notes* 2019; 12 (1): 351. <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4390-1>.
10. Paleri A, Kumar S, Thankam K. Principles of Palliative Care. In: Varghese C, editor. *Manual for palliative care*. 1st ed. New Delhi: Directorate General of Health Services Ministry of Health and Family Welfare; 2005.
11. Kavak F, Özdemir A, Dural G. The Relation between spiritual wellbeing and psychological resilience among patients diagnosed with advanced gastrointestinal cancer. *Current Psychology* 2019: 1-7. <https://doi.org/10.1007/s12144-018-0116-0>.
12. Nayak MG, George A, Vidyasagar MS, Mathew S, Nayak S, Nayak BS, Shashidhara Y. N, Kamath A. Quality of Life among Cancer Patients. *Indian journal of palliative care* 2017; 23 (4): 445–50. [https://doi.org/10.4103/IJPC.IJPC\\_82\\_17](https://doi.org/10.4103/IJPC.IJPC_82_17)
13. Cherny N. Cancer pain syndromes. In: Melzack R, Wall PD, editors. *Handbook of pain management*. Edinburg: Churchill Livingstone. 2003; 603-39.
14. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, Mcfadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5 (6): 649-56.
15. Pickard-Holley S. Fatigue in cancer patients. A descriptive study. *Cancer Nurs* 1991; 14 (1): 13-9.
16. Bruera E, Kuehn N, Miller MJ, Selmsler P, Macmillan K. The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): A simple method for the assessment of palliative care patients. *Journal of Palliative Care* 1991; 7 (2): 6–9.
17. Sadırlı SK, Ünsar S. Edmonton symptom assessment scale (ESAS) in patients with cancer: The Turkish study of validity and reliability. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi* 2009; 4 (11): 79–95. (In Turkish).
18. Kurt S, Unsar S. Assessment of symptom control in patients with cancer in Northwestern Turkey. *European journal of oncology nursing: the official journal of European Oncology Nursing Society* 2011; 15 (2): 137–44. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2010.07.004>.

19. Bağçivan G. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Palliative Care (Facit-Pal) Turkish Validity and Reliability Study of the Scale, Master's Thesis, Ankara. 2018.
20. Dong ST, Butow PN, Costa DS, Lovell MR, Agar M. Symptom clusters in patients with advanced cancer: a systematic review of observational studies. *J Pain Symptom Manage* 2014; Sep, 48 (3): 411-50. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2013.10.027>
21. Tuna H, Ünver G, Molu B. Symptom clustering and nursing in end-stage cancer patients with palliative care. *Ankara Journal of Health Sciences* 2018; 7 (2): 64-9. <https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/599430>. (In Turkish).
22. Saygılı M, Çelik Y. An evaluation of palliative care service effect in patients with cancer diagnosis: Comparison in terms of the symptom level and care satisfaction. *Agri* 2020; 32 (2): 61-71. <https://doi.org/10.14744/agri.2019.95770>. (In Turkish).
23. Bülbül Y, Özlu T, Arinc S, et al. Assessment of palliative care in lung cancer in Turkey. *Medical principles and practice: international journal of the Kuwait University, Health Science Centre* 2017; 26 (1): 50-6. <https://doi.org/10.1159/000452801>
24. Riba MB, Donovan KA, Andersen B, et al. Distress Management, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN* 2019; 17 (10): 1229-49. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.0048>
25. WHO Report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
26. Verkissen MN, Hjerstad MJ, Belle SV, Kaasa S, Deliens L, Pardon K. Quality of life and symptom intensity over time in people with cancer receiving palliative care: Results from the international European Palliative Care Cancer Symptom study. *Plos One* 2019; October 9: 1-16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222988>.
27. Quinten C, Coens C, Ghislain I, et al. The effects of age on health-related quality of life in cancer populations: A pooled analysis of randomized controlled trials using the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 involving 6024 cancer patients. *Eur J Cancer*. 2015;51(18):2808-19. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.08.027>
28. Alam MM, Rahman T, Afroz Z, et al.. Quality of Life (QoL) of cancer patients and its association with nutritional and performance status: A pilot study. *Heliyon* 2020; 6 (10): e05250. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05250>.
29. Nathania R, Fahman J, Saroso OJD, et al. Association between performance status and quality of life in breast cancer patients: A Preliminary Study. *Ann Oncol* 2019; 30 (6): 146. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz343.133>

## Tip 2 diyabetli bireylerde serum vitamin D düzeyleri ile mikroalbüminüri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

### *Evaluation of the relationship of serum vitamin D levels and microalbuminuria in individuals with type 2 diabetes*

Emine Kartal Baykan<sup>1</sup>  Yılmaz Yıldırım<sup>2</sup>  İbrahim Durmazatar<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Erzurum, Türkiye

<sup>2</sup> Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** D vitamini eksikliği, birçok çalışmada diyabet gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak gösterilmiştir. Tip 2 diabetes mellitus'lu hastalarında, D vitamini eksikliği sık görülmektedir. Bu çalışmada Tip 2 diyabetli bireylerde serum vitamin D düzeyleri ile mikroalbüminüri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Tip 2 diabetes mellitus tanısı ile izlenen 18 ile 75 yaş aralığında 177 kadın, 205 erkek toplam 382 hasta çalışmaya alındı. Hastaların, D vitamini, idrar mikroalbumin/kreatinin, homosistein ve biyokimyasal parametreleri değerlendirildi.

**Bulgular:** Diyabetik nefropati olan grupta 182 hasta ve diyabetik nefropati olmayan grupta 200 hasta mevcuttu. Nefropati olan grupta D vitamini ortalaması:11.8 ng/ml, nefropati olmayan grupta D vitamini ortalaması:14,4 ng/ml, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Pearson korelasyon analizinde D vitamini ile mikroalbüminüri (p:0,028, r:-0,87) arasında güçlü negatif korelasyon saptandı. Lojistik regresyon analizinde nefropati gelişiminde D vitamini eksikliğinin etkisi anlamlı saptandı (p:0,000, OR:1,060, % 95 CI 1,028-1,93). D vitamini eksikliği açısından değerlendirildiğinde HbA1c ile anlamlı ilişki bulunmazken (p:0,258, OR:934, %95 CI 0,830-1,051), mikroalbüminüri ile anlamlı ilişki saptandı (p:0,040, OR:996, %95 CI 0,993-1,000). Nefropati olan grupta homosistein düzeyi  $21,8 \pm 1,5$   $\mu\text{mol/L}$ , nefropati olmayan grupta homosistein düzeyi  $14,5 \pm 2,5$   $\mu\text{mol/L}$ , iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (P:0,017). D vitamini ile homosistein (p:0,018, r:-0,910) arasında güçlü negatif korelasyon mevcuttu.

**Sonuç:** Çalışmamızın sonuçlarına göre D vitamini eksikliğinin mikroalbüminüri ve hiperhomosisteinemiye neden olarak diyabetik nefropatiyi artırdığını söyleyebiliriz.

**Anahtar Sözcükler:** D vitamini, mikroalbüminüri, diabetes mellitus.

### ABSTRACT

**Aim:** Vitamin D deficiency has been shown as a risk factor for diabetes mellitus in many studies. We aimed to investigate the relationship between serum vitamin D levels and microalbuminuria in individuals with type 2 diabetes.

**Material and Methods:** A total of 382 patients, 177 females and 205 males, between the ages of 18 and 75 with a diagnosis of type 2 diabetes mellitus were included in the study. Vitamin D, homocysteine, microalbumin/creatinine and biochemical parameters were evaluated.

Sorumlu yazar: Emine Kartal Baykan  
Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji  
ve Metabolizma Hastalıkları, Erzurum, Türkiye  
E-posta: emnktrl@hotmail.com  
Başvuru tarihi: 13.08.2021 Kabul tarihi: 04.11.2021

**Results:** There were 182 patients in the group with diabetes nephropathy and 200 patients in the group without nephropathy. Mean vitamin D levels were significantly higher in the group without nephropathy (nephropathy group 11.8 ng/ml, group without nephropathy 14.4 ng/ml p: 0.001). Negative correlation was observed between vitamin D and microalbuminuria in Pearson correlation analysis (p: 0.028, r:-0.87). In logistic regression analysis, the effect of vitamin D deficiency on the development of nephropathy was found to be significant(p:0.000, OR:1.060, %95 CI-1.028-1.93).When evaluated in terms of vitamin D deficiency, there was no significant relationship with Hba1c(p:0.258, OR:934, 95%, CI-0.830-1.051), while a significant relationship was found with microalbuminuria(p:0.040, OR: 996, 95% CI-0.993-1.000).Homocysteine level was  $21.8 \pm 1.5 \mu\text{mol/L}$  in the group with nephropathy,  $14.5 \pm 2.5 \mu\text{mol/L}$  in the group without nephropathy, and the difference between the two groups was statistically significant (P:0.017).

**Conclusion:** Vitamin D deficiency worsens diabetic nephropathy by causing microalbuminuria and hyperhomocysteinemia.

**Keywords:** Vitamin D, microalbuminuria, diabetes mellitus.

## GİRİŞ

D vitamini (DV) güneş ışınlarındaki ultraviyole ışığın etkisi ile deride sentezlenen ve biyolojik olarak önemli etkileri olan bir vitamindir (1). D vitamini, kalsiyum ve fosforun kan düzeylerinin düzenlenmesinde, kemik döngüsünün uygun biçimde devamlılığının sağlanmasında görevli steroid yapıda bir prohormondur (2). Ayrıca DV'nin hücre farklılaşmasını uyarıcı, antiproliferatif, immünomodülatör, antiinflamasyon etkiside vardır (3). Solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, kan hücreleri, iskelet sistemi, adipoz doku ve pankreas gibi birçok hücrede DV reseptörü bulunmaktadır (4). Deneysel hayvan çalışmalarında DV eksikliğinin insülin duyarlılığında azalmaya neden olduğu ve DV replasmanının insülin sekresyonunda artışa yol açtığı gösterilmiştir (5). D vitamini eksikliğinin Tip 1 diabetes mellitus (DM) ve Tip 2 DM oldukça yaygın olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (6).

Diyabetik nefropati, diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından biri olup, son dönem böbrek yetmezliğinin en yaygın sebebidir (7). Diyabetik hastalarda mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların, DV eksikliğinde artığını gösteren çalışmalar mevcuttur (8). Bu çalışmada Tip 2 DM bireylerde serum DV düzeyleri ile mikroalbuminüri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

**Hasta popülasyonu:** Çalışma protokolü Helsinki bildirgesine uygun olarak hazırlandı ve lokal etik kurulundan onay alındı (2020/07-80). Çalışmaya alınan tüm hastalara çalışma hakkında bilgi verildi ve gönüllü olur formu alındı. 2019 Ocak - 2019 Aralık ayları arasında Erzurum Bölge Eğitim

ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Kliniği'nde Tip 2 DM tanısı ile izlenen 18 ile 75 yaş aralığında 177 kadın, 205 erkek toplam 382 hasta çalışmaya alındı.

Amerikan Diyabet Derneği (ADA), kriterlerine göre idrarda mikroalbuminüri 31-299 mg/24 saat olan ve persistan proteinürisi olan vakalar diyabetik nefropati olarak tanımlandı. Hastalar, diyabetik nefropatisi olan 182 hasta ve diyabetik nefropatisi olmayan 200 hasta olarak iki gruba ayrıldı.

Hastaların serum açlık kan glikozu, Hba1c, üre, kreatinin, glomeruler filtrasyon oranı (GFR), 25 hidroksi vitamin D, alkalen fosfataz (ALP), kalsiyum, fosfor, parathormon (PTH), idrar mikroalbumin/kreatinin, idrar protein/kreatinin ve homosistein değerleri değerlendirildi.

D vitamini replasmanı alan, ateşli hastalığı olan, idrar yolu enfeksiyonu, karaciğer hastalığı, hipotirodi, hiperparatiroidi, kronik böbrek yetmezliği olan, renin anjiotensin sistem blokeri kullanan, glukokortikoid kullanan, vitamin B12 kullanan ve folik asit kullanan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

## İstatiksel analiz

İstatiksel analiz için SPSS 17,0 (SPSS Inc., Chicago, USA) kullanıldı. Student t-testi, iki bağımsız sürekli değişkeni karşılaştırmak için kullanıldı. Mann-Whitney normal dağılım göstermeyen iki bağımsız değişkeni karşılaştırmak için kullanıldı. Kategorik değişkenler, uygun olduğunda ki-kare testi veya Fisher'in kesin testi kullanılarak analiz edildi. Korelasyonları değerlendirmek için Spearman ve Pearson korelasyon katsayıları kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p <0,05 olarak değerlendirildi.



## BULGULAR

Çalışma popülasyonu, 205 (%53,7) erkek hasta (18-75 yaş arası, ortalama yaş: 62,3), 177 (%46,3) kadın hasta (18-75 yaş arası, ortalama yaş: 61,4). Hastaların demografik verileri ve biyokimyasal parametreleri Tablo-1'de yer almaktadır.

Diyabetik nefropati (DN), idrarda mikroalbumin/kreatinin > 30 mg/gün ve persistant proteinürisi olması durumu olarak tanımlandı. Grupların demografik ve laboratuvar bulguları Tablo-2'de yer almaktadır. Diyabetik nefropatisi olan ve olmayan grup yaş ortalaması ve cinsiyet açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu.

Nefropati olan grupta DV ortalaması:11,8 ng/ml, nefropati olmayan grupta DV ortalaması:14,4 ng/ml olarak saptandı ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,001). Nefropati olan grupta PTH ortalaması 73,5 pg/ml, nefropati olmayan grupta PTH ortalaması 53 pg/ml, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,001). Kalsiyum ve fosfor düzeyleri açısından değerlendirildiğinde her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p:0,751, p:0,430).

Nefropati olan grupta HbA1c ortalaması: %11,15, nefropati olmayan grupta Hba1c ortalaması: %10,43 saptanırken, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p:0,006). Nefropati olan grupta kan glikoz ortalaması: 217 mg/dl, nefropati olmayan grupta kan glukoz ortalaması: 221 mg/dl olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p:0,790).

Nefropati olan grupta homosistein düzeyi  $21,8 \pm 1,5$   $\mu$ mol/L, nefropati olmayan grupta homosistein düzeyi  $14,5 \pm 2,5$   $\mu$ mol/L saptanırken, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (P:0,017).

Pearson kolerasyon analizi yapıldığında DV ile mikroalbuminüri (Şekil-1a; p:0,028; r:-0,87), Hba1c (Şekil-1b; p:0,008; r:-0,875), PTH (Şekil-1c; p:0,000; r:-0,827) güçlü negatif kolerasyon saptandı.

Logistik regresyon analizi yapıldığında, nefropati gelişiminde DV eksikliğinin etkisi anlamlı saptandı (p:0,000, OR:1,060, %95 CI 1,028-1,93). D vitamini eksikliği açısından değerlendirildiğinde Hba1c ile anlamlı ilişki saptanmazken (p:0,258, OR:934, %95 CI 0,830-1,051), mikroalbuminüri ile anlamlı ilişki saptandı (p:0,040, OR:996, %95 CI 0,993-1,000).

**Tablo-1.** Hastaların demografik verileri ve biyokimyasal parametreleri.

n	382
Cinsiyet	205 (%53,7) Erkek 177 (%46,3) Kadın
Yaş	61,85 $\pm$ 12,59
Glikoz (70-100 mg/dl)	216,5 $\pm$ 128,8 mg/dl
HbA1c (<%6,5)	%10,8 $\pm$ 2,5
Üre (9-18 mg/dl)	18,4 $\pm$ 9,6 mg/dl
Kreatinin (0,55-1,02 mg/dl)	0,9 $\pm$ 0,6 mg/dl
GFR (100-120 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	101 $\pm$ 36
25 OH DV (30-100 ng/ml)	13,1 $\pm$ 8,5 ng/ml
PTH (18-88 U)	62,1 $\pm$ 53,1 pg/ml
Kalsiyum (8,7-10,4 mg/dl)	9,3 $\pm$ 0,7 mg/dl
Fosfor (2,4-5,1 mg/dl)	3,9 $\pm$ 0,8 mg/dl
İdrar Mikroalbumin/kreat(<30 mg/g)	126,2 $\pm$ 273,4 mg/g
İdrar Protein/kreat (<200 mg/g)	962,5 $\pm$ 2031,8 mg/g
Homosistein (5-15 $\mu$ mol/L)	18,15 $\pm$ 2 $\mu$ mol/L

**Tablo-2.** Diyabetik nefropatisi (DN) olan ve olmayan grupların demografik-laboratuvar bulguları.

	DN VAR	DN YOK	P
n	182	200	
Yaş	61,4 ± 11,7	61,2 ± 12,6	P:0,785
Cinsiyet	89 K / 93 E	88 K / 112 E	P:0,337
Glikoz (70-100 mg/dl)	217 ± 126,2 mg/dl	221 ± 135 mg/dl	P:0,790
HbA1c (<%6,5)	11,15 ± 2,44 %	10,43 ± 10,43 %	<b>P:0,006</b>
Üre (9-18 mg/dl)	22,9 ± 11,7 mg/dl	15,4 ± 6,7 mg/dl	<b>P:0,000</b>
Kreatinin (0,55-1,02 mg/dl)	1,16 ± 0,9 mg/dl	0,86 ± 0,24 mg/dl	<b>P:0,000</b>
GFR (100-120 mL/min/1,73 m2)	82 ± 11,6	116 ± 14,4	<b>P:0,001</b>
25 OH DV (30-100 ng/ml)	11,8 ± 6,2 ng/ml	14,8 ± 10,6 ng/ml	<b>P:0,001</b>
PTH (18-88 U)	73,5 ± 68,6 pg/ml	53 ± 36,6 pg/ml	<b>P:0,001</b>
Kalsiyum (8,7-10,4 mg/dl)	9,3 ± 0,8 mg/dl	9,3 ± 0,6 mg/dl	P:0,751
Fosfor (2,4-5,1 mg/dl)	4,1 ± 0,9 mg/dl	3,8 ± 0,8 mg/dl	P:0,430
İdrar Mikroalbumin/kreatinin (<30 mg/g)	269,3 ± 373,1 mg/g	21,1 ± 40 mg/g	<b>P:0,000</b>
İdrar Protein/kreatinin (<200 mg/g)	1643,6 ± 2566,7 mg/g	151,7 ± 83,3 mg/g	P:0,000
Homosistein (5-15 µmol/L)	21,8 ± 1,5 µmol/L	14,5 ± 2,5 µmol/L	P:0,017

## TARTIŞMA

D3 vitamini (kolekalsiferol) kalsiyumun, fosfor homeostazi ve kemik mineralizasyonu üzerinde etkileri olan steroid yapıda hormondur (9). İnsanlarda, D3 vitamini esas olarak ciltte güneşe maruz kalmaya tepki olarak üretilir (10). D3 vitamini daha sonra karaciğere taşınır, 25-hidroksilazlar tarafından D vitamini 25 (OH) dönüşür, 25 (OH) D3 böbreğe taşınır, 1-hidroksilaz enzimi ile en aktif formu olan 1,25 (OH)<sub>2</sub>D3'e dönüşür (3).

D vitamini yetersizliği olan bireylerde DM daha sık gelişebilmektedir. Çünkü DV yetersizliğinin insülin sekresyonunu bozduğu ve insülin direnci gelişimini arttırdığı bildirilmektedir (11). D vitamini takviyesi DM insidansını azalttığını ve DM semptomlarını geriletliğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (5, 12). Tip 2 DM hastalarında normal popülasyona kıyasla DV eksikliği daha yaygın görülür (13). Bizim çalışmamızdaki hastaların ortalama DV düzeyi 13,1 ng/ml saptanmış olup, literatürle uyumlu olarak düşük saptandı. Diyabetik hasta popülasyonunda DV eksikliğinin daha yaygın olduğu ve DV replasmanın diyabetin komplikasyonlarının gelişimini önleyebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (13). Diyabetik hastalarda DV eksikliği, HbA1c değeri yüksekliğine, yani kötü kontrollü diyabete sebep olur (12). Bizim çalışmamızda HbA1c değeri yükseldikçe DV eksikliğinin arttığı saptandı (p:0,008) (Şekil-1b).

DV eksikliğinde diyabetik hastalarda hem mikrovasküler komplikasyonlar hem de

makrovasküler komplikasyonların arttığını gösteren çalışmalar vardır (14). Bir çalışmada diyabetik hastalarda DV düzeyinin 50 nmol/l altına düştüğünde makrovasküler komplikasyonlara %23'lük artış olduğunu saptamışlar ve DV replasmanı sonrası hem mikrovasküler hem de makrovasküler komplikasyonlarda azalma görülmüştür (15). Diyabetik böbrek hastalığı varlığında DV eksikliğinin prevalansı artar (16). Düşük DV seviyeleri ayrıca diyabetik nefropati ile ilişkilidir (17). Böbrek fonksiyonunda hafif-orta derecede bozukluk nedeniyle izlenen Tip 1 ve Tip 2 DM hastalarında düşük DV seviyeleri ile artmış mortalite arasında bir ilişki gösterilmiştir (18).

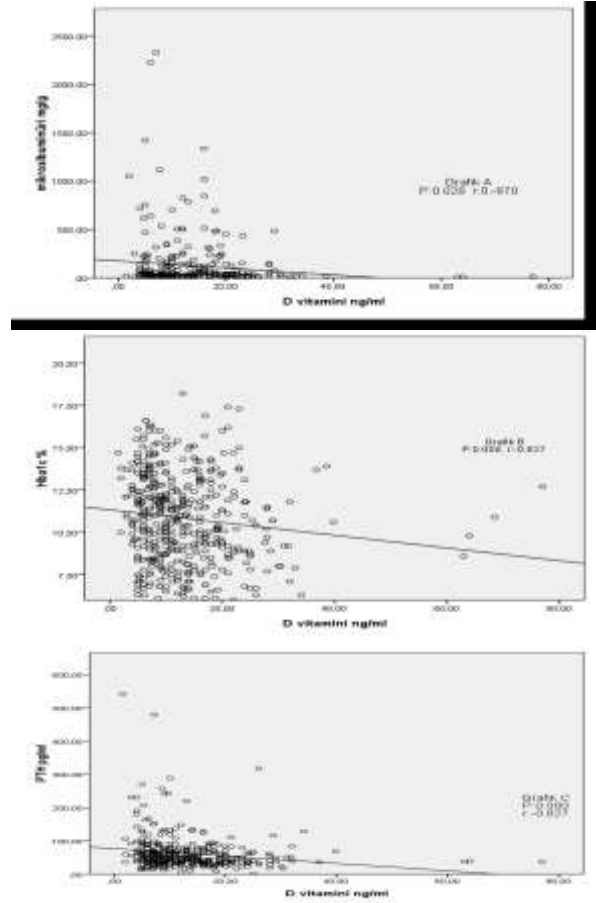
D vitamininin DN gelişimi üzerindeki etkilerini inceleyen prelinik çalışmalarda DV'nin renoprotektif etkili olduğu gösterilmiştir (19). D vitamini böbrekte, podosit sağlığını korur, epitelden mezenkime dönüşümü önler, inflamasyonu ve oksidatif stresi baskılar. Yapılan bir hayvan çalışmasında aktif D3 vitamininin DN'li sıçanlarda böbrek fibrozisini etkili bir şekilde azalttığı ve böbrek fonksiyonunu koruduğu gösterilmiştir (20). Renin anjiyotensin aldosteron sisteminin (RAAS) DN'de önemli bir rol oynadığı ve DV'nin renin salınımını baskıladığı bilinmektedir. D vitamini RAAS üzerinde negatif etki yaparak mikroalbuminüriyi azaltır ve böbreğin endotel hasarını önler (8). Nefropati ile DV arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma olmasına rağmen, mikroalbuminüri ile DV ilişkisini araştıran sadece bir çalışma bulunmaktadır, bu

çalışmada da DV eksikliği olan bireylerde mikroalbuminüri sıklığının arttığı gösterilmiştir (21). Bizim çalışmamızda DV ile mikroalbuminüri ilişkisi analiz edildi ve aralarında negatif kolerasyon (Şekil 1-a, p:0,028, r:-0,87) saptandı. D vitamini düzeyi düşükçe mikroalbuminüri arttığı gözlemlendi. Nefropati olan grupta DV ortalaması 11,8 ng/ml, nefropati olmayan grupta DV ortalaması 14,4 ng/ml (p:0,001) olarak bulundu ve DN olan hastalarda DV eksikliğini daha ciddi düzeyde olduğu saptandı. D vitamini eksikliği açısından değerlendirildiğinde Hba1c ile anlamlı ilişki saptanmazken (p:0,258, OR:934, %95 CI 0,830-1,051), mikroalbuminüri ile anlamlı ilişki saptandı (p:0,040, OR:996, %95 CI 0,993-1,000). Diyabetik nefropatili olan hastalarda Hba1c'den bağımsız olarak DV eksikliğinin daha çok olduğunu saptadık.

Homosistein, metiyoninden sentezlenmiş, sülfür içeren, proteinojenik olmayan bir aminoasittir. Homosistein konsantrasyonlarının anormal yükselmesi, inme, kardiyovasküler hastalık ve mikroalbuminüri gibi birçok patolojik durumun gelişmesinde rol oynar (22–24). Hiperhomosisteinemi prevelansı tip 2 diyabetiklerde genel topluma göre daha yüksektir. Diyabet hastalarının %31'inde homosistein seviyesi >15 µmol/l olarak saptanmıştır. Bizim hastalarımızda homosistein seviyesi 18,15 µmol/L ile literatürle uyumlu olarak yüksek saptandı.

Hiperhomosisteinemi diyabetik hastalarda makrovasküler komplikasyonların ve diyabetik nefropatinin artışına sebep olur. Hiperhomosisteinemi, glomerüloskleroz ve böbrek yetmezliği için bağımsız bir risk faktörüdür (25). Hiperhomosistein endotel disfonksiyon, hücre proliferasyonu, oksidatif stresin artmasına bağlı vasküler hasara neden olarak diyabetik hastada nefropati gelişimini potansiyalize edebilir (26). Bizim çalışmamızda diyabetik nefropatili olan hastalarda homosistein seviyesi, diyabetik nefropati olmayan hastalara göre daha yüksek saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p:0,017). Yapılan bir çalışmada bizim sonuçlarımıza benzer şekilde diyabetik hastalarda DV ile homosistein arasında negatif kolerasyon saptanmıştır (27). Diyabetik nefropatili olan hasta grubunda DV seviyesi düşükçe homosisteinin ve mikroalbuminürinin

nefropatili olmayan gruba kıyasla anlamlı olarak arttığını saptadık.



**Şekil-1.** Pearson kolerasyon analizi; **Şekil-1a.** DV ile mikroalbuminüri ilişkisi, **Şekil-1b.** DV ile Hba1c ilişkisi, **Şekil-1c.** DV ile PTH ilişkisi.

## SONUÇ

Bizim çalışmamızda DV eksikliğinin, diyabetik hastada mikroalbuminürinin ve homosistein artışına neden olarak, nefropati gelişimini artırdığı saptandı. Diyabetik hastada DV eksikliği erken saptanır ve tedavi edilirse hem mikrovasküler hem de makrovasküler komplikasyonların gelişmesi önlenir.

**Etik Kurul Kararı:** Araştırma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden etik kurul kararı alınmıştır.

**Çıkar çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

## Kaynaklar

1. Holick MF. Medical progress: Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007 Oct 9; 357 (3): 266–81.
2. Muszkat P, Camargo MBR, Griz LHM, Lazaretti-Castro M. Evidências das ações não esqueléticas da vitamina D. Vol. 54, *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. Arq Bras Endocrinol Metabol; 2010. p. 110–7.
3. Haddad JG, Matsuoka LY, Hollis BW, Hu YZ, Wortsman J. Human plasma transport of vitamin D after its endogenous synthesis. *J Clin Invest*. 1993; 91 (6): 2552–5.
4. Ahmadiéh H, Azar ST, Lakkis N, Arabi A. Hypovitaminosis D in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Relation to Disease Control and Complications. *ISRN Endocrinol*. 2013 Oct 22; 2013: 1–7.
5. Chertow BS, Sivitz WI, Baranetsky NG, Clark SA, Waite A, Deluca HF. Cellular mechanisms of insulin release: The effects of vitamin D deficiency and repletion on rat insulin secretion. *Endocrinology*. 1983; 113 (4): 1511–8.
6. Alcubierre N, Valls J, Rubinat E, et al. Vitamin D deficiency is associated with the presence and severity of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Res*. 2015; 2015: 374178.
7. Durantón F, Rodríguez-Ortiz ME, Duny Y, Rodríguez M, Daurès JP, Argilés A. Vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol*. 2013 Apr; 37 (3): 239–48.
8. Bonakdaran S, Hami M, Hatefi A. The effects of calcitriol on albuminuria in patients with type-2 diabetes mellitus. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2012; 23 (6): 1215–20.
9. Holick MF. Vitamin D and bone health. In: *Journal of Nutrition*. *J Nutr*; 1996. 1159S-64S
10. Maclaughlin JA, Anderson RR, Holick MF. Spectral character of sunlight modulates photosynthesis of previtamin D3 and its photoisomers in human skin. *Science (80-)*. 1982; 216 (4549): 1001–3.
11. Tai K, Need AG, Horowitz M, Chapman IM. Vitamin D, glucose, insulin, and insulin sensitivity. Vol. 24, *Nutrition*. *Nutrition*; 2008. p. 279–85.
12. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: A birth-cohort study. *Lancet*. 2001 Nov 3; 358 (9292): 1500–3.
13. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. Review: The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. Vol. 92, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. *J Clin Endocrinol Metab*; 2007. p. 2017–29.
14. Basat S, Sivritepe R, Ortoboz D, et al. The relationship between vitamin D level and erectile dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Aging Male*. 2018 Apr 3; 21 (2): 111–5.
15. Herrmann M, Sullivan DR, Veillard AS, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D: A predictor of macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015 Mar 1; 38 (3): 521–8.
16. Urea-Torres P, Metzger M, Haymann JP, et al. Association of kidney function, vitamin D deficiency, and circulating markers of mineral and bone disorders in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2011 Oct; 58 (4): 544–53.
17. Sánchez-Hernández RM, García-Cantón C, Lorenzo DL, et al. The specific relationship between vitamin D deficiency and diabetic nephropathy among patients with advanced chronic kidney disease: A cross-sectional study in Gran Canaria, Spain. *Clin Nephrol*. 2015 Apr 1; 83 (4): 218–24.
18. Joergensen C, Hovind P, Schmedes A, Parving HH, Rossing P. Vitamin D levels, microvascular complications, and mortality in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011 May; 34 (5): 1081–5.
19. Zhang Z, Zhang Y, Ning G, Deb DK, Kong J, Yan CL. Combination therapy with AT1 blocker and vitamin D analog markedly ameliorates diabetic nephropathy: Blockade of compensatory renin increase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Oct 14; 105 (41):15896–901.
20. Izquierdo MJ, Cavia M, Muñoz P, et al. Paricalcitol reduces oxidative stress and inflammation in hemodialysis patients. *BMC Nephrol*. 2012;13.
21. Ucak S, Sevim E, Ersoy D, Sivritepe R, Basat O, Atay S. Evaluation of the relationship between microalbuminuria and 25-(OH) vitamin D levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Aging Male*. 2019 Apr 3; 22 (2): 116–20.
22. Chrysant SG, Chrysant GS. The current status of homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: a mini review. Vol. 16, *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. *Expert Rev Cardiovasc Ther*; 2018. p. 559–65.

23. Huang X, Li Y, Li P, et al. Association between percent decline in serum total homocysteine and risk of first stroke. *Neurology*. 2017; 89 (20): 2101–7.
24. Kuang ZM, Wang Y, Feng SJ, Jiang L, Cheng WL. Association between plasma homocysteine and microalbuminuria in untreated patients with essential hypertension: A case-control study. *Kidney Blood Press Res*. 2017;42(6):1303–11.
25. Chico A, Pérez A, Córdoba A, et al. Plasma homocysteine is related to albumin excretion rate in patients with diabetes mellitus: A new link between diabetic nephropathy and cardiovascular disease? *Diabetologia*. 1998; 41 (6): 684–93.
26. Upchurch GR, Welche GN, Fabian AJ, et al. Homocyst(e)ine decreases bioavailable nitric oxide by a mechanism involving glutathione peroxidase. *J Biol Chem*. 1997 Jul 4; 272 (27): 17012–7.
27. Mao X, Xing X, Xu R, et al. Folic Acid and Vitamins D and B12 Correlate with Homocysteine in Chinese Patients with Type-2 Diabetes Mellitus, Hypertension, or Cardiovascular Disease. *Med (United States)*. 2016 Feb 1; 95 (6).

## Sjögren sendromuna bağlı gelişen kuru göz hastalığında meydana gelen oküler yüzey değişikliklerinin konfokal mikroskopisi ile değerlendirilmesi

*Evaluation of ocular surface changes in dry eye disease due to Sjögren's syndrome by confocal microscopy*

Cem Şimşek 

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Muğla, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Sjögren sendromuna bağlı olarak gelişen kuru göz hastalığında meydana gelen oküler yüzey değişikliklerini oküler yüzey testleri ve konfokal mikroskopisi ile değerlendirmek.

**Gereç ve Yöntem:** Kliniğimizde Sjögren sendromuna bağlı kuru göz hastalığı ile takip edilen 25 hastanın ve 25 sağlıklı kontrol grubunun verileri prospektif olarak değerlendirildi. Tüm hastalara genel sistemik hastalık sorgusu ile birlikte tam oftalmik muayene yapıldı. Oküler yüzeyi değerlendirmek için çalışmaya katılan bireylerde oküler yüzey hastalıkları indeksi, Schirmer 1 testi, gözyaşı kırılma zamanı, korneal flöresein boyanma, strip meniskometri testi ve konfokal mikroskopisi sonuçları değerlendirildi.

**Bulgular:** Sjögren sendromlu olgularda Schirmer 1 testi  $2,4\pm 1,1$  mm, gözyaşı kırılma zamanı  $3,1\pm 0,9$  saniye, korneal flöresein boyanma skoru  $4,1\pm 2,2$ , strip meniskometri skoru  $1,8\pm 0,8$  mm, oküler yüzey hastalıkları indeksi skoru  $22,1\pm 11,6$ , dendritik hücre yoğunluğu  $38\pm 11,3$  hücre/mm<sup>2</sup> ve subbazal sinir yoğunluğu  $950\pm 375$   $\mu\text{m}/\text{mm}^2$  olarak değerlendirilmiştir. Sağlıklı kontrol grubunda ise Schirmer 1 testi  $15,1\pm 6,2$  mm, gözyaşı kırılma zamanı  $12,2\pm 3,4$  saniye, korneal flöresein boyanma skoru  $2,2\pm 1,8$ , strip meniskometri skoru  $5,7\pm 2,1$  mm, oküler yüzey hastalıkları indeksi skoru  $4,3\pm 2,5$ , dendritik hücre yoğunluğu  $8,3\pm 2,7$  hücre/mm<sup>2</sup> ve subbazal sinir yoğunluğu  $1077\pm 320$   $\mu\text{m}/\text{mm}^2$  olarak değerlendirildi. Sjögren sendromlu olgularda dendritik hücre yoğunluğu kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek, subbazal sinir yoğunluğu anlamlı derecede düşük olarak değerlendirildi ( $p<0,001$ ).

**Sonuç:** Lazer tarayıcı in vivo konfokal mikroskopisi, Sjögren sendromu olan hastalarda kornea hücreleri morfolojisi, inflamatuvar hücre yoğunluğu ve sinir lifi yoğunluğu gibi yapıların değerlendirilmesi için yararlı bir yöntemdir. Bu nedenle oküler yüzey değerlendirmesi ile birlikte konfokal mikroskopisi sonuçlarının detaylı analiz edilmesi hastaların tanı ve tedavisinde yol gösterici olmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Sjögren sendromu, kuru göz hastalığı, konfokal mikroskopisi, strip meniskometri.

### ABSTRACT

**Aim:** To evaluate the ocular surface alterations in dry eye disease related to Sjögren's syndrome.

**Materials and Methods:** The data of 25 patients followed up in our clinic with dry eye disease due to Sjögren's syndrome and 25 healthy control groups were evaluated prospectively. In order to evaluate the ocular surface, the ocular surface diseases index, Schirmer 1 test, tear film break-up time, corneal fluorescein staining, strip meniscometry test and confocal microscopy results were evaluated.

**Results:** In patients with Sjögren's syndrome, Schirmer 1 test was  $2.4\pm 1.1$  mm, tear film break-up time was  $3.1\pm 0.9$  seconds, corneal fluorescein staining score was  $4.1\pm 2.2$ , strip meniscometry score was  $1.8\pm 0.8$  mm, ocular surface diseases index score was  $22.1\pm 11.6$ , dendritic cell density  $38\pm 11.3$  cells/mm<sup>2</sup> and subbasal nerve density  $950\pm 375$   $\mu\text{m}/\text{mm}^2$ .

Sorumlu yazar: Cem Şimşek  
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Muğla, Türkiye  
E-posta: cemsimsek1@hotmail.com  
Başvuru tarihi: 16.09.2021 Kabul tarihi: 26.11.2021

In the healthy control group, Schirmer 1 test was  $15.1 \pm 6.2$  mm, tear film break-up time was  $12.2 \pm 3.4$  seconds, corneal fluorescein staining score was  $2.2 \pm 1.8$ , strip meniscometry score was  $5.7 \pm 2.1$  mm, ocular surface diseases index score was  $4.3 \pm 2.5$ , dendritic cell density was  $8.3 \pm 2.7$  cells/mm<sup>2</sup> and subbasal nerve density was evaluated as  $1077 \pm 320$   $\mu$ m/mm<sup>2</sup>. Dendritic cell density was found to be significantly higher and subbasal nerve density was found to be significantly lower in patients with Sjögren's syndrome compared to the control group ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** Laser scanning in vivo confocal microscopy is a useful method for evaluating structures such as corneal cell morphology, inflammatory cell density, and nerve fiber density in patients with Sjögren's syndrome. For this reason, detailed analysis of confocal microscope results together with ocular surface evaluation guides the diagnosis and treatment of patients.

**Keywords:** Sjögren's syndrome, dry eye disease, confocal microscopy, strip meniscometry.

## GİRİŞ

Sjögren sendromu (SS), esas olarak gözyaşı ve tükürük bezlerinde lenfosit infiltrasyonu ve ilerleyici yıkımla seyreden genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu çok faktörlü otoimmün bir hastalıktır (1, 2). Literatürde bildirilen SS görülme sıklığı 4/100 ile 1/1000 arasında değişmektedir ve en sık yaşamın dördüncü ve beşinci dekadında görülmekle birlikte her yaşta insanı etkileyebilmektedir (3). Kadınlarda erkeklere oranla 9 kat daha sık görüldüğü bildirilmiştir (4). Bağımsız geliştiğinde primer Sjögren sendromu (pSS), romatoid artrit ve sistemik lupus eritematosus gibi diğer romatizmal hastalıklarla birlikte görülür ise sekonder Sjögren sendromu (sSS) olarak adlandırılır (5, 6). Sjögren sendromunda görülen lakrimal gland disfonksiyonu gözyaşı film tabakasının aköz bileşenini etkileyerek kuru göz hastalığı (KGH)'ye neden olabilmektedir (7). Lakrimal ve tükürük bezlerinin hipofonksiyonu, lenfositik infiltrasyon nedeniyle gelişen asiner ve duktal epitel hücrelerinin yıkımından kaynaklanır. Primer SS'li hastaların %95'inden fazlası, bu hastalığın karakteristik özellikleri olan oküler ve oral kuruluk semptomları sergiler. Uluslararası Kuru Göz Çalışma Grubu (DEWS II) Raporu'na göre: "Kuru göz, gözyaşı filminin homeostaz kaybı ile karakterize, gözyaşı filmi stabilitesinin bozulması, osmolarite artışı, oküler yüzey iltihabı ve hasarı ile birlikte nörosensöriyel anormalliklerin etiyolojik rol oynadığı oküler yüzeyin çok faktörlü bir hastalığı" olarak tanımlanmıştır (8). Ayrıca, Sjögren hastalığı klasik olarak aköz yetmezlik ile giden KGH ile bilirse de yapılan çalışmalar, meibomian glandların dâhil birçok komponentin ve gözyaşı filminin tümünü etkileyen bir inflamasyonun varlığını göstermiştir (9). Bununla birlikte oküler yüzeyin inflamasyonu, ağrı ve rahatsızlık semptomları ile de ilişkilidir. Sjögren

sendromlu hastalarda KGH'nin yanı sıra önemli ekstra glandüler bulgular arasında kornea ülserasyonu, steril stromal nekroz, üveit ve sklerit bulunur. Bu bulgular, hastaların 1/3'lük kısmında sistemik hastalığın ilk belirtisi olabilir (10). Bu nedenle de SS'deki oküler değişikliklerin araştırılması, hasta morbiditesini önlemek, hastalığın tanısının daha erken dönemde belirlenebilmesi, gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi açısından önem taşımaktadır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu prospektif çalışma için Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırma Etik Kurulu'ndan 01/IX sayılı karar numarası ile 16.01.2020 tarihinde onay alınmıştır. Çalışma yapılırken Helsinki Bildirgesi ilkeleri esas alınmıştır. Tüm katılımcılar bu çalışmanın doğası ve amacı hakkında detaylı bilgi aldıktan sonra bilgilendirilmiş onam formu vermiştir. Hastalardan tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alınmıştır. Çalışmadan önce gönüllülerden detaylı bir anamnez alınması, her katılımcı için Snellen eşeli ile uzak görme keskinliği değerlendirilmesi, aplanasyon tonometri ile göz içi basınç ölçümü, yarı kırık lamba mikroskopisi ve indirekt oftalmoskopi dâhil olmak üzere rutin oftalmolojik muayeneler eksiksiz tamamlandı. Çalışmaya Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi göz hastalıkları polikliniğine başvuran, pSS tanısı bulunan 18-70 yaş arası 25 kişi ve 25 sağlıklı kontrol grubu dâhil edilmiştir. Çalışmamızın dışlama kriterleri; Sjögren sendromu dışında oküler yüzeyi etkileyebilecek sistemik hastalık öyküsü, geçirilmiş oküler cerrahi, kontakt lens kullanım öyküsü, topikal antiglokomatöz, topikal NSAİİ ve topikal steroid damla kullanımı, kuru gözle ilişkili olmayan oküler yüzey inflamasyonu veya enfeksiyonu olarak belirlenmiştir. Katılımcılarda, Oküler Yüzey Hastalıkları İndeksi (OYHİ), gözyaşı kırılma zamanı, Schirmer 1 testi, Strip

meniskometri (SM) tüp skoru, korneal flöresein boyanma skoru bakılmış ve in vivo konfokal mikroskopi (İVKM) kullanılarak kornea dendritik hücre yoğunluğu ve subbazal sinir morfolojisi değerlendirilmiştir.

### **Oküler Yüzey Hastalık İndeksi (OYHİ)**

Oküler yüzey hastalıkları indeksi anketi (11), kuru göze bağlı oküler iritasyon semptomlarını ve bunların görme ile ilgili fonksiyonlarını değerlendiren 12 sorudan oluşan bir ankettir. Çalışmamıza dâhil edilen pSS hastaları ve sağlıklı kontrol grubundaki tüm hastalara bu anket yüz yüze uygulanmış ve yanıtları kaydedilmiştir. Yanıtlar, 0 (hiçbir zaman) ve 4 (her zaman) aralığında puanlama yapılarak işaretlenmektedir. Skor, yanıtlara göre,  $OYHİ = \frac{[(\text{cevaplanan tüm soruların toplam skoru}) \times 100]}{[(\text{cevaplanan toplam soru sayısı}) \times 4]}$  formülü kullanılarak hesaplanmıştır.

### **Schirmer 1 testi, Gözyaşı Kırılma Zamanı, Korneal Flöresein Boyanma, Strip Meniskometri**

Schirmer 1 testi, topikal anestezi uygulanmadan steril Schirmer kağıdının (Tearflo; Alcon Laboratories, Inc., Fort Worth, TX, USA) alt göz kapağının dış 1/3' lük kısmına yerleştirilmesinin ardından 5 dakika beklenecek şekilde kağıdın ıslanma miktarı ile belirlenen değerin kaydedilmesi ile gerçekleştirildi. Gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) değerlendirilmesi, steril flöresein çubuğun konjonktivaya olan teması sonrası katılımcılardan gözlerini kapatıp açmaları ve kapatmadan beklemeleri istenerek biyomikroskopta kobalt mavisi ışığı yardımı ile ilk kuru noktanın oluştuğu anın saniye olarak kaydedilmesi ile yapıldı ve aynı zamanda biyomikroskopta korneanın flöresein boyanması değerlendirildi. Gözyaşı kırılma zamanı, üç ölçüm yapılarak bu ölçümlerin ortalama değerinin kaydedilmesi ile gerçekleştirildi. Flöresein boyama skoru, yatay olarak bölünmüş korneanın her üçte birlik kısmı için 0'dan 3'e derecelendirme ölçeği (0-boyanma yok, 1-hafif boyanma, 2-orta boyanma ve 3-geniş boyanma) kullanılarak toplam 9 puan üzerinden değerlendirildi (12). Strip meniskometri tüp skoru, gözyaşı menisküsünde biriken gözyaşı miktarını değerlendirmek amacı ile SM şeritleri ile değerlendirilmektedir. Strip, alt kapakta gözyaşı menisküsüne göz yüzeyine temas olmadan dokundurularak 5 saniye sonra stripteki ıslanma miktarı üzerindeki skala ile milimetre cinsinden ölçülmüştür.

### **İn vivo konfokal mikroskopi (İVKM) ve Görüntü Analizi**

Tüm değerlendirmelerden sonra en son %0,5 proparakain hidroklorür (Alcaine®, Alcon, Fort Worth, Texas, ABD) damla ile topikal anestezi uygulanmasının ardından HRT III (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany) cihazı ile Rostock kornea modülü kullanılarak İVKM uygulandı. HRT' ye dâhili olarak monte edilen lazer kaynağı, 670 nm' lik kırmızı dalga boylu bir diyot lazeri sağlamaktadır. Elde edilen yüksek çözünürlüklü gerçek zamanlı görüntüler, 1 µm/piksel çözünürlükle 400 x 400 µm' lik (yatay 3 dikey) bir alanı kaplayan 384 x 384 pikselden oluşuyordu. Görüntüler, 8 bit veri çözünürlüğü ve 128 bitlik ikili kayan nokta formatında bir JPEG formatında kaydedildi. Her korneadan her biri 100 görüntü içeren altı ile sekiz tam dizi kaydedildi (her çerçeve 160,00 µm<sup>2</sup>'lik bir alanı temsil ediyor). Korneal morfolojik analiz için her korneanın örtüşmeyen üç temsili görüntüsü seçildi. İVKM çekilmeden önce mikroskop objektifinde bulunan TomoCap (Heidelberg Engineering) içine ve üzerine birer damla Viscotears jel (Alcon Laboratories, Inc., Texas, ABD) yerleştirildi. Daha sonra TomoCap' in ucu hastanın korneası ile temas ettirilerek hastadan sabit bir noktaya bakması istenip çekim gerçekleştirildi. Merkezi korneadan elde edilen en iyi 3 görüntü değerlendirmeye alınarak ortalamaları alınmıştır. Sinir sayısı ve sinir yoğunluğu sinir liflerinin yarı otomatik izlenmesine izin veren ve miktar tayini sağlayan ImageJ yazılımından NeuronJ (National Institutes of Health, Bethesda, MD, ABD) eklentisi kullanılarak ölçüldü. Dendritik hücreler parlak hücre gövdelerinden dolayı ayırt edilerek subbazal sinir pleksusunda, ImageJ yazılımı kullanılarak manuel olarak sayıldı. Sinir tortuosite ve reflektivite derecesi, Oliveira-Soto ve Efron tarafından bildirilen ölçeğe (0-4) göre değerlendirildi (13).

### **İstatistiksel Analiz**

Tüm istatistiksel analizler, SPSS Sürüm 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Farklı zaman noktalarında, iki faktörün etkilerini analiz etmek için, gözyaşı miktarını, vital boyama skorlarını ve korneal subbazal hücre parametrelerini karşılaştırmak için 2 yönlü tekrarlanan ölçümler ANOVA testi yapıldı. Tukey testi, çoklu karşılaştırma testi olarak gerçekleştirildi. %5' in altındaki P değeri istatistiksel anlamlı kabul edildi.



## BULGULAR

Çalışmaya Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran toplam 13 (%52) kadın ve 12 (%48) erkek olmak üzere 25 pSS grubu ve 14 (%56) kadın 11 (%44) erkek olmak üzere 25 sağlıklı kontrol grubundan oluşan 50 kişi dâhil edildi. Çalışmaya katılan bireylerin yaş ortalaması  $60 \pm 4,5$  (en küçük yaş 42 ve en büyük yaş 74 olmak üzere) yılı ve gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0,001$ ). Ortalama takip süreleri  $4 \pm 1,1$  aydı. Çalışma sırasında takipten çıkan hasta olmadı.

### Oküler yüzey bulguları sonuçları

Kontrol grubu ile SS'li hastalar arasında gözyaşı fonksiyonlarının, oküler yüzey bulgularının ve konfokal mikroskop değerlerinin karşılaştırılması Tablo-1'de gösterilmiştir. Oküler yüzey hastalıkları indeksi skoru sağlıklı bireylerde  $4,3 \pm 2,5$  (en küçük değer 0, en büyük değer 10) iken, SS'li hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ve  $22,1 \pm 11,6$  (en küçük değer 17, en büyük değer 65) olarak ölçüldü ( $p < 0,001$ ). Ortalama Schirmer 1 testi değeri, SS'li hastalarda  $2,4 \pm 1,1$  mm (en küçük değer 0, en büyük değer 8) ve kontrol grubunda ortalama değer  $15,1 \pm 6,2$  mm (en küçük değer 8, en büyük değer 22) olarak değerlendirildi. Sjögren sendromlu olgularda Schirmer 1 testi değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ( $p < 0,001$ ). Ortalama GKZ, SS'li hastalarda  $3,1 \pm 0,9$  saniye (en küçük değer 1, en büyük değer 8) kontrol grubunda ortalama GKZ  $12,2 \pm 3,4$  saniye (en küçük değer 7, en büyük değer 15) olarak değerlendirildi. Sjögren sendromlu olgularda

kontrol grubuna göre GKZ anlamlı olarak daha düşüktü ( $p < 0,001$ ). Ortalama flöresein boyanma skorları, SS'li hastalarda  $4,1 \pm 2,2$  (en küçük değer 2, en büyük değer 13) kontrol grubunda ise ortalama flöresein boyanma skorları  $2,2 \pm 1,8$  (en küçük değer 0, en büyük değer 6) olarak değerlendirildi. Sjögren sendromlu grupta ortalama flöresein boyanma skoru kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti ( $p < 0,001$ ). Ortalama SM tüp değerleri SS'li hastalarda  $1,8 \pm 0,8$  mm (en küçük değer 0, en büyük değer 6) ve kontrol grubunda ortalama SM tüp değeri  $5,7 \pm 2,1$  mm (en küçük değer 2, en büyük değer 10) olarak ölçüldü. Sjögren sendromlu olgularda kontrol grubuna göre SM tüp değeri anlamlı derecede daha düşük olarak tespit edildi ( $p < 0,001$ ).

### In vivo konfokal mikroskopi (İVKM) sonuçları

Dendritik hücre yoğunluğu sağlıklı bireylerde  $8,3 \pm 2,7$  hücre/mm<sup>2</sup> (en küçük değer 5, en büyük değer 17) iken, SS'li hastalarda  $38,1 \pm 11,3$  hücre/mm<sup>2</sup> (en küçük değer 13, en büyük değer 55) olarak ölçüldü. Dendritik hücre yoğunluğu SS'li olgularda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ölçüldü ( $p < 0,001$ ). Ortalama kornea subbazal sinir yoğunluğu SS'li hastalarda  $950 \pm 375$   $\mu\text{m}/\text{mm}^2$  (en küçük değer 256, en büyük değer 1255) ve sağlıklı kontrol grubunda ortalama  $1077 \pm 320$   $\mu\text{m}/\text{mm}^2$  (en küçük değer 763, en büyük değer 1544) olarak değerlendirildi. Sjögren sendromlu grupta ortalama subbazal sinir yoğunluğu kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük olarak tespit edildi ( $p < 0,001$ ).

**Tablo-1.** Sjögren sendromlu hastalarda ve sağlıklı bireylerde, gözyaşı fonksiyonlarının, oküler yüzey vital boyama skorlarının ve lazer tarayıcı in vivo konfokal mikroskop sonuçlarının karşılaştırılması. OYHİ: Oküler yüzey hastalıkları indeksi, GKZ: Gözyaşı kırılma zamanı.

	Sağlıklı Bireyler (n=25)	Sjögren Sendromlu Hastalar (n=25)	P Değeri
OYHİ	$4,3 \pm 2,5$	$22,1 \pm 11,6$	( $p < 0,001$ )
Schirmer 1 Test (mm)	$15,1 \pm 6,2$	$2,4 \pm 1,1$	( $p < 0,001$ )
GKZ (sn)	$12,2 \pm 3,4$	$3,1 \pm 0,9$	( $p < 0,001$ )
Flöresein Boyanma Skoru	$2,2 \pm 1,8$	$4,1 \pm 2,2$	( $p < 0,001$ )
SM Tüp (mm)	$5,7 \pm 1,8$	$1,8 \pm 0,8$	( $p < 0,001$ )
Dendritik Hücre Yoğunluğu (hücre/mm <sup>2</sup> )	$8,3 \pm 2,7$	$38,1 \pm 11,3$	( $p < 0,001$ )
Kornea Subbazal Sinir Yoğunluğu ( $\mu\text{m}/\text{mm}^2$ )	$1077 \pm 320$ $\mu\text{m}/\text{mm}^2$	$950 \pm 375$ $\mu\text{m}/\text{mm}^2$	( $p < 0,001$ )

## TARTIŞMA

Sjögren sendromu, esas olarak ekzokrin yapıdaki gözyaşı ve tükürük bezlerini etkileyen otoimmün bir hastalıktır. Başta kornea ve konjonktival dokularda epitel hasarına neden olan aköz gözyaşı eksikliğine bağlı ciddi kuru göz hastalığına neden olur.

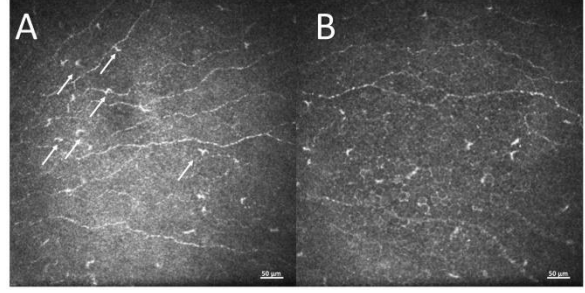
Bu çalışmada, SS'li hastalarda oküler yüzeyde meydana gelen morfolojik değişikliklerin değerlendirilmesi ve sağlıklı olgularla karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu nedenle Schirmer 1 testi değerleri, OYHİ skoru, GKZ, korneal flöreseinin boyanma skoru, SM tüp değerleri, dendritik hücre yoğunluğu ve subbazal sinir hücresi yoğunluğu sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. İn vivo konfokal mikroskopi, inflamatuvar hücre yoğunluğu, konjonktival ve kornea epitel hücre yoğunluğu, kornea sinir değişiklikleri ve konjonktival skuamöz metaplazi dâhil olmak üzere kuru gözün etkisini hücresele düzeyde göstermek için daha önce kullanılmıştır (14, 15). Sjögren hastalığı, oküler yüzeyi etkileyen inflamatuvar otoimmün bir hastalıktır. Oküler yüzey, Th-17' yi indükleyebilen IL-6, IL-1, TGF- $\beta$ 1 ve IL-23 dâhil olmak üzere önemli miktarda sitokin içerir (16, 17). Bu sitokin açısından zengin ortam, kuru göz hastalığında sitokinlerin önemli bir rolü olduğunu düşündürür. Genellikle SS'nin ilk bulgusu KGH' dir ve erken dönemde hayat kalitesini bozan en önemli nedenlerden birisi olarak gösterilir (18). Bununla birlikte üveit, episklerit, sklerit, optik nöropati, retinal vaskülit, sikatrizan konjonktivit, steril kornea ülseri veya kornea erimesi ve perforasyonu gibi görmeyi tehdit eden hastalıklar da pSS' de normal popülasyona oranla daha sık görülmektedir. Bu nedenle SS hastalarının oftalmolojik muayenelerinin yapılması, KGH tanısı olan hastaların bu açıdan dikkatli incelenmesi önemlidir. Literatürde bizim çalışmamıza benzer çalışmalar incelendiğinde, Benitez-del-Castillo ve ark.'nın İVKM ile yaptıkları bir çalışmada korneadaki yüzeyel epitel hücre yoğunluğunun, sağlıklı kontrol grubuna göre Sjögren hastalarında anlamlı derecede düşük olduğu ve kornea bazal epitel hücre yoğunluğunun ise her iki grupta anlamlı bir fark oluşturmadığı gösterilmiştir. Aynı zamanda Sjögren hastalarında azalmış subbazal hücre yoğunluğu, kornea anterior keratosit yoğunluğunda önemli oranda artma olduğu ve posterior keratosit yoğunluğunda ise anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Bu durumun nedeni

olarak inflamatuvar sürecin bazı sinir büyüme faktörlerini salgılamak üzere keratositlerde artışa yol açtığı düşünülebilir (19). Aktive keratositler, Sjögren hastalarında subbazal sinir pleksusunun aktivasyon süreciyle ilişkili olarak bazı büyüme faktörleri üretip salgılayabilmektedir. Matsumoto ve ark. yaptıkları çalışmada, ortalama kornea epitel hücre yoğunluğunu, sağlıklı hastalara göre Sjögren hastalarında daha düşük ve ortalama hücre alanını daha büyük olarak göstermişlerdir (20). Kuru göz hastalığının, proinflamatuvar mediatörlerin salınımının arttığı bir hastalık olduğu düşünülürse, kornea epitel hücrelerinde oluşan bozulma beklenebilecek bir durum olarak düşünülebilir.

Daha önce yapılan çalışmalarda SS'li hastalardaki korneadaki dendritik hücre yoğunluğunun sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterilmiştir (21, 22). Biz de bu çalışmada daha önceki yapılan çalışmalara paralel olarak SS'li hastalarda dendritik hücre yoğunluğunun daha fazla olduğunu gösterdik. Dendritik antijen sunan hücreler, kornea immünolojisinde kritik bir rol oynar ve hem sağlıklı hem de etkilenmiş kornealarda İVKM ile gözlemlenebilir. Dendritik hücrelerin göçü ve olgunlaşması, proinflamatuvar stimülasyonu yanıt olarak aktifleşir (23, 24). Sjögren sendromunun eşlik ettiği KGH'de dendritik hücrelerin oküler yüzey inflamasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Benitez ve Villani (19) daha önceki yaptıkları çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırdıkları SS'li hastalarda korneal subbazal hücre yoğunluğunda belirgin bir azalma tespit ederken, Tuominen ve Tuisku (25) ise herhangi bir değişiklik gözlemlenmemiştir. Yine Benitez ve ark. tarafından yapılan çalışmada subbazal hücre yoğunluğu ile birlikte sinir hücresi sayısında da belirgin bir azalma gösterilmiştir. Biz de bu çalışmada, SS hastalarında, sağlıklı kontrollere göre kornea subbazal epitel sinir yoğunluğunun önemli ölçüde azaldığını gözlemledik. Kornea sinirleri esas olarak trigeminal sinirin oftalmik dalından köken alır ve epitel hücreleri arasında serbest sinir uçları olarak sonlanır. Sinir lifleri kornea trofizminde önemli bir etkiye sahiptir ve sağlıklı korneanın korunmasına katkıda bulunur. Enfeksiyöz keratitte artan dendritik hücreler ile azalmış subbazal korneal sinirler arasında güçlü ve anlamlı bir korelasyon olduğu, bununla birlikte korneadaki bağışıklık ve sinir sistemleri arasında potansiyel bir etkileşim olduğu bildirilmiştir (26).

Ayrıca dendritik (bağışıklık) hücrelerin, yaralanmadan sonra intraepitelyal kornea bazal sinirlerinden aksonal enkazın temizlenmesine aracılık ettiği de bildirilmiştir (27). Başka bir deyişle, dendritik hücreler, nöronal akson kaybını indükleyen sitokinleri salgımlarken, akson artıklarının uzaklaştırılmasında da rol oynayabilirler (28). Bu, artan dendritik hücreler ile azalmış intraepitelyal korneal bazal sinirler arasındaki pozitif korelasyonun başka bir açıklamasıdır (29). Biz de buradan yola çıkarak SS'li kuru göz hastalarında inflamatuvar hücrelerin subbazal sinir pleksusunda sinir liflerinin azalmasını indükleyebileceğini varsayıyoruz. Şekil-1'de gösterildiği gibi, SS hastalarında subbazal sinir liflerinin yakınında birçok inflamatuvar hücre gözlenmiştir. Bu çalışmalardan yola çıkarak SS'li kuru gözlerde kornea innervasyonunun değişmesinden kaynaklanan oküler yüzey bozuklukları, bir tür nörotrofik keratopati gibi görünmektedir. Gelecekte SS ile ilgili yapılacak klinik çalışmalarda İVKM kullanılarak bu ilişkileri ve ilaç etkileşimlerini doğrulamamız gerekmektedir.



**Şekil-1.** Korneal subbazal sinirlerin ve dendritik hücrelerin temsili in vivo konfokal mikroskopi görüntüleri. (A) Sjögren sendromlu hastadan alınan görüntü, subbazal sinir lifleri ve dendritik inflamatuvar hücreler görülmektedir (beyaz oklar, subbazal sinir pleksusu çevresinde yoğunlaşmış inflamatuvar subbazal hücreleri göstermektedir). (B) Subbazal sinir pleksusunda sinir liflerinin azalması ve silikleşmesi görülmektedir.

## SONUÇ

Biz bu çalışmada İVKM kullanarak SS'li kuru göz hastalarında kornea hücrelerinin ve sinirlerinin morfolojik değişikliklerini değerlendirdik. Artan inflamatuvar hücre popülasyonları ve subbazal sinir lifi denervasyonu, bununla birlikte anormal morfoloji dâhil olmak üzere birçok değişiklik bulduk. Sjögren sendromlu hastalarda korneadaki mikroskobik değişikliklerin oküler yüzey kuruluşundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bununla birlikte İVKM, SS'li kuru göz hastalarında tedavinin güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmek için kullanılabilir yararlı bir araçtır.

**Çıkar çatışması:** Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

## Kaynaklar

1. Takagi Y, Nakamura H, Origuchi T, Miyashita T, Kawakami A, Sumi M, Nakamura T. IgG4-related Mikulicz's disease: ultrasonography of the salivary and lacrimal glands for monitoring the efficacy of corticosteroid therapy. *Clin Exp Rheumatol.* 2013; 31 (5): 773-5.
2. Jonsson R, Brokstad KA, Jonsson MV, Delaleu N, Skarstein K. Current concepts on Sjögren's syndrome - classification criteria and biomarkers. *Eur J Oral Sci.* 2018; 126: 37-48.
3. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. The geoepidemiology of Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev.* 2010; 9 (5): A305-10.
4. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Conventional therapy of Sjögren's syndrome. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2007; 32: 284-91.
5. Vivino FB, Bunya VY, Massaro-Giordano G. Sjögren's syndrome: An update on disease pathogenesis, clinical manifestations and treatment. *Clin. Immunol.* 2019; 203, 81-121.
6. Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet.* 2005; 366, 321-31.
7. Dartt DA. Neural regulation of lacrimal gland secretory processes: Relevance in dry eye diseases. *Prog Retin Eye Res.* 2009; 28 (3), 155-77.
8. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf.* 2017 Jul; 15 (3): 276-83.

9. Goto E, Matsumoto Y, Kamoi M, et al. Tear evaporation rates in Sjogren syndrome and non-Sjogren dry eye patients. *Am J Ophthalmol.* 2007; 144: 81–85.
10. Akpek EK, Mathews P, Hahn S, ve ark. Ocular and systemic morbidity in a longitudinal cohort of Sjögren's syndrome. *Ophthalmology.* 2015; 122: 56–61.
11. Büyükbaş Z, Gündüz MK, Bozkurt B, Zengin N. Bilgisayar Kullanıcılarında Görülen Oküler Yüzey Değişikliklerinin Değerlendirilmesi. *Turk J Ophthalmol.* 2012; 42; 190-6.
12. Toda I, Tsubota K. Practical double vital staining for ocular surface evaluation. *Cornea.* 1993; 12: 366–7.
13. Oliveira-Soto L, Efron N. Morphology of corneal nerves using confocal microscopy. *Cornea.* 2001; 20: 374–84.
14. Kojima T, Matsumoto Y, Dogru M, Tsubota K. The application of in vivo laser scanning confocal microscopy as a tool of conjunctival in vivo cytology in the diagnosis of dry eye ocular surface disease. *Mol Vis.* 2010 Nov 19; 16: 2457-64.
15. Lee OL, Tepelus TC, Huang J et al. Evaluation of the corneal epithelium in non-Sjögren's and Sjögren's dry eyes: an in vivo confocal microscopy study using HRT III RCM. *BMC Ophthalmol.* 2018 Dec 4; 18 (1): 309.
16. Chauhan SK, El Annan J, Ecoiffier T, et al. Autoimmunity in dry eye is due to resistance of Th17 to Treg suppression. *J Immunol* 2009; 182 (3): 1247–52.
17. Zheng X, Bian F, Ma P, et al. Induction of Th17 differentiation by corneal epithelial-derived cytokines. *J Cell Physiol.* 2010; 222 (1): 95–102.
18. Utine CA, Akpek EK. Sjögren Sendromu ve ilişkili Kuru Göz Sendromunun İmmunopatolojisi. *TOD Journal.* 2010; 40: 97-106.
19. Benitez del Castillo JM, Wasfy MA, Fernandez C, Garcia-Sanchez J. An in vivo confocal masked study on corneal epithelium and subbasal nerves in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004 Sep; 45 (9):3030-5.
20. Matsumoto Y, Ibrahim OMA, Kojima T, Dogru M, Shimazaki J, Tsubota K. Corneal In Vivo Laser-Scanning Confocal Microscopy Findings in Dry Eye Patients with Sjögren's Syndrome. *Diagnostics (Basel).* 2020 Jul 20;10(7):497.
21. Wakamatsu, TH, Sato, EA, Matsumoto, Y, et al. Conjunctival in vivo confocal scanning laser microscopy in patients with Sjögren's syndrome. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010, 51, 144–50.
22. Lin, H, Li W, Dong N, et al. Changes in corneal epithelial layer inflammatory cells in aqueous tear-deficient dry eye. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010, 51, 122–8.
23. Kobayashi Y, Matsumoto M, Kotani M, Makino T. Possible involvement of matrix metalloproteinase-9 in Langerhans cell migration and maturation. *J Immunol.* 1999, 163, 5989–93.
24. Dekaris I, Zhu SN, Dana MR. TNF-alpha regulates corneal Langerhans cell migration. *J Immunol.* 1999, 162, 4235–9.
25. Tuominen IS, Kontinen YT, Vesaluoma MH, Moilanen JA, Helintö M, Tervo TM. Corneal innervation and morphology in primary Sjögren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44 (6): 2545-9.
26. Cruzat A, Witkin D, Baniyasi N, et al. Inflammation and the nervous system: The connection in the cornea in patients with infectious keratitis. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011, 52, 5136–43.
27. Parlanti P, Pal-Ghosh S, Williams A, Tadvalkar G, Popratilo A, Stepp MA. Axonal debris accumulates in corneal epithelial cells after intraepithelial corneal nerves are damaged: A focused Ion Beam Scanning Electron Microscopy (FIB-SEM) study. *Exp. Eye Res.* 2020, 194. in press.
28. Stepp MA, Pal-Ghosh S, Downie LE, Zhang AC, Chinnery HR, Machet J, Girolamo ND. Corneal epithelial "Neuromas": A case of mistaken identity? *Cornea* 2020, 39, 930–4.
29. Xu, KP, Yagi Y, Tsubota K. Decrease in corneal sensitivity and change in tear function in dry eye. *Cornea* 1996, 15, 235–9.

## Quadripolar leads are associated with better results according to bipolar leads in cardiac resynchronization therapy in one-year follow-up: Multicenter, retrospective study

*Kuadripolar sol ventrikül leadler, bir yıllık takipte kardiyak resenkronizasyon tedavisinde bipolar leadlere göre daha iyi sonuçlarla ilişkilidir: Çok merkezli, retrospektif çalışma*

Ramazan Gunduz<sup>1</sup>  Songul Usalp<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Manisa City Hospital Department of Cardiology, Manisa, Türkiye

<sup>2</sup> Sehit Profesör İlhan Varank Education and Research Hospital Department of Cardiology, İstanbul, Türkiye

### ABSTRACT

**Aim:** In this study, we compared patients who were performed cardiac resynchronization therapy with quadripolar left ventricle lead or bipolar left ventricle lead in one-year follow-up. We investigated the relationship between the improvements of New York Heart Association classification, electrocardiography and echocardiography parameters according to lead type at one-year follow-up after CRT treatment.

**Materials and Methods:** In this study, 91 patients were enrolled respectively as bipolar left ventricle lead and quadripolar left ventricle lead. 40 patients are quadripolar left ventricle lead and 51 patients are bipolar left ventricle lead.

**Results:** After cardiac resynchronization therapy treatment in one year follow-up, patients with  $\geq 1$  NYHA improvement was 80% vs 56.8%,  $p=0.006$  and left ventricular ejection fraction  $\geq 5\%$  was 77.5% vs 54.9%,  $p=0.031$  and QRS duration  $140.4 \pm 11.7$  vs  $151.7 \pm 19.4$  ms,  $p=0.018$  in quadripolar and bipolar left ventricle lead respectively. The univariable regression analysis revealed that left ventricular ejection fraction (OR:1.082 95%CI [1.005–1.165],  $p=0.037$ ), QRS duration (OR:0.980 95%CI [0.961–0.999],  $p=0.038$ ), NYHA class (OR:1.107 95%CI [0.075–0.682],  $p=0.008$ ) and left ventricular ejection fraction improvement (OR:2.959 95%CI [1.083–8.086],  $p=0.034$ ) were better response cardiac resynchronization therapy with quadripolar left ventricle rather than bipolar left ventricle lead.

**Conclusion:** Qdp LVL can be considered instead of BiP LVL to shorten QRS duration and better improve LVEF and NYHA in patients undergoing CRT in long-term follow-up

**Keywords:** Cardiac resynchronization therapy, quadripolar left ventricular leads, bipolar left ventricular leads, left ventricular ejection fraction, NYHA classification.

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada, bir yıllık takipte kuadripolar sol ventrikül lead'i veya bipolar sol ventrikül lead'i ile kardiyak resenkronizasyon tedavisi uygulanan hastaları karşılaştırdık. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi sonrası NYHA (New York Heart Association) sınıflaması, elektrokardiyografi ve ekokardiyografi parametrelerinin lead tipine göre bir yıllık takipteki düzelmelerini araştırdık.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada 91 hasta sırasıyla bipolar sol ventrikül lead'i ve kuadripolar sol ventrikül lead'i olarak kaydedildi. 40 hasta kuadripolar sol ventrikül lead'i ve 51 hasta bipolar sol ventrikül lead'i takıldı.

Corresponding author: Ramazan Gunduz  
Manisa City Hospital Department of Cardiology, Manisa,  
Turkey  
E-mail: ramazankard@yahoo.com  
Application date: 04.10.2021 Accepted: 14.02.2022

**Bulgular:** Bir yıllık takipte kardiyak resenkronizasyon tedavisi tedavisinden sonra,  $\geq 1$  NYHA iyileşmesi olan hastalar %80'e karşı %56,8,  $p=0.006$  ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu  $\geq 5$  %77,5'ya karşılık %54,9,  $p=0.031$  ve QRS süresi 140,4 idi.  $\pm 11,7$  vs  $151,7 \pm 19,4$   $p=0.018$  ms, sırasıyla kuadripolar ve bipolar sol ventrikül leadinde. Tek değişkenli regresyon analizi, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (OR:1.082 %95 CI [1.005–1.165],  $p=0.037$ ), QRS süresi (OR:0.980 %95 CI [0.961–0.999],  $p=0.038$ ), NYHA sınıfı (OR:1.107 %95 CI [0.075–0.682],  $p=0.008$ ) ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu iyileşmesi (OR:2.959 %95 CI [1.083–8.086],  $p=0.034$ ) kardiyak resenkronizasyon tedavisi uygulanan ve kuadripolar sol ventrikül lead uygulananlarda bipolar sol ventrikül lead takılanlara göre daha iyi yanıtla ilişkili bulundu.

**Sonuç:** Kardiyak resenkronizasyon tedavisi uygulanan hastalarda uzun dönem takipte QRS süresini kısaltmak, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu ve NYHA'yı daha iyi iyileştirmek için bipolar sol ventrikül lead yerine kuadripolar sol ventrikül lead seçilmelidir.

**Anahtar Sözcükler:** Kardiyak resenkronizasyon tedavisi, kuadripolar sol ventrikül lead, bipolar sol ventrikül lead, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, NYHA sınıflaması.

## INTRODUCTION

Cardiac resynchronization therapy (CRT) is an appropriate treatment modality for patients with wide QRS (QRS $\geq$ 130 ms) and low ejection fraction. Also, CRT is a chosen treatment method for patients who have atrioventricular block and reduced ejection fraction. Unfortunately, not all patients receiving CRT may benefit equally. Patients' clinical characteristics, basal electrocardiographic, echocardiographic parameters and procedural success change clinical results (1, 2).

Successful CRT procedure depends on finding a reliable vein that went to through to the posterolateral left ventricle region. The left ventricular lead must be placed in this vein to pace the left ventricular posterolateral region. Even though left ventricle lead inserted posterolateral vein, CRT might not be effective. Scar, phrenic nerve stimulation, high ventricular capture threshold, lead dislodgement might hinder to pace left ventricle. With the development of Quadripolar left ventricular leads (QdP LVL) in 2011, it was aimed to increase the procedural success rate and to overcome these problems (3). QdP LVL have four electrodes and offer ten left ventricular pacing configurations compared to bipolar left ventricular leads (BiP LVL) and unipolar leads. QdP LVL has better clinical results that successful procedural rate and long-term clinical follow-up than BiP LVL.(3, 4)

In this study, we compared patients who were performed CRT with QdP LVL or BiP LVL in one-year follow-up. We investigated the results of one-year clinical follow-up of New York Heart Association (NYHA) classification, electrocardiography (ECG) and echocardiography parameters according to lead type after CRT treatment.

## MATERIALS and METHODS

### Study population

Patients underwent CRT were enrolled retrospectively according to the type of lead. CRT implantation took place based on current ACC-AHA and ESC heart failure guidelines. Patients who were performed the upgrade from the pacemaker or intracardiac defibrillator (ICD) were excluded because of the complexity of implantation. All patients had NYHAII-III ambulatory IV, QRS>130 ms, normal sinus rhythm and left bundle branch block (LBBB) (1, 5). All of the patients were received demographic characteristics, biochemical parameters, used medication, ECG, echocardiography from the medical records on admission. After that, all patients were performed CRT and these parameters were recorded 1 year later again. Patients were treated optimal medication including angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE-I), angiotensin receptor blocker (ARB), mineralocorticoid antagonist, acetylsalicylic acid, ivabradine,  $\beta$  blockers, loop diuretics for heart failure (1). CRT implantation was performed with five experience operators in two centres.

Patients had a life expectancy of less than one-year, serious valve disease, performed revascularization in last six months, severe right heart failure and pacemaker or ICD were excluded.

### CRT implantation procedure and lead type

CRT implantations were performed via sol subclavian vein, firstly ICD lead placement right ventricular apical after that coronary sinus was cannulated via a commercially available long peel away guiding sheet. QdP LVL (Boston Scientific, Marlborough, MA) or BiP LVL (Boston Scientific, Marlborough, MA) were inserted lateral (basal, posterior, anterior) coronary sinus branch in right anterior oblique 30-degree or sol anterior oblique

30–40-degree position in fluoroscopy. Lastly, atrial lead was inserted right atrial appendix. CRT optimization was done with ECG to find the narrowest QRS width (6, 7).

### **Electrocardiography**

ECG (GE MAC 1200, USA) was taken before implantation, just after implantation and 1 year later from the electronic record or hospital data. QRS (was measured from the beginning of the Q wave to the end of the S wave), QT (was measured from beginning QRS complex to the end of T wave) and corrected QT (QT was calculated by using Bazett formula ( $QT_c = QT/\sqrt{R-R}$ )) were measured two experienced cardiologists who were blinded to patients data (8, 9).

### **Echocardiography**

Echocardiography (Vivid 9 Pro, GE Vingmed, Milwaukee, Wisconsin, USA) was performed before implantation, just after implantation and 1 year later in the left lateral decubitus position. Left ventricular ejection fraction (LVEF) was calculated to use Modify Simpson method (10).

### **Follow-up**

Patients who were performed CRT were followed up for 1 year. Biventricular pacing percentage were above %95 in all patients. Echocardiography (defined as  $\geq 5\%$  absolute increase in LVEF), ECG (decrease QRS duration) and clinical (decrease NYHA class) recovery were evaluated according to lead type (3).

Ethics committee approval (Decision No: 116.2017.178, Date: 02.07.2020) was obtained from the Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee before the initiation of the study. Written and verbal consent was obtained from all participants. The Declaration of Helsinki was followed in the application of the ethical rules of the study.

### **Statistical analysis**

The sample size was calculated in this study by taking into account the healthy population, and specific time period using the "simple random sampling method". Power analysis was calculated by using the post hoc analysis method and G power 3.1 package program. The study sample size was 91 patients, the margin of error was 0.05, the power of the study was 0.71 %, and the standard effect power was 0.52 % Statistical analyses were performed using SPSS 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Continuous variables are presented as the mean  $\pm$  standard deviation (SD) and categorical variables are expressed as n (number) and percentages (%). Normality assumptions were checked by the Shapiro-Wilk and Kolmogorov-

Smirnov tests due to the number of cases in the groups. The baseline characteristics of the CRT patients were compared using Student's t-test for continuous variables that were normally distributed and the Pearson's  $\chi^2$  test was used for categorical variables. Univariable and multivariable logistic regression analyses were performed for the association between quadripolar left ventricular lead implantation and age functional NYHA class improvement, LVEF, QRS duration, cQT interval. Univariable and multivariable logistic regression analyses were performed to identify independent possible risk factors using the parameter for functional NYHA class development in individuals who responded favourably to the quadripolar left ventricular lead implantation for all statistics, a two-tailed p-value below 0.05 was considered significant.

### **RESULTS**

In this study, 91 patients were enrolled respectively as BiP LVL and QdP LVL. 40 patients are QdP LVL and 51 patients are BiP LVL. The mean age of QdP LVL was 62.2 years and BiP LVL was 61.3 years. Basal LVEF were 27.5% in QdP LVL and 28.3% in BiP LVL ( $p = 0.443$ ), QRS duration were  $152.5 \pm 11.9$  ms in QdP LVL and  $154.4 \pm 14.3$  ms in BiP LVL ( $p = 0.256$ ). NYHA II patients 24 (60%), NYHA III patients 16 (40%) and NYHA I patients 27(52.9%), NYHA III patients 24 (47.1%) were QdP LVL, BiP LVL respectively (Table-1).

After CRT treatment in one year follow-up LVEF were ( $[39.9 \pm 5.5]$  vs  $[36.5 \pm 7.5]$ ,  $p=0.028$ ), QRS duration ( $[140.4 \pm 11.7]$  vs  $[151.7 \pm 19.4]$ ,  $p=0.018$ ) in QdP LVL, BiP LVL respectively. NYHA I patients 16(44.4%), II 15(41.7%), III 5(13.9%). Patients with  $\geq 1$  NYHA improvement was (86.1% vs 58.3%,  $p=0.006$ ) and LVEF  $\geq 5\%$  was (80.6% vs 58.3%,  $p=0.031$ ). QRS duration ( $140.4 \pm 11.7$  vs  $151.7 \pm 19.4$  ms,  $p = 0.018$ ) and cQT interval ( $461.1 \pm 57.2$  vs  $482.7 \pm 54.6$  ms,  $p=0.037$ ) were narrower in those with QdPLVL. The univariable regression analysis revealed that LVEF (OR:1.082 95% CI [1.005–1.165],  $p = 0.037$ ), QRS duration (OR:0.980 95% CI [0.961–0.999],  $p = 0.038$ ), NYHA class (OR:1.107 95% CI [0.075–0.682],  $p = 0.008$ ) and LVEF improvement (OR:2.959 95% CI [1.083–8.086],  $p = 0.034$ ) were better response CRT therapy with QdP LVL than BiP LVL (Table-2). QdP LVL was inserted in only one patient in posterior vein and apical locations. BiP LVL was inserted in two patients in posterior vein and apical locations. In the remaining patients, the lead position was in the lateral veins and mid-basal region.

**Table-1.** Demographic, clinical, and electrocardiographic characteristics of patients receiving CRT with bipolar and quadripolar left ventricular leads.

Variables	Quadripolar (n=40)	Bipolar (n=51)	p-value
Age, years	62.2 ± 8.7	61.3 ± 10.1	0.896
Sex, female	13 (32.5)	19 (37.2)	0.393
Follow-up duration, months	13.4 ± 4.1	13.4 ± 1	0.578
Hypertension, %	13 (32.5)	19 (37.2)	0.467
Diabetes mellitus, %	11 (27.5)	13 (25.4)	0.278
Ischaemic CMP <sup>1</sup> , %	14 (35)	17 (33.3)	0.432
NYHA <sup>2</sup> improvement, %	32 (80.0)	29 (56.8)	<b>0.006</b>
LVEF <sup>3</sup> improvement, %	31(77.5)	28(54.9)	<b>0.031</b>
<b>Basal value</b>			
NYHA class II, %	24(60.0)	27(52.9)	0.703
NYHA class III, %	16(40.0)	24 (47.1)	
LVEF, %	27.5 ± 3.2	28.3 ± 4.5	0.433
Heart rate, beat/min	71.6 ± 13.2	74.7 ± 15.2	0.247
PR duration, ms	169.9 ± 51.1	172.0 ± 44.0	0.478
QRS duration, ms	152.4 ± 11.9	154.1 ± 14.3	0.256
QT interval, ms	461.2 ± 42.4	462.9 ± 44.5	0.387
cQT interval, ms	452.9 ± 57.8	451.8 ± 58.6	
<b>Control values</b>			
NYHA class I, %	20 (50.0)	20 (39.2)	<b>0.036</b>
NYHA class II, %	15 (37.5)	12 (23.5)	
NYHA class III, %	5 (12.5)	19 (37.2)	
LVEF, %	39.9 ± 5.5	36.5 ± 7.5	<b>0.028</b>
Heart rate, beat/min	76.6 ± 15.1	77.9 ± 14.7	0.498
PR duration, ms	130.5 ± 33.8	136.8 ± 40.6	0.363
QRS duration, ms	140.4 ± 11.7	151.7 ± 19.4	<b>0.018</b>
QT interval, ms	433.5 ± 46.7	441.2 ± 48.8	0.098
cQT interval, ms	461.1 ± 57.2	482.7 ± 54.6	<b>0.037</b>

<sup>1</sup> Cardiomyopath (CMP), <sup>2</sup> New York Heart Association (NYHA), <sup>3</sup> Left ventricular ejection fractions (LVEF)

**Table-2.** The association between quadripolar left ventricular lead and possible independent risk factors.

Variables	Univariable analyses			Multivariable analyses		
	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value
Control LVEF	1.082	1.005 - 1.165	<b>0.037</b>	1.031	0.937 - 1.132	0.528
Control QRS duration	0.980	0.961 - 0.999	<b>0.038</b>	0.984	0.959 - 1.010	0.217
Control cQT interval	0.991	0.982 - 1.000	0.062	0.992	0.981 - 1.003	0.155
NYHA improvement	1.107	0.075 - 0.682	<b>0.008</b>	0.989	0.751 - 1.084	0.765
LVEF improvement	2.959	1.083 - 8.086	<b>0.034</b>	0.994	0.984 - 1.067	0.846

## DISCUSSION

As a result of this study, it was seen that CRT patients with quadripolar lead had more favourable outcomes in one-years after clinical

follow-up when evaluated in terms of NYHA, ECG and echocardiography. When compared with previous studies, it was observed that our study was compatible with the literature data.



Erath et al (11) performed CRT with 556 patients using BiP LVL (n=423) or QdP LVL (n=123). Patients who used QdP LVL was better NYHA improvement (77% vs. 63%;  $p < 0.001$ ) and greater reduction in QRS duration ( $-21 \pm 30$  vs.  $-8 \pm 35$  ms,  $p = 0.004$ ) in six months follow-up. Yang et al (12) described CRT response as an increase  $>5\%$  improvement in the LVEF from baseline. Quadripolar lead placement was found an independent predictor of CRT response at 12 months (hazard ratio, 0.76; 95% confidence interval, 0.58–0.98;  $p = 0.04$ ).

Currently, CRT non-responder patients are an important part of who was performed CRT. There is a lot of factors about patients' non-responders with CRT treatment. The causes of non-response might be slightly enlarged QRS ( $QRS < 150$ ), LV lead positioning in an anterior branch of the coronary sinus, pacing from areas of the scar. Also, response to CRT change according to the site of pacing. Especially left mid-ventricular, and basal region pacing is better than left ventricular apical portions in long-term clinic results. Left ventricular lead must be inserted into lateral veins of the coronary sinus to pace left ventricle mid and basal portions. Even lead is inserted lateral vein of the coronary sinus, it might not pace left ventricle basal and mid-portions. BiP LVL allows limited pacing configuration (tip to ring, ring to tip, tip to the coil, etc) but QdP LVL have ten pacing configurations to pace optimal left ventricular site. Ten configurations give more chance to make a narrower QRS and narrower QRS is a predictor of better CRT response. In our study, for patients who used QdP LVL, we tested ten configurations

to receive the narrowest QRS duration. We accepted as the right configuration where we take the narrowest QRS duration. QRS duration was narrower patients who were used QdP LVL than BiP LVL (13, 14).

Korantzopoulou et al (15). have shown that narrower QRS is a predictor of better clinic results. We took a narrower QRS duration with QdP LVL. As a result of narrower QRS duration, patients with QdP LVL had better improvement in LVEF and NYHA class.

In our study, unlike previous studies; the clinical (NYHA), electrocardiographic, and echocardiographic difference together between QdP LVL and BiP LVL was evaluated.

### Limitations

Firstly, the number of patients and centres was limited in this study. Secondly, we evaluate clinic response, but we didn't evaluate mortality, recurrent heart failure hospitalizations, procedural success rate and complications according to lead type. Lastly we didn't take patients had atrial fibrillation.

### CONCLUSION

In conclusion, patients who performed CRT can be considered QdP LVL rather than BiP LVL to make a narrower QRS duration, better improve LVEF and NYHA in long-term follow-up.

**Acknowledgments:** We are sincerely grateful to our medical secretaries Bahriye Tay and Gulizar Erel for their support.

**Conflict of Interest:** We declare that we have no conflict of interest.

### References


1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021.
2. Raj A, Singh AP, Nath RK, Pandit N, Aggarwal P, Thakur AK, et al. Six months clinical outcome comparison between quadripolar and bipolar left ventricular leads in cardiac resynchronization therapy: A prospective, non-randomized, single-centre observational study. *Indian pacing and electrophysiology journal* 2021; 21 (3): 162-8.
3. Turakhia MP, Cao M, Fischer A, Nabutovsky Y, Sloman LS, Dalal N, et al. Reduced Mortality Associated With Quadripolar Compared to Bipolar Left Ventricular Leads in Cardiac Resynchronization Therapy. *JACC Clinical electrophysiology* 2016; 2 (4): 426-33.
4. Bencardino G, Di Monaco A, Russo E, Colizzi C, Perna F, Pelargonio G, et al. Outcome of Patients Treated by Cardiac Resynchronization Therapy Using a Quadripolar Left Ventricular Lead. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 2016; 80 (3): 613-8.
5. Maddox TM, Januzzi JL, Jr., Allen LA, Breathett K, Butler J, Davis LL, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal

Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77 (6): 772-810.

6. Pujol-López M, San Antonio R, Mont L, Trucco E, Tolosana JM, Arbelo E, et al. Electrocardiographic optimization techniques in resynchronization therapy. *Europace* 2019; 21 (9): 1286-96.
7. De Martino G, Messano L, Santamaria M, Parisi Q, Dello Russo A, Pelargonio G, et al. A randomized evaluation of different approaches to coronary sinus venography during biventricular pacemaker implants. *Europace* 2005; 7 (1): 73-6.
8. Turagam MK, Velagapudi P, Kocheril AG. Standardization of QRS duration measurement and LBBB criteria in CRT trials and clinical practice. *Current cardiology reviews* 2013; 9 (1): 20-3.
9. Moss AJ. Measurement of the QT interval and the risk associated with QTc interval prolongation: a review. *Am J Cardiol* 1993; 72 (6): 23b-25b.
10. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography* 2019; 32 (1): 1-64.
11. Erath JW, Vamos M, Domokos D, Benz AP, Bari Z, Bogyi P, et al. Effects of implantation of quadripolar left ventricular leads on CRT response. *Journal of interventional cardiac electrophysiology: an international journal of arrhythmias and pacing* 2019; 55 (1): 73-81.
12. Yang M, Li X, Liang J, Asirvatham SJ, Espinosa R, Li Y, et al. Outcomes of cardiac resynchronization therapy using left ventricular quadripolar leads. *Pacing and clinical electrophysiology: PACE* 2018. doi: 10.1111/pace.13388.
13. Auricchio A, Prinzen FW. Non-responders to cardiac resynchronization therapy: the magnitude of the problem and the issues. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 2011; 75 (3): 521-7.
14. Singh JP, Klein HU, Huang DT, Reek S, Kuniss M, Quesada A, et al. Left ventricular lead position and clinical outcome in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT) trial. *Circulation* 2011; 123 (11): 1159-66.
15. Korantzopoulos P, Zhang Z, Li G, Fragakis N, Liu T. Meta-Analysis of the Usefulness of Change in QRS Width to Predict Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Am J Cardiol* 2016; 118 (9): 1368-73.

## Sefazolinin değişen dozlarının in vitro 3T3-Fare fibroblast kültürü üzerine etkisi

### *Different doses of cefazolin effect on in vitro 3T3-Mouse fibroblast culture*

Bülent Tanrıverdi<sup>1</sup>  Belis Kaleci<sup>2</sup>  Ali Can Koluman<sup>1</sup>  Gamze Tanrıverdi<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup> İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

## ÖZ

**Amaç:** Sefazolin'in değişen dozlarının in vitro fibroblast kültürü üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada, in vitro iyileşme modellerinde yaygın olarak kullanılan 3T3 fare embriyonik fibroblast hücre soyu kullanıldı ve sefazolinin 0 µg/ml, 50 µg/ml, 100 µg/ml, 250 µg/ml, 500 µg/ml ve 750 µg/ml olarak belirlenen farklı dozları in-vitro olarak 3T3 fare fibroblast hücreleri üzerine uygulandı. Deneyler 24 ve 48 saat olarak planlandı. Bu sürelerin sonunda her bir grup, CCK-8 hücre proliferasyon, migrasyon ve oksidatif stres testleri ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Gruplara ait IC50 değerleri 24 ve 48. saatler sonunda sırası ile 500- 750 µg/ml doz aralığında olarak bulundu. Buna karşın 50-500 µg/ml doz aralığında uygulanan sefazolinin ise hücre proliferasyonu üzerine olumsuz bir etki göstermediği görüldü. Migrasyon hızının doz ve zaman bağımlı olarak azaldığı tespit edilirken, buna karşın sefazolinin farklı doz aralıklarında uygulandığı deney gruplarında oksidatif stres açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi.

**Sonuç:** Terapötik sınırlarda pre ve postoperatif olarak uygulanan sefazolin in vitro koşullarda 3T3 fare fibroblast hücreleri üzerinde olumsuz bir etki oluşturmamıştır.

**Anahtar sözcükler:** Fibroblast, 3T3, sefazolin, hücre kültürü.

## ABSTRACT

**Aim:** The purpose of this study was to investigate the effects of varying doses of Cefazolin on in vitro fibroblast culture.

**Material and Methods:** In this study, the 3T3 mouse embryonic fibroblast cell line, which is widely used in in-vitro healing models, was used. Different doses of cefazolin, determined as 0 µg/ml, 50 µg/ml, 100 µg/ml, 250 µg/ml, 500 µg/ml and 750 µg/ml, were applied in-vitro on 3T3 mouse fibroblast cells. Experiments were planned as 24 and 48 hours. At the end of these periods, each group was evaluated with CCK-8 cell proliferation, migration and oxidative stress tests.

**Results:** The IC50 values of the groups were found to be in the range of 500- 750 µg/ml at the end of the 24th and 48th hours, respectively. On the other hand, it was observed that cefazolin administered in the dose range of 50-500 µg/ml did not have a negative effect on cell proliferation. While it was determined that the migration rate decreased depending on dose and time, no significant difference was found in terms of oxidative stress in the experimental groups in which cefazolin was administered at different dose intervals.

**Conclusion:** Cefazolin, administered pre- and postoperatively within therapeutic limits, did not cause any adverse effects on 3T3 mouse fibroblast cells in vitro.

**Keywords:** Fibroblast, 3T3, cefazolin, cell culture.

Sorumlu yazar: Bülent Tanrıverdi  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim  
ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği,  
İstanbul, Türkiye  
E-posta: drbulenttanriverdi@gmail.com  
Başvuru tarihi: 19.12.2021 Kabul tarihi: 10.01.2022

## GİRİŞ

Ortopedik cerrahide, enfeksiyon ve osteomyelit gelişimini olabildiğince aza indirmek amacıyla çeşitli antibiyotikler kullanılmaktadır (1, 2). Sefazolin bir beta-laktam antibiyotiktir ve bakteri hücre duvarı sentezini inhibe eder. 100 µg/mL'den yüksek konsantrasyonlarda S.aureus için %90 bakterisidaldir (3, 4). Birinci kuşak sefalosporin olup, ortopedik cerrahilerde parenteral olarak veya kemik sement içine lokal olarak kullanılabilir (5, 6). Perioperatif antibiyotik profilaksisi, genellikle anestezi başlangıcında tek doz intravenöz olarak uygulanır (7). Antibiyotiklerin osteoblastlar üzerine belirgin etkileri olduğunu gösteren birçok yayın vardır (8). Örneğin, sefuroksimin in vitro ortamda, insan osteoblastları üzerinde doz bağımlı olarak proliferasyon ve alkalik fosfataz aktivitesi artışı yaptığı gösterilmiştir (9). Ayrıca klindamisin ve rifampisin osteoblastlar ve onların öncü hücrelerine in vitro etkileri olduğunu belirten çalışmalar da vardır (10, 11).

Kas ve tendon yaralanmaları gibi ortopedik cerrahinin kemik dışı önemli bir kısmını oluşturan yumuşak doku iyileşmeleri sürecinde, fibroblast hücrelerinin anahtar roller üstlendikleri bilinmektedir (12). Deri dâhil tüm yumuşak dokularda yaralanma durumunda, hemostazın ardından yara iyileşmesi üç ardışık aşamada meydana gelir: inflamasyon, proliferasyon ve yeniden şekillenme (13). Fibroblastlar, ekstraselüler matriks birikiminde, yara kontraksiyonunda ve yeni ekstraselüler matriks şekillenmesi aşamalarında kritik rol oynarlar (14). Yukarıda bahsi geçen, ortopedik cerrahilerde kullanılan bir antibiyotik olan sefazolin, yumuşak doku, tendon ve ligamentlerin ana hücresi olan fibroblastlar üzerine doğrudan ya da dolaylı yolla etki yaparak bu hücrelerin yaşam döngüsünü etkileyebilir.

Bildiğimiz kadarıyla literatürde sefazolinin fibroblastlar üzerine in vitro etkisini araştıran bir yayın yoktur. Bu çalışmamızda, sefazolinin değişen dozlarının in vitro fibroblast kültürü üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

### Hücre Kültürü

Bu çalışmada, in vitro iyileşme modellerinde yaygın olarak kullanılan 3T3 fare embriyonik fibroblast hücre soyu kullanıldı. Deneysel süreç, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı hücre kültürü laboratuvarı'nda tamamlandı.

Deneylere 3T3 fare fibroblast hücreleri uygun besiyeri (DMEM-F12+DMEM Yüksek Glikozlu + %10 FBS + 100 ug/ml penicillin G + 100 µg/ml streptomycin) içerisinde in vitro olarak çoğaltılarak başlandı. Hücreler medyum içeren flasklarda 37°C'de, %5 CO<sub>2</sub>, %95 hava karışımı ve nem içeren inkübatör içerisinde kültüre edildi. İvert mikroskopta hücrelerin %80 yoğunluğa ulaştığı gözlemlendikten sonra, pasajlama, hücre dondurma veya deney kurumu işlemleri gerçekleştirildi.

### Deney Gruplarının Oluşturulması

Pasajlama işleminin ardından hücre pelleti süspansiyon edilip, 6 kuyucuklu kültür kaplarına ekildi ve 24 ve 48. saatin ardından kuyucuklardaki hücrelere farklı dozlardaki sefazolin uygulamaları yapıldı.

Literatürde farklı hücre soyları üzerine uygulanan sefazolin doz aralığı 0-1000 µg/ml olarak gösterilmiştir. Postoperatif 100 µg/ml sefazolin, bakterisit olarak etkili olan doza karşılık geldiğinden, çalışmamızdaki doz aralıkları bu referans değerlere yakın olarak belirlenmiştir (8). Bu yüzden çalışmamızda 0 µg/ml, 50 µg/ml, 100 µg/ml, 250 µg/ml, 500 µg/ml ve 750 µg/ml sefazolinin farklı dozları in-vitro olarak 3T3 fare fibroblast hücreleri üzerine uygulanmış ve hücrelerin ilk morfolojik değerlendirilmeleri invert mikroskop (Olympus IX71, Tokyo, Japan) altında yapılmıştır.

### Hücre Proliferasyonunun Değerlendirilmesi

Hücre proliferasyonunun değerlendirilmesi amacı ile; bir kolorimetrik ölçüm yöntemi olan CCK-8 (Abbkine, Wuhan, China) kullanıldı. CCK-8, WST-8 (2-(2-metoksi-4-nitrofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-(2,4-) disülfobenil)-2H-tetrazolium, monosodyum tuzu) kullanarak, biyo-indirgeme reaksiyonu ile suda çözünür ve turuncu renkte bir formazan boyası üretir. CCK-8, 96'lı hücre kültür kaplarına ekimi yapılarak sefazoline maruz bırakılan tüm deney gruplarındaki hücrelerin üzerine 24 ve 48. saatin sonunda doğrudan eklendi. Dehidrojenazlar tarafından oluşturulan indirgenme reaksiyonu sonucu oluşan turuncu renk şiddeti 450 nm dalga boyunda kolorimetrik yöntem ile bir mikropilaka okuyucu (ALLSHENG/ AMR-100, Hangzhou, Zhejiang, China) ile değerlendirildi.

### Oksidatif Stres (OS) Değerlendirme Tekniği

Sefazolinin hücreler üzerinde yaratabileceği muhtemel oksidatif stres seviyesinin tayini için CellROX® Deep Green Reagent (Invitrogen,

Waltham, MA, USA) kullanılarak değerlendirme yapıldı. Deneyleri sonlandırmadan hemen önce final konsantrasyonu 5µM olacak şekilde Cell ROX® Deep Green Reagent medyum sıvısı içerisine eklendi ve 30 dakika 37°C'de inkübe edildi. PBS ile yapılan yıkamaların ardından 15 dakika %3,7 formaldehitte oda sıcaklığında fiksasyon yapıldı. PBS ile son bir yıkama yapıp, yuvarlak lameller lamalar üzerine kapatıldı. Floresan mikroskop altında (Olympus, BX 61, Tokyo, Japan) değerlendirmeler yapıldı. Image J programı kullanılarak toplam beş alanda hücre sayımı yapıldı. OS için pozitiflik gösteren hücrelerin yüzde oranları hesaplanarak alanların ortalamaları alındı ve hücrelerin oksidatif stres düzeyleri tespit edildi.

### Hücre Migrasyon Test Yöntemi

Tüm deney grupları 24'lü kültür kapları içerisine yerleştirilen steril yuvarlak lameller üzerine ekilip, 24 saat süre ile kültüre edildi. Yirmi dördüncü saatin sonunda lamellerdeki hücreler üzerinde pipet ucu yardımıyla yarıklar oluşturuldu ve farklı dozlarda sefazolin uygulamaları yapıldı. Oluşturulan yarığın eni invert mikroskop altında sefazolinin uygulandığı 0., 24. ve 48. saatlerin sonunda ölçülerek, fotoğraflanarak hücre ilerlemesi ve hücre migrasyonu değerlendirildi.  $\Delta X(\mu m) = X1 - X2$  formülüne göre hesaplamalar yapıldı ve elde edilen numerik sonuçlar istatistik programı ile değerlendirildi (X1: Yarık oluşturulduğu andaki mesafe, X2: Yarık oluşturulduktan 24 saat sonraki mesafe) (15). Kırksekizinci saatlik deney süresi, bu süre zarfında in vitro olarak oluşturduğumuz yarıklar tamamen kapandığından değerlendirmeye alınmamıştır.

### İstatistiksel analizler

SPSS 23 yazılımından yararlanarak istatistiksel analizler gerçekleştirildi. Uygun test seçimi örnek büyüklüğüne, incelenen grupların bağımlı yada bağımsız olmasına, karşılaştırılacak grup sayısına, varyanslarının homojen olup olmamasına ve verinin normal dağılıma uygun olup olmamasına göre yapıldı. Test olarak One-way ANOVA ve Kruskal-wallis kullanıldı. Anlamlılık sınırı için  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$  ve  $p < 0.001$  belirlenmiştir.

## BULGULAR

### Sefazolin 3T3 fare fibroblastlarının proliferatif etkinliğini değiştirmemiştir.

CCK-8 yöntemi ile elde edilen kolorimetrik analiz sonuçlarına göre, hem 24 hem de 48. saat sonunda, CCK-8 pozitifliği kontrol ve deney grupları ile kıyaslandığında; 0 µg/ml, 50 µg/ml, 100 µg/ml, 250 µg/ml, 500 µg/ml dozlarında uygulanan sefazolinin bu gruplar arasında anlamlı bir fark oluşturmadığı görülmüştür. Ancak 750 µg/ml sefazolin uygulanan grup ile 0 µg/ml sefazolin uygulanan grup arasında proliferasyonun anlamlı olarak düştüğü tespit edilmiştir ( $p < 0.05$ ) (Şekil-1).

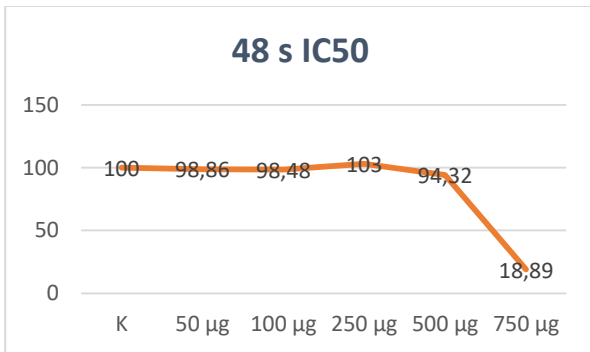
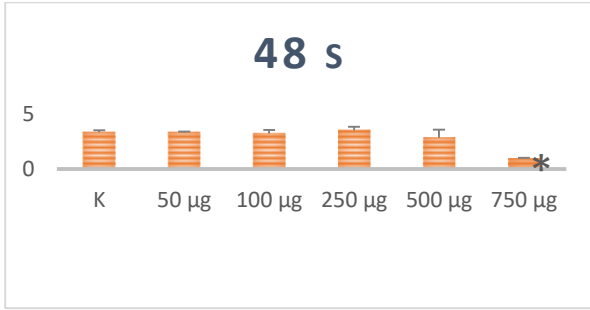
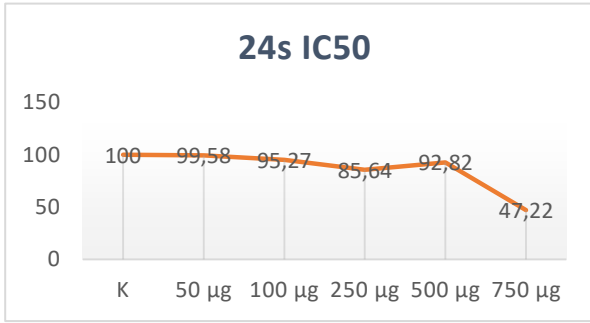
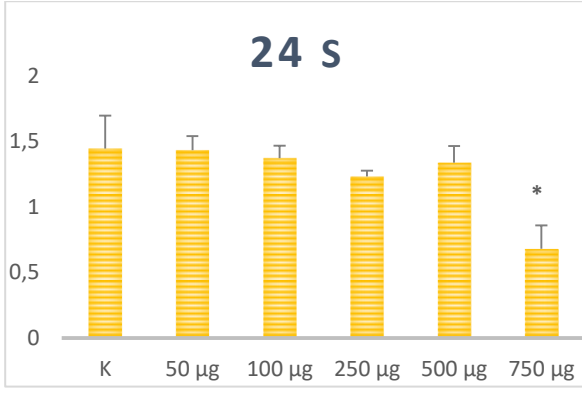
Ayrıca deneyin IC50 hesaplaması yapıldığında 750 µg/ml sefazolin uygulanan grubun IC50 değerinin %50'nin altında kaldığı görülmüş ve bu dozda sefazolinin toksik etkili olduğu düşünülmüştür. Bu sebeple 750 µg/ml sefazolin uygulanan grup, migrasyon ve oksidatif stres deneylerinde gözardı edilmiştir (Şekil-1).

### Sefazolin 3T3 fare fibroblastlarının migrasyon hızını yavaşlatmıştır.

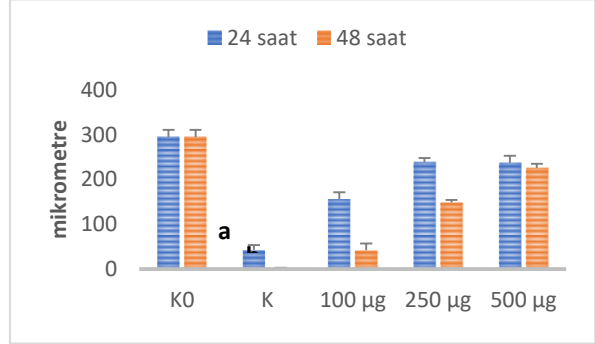
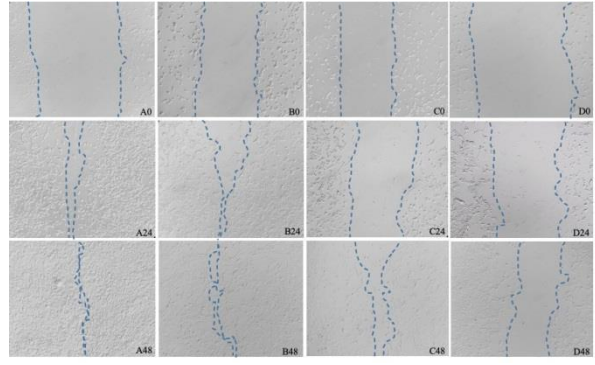
Hücre migrasyonu, in vitro olarak yuvarlak lameller üzerinde oluşturulan yarığın, çoğalan hücreler tarafından kapatılma hızının değerlendirilmesi ile yapıldı. Migrasyon testi 0 µg/ml, 100 µg/ml, 250 µg/ml ve 500 µg/ml sefazolin verilen gruplara uygulandı. 50 µg/ml sefazolin uygulanan grup proliferasyon testinde anlamlılık sınırı içerisinde kaldığından, migrasyon değerlendirme testine dâhil edilmedi. Çoğalan hücreler tarafından kapatılmamış olan yarık alanı mikroskop altında ölçüldü. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, en düşük migrasyon hızı (en uzun yarık alanı mesafesi) 500 µg/ml sefazolin uygulanan grupta ölçüldü ( $P < 0.001$ ). Ölçümlerden elde edilen sonuçlar Şekil-2'de verilmiştir.

### Sefazolin 3T3 fare fibroblastlarında belirgin bir OS artışı oluşturmamıştır.

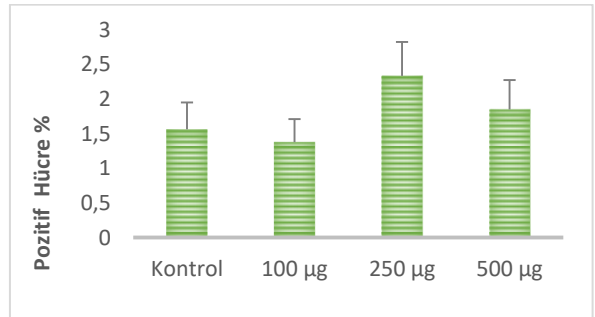
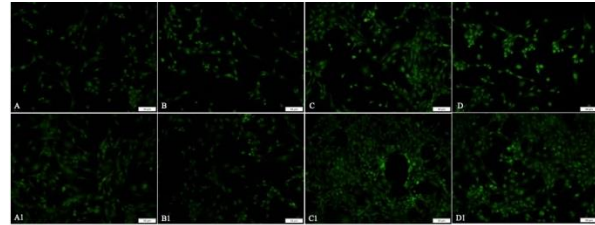
Kontrol grubuna kıyasla 100 µg/ml ve 500 µg/ml sefazolin uygulanan gruplar arasında anlamlı bir artış görülmedi. 250 µg/ml sefazolin verilen grupta ise OS düzeyinin aritmetik ortalamasında bir artış gözlenirse de bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. 50 µg/ml sefazolin uygulanan grup proliferasyon testinde anlamlılık sınırı içerisinde kaldığından, OS değerlendirme testine dâhil edilmedi. Ölçümlerden elde edilen sonuçlar Şekil-3'de verilmiştir.



**Şekil-1.** Deney gruplarının 24 ve 48. saat sonunda CCK-8 ile ölçülen proliferasyon ve IC50 değerlerine ait grafikler. \*P <0.001 kontrol ve 750 µg/ml arasında.



**Şekil-2.** Deney gruplarına ait migrasyon testlerine ait fotomikrograf ve grafik. (0, 24 ve 48. saat). A0/A24/A48, Kontrol. B0/B24/B48, 100 µg/ml sefazolin. C0/C24/C48, 250 µg/ml sefazolin. D0/D24/D48, 750 µg/ml sefazolin X 100 ve migrasyon mesafesinin ölçüm değerlerine ait grafik. <sup>a, b</sup>, P <0.001 kontrol, 250 µg/ml ve 500 µg/ml sefazolin arasında.



**Şekil-3.** Deney gruplarının 24 ve 48. saat sonu OS değerlerine ait grafik (%). A: kontrol, B: 100 µg/ml sefazolin; C: 250 µg/ml sefazolin; D: 750 µg/ml sefazolin. E: OS değerlerini gösterir grafik. CellRox x 100.

## TARTIŞMA

Perioperatif enfeksiyonlar ortopedik cerrahinin en korkulan komplikasyonlarından. Bu enfeksiyonlardan Stafilokok ve Streptokoklar gibi gram pozitif bakteriler ile E.coli ve Klebsiella pneumoniae gibi gram negatif bakterilerin sorumlu olduğu bilinmektedir. Sefalosporinin ilk jenerasyonu ve  $\beta$ -laktam grubu bir antibiyotik olan sefazolin, bahsi geçen bu bakteriler üzerinde oldukça etkindir ve ortopedik cerrahide uzun yıllardır kullanılmaktadır (16). Kas ve tendon yaralanmaları da travma ve artroplasti gibi ortopedi ve travmatolojinin kapsam alanına giren önemli kemik dışı cerrahilerdir ve bu süreçte dokunun yerleşik hücreleri olan fibroblastlar, yara iyileşme sürecinde önemli roller alırlar (12). Fibroblastların, operasyon öncesi ve operasyon sonrası yaygın olarak kullanılan sefalosporin grubu antibiyotiklerden olumsuz yönde etkilenebilme olasılıkları yüksektir. Fakat buna karşın, literatürde bu ilişkiyi ortaya koyan herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Sefazolinin osteoblast ve mezenkimal kök hücreler üzerindeki etkinliğini araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiş olup, bunlar sayıca yetersizdir. Dizayn ettiğimiz çalışmada sefazolinin fibroblast hücreleri üzerindeki etkinliğini in vitro olarak araştırarak literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

I.K.Yazdi ve arkadaşlarının yayınladığı bir çalışmada, S.aureus'a karşı sefazolinin, 100  $\mu\text{g/ml}$ 'nin üzerindeki dozlarda %90 bakterisit etkili olduğu bildirilmiştir (3). Yine aynı çalışmanın verilerine baktığımızda 250  $\mu\text{g/ml}$  sefazolin uygulamasının 48. saat, 500  $\mu\text{g/ml}$  sefazolin uygulamasının ise 24. saat sonunda %90'a varan oranlarda bakterisit etkili olduğu görülmektedir. Bu verilerden yararlanarak, sefazolinin terapötik in vitro doz aralığını 50-750  $\mu\text{g/ml}$  olarak belirledik ve çalışmamızda sefazolinin 3T3 fare fibroblast hücreleri üzerindeki olası etkinliğini araştırmak üzere bu aralık içerisinde kalarak, değişen dozlarımızı belirledik.

Çalışmamızda hem 24 hem de 48 saatlik uygulamamızın sonucunda, I.K. Yazdi ve arkadaşlarıncı bakterisit etkili olduğu belirtilen 100  $\mu\text{g/ml}$ , 250  $\mu\text{g/ml}$  ve 500  $\mu\text{g/ml}$  sefazolinin, 3T3 fare fibroblast hücrelerinin proliferasyon indeksi üzerinde negatif bir etki oluşturmadığını gözlemledik. Sefazolin IC50 değerine 24. saat sonunda yaklaşık 700  $\mu\text{g/ml}$  dozunda ve 48. saat sonunda ise yaklaşık 650  $\mu\text{g/ml}$  dozunda ulaşmıştır ve 3T3 fare fibroblast hücreleri için

toksik dozun 500  $\mu\text{g/ml}$ 'in üzerinde olduğu görülmektedir. Sonuçlarımız, bakterisit olarak etkin doz olan 100  $\mu\text{g/ml}$ 'nin oldukça üzerinde kalan 250  $\mu\text{g/ml}$  ve 500  $\mu\text{g/ml}$  doz aralığında dahi sefazolin kullanımının, fibroblast hücrelerinin çoğalma hızı üzerinde negatif bir etkisi olmadığını ortaya koymaktadır.

Pilge ve ark. çalışmalarında 24 saatten daha uzun süreli sefazolin tedavisinin düşük dozlarda olsa bile mezenkimal kök hücrelerin migrasyonunu ve travma bölgesindeki proliferasyonu negatif yönde etkilediğini belirtmişlerdir (8). Haasters ve ark.'da mezenkimal kök hücrelerin migrasyon ve invazyonundaki azalmanın osteoporotik hastalarda kallus formasyonunda gecikme ve endokondral ossifikasyonda azalma ile sonuçlanacağını göstermişlerdir. (17). Bu bağlamda biz de lameller üzerine ektiğimiz 3T3 fare fibroblast hücrelerine sefazolini farklı doz aralıklarında uyguladık ve bu dozların hücrelerin migrasyon hızına etkinliğini değerlendirerek, 100-500  $\mu\text{g/ml}$  doz aralığında migrasyon hızının kademeli olarak azaldığını tespit ettik. Elde ettiğimiz bu sonuçlar, bahsedilen iki çalışmanın sonuçları ile örtüşmektedir.

Pilge ve ark. ayrıca; Sefazolinin osteoblastların primer öncüsü olan primer insan mezenkimal kök hücrelerinde migrasyon ve proliferasyon üzerine geri dönüşümsüz negatif etkileri olduğunu ve bu nedenle postoperatif kemik iyileşmesinin erken aşamalarında inhibitör rol oynayabileceğini göstermişlerdir. Ayrıca hedeflenen bakterisidal etki ve hücrel toksisite arasında dengenin iskelet hücrelerinin canlılığı ve fonksiyonu için kritik olduğunu, bu çalışmaya dayanarak kemik iyileşmesinde olumsuz etkilerinden kaçınmak için sefazolinin gerektiği dozda ve sadece kısa süreli kullanılmasını önermişlerdir (8).

Siengdee ve ark. da yayınladıkları bir çalışmada, normal ve osteoartritlik kondrositlerin sefalosporinlere karşı duyarlı olduklarını ve kondrosit hücrelerinin doz bağımlı olarak apoptotik morfolojiler sergilediğini vurgulamışlardır. Hatta 3. kuşak sefalosporinlerin yüksek doz ve uzun süreli uygulamalarının, TNF-alfa ekspresyonu ile birlikte önemli kırık matris bileşenlerinden olan COL2A ve ACAN proteinlerinin ekspresyonlarını ayrıca düşürüyor olduğu çalışmacılar tarafından bildirilmiştir. Buna karşın Siengde ve ark.'nın normal ve osteoartritlik gruplarda IC50 değerlerinin sırası ile 10 ve 12,5 mg/ml oluşu, Pilge ve ark.'nın sefazolinin bakterisit etkili olarak bildirdikleri 100-500  $\mu\text{g/ml}$

aralığındaki dozların çok üzerinde olduğundan dolayı bu durum tartışmaya açıktır ve bu bağlamda bizim sonuçlarımız ile de örtüşmemektedir (18).

Çalışmamızda ayrıca sefazolinin 500 µg/ml olarak uygulandığı gruplarda oksidatif stresi az da olsa arttırdığı gözlemlense de bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ve literatürde bu verimizi destekleyecek başka bir yayına da rastlamadık. Bu bağlamda terapötik dozlarda uygulanan sefazolinin 3T3 fare fibroblast hücreleri üzerinde belirgin bir stres yaratmadığını da söyleyebiliriz.

## SONUÇ

Sonuç olarak, terapötik sınırlarda pre ve postoperatif olarak uygulanan sefazolinin in vitro koşullarda 3T3 fare fibroblast hücreleri üzerinde olumsuz bir etki oluşturmadığı görülmüştür. Uzun süreli uygulama ve yüksek dozlarda sefazoline maruz bırakılmanın bu hücrelerde meydana getirebileceği olası yan etkilerin araştırılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Çıkar çatışması:** Tüm yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedirler.

## Kaynaklar

1. Ponce B, Raines BT, Reed RD, Vick C, Richman J, Hawn M. Surgical Site Infection After Arthroplasty: Comparative Effectiveness of Prophylactic Antibiotics: Do Surgical Care Improvement Project Guidelines Need to Be Updated? *J Bone Joint Surg Am.* 2014 Jun 18; 96 (12): 970-7.
2. Ramo BA, Roberts DW, Tuason D et al. Surgical site infections after posterior spinal fusion for neuromuscular scoliosis: a thirty-year experience at a single institution. *J Bone Joint Surg Am.* 2014 Dec 17; 96 (24): 2038-48.
3. Yazdi IK, Murphy MB, Loo C et al. Cefazolin-loaded mesoporous silicon microparticles show sustained bactericidal effect against *Staphylococcus aureus*. *J Tissue Eng.* 2014 May 19; 5: 2041731414536573.
4. Williams DN, Gustilo RB, Beverly R, Kind AC. Bone and serum concentrations of five cephalosporin drugs. Relevance to prophylaxis and treatment in orthopedic surgery. *Clin Orthop Relat Res.* 1983 Oct; (179): 253-65.
5. Courtney PM, Melnic CM, Zimmer Z, Anari J, Lee GC. Addition of Vancomycin to Cefazolin Prophylaxis Is Associated With Acute Kidney Injury After Primary Joint Arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2015 Jul; 473 (7): 2197-203.
6. Bicanic G, Crnogaca K, Barbaric K, Delimar D. Cefazolin should be administered maximum 30 min before incision in total knee arthroplasty when tourniquet is used. *Med Hypotheses.* 2014 Jun;82 (6): 766-8.
7. Southwell-Keely JP, Russo RR, March L, Cumming R, Cameron I, Brnabic AJ. Antibiotic prophylaxis in hip fracture surgery: a metaanalysis. *Clin Orthop Relat Res.* 2004 Feb; (419): 179-84.
8. Pilge H, Fröbel J, Lensing-Höhn S, Zilkens C, Krauspe R. Cefazolin Irreversibly Inhibits Proliferation and Migration of Human Mesenchymal Stromal Cells. *Biomed Res Int.* 2016; 2016: 2042687.
9. Salzmann GM, Naal FD, von Knoch F et al. Effects of cefuroxime on human osteoblasts in vitro. *J Biomed Mater Res A.* 2007 Aug; 82 (2): 462-8
10. Naal FD, Salzmann GM, von Knoch F et al. The effects of clindamycin on human osteoblasts in vitro. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2008 Mar; 128 (3): 317-23.
11. Zhang Z, Wang X, Luo F et al. Effects of rifampicin on osteogenic differentiation and proliferation of human mesenchymal stem cells in the bone marrow. *Genet Mol Res.* 2014 Aug 25; 13 (3): 6398-410.
12. Wang JH, Guo Q, Li B. Tendon biomechanics and mechanobiology--a minireview of basic concepts and recent advancements. *J Hand Ther.* 2012 Apr-Jun; 25 (2): 133-40; quiz 141.
13. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. *Nature.* 2008 May 15; 453 (7193): 314-21.
14. desJardins-Park HE, Foster DS, Longaker MT. Fibroblasts and wound healing: an update. *Regen Med.* 2018 Jul 1; 13 (5): 491-5.
15. Kaleci B, Koyuturk M. Efficacy of resveratrol in the wound healing process by reducing oxidative stress and promoting fibroblast cell proliferation and migration. *Dermatol Ther.* 2020 Nov; 33 (6): e14357.
16. Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors. *Clin Orthop Relat Res.* 2008 Jul; 466 (7): 1710-5.
17. Haasters F, Docheva D, Gassner C et al. Mesenchymal stem cells from osteoporotic patients reveal reduced migration and invasion upon stimulation with BMP-2 or BMP-7. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014 Sep 12; 452 (1): 118-23.
18. Siengdee P, Pradit W, Euppayo T, Chomdej S, Nganvongpanit K. Comparison of the effects of cefazolin and ceftriaxone on canine chondrocyte culture. *J Vet Pharmacol Ther.* 2017 Dec; 40 (6): 604-17.



**Metastatik mide kanserinde karsinoembriyonik antijen (cea) prediktif midir?***Is carcinoembryonic antigen (cea) predictive in metastatic gastric cancer?*Serkan Yıldırım<sup>1</sup>  Gülcan Bulut<sup>2</sup> <sup>1</sup> Başkent Üniversitesi, Konya, Türkiye<sup>2</sup> Medicana International İzmir Hastanesi, İzmir, Türkiye**ÖZ**

**Giriş:** Mide kanseri dünya genelinde kanser sıklığında beşinci sırada, kansere bağlı ölümlerde de dördüncü sıradadır. Karsinoembriyonik antijen (CEA) mide kanserinin takibinde sıklıkla kullanılan bir tümör markeridir. Daha önce prognostik yönü çok çalışılmış olan bu markerin tedaviyi belirleyici (prediktif) yönünü araştırmak amacıyla çalışmamız şekillendirilmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız retrospektif, Türkiye'den beş merkezin katıldığı, 2015-2020 yılları arasında tıbbi onkoloji polikliniğine başvuran hastaların dahil edildiği bir çalışmadır. Karsinoembriyonik antijen serum seviyelerinin kestirim (cut-off) değeri belirlendi. Hastalar serum CEA düzeyi kestirim değerinin altında ve üstünde olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu gruplarda sisplatin temelli kemoterapiler ile sisplatin temelli olmayan kemoterapilerin genel sağ kalım üzerine etkisi karşılaştırıldı.

**Bulgular:** CEA kestirim değerinin altındaki hastalarda (n=166) sisplatin temelli kemoterapi alan olguların (n=94) genel sağ kalımı medyan 11,8 ay, sisplatin temelli olmayan kemoterapi alan olguların (n=72) 8,1 ay olarak hesaplandı (p=0,037). CEA kestirim değerinin üzerindeki hastalarda (n=140) sisplatin temelli kemoterapi alan olguların (n=85) medyan genel sağ kalımı 10,4 ay, sisplatin temelli olmayan kemoterapi alan hastalarda (n=55) 10,6 ay olarak hesaplandı (p=0,36).

**Sonuç:** Çalışmamızda serum CEA düzeyi kestirim değerinin altında saptanan olgularda, birinci basamak tedavide sisplatin temelli kemoterapi alan hastaların genel sağ kalımı, sisplatin temelli olmayan kemoterapi alan hastaların genel sağ kalımına göre istatistiki olarak anlamlı şekilde daha uzun bulunmuştur. Bu sonuca göre CEA tedavi tercihini etkileyen prediktif bir tümör markeri olarak değerlendirilebilir. CEA düzeyi düşük olan hasta popülasyonunda sisplatin temelli tedavilerin tercih edilmesi daha uygun olabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Mide kanseri, karsinoembriyonik antijen, sisplatin.

**ABSTRACT**

**Aim:** Background: Gastric cancer ranks fifth in cancer incidence and fourth in cancer-related deaths worldwide. Carcinoembryonic antigen (CEA) is a tumor marker that has been used for a long time in the diagnosis and follow-up of gastric cancer. We designed our study to investigate the predictive aspect of this marker, whose prognostic aspect has been studied extensively before.

**Materials and Methods:** Our study is a retrospective study in which five centers from Turkey participated. Patients who applied to the medical oncology outpatient clinic with the diagnosis of gastric cancer between 2015 and 2020 were included in the study. The cut-off value of CEA serum levels was found and the patients were divided into two groups. The effect of cisplatin-based chemotherapy on overall survival in these two groups was investigated.

Sorumlu yazar: Serkan Yıldırım  
Başkent Üniversitesi, Konya, Türkiye  
E-posta: serkan9128@yahoo.com  
Başvuru tarihi: 08.10.2021 Kabul tarihi: 12.01.2022

**Results:** In patients whose serum CEA level below the cut-off value (n=166), median overall survival of patients who received cisplatin-based chemotherapy (n=94) was calculated as 11.8 months, and 8.1 months in patients who received non-cisplatin-based chemotherapy (n=72) (p=0.037). In patients whose serum CEA level above the cut-off value (n=140) median overall survival of patients who received cisplatin-based chemotherapy (n=85) was calculated as 10.4 months, and 10.6 months in patients who received non-cisplatin-based chemotherapy (n=55) (p=0.36).

**Conclusion:** In cases with CEA levels below the cut-off value, the overall survival of patients who received cisplatin-based chemotherapy in first-line therapy was found to be statistically significantly longer than patients who received non-cisplatin-based chemotherapy. CEA level can be a predictive tumor marker that affects treatment choice beyond being just prognostic. For this reason, it may be more appropriate to prefer cisplatin-based treatments in the patient population with low CEA levels.

**Keywords:** Gastric cancer, carcinoembryonic antigen, cisplatin.

## GİRİŞ

Mide kanseri dünya genelinde kanser sıklığında beşinci sırada, kansere bağlı ölümlerde de dördüncü sıradadır (1). Cerrahi tekniklerin gelişmesi, adjuvant kemoterapi ve radyoterapinin rutin pratiğe girmesi gibi olumlu gelişmelere rağmen mide kanserinin sağ kalımı halen beklenenden düşüktür (2). Erken evrede bile prognozu kötü seyreden bu hastalık metastatik evrede çok ölümcül olmaktadır. Metastatik mide kanserinde medyan genel sağ kalım bir yıldan kısadır (3). Prognozun kötü olması nedeniyle birçok moleküler analiz ve sınıflama yapılmıştır ancak tedaviye ve hastalık gidişatına katkısı fazla olamamıştır (4, 5).

Tümör markerleri serumda, idrarda ya da diğer vücut dokularında tespit edilebilen kanser tanı ve takibinde kullanılabilen belirteçlerdir. Bu markerlerin büyük kısmı düşük sensitivite ve spesifisite sebebiyle tanıda kullanılmazlar ancak adjuvant tedaviler sonrası hastalığın takibinde ve rekürrens tespitinde kullanılabilirler (6, 7). Karsinoembriyonik antijen (CEA) gastrointestinal kaynaklı tümörlerde yükselebilen ve üzerine en çok araştırma yapılmış olan tümör markeridir. Karsinoembriyonik antijen embriyonun gastrointestinal sisteminde bulunan bir beta glikoproteindir ve tümör dokusunda intersellüler adezyon molekülü olarak vazife görür (8). Karsinoembriyonik antijen mide adenokarsinomlarında umumiyetle yüksek olarak tespit edilebilir (9). Bu yüksekliğe birçok faktör sebep olabilir. Tümörün evresi, büyüklüğü, karaciğerdeki metabolizması bu faktörlerdendir (10).

Karsinoembriyonik antijen metastatik mide kanserinin takibinde de kullanılabilir. Metastatik hastalıkta kemoterapi sonrası umumiyetle radyolojik görüntüleme ile tedavi

cevabı değerlendirilmektedir. Ancak CEA markerinin seri takip esnasında yükselmesi veya düşmesi de tedavinin değerlendirilmesinde kıymetlidir (11). Sadece CEA markerinin serumdaki seviyesi ile tedavi cevabı değerlendirilmesi uygun olmasa da, radyolojik görüntülemeye ek olarak CEA takibi değerli klinik ipuçları verebilir.

Mide kanserinde CEA üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların çoğu erken hastalık tespiti için ya da CEA markerinin prognostik değerini göstermek için yapılmıştır. Biz de serumda ölçülen CEA markerinin mide kanserinde tedavi belirleyici (prediktif) etkisinin olup olmadığını araştırmak amacıyla çalışmamızı şekillendirdik.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız retrospektif, Türkiye'den beş merkezin katıldığı, 2015-2020 yılları arasında tıbbi onkoloji polikliniğine başvuran hastaların dosyalarının tetkik edilerek dahil edildiği bir çalışmadır. Çalışmamıza mide kanseri için cerrahi veya radyoterapi yapılmamış, radyolojik olarak metastaz tespit edilmiş hastalar dahil edildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri: mide adenokarsinom patolojisine sahip olmak, en az bir ölçülebilir metastatik lezyonu bulunmak (radyolojik olarak), metastatik hastalık için kemoterapi almış olmak, tanı anında CEA markerinin serumda bakılmış olması, metastatik hastalık için en az bir sıra kemoterapi almış olmak olarak belirlendi.

Hastaların tanıda bakılan serum CEA değerleri incelenerek kestirim değeri (cut-off) belirlendi. Serum CEA değeri kestirim değerinin üzerinde tespit edilen olgular ve kestirim değerinin altındaki olgular olmak üzere hastalar iki ana gruba ayrıldı. Bu iki gruptaki hastalar ilk sıra

almış oldukları tedaviye göre yine iki ayrı gruba ayırdı. İlk sıra aldıkları kemoterapiye göre sisplatin temelli kemoterapi alan hastalar ve sisplatin temelli olmayan kemoterapi alan hastalar olmak üzere iki alt grup tayini yapıldı. Toplamda hastalar dört gruba ayrılmış oldular. Bunlar: CEA kestirim değeri altında ve sisplatin temelli kemoterapi alan hastalar, CEA kestirim değeri altında ve sisplatin temelli olmayan kemoterapi alan hastalar, CEA kestirim değeri üstünde ve sisplatin temelli kemoterapi alan hastalar, CEA kestirim değeri üstünde ve sisplatin temelli olmayan kemoterapi alan hastalar. İlk olarak ana iki grup genel sağ kalım açısından karşılaştırıldı (CEA kestirim değeri üzerindeki ve altındaki hastalar). İkinci olarak CEA kestirim değerinin altındaki ve kestirim değerinin üzerindeki hastalarda, sisplatin temelli olan kemoterapiler ve sisplatin temelli olmayan kemoterapiler karşılaştırılarak genel sağ kalım üzerindeki etkileri incelendi.

Hastaların genel sağ kalımını etkileyebilecek faktörler belirlenerek bunlar regresyon analizi ile incelendi. Genel sağ kalıma tesir edebileceği düşünülen parametreler: Yaş, cinsiyet, metastaz yerleri (karaciğer, akciğer, periton, reyonel olmayan lenf nodu, kemik) olarak belirlendi. Bu parametrelerden yaş 65 yaş üstü ve altı, metastaz yerleri de metastaz var ve yok şeklinde iki kategori halinde sınıflandırıldı. Bu parametrelerin iki ana gruptaki dağılımına bakıldı. Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu ile uyumlu şekilde yapılandırılmış ve etik kurul onayı alınmıştır (Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi 143/22.03.2021).

Tüm analizler SPSS istatistiksel yazılım program paketi (Windows için SPSS sürüm 20,0) kullanılarak gerçekleştirildi. Ki-kare testi ile iki grup arasındaki klinik özelliklerdeki farklılıkları analiz edildi. Receiver operating characteristic (ROC) eğri analizi ile CEA için eğri çizdirildi. Sonrasında spesifite ve sensitivite değerleri Microsoft Excel programına aktarılarak sensitivite ve spesifitenin toplam en büyük skora ulaştığı değer kestirim değeri olarak belirlendi. Genel sağ kalım, Log-Rank testi ile hesaplandı. Sağ kalım eğrilerini çizmek için Kaplan – Meier yöntemi, genel sağ kalıma tesir eden parametreleri değerlendirmek için Cox regresyon analizi

kullanıldı. P değeri 0,05'ten küçük olduğunda farkların istatistiki olarak anlamlı olduğu varsayılmıştır.

## BULGULAR

Çalışmamıza toplamda 306 hasta dâhil edildi. ROC eğri analizi, sensitivite ve spesifite değerleri göz önüne alınarak kestirim değeri 5,91 ng/ml olarak hesaplandı. CEA kestirim değeri üzerinde 140 hasta var iken kestirim değeri altında 166 hasta var idi. Bu iki grubun karakteristik özellikleri Tablo-1'de gösterilmiştir. CEA kestirim değerine göre ayrılan bu iki gruptaki hastalar genel sağ kalım açısından incelendi. CEA kestirim değeri altındaki hastalarda genel sağ kalım medyan 10,8 ay, kestirim değeri üstündeki hastalarda 10,5 ay (p=0,54) olarak hesaplandı. İki grup arasında genel sağ kalım açısından istatistiki anlamlı fark saptanmadı (Şekil-1).

CEA kestirim değerinin altındaki hastalarda (n=166) sisplatin bazlı kemoterapinin genel sağ kalım üzerindeki etkisine bakıldığında: bu hastalarda sisplatin temelli kemoterapi alan hastaların (n=94) genel sağ kalımı medyan 11,8 ay, sisplatin temelli olmayan kemoterapi alan hastalarda (n=72) 8,1 ay olarak hesaplandı (p=0,037). İki grup arasında genel sağ kalım açısından istatistiki anlamlı fark saptandı (Şekil-2). CEA kestirim değerinin üzerindeki hastalarda (n=140) sisplatin temelli kemoterapi alan hastaların (n=85) medyan genel sağ kalımı 10,4 ay, sisplatin temelli olmayan kemoterapi alan hastalarda (n=55) 10,6 ay olarak hesaplandı (p=0,36). İki grup arasında genel sağ kalım açısından istatistiki anlamlı fark saptanmadı (Şekil-3).

Yaş, cinsiyet, metastaz yerleri (karaciğer, akciğer, periton, reyonel olmayan lenf nodu, kemik) parametreleri regresyon analizinde incelendiğinde sadece kemik metastazı değişkeninin genel sağ kalımı istatistiki şekilde tesir ettiği görüldü (p=0,046) (Tablo-2). Kemik metastazı olan hastaların gruplar arasındaki dağılımına baktığımızda: CEA kestirim değeri altındaki hastalarda kemik metastazı olan hastaların sisplatin temelli tedavi olan hastalarda istatistiki olarak anlamlı şekilde daha fazla olduğu hesaplandı (p=0,032) (Tablo-1).

**Tablo-1.** Hastaların karakteristik özellikleri.

	<b>CEA &lt; 5.91</b> Siplatin temelli kemoterapi (n=94)	<b>CEA &lt; 5.91</b> Sisplatin temelli olmayan kemoterapi (n=72)	<b>CEA &gt; 5.91</b> Siplatin temelli kemoterapi (n=85)	<b>CEA &gt; 5.91</b> Sisplatin temelli olmayan kemoterapi (n=55)
Yaş (ortalama)	59.9	62.1	60.3	58.1
Cinsiyet				
Kadın	27	26	28	16
Erkek	67	46	57	39
<b>Metastaz Bölgeleri</b>				
<b>Karaciğer</b>	<b>30</b> <i>p=0.344</i>	<b>26</b>	<b>50</b> <i>p=0.013</i>	<b>21</b>
<b>Akciğer</b>	<b>16</b> <i>p=0.467</i>	<b>11</b>	<b>15</b> <i>p=0.345</i>	<b>12</b>
<b>Periton</b>	<b>72</b> <i>p=0.338</i>	<b>58</b>	<b>55</b> <i>p=0.282</i>	<b>39</b>
<b>Lenf nodu</b>	<b>78</b> <i>p=0.561</i>	<b>60</b>	<b>61</b> <i>p=0.344</i>	<b>42</b>
<b>Kemik</b>	<b>15</b> <i>p=0.032</i>	<b>4</b>	<b>11</b> <i>p=0.371</i>	<b>9</b>

\* *p* değerleri CEA kestirim değerinden düşük olan ve yüksek olan iki grup için ayrı ayrı hesaplanmıştır. Sisplatin temelli kemoterapi alan ve almayan hastalarda değişkenin dağılım oranlarının karşılaştırma sonucudur.

**Tablo-2.** Hastaların tamamında genel sağ kalımı etkileyen parametreler.

	Sig. (p)	Hazard oranı	95,0% hazard oranı	
			Alt limit	Üst limit
Yaş dağılımı	0,850	0,976	0,757	1,258
Cinsiyet	0,832	1,029	0,792	1,335
Karaciğer metastazı	0,559	0,924	0,710	1,203
Periton metastazı	0,135	0,789	0,578	1,076
Akciğer metastazı	0,848	0,968	0,697	1,346
Kemik metastazı*	<b>0,046</b>	<b>0,691</b>	<b>0,481</b>	<b>0,993</b>
Lenf nodu metastazı	0,302	0,852	0,630	1,154

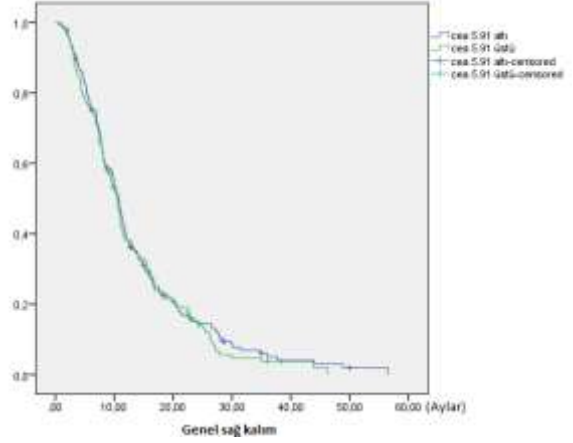
\* Cox regresyon analize sonuçlarına göre sadece kemik metastazı parametresi genel sağ kalım üzerinde istatistiki anlamlı olarak etkili bulunmuştur (Sig=significance).

## TARTIŞMA

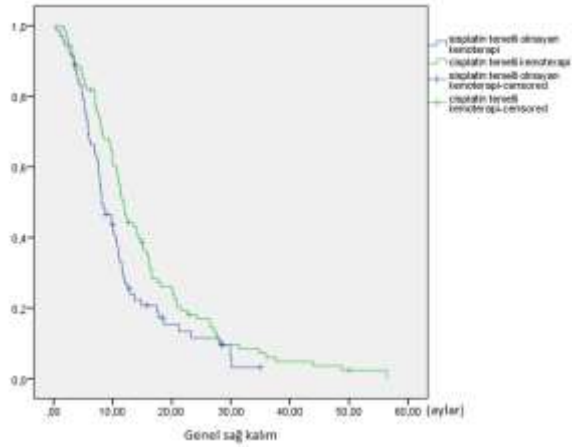
Çalışmamızın sonuçlarına göre CEA değeri kestirim değerinin (5,91 ng/ml) altında olan hastalarda sisplatin temelli tedavi alanların genel sağ kalımı istatistiki olarak anlamlı şekilde sisplatin temelli tedavi almayanlara göre daha uzun bulunmuştur. CEA değeri kestirim değerinin üstünde olan hastalarda ise sisplatin temelli tedavi genel sağ kalımda fark yaratamamıştır. Genel sağ kalım üzerinde tesir gösterebilecek parametrelerden sadece kemik metastazı varlığı genel sağ kalımda istatistiki anlamlı şekilde kısaltmaya sebep olmuştur. Kemik metastazının gruplar arasında dağılımına bakıldığında kemik metastazı olan hastaların CEA kestirim değerinin altında sisplatin temelli tedavi alan grupta istatistiki anlamlı şekilde daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

Sisplatin temelli kemoterapiler daha önce bir çok çalışmada diğer kemoterapi rejimleriyle karşılaştırılmıştır. Özellikle okzaliplatin temelli kemoterapiler ile birebir karşılaştırıldığı faz 3 çalışmalar bulunmaktadır. 2008 yılında yapılan çalışmada sisplatin-fluorourasil-lökovorin kombinasyonu okzaliplatin-fluorourasil-lökovorin ile kıyas edilmiştir. İki rejim arasında genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım arasında bir fark bulunamamıştır (12). Daha sonra yapılan iki adet faz 3 çalışmada da sisplatin temelli rejimler ile okzaliplatin temelli rejimler arasında istatistiki anlamlı fark bulunamamıştır (13-14). Ancak 2020 yılında yapılan SOLAR çalışmasında TAS-118 ile birlikte verilen okzaliplatin, sisplatin ile birlikte verilen S-1 tedavisine göre istatistiki anlamlı bir şekilde genel sağ kalımda uzama sağlamıştır (15). Bu çalışmada sisplatin ile okzaliplatin direkt olarak karşılaştırılmış olmasa da okzaliplatin içeren bir kombinasyonun sisplatin içeren bir kombinasyona üstünlüğün gösterildiği önemli bir çalışmadır.

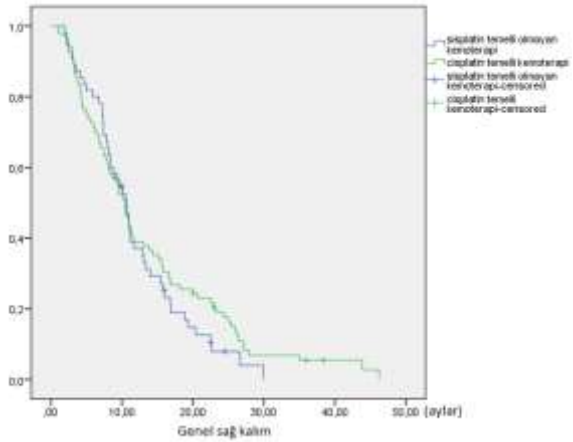
Bahsettiğimiz bu çalışmaların aksine sisplatin tedavisinin CEA kestirim değerinin altındaki hastalarda daha etkili olmasının birkaç sebebi olabilir. Bunlardan ilki genellikle sisplatin ile tercih edilen rejimin üçlü kemoterapi ajanı içermesi ve okzaliplatin ya da diğer kemoterapi ajanlarının genellikle ikili kemoterapi olarak verilmesi olabilir. Bunun en mühim delili cisplatin-dosetaksel-fluorourasil ile cisplatin-fluorourasil rejimlerinin metastatik mide kanserinde karşılaştırıldığı faz 3 çalışmadır (16). Bu çalışmaya göre üçlü kemoterapi rejimi genel sağ kalımda ikili rejime göre istatistiki anlamlı uzama sağlamıştır. Diğer bir sebep olarak hasta dağılımındaki heterojenite gösterilebilir.



Şekil-1: Tüm hastaların genel sağ kalım eğrisi. Kaplan-Meier yöntemiyle çizdirilmiştir.



Şekil-2: CEA düzeyi kestirim değeri altındaki hastaların genel sağ kalım eğrisi.



Şekil-3: CEA düzeyi kestirim değeri üzerinde olan hastaların genel sağ kalım eğrisi

Çalışmamız retrospektif ve az hasta sayısına sahiptir. Ayrıca gruplar arası heterojeniteler mevcuttur. Genel sağ kalıma tesir eden kemik metastazlı hasta sayısı gruplar arası heterojenitenin göstergesidir. Ancak kemik metastazlı hasta oranı fazla olmasına rağmen sisplatin temelli tedaviler daha iyi sonuç vermiş olması mühim bir neticedir. Çalışmamıza göre kati sonuçlara hükmetmek mümkün olmasa da CEA düzeyi yüksek olmayan olgularda kemoterapi tercihlerinde sisplatinin seçilmesi uygun olabilir ancak bu mecrada daha büyük çaplı randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

## SONUÇ

Çalışmamızda serum CEA düzeyi kestirim değerinin altında saptanan olgularda, birinci basamak tedavide sisplatin temelli kemoterapi alan hastaların genel sağ kalımı, sisplatin temelli olmayan kemoterapi alan hastaların genel sağ kalımına göre istatistiki olarak anlamlı şekilde daha uzun bulunmuştur. Bu sonuca göre CEA tedavi tercihini etkileyen prediktif bir tümör markeri olarak değerlendirilebilir. CEA düzeyi düşük olan hasta popülasyonunda sisplatin temelli tedavilerin tercih edilmesi daha uygun olabilir.


**Çıkar çatışması:** Tüm yazarlar bu makalenin içeriğinde hemfikirlerdir. Ayrıca tüm yazarlar aralarında çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.


## Kaynaklar

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64 (1): 9-29
2. GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group, Paoletti X, Oba K, Burzykowski T et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2010; 303 (17): 1729–37.
3. Group G, Oba K, Paoletti X, Bang YJ, Bleiberg H, Burzykowski T, et al. Role of chemotherapy for advanced/recurrent gastric cancer: an individual patient-data meta-analysis. *Eur J Cancer*.2013; 49 (7): 1565–77.
4. Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, Kim KM, Ting JC, Wong SS, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med*. 2015; 21 (5): 449–56.
5. Chivu-Economescu M, Matei L, Necula LG, Dragu DL, Bleotu C, Diaconu CC. New therapeutic options opened by themolecular classification of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2018; 24 (18): 1942–61.
6. Posner MR, Mayer RJ. The use of serologic tumor markers in gastrointestinal malignancies. *Hematol Oncol Clin N Am*. 1994; 8 (3): 533–53.
7. Takahashi Y, Takeuchi T, Sakamoto J, et al. The usefulness of CEA and/or CA19-9 in monitoring for recurrence in gastric cancer patients: a prospective clinical study. *Gastric Cancer*.2003; 6 (3): 142–5.
8. Benchimol S, Fuks A, Jothy S, Beauchemin N, Shiota K, Stanners CP. Carcinoembryonic antigen, a human tumor marker, functions as an intercellular adhesion molecule. *Cell* 1989;/57:/327-34.
9. Thompson J, Zimmermann W, Osthus-Bugat P, et al. Long-range chromosomal mapping of the carcinoembryonic antigen (CEA) gene family cluster. *Genomics*. 1992; 12 (4): 761–72.
10. Tamada R, Hiramoto Y, Tsujitani S, et al. Serum CEA levels facilitate detection of recurrences of cancer in patients after gastrectomy. *Jpn J Surg*. 1985; 15 (1): 23–9.
11. Caponetti R, Caponetti T, Vici P. Changes in tumor markers CEA, Ca 19-9 and Ca 125 in monitoring of response to chemotherapy in elderly patients with advanced gastric cancer. *Clin Ter* 2002; 153: 373-5.
12. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1435.
13. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: 36.
14. Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K, et al. Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 2015; 26: 141.
15. Kang YK, Chin K, Chung HC, et al. S-1 plus leucovorin and oxaliplatin versus S-1 plus cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer (SOLAR): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 1045.
16. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4991–7.


## Nadir görülen plevral kitle: Plevral lipom

### *Unusual pleural mass: Pleural lipoma*

Pınar Çelik<sup>1</sup> 

Yavuz Havlucu<sup>1</sup> 

Deniz Kızıllırmak<sup>1</sup> 

Recep Savaş<sup>2</sup> 

Işıl Sak<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hafsa Sultan Hastanesi, Manisa, Türkiye

<sup>2</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

## ÖZ

Plevral lipomlar, parietal plevranın submezotelyal tabakasından köken alan, benign, yavaş büyüme gösteren ve genellikle soliter yumuşak doku tümörleridir. Sıklıkla asemptomatik olup radyografide insidental olarak saptanırlar. Akciğer grafisinde yumuşak doku dansitesinde görülürler. Burada akciğer grafisinde insidental saptanan plevral lipom olgusu tanısız radyolojik özellikleriyle sunulmakta, ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar tartışılmaktadır. Tanı genellikle radyolojik olarak konmaktadır. Şüpheli olgularda transtoraksik ya da cerrahi biyopsi uygulanabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Lipom; plevra; plevral lipom.

*Bu olgu 15-18.10.2020 tarihli Türk Toraks Derneği 23. Yıllık Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.*

## ABSTRACT

*Pleural lipomas are benign, slow-growing tumors of soft tissue that arise from the submesothelial layer of the parietal pleura. They are often asymptomatic and detected incidentally on radiography. They have density similar to soft tissue on chest radiography. In our article, a patient detected pleural lipoma incidentally on chest X-ray was presented with its diagnostic radiological features. Possible diseases that should be considered in differential diagnosis were discussed. Pleural lipomas generally diagnosed with radiological technique. But, transthoracic or surgical biopsy is suggested in suspicious cases.*

**Keywords:** Lipoma; pleura; pleural lipoma.

*This case was presented as a poster at the 23<sup>rd</sup> Annual Congress of the Turkish Thoracic Society, dated 15<sup>th</sup>-18<sup>th</sup> October 2020.*

## GİRİŞ

Lipom, yağ dokusundan ve nadiren fibröz stromadan oluşan, yetişkinlerde sık görülen, benign bir yumuşak doku tümörüdür. İntratoraksik yerleşimi özellikle parietal plevra yerleşimi nadir görülür.

Tanı anında hastaların çoğu semptomatik olmadığından sıklıkla başka endikasyonlar için çekilen akciğer grafilerinde insidental olarak saptanmaktadır. Erişkinde en sık gözlenen benign mezenkimal tümör olan lipom; plevrada nadir görülmesi sebebiyle bu olgu sunumu paylaşılmıştır.

Sorumlu yazar: Işıl Sak

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hafsa Sultan Hastanesi, Manisa

E-posta: [isil.sakk@gmail.com](mailto:isil.sakk@gmail.com)

Başvuru tarihi: 03.02.2021 Kabul tarihi: 13.04.2021

## OLGU SUNUMU

58 yaşında erkek hasta, yan ağrısı yakınmasıyla dış merkeze başvuru sonrasında akciğer grafisindeki şüpheli opasite nedeniyle tarafımıza yönlendirildi. Hastanın başvuru sırasında aktif solunum yakınması yoktu. Öz geçmişinde belirli bir özellik saptanmadı, sigara kullanmadığı öğrenildi. İnşaat işçiliği yapmaktaydı.

Fizik muayenesinde; bilateral ekspirium uzundu, ekspiratuar tek tük ronküs mevcuttu. Diğer sistem muayeneleri ve laboratuvar parametreleri olağan olarak saptandı.

Posteroanterior akciğer grafisinde sağ üst zonda alt sınırı seçilebilen ancak üst sınırı tam seçilemeyen opasite artışı izlendi (Şekil-1a).



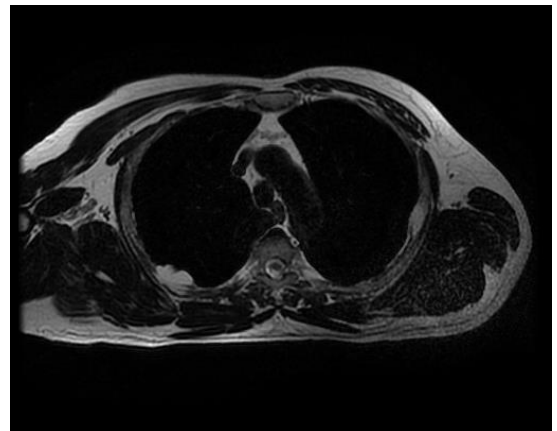
**Şekil-1a.** PA AC grafisinde sağ üst zonda alt sınırı seçilebilen ancak üst sınırı tam seçilemeyen opasite artışı izlenmektedir.

Lezyonun boyut ve yapısal incelenmesi amacıyla çekilen toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) sağ akciğer üst lob posterior segmentte posterior ve sol akciğer üst lob apikoposterior segmentte lateral pleural tabanlı içyapısında kalsifikasyon izlenmeyen lezyonlar saptandı (Şekil-1b). Toraks BT'de bu lezyonlar dışında başka patolojik bulgu gözlenmedi.



**Şekil-1b.** Toraks BT parankim kesitlerinde sağ akciğer üst lob posterior segmentte posterior ve sol akciğer üst lob apikoposterior segmentte lateral pleural tabanlı lezyonlar izlenmektedir.

Lezyon homojenitesini ve iç yapısındaki olası yağ dokusunu değerlendirmek için olguya toraks manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapıldı (Şekil-1c). Her iki hemitoraksta sağda ve solda pleural yüzeyle devamlılığı olan, sağ akciğer üst lob posterior segment komşuluğunda ve sol akciğer üst lob apikoposterior segmentte lateral yerleşimli pleural lezyonlarda T1 ağırlıklı ve post-kontrast T1 ağırlıklı kesitlerde herhangi bir kontrastlanma görülmedi. Yağ baskılanmanın uygulanmadığı T1 ve T2 ağırlıklı sekanslarda cilt altı yağ dokusu ile izointens olup; yağ baskılama tekniğinin uygulandığı görüntülerde homojen baskılanma ve hipointensite izlendi. Mevcut bulgularla her iki akciğerdeki lezyonlar pleural lipom ile uyumlu olarak değerlendirildi.



**Şekil-1c.** Toraks MRG'de yağ baskılanmanın uygulanmadığı T1 ve T2 ağırlıklı sekanslarda cilt altı yağ dokusu ile izointens lezyonlar görülmektedir.



## TARTIŞMA

Lipom, yağ dokusundan oluşan, benign, yavaş büyüyen yumuşak doku tümürüdür. En sık subkutan dokuda bulunur (4). Subkutanöz ve derin lipom olmak üzere başlıca iki tip lipom vardır; intratorasik lipom derin lipom prezentasyonlarından biridir. Literatürde mediastinal, kardiak, bronşial, parankimal lipomlar bildirilmesine rağmen plevral lipom nadir görülen bir durumdur. Prevalans düşük olduğundan torasik lipomların epidemiyolojisinin belirlenmesi zordur (2).

Torasik lipomların görüntülenmesi ile ilgili olarak akciğer grafisiyle birlikte toraks BT plevral hastalığın yaygınlığını ve nedenini ortaya koymada yararlı bilgiler sağlamaktadır. Toraks BT (koronal ve sagittal reformat görüntüler) plevral kalınlaşma veya efüzyonla birlikte bulunan parankimal lezyonların ayırt edilmesini sağlayabilir. Ayrıca BT göğüs duvarı, mediasten ve diyafragma invazyonunu, hiler ve/veya mediastinal lezyonları ayrıntılı olarak gösterebilir. Toraks BT'de yağ dansitesinde görülürler ve dansiteleri -50 ile -150 Hounsfield Unit (HU) arasında değişir (3).

Manyetik rezonans görüntüleme standart non-invaziv yöntemlerin yetersiz kaldığı olgularda tamamlayıcı yöntem olarak kullanılabilir (6). İçyapısında yağ içermesine rağmen belirgin heterojen izlenen kitlelerde liposarkom gelişimi akla gelmelidir. Heterojen kitlelerde yağ içeriğini göstermek amacıyla MRG ile yağ baskılayıcı sekanslar kullanılarak yağ dokusu varlığı, miktarı ve homojenitesi değerlendirilir. Plevral lipom, tüm sekanslarda subkutan yağ dokusu ile izointens olup yağ baskılayıcı sekans tekniklerinde tam

baskılanma sergiler. Liposarkomlar ise geniş fibröz septalar ve düzensiz sınırları sebebiyle sıklıkla T1 ağırlıklı sekanslarda lipomların göstermediği önemli fokal hipoatenüasyon alanları gösterir (7).

Plevral lipom genellikle asemptomatiktir, ancak büyük boyutlara ulaşabilir ve non-produktif öksürük, dispne ve kitle boyutuna bağlı olarak kompresyon semptomlarına neden olabilir (1, 2, 5). Apikal yerleşimli lipom, superior sulkus tümörü benzeri semptomlar yapabilir (2). Ayırıcı tanıda yağ içeren diğer torasik lezyonlar; germ hücreli neoplazm, timolipoma ve liposarkom bulunur (3). Semptomatik olgular cerrahi olarak tedavi edilebilir ancak asemptomatik ise tedavi stratejisi tartışmalıdır; genellikle radyolojik izlem önerilir. Tanıda şüphe varsa iyi diferansiye liposarkomlardan ayırt etmek amacıyla cerrahi eksizyon önerilmektedir. Ancak lipomun sarkom dönüşümünü engellemek amacıyla tümörün eksizyonu önerilmemektedir; çünkü liposarkoma sekonder dönüşüm literatürde hiç rapor edilmemiştir (3).

## SONUÇ

Erişkinde en sık gözlenen benign mezenkimal tümör olan lipom plevrada nadir görülmektedir; sıklıkla insidental olarak tespit edilse de plevral lipomun yerleşim yeri ve boyutu ile ilişkili semptomlar ortaya çıkabilir. Toraks BT ve Toraks MRG'de tipik özellikleri ile genellikle tanı konulabilir, nadiren cerrahi eksizyon gerekir.


**Çıkar çatışması:** Bu makalede herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.


## Kaynakça

1. Giacomi F, Srivali N. Unusual Etiology of Cough: Giant Pleural Lipoma. *Lung* 2019; 197: 257–8.
2. Glass L, Goulart H, Mortman K, Ahari J. Pleural Lipoma Clinically Mimicking the Presentation of Superior Sulcus Tumour Upon Initial Evaluation. *BMJ Case Rep*. 2017: bcr2017222157.
3. Jayle C, Hajj-Chahine J, Allain G, Milin S, Soubiron L, Corbi P. Pleural Lipoma: A Non-surgical Lesion? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012; 14 (6): 735-8.
4. Kafadar C, Öztürk E, Kara K, Sağlam M, Tutar S. Plevral Lipom. *Respiratory Case Reports* 2015; 4 (3): 191-4.
5. Kermenli T, Pazarlı A, Ekiz T. Pleural Lipoma Presenting with Back Pain. *The Clinical Respiratory Journal*. 2016; 12 (1): 368-9.
6. Poyraz N, Kalkan H, Ödev K, Ceran S. Plevral Hastalıkların Görüntülenmesi: Akciğer Grafisi Temelinde Görüntüleme Yöntemlerinin Değerlendirilmesi. *Tuberk Toraks* 2017; 65 (1): 41-55.
7. Worden C, Syoboda S, Garcia E. Pleural lipomatosis: An Often Forgotten Intrathoracic Tumor. *Radiology Case Reports*. 2020; 15 (7): 854-7.

## Burr hole trephination in treatment of convexity arachnoid cyst presenting with headache and anxiety disorder: case report

*Baş ağrısı ve anksiyete bozukluğu ile seyreden konveksite araknoid kisti tedavisinde burr hole trefinasyonu: olgu sunumu*

Mehmet Turgut<sup>1,2</sup> 

Murat Özcan Yay<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Department of Neurosurgery, Aydın Adnan Menderes University Faculty of Medicine, Aydın, Türkiye

<sup>2</sup> Department of Histology and Embryology, Aydın Adnan Menderes University Health Sciences Institute, Aydın, Türkiye

### ABSTRACT

In this report, we present a rare case of an arachnoid cyst (AC) of the right frontal convexity in a 18-year-old girl. She presented with a 13-year history of right-sided hemifacial spasm associated with progressive headache during last two months. Her past history revealed that she had not benefited from the drug treatment administered for anxiety disorder. Therefore, surgical drainage via burr-hole trephination was performed and then control examination revealed complete disappearance of her complaints, inspite of partial recurrence of the AC. Here, we present a rare case of convexity AC that caused headache and anxiety disorder and was treated with surgical drainage via burr-hole trephination.

**Keywords:** Anxiety disorder, arachnoid cyst, burr hole, surgery, trephination.

### ÖZ

*Bu yazıda, 18 yaşında bir kız çocuğunda nadir görülen bir sağ frontal konveksite araknoid kisti (AK) olgusu sunuyoruz. Son iki ayda progresyon gösteren baş ağrısı ile birlikte 13 yıldır devam eden sağ taraflı hemifasiyal spazm öyküsü ile başvurdu. Öyküsünde, anksiyete bozukluğu nedeniyle uygulanmış olan ilaç tedavisinden fayda görmediği saptandı. Bu nedenle, burr-hole trefinasyonu şeklinde bir cerrahi drenaj uygulandı ve daha sonra yapılan kontrol muayenesinde, AK'in kısmen nüksetmesine rağmen, hastanın yakınmalarının tamamen kaybolduğu görüldü. Burada, baş ağrısı ve anksiyete bozukluğuna sebep olan ve burr-hole trefinasyon yoluyla cerrahi drenaj ile tedavi edilen nadir bir konveksite AK olgusu sunulmaktadır.*

**Anahtar Sözcükler:** Anksiyete bozukluğu, araknoid kist, burr deliği, cerrahi, trefinasyon.

### INTRODUCTION

Arachnoid cysts (ACs) are an extra-axial, benign congenital malformation leading to a collection of cerebrospinal fluid (CSF) within the arachnoid membrane (1). They are observed in only 0-1.7% of all magnetic resonance imaging (MRI) studies as an incidental finding in the middle cranial fossa (2, 3). Clinically, they are usually presented with nonspecific symptoms of increased intracranial pressure, such as headache and dizziness, while others rarely present with local neurological deficits. Interestingly, spontaneous

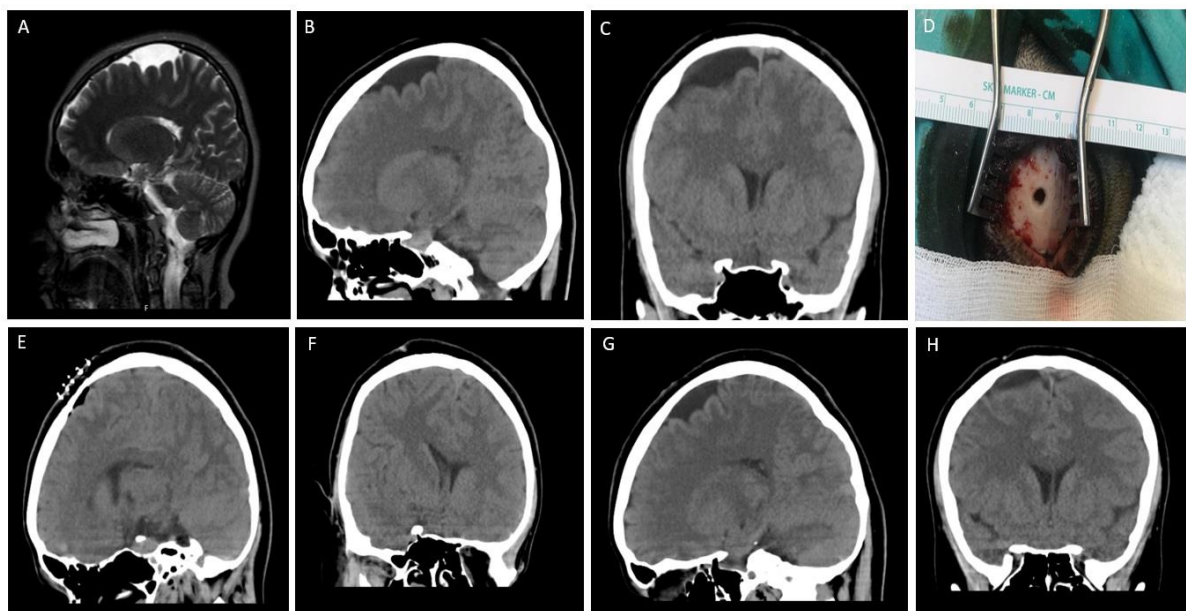
disappearance of an AC has been reported possibly due to absorption of the CSF within the cyst after traumatic event (4). Based on this observation, Kim et al. (5) recently suggested burr hole drainage as a safe surgical procedure for disappearance of the ACs without any recurrence at least 3 months postoperatively. This report illustrates that convexity AC causing headache and anxiety disorder may respond surgical drainage via burr-hole trephination, as a contribution to our understanding of this rare congenital malformation.

Corresponding author: Mehmet Turgut  
Department of Neurosurgery, Aydın Adnan Menderes  
University Faculty of Medicine, Aydın, Turkey  
E-mail: drmturgut@yahoo.com  
Application date: 23.03.2021 Accepted: 18.04.2021

## CASE REPORT

An 18-year-old girl presented with a 13-year history of right-sided hemifacial spasm and progressive headache during last two months. The past history of the patient revealed that she did not benefit from the drug treatment that was started by the psychiatry department with the diagnosis of anxiety disorder for her complaints. On admission her physical examination and neurological examination was normal. Brain MRI and computed tomography (CT) revealed presence of AC in the right frontal convexity (Figures-1A-C). There was neither any anomaly activity in electroencephalography nor any evidence of recent trauma or hemorrhage. It was

decided to operate due to presence of progressive and persistent anxiety headache. Following the right frontal 3-cm skin incision and 2-mm in diameter burr hole trephination, the outer membrane of AC in the frontal convexity was ruptured after a dura incision and it was then connected to subdural space. A catheter was placed on the burr hole and it was removed in the postoperative first day (Figure-1D). On postoperative first day, her headache and anxiety disorder was completely relieved and CT of the brain scan showed a complete disappearance of the AC (Figure-1 E and F) in spite of partial recurrence of the AC after 1 month after surgery (Figure-1 G and H).



**Figure-1.** Preoperative sagittal section of MRI (A) and sagittal (B) and coronal (C) sections of CT demonstrating an AC of the right frontal convexity. Intraoperative appearance of the burr hole trephination (D). Postoperative sagittal and coronal sections of CT showing complete disappearance of the AC at first day (E and F) and partial recurrence of AC one month later (G and H)

## DISCUSSION

Even today the pathogenesis of the ACs is still controversial and little is known regarding their natural course, although they are generally asymptomatic throughout life and diagnosed incidentally on CT scan and MRI (2, 3, 5-7). Occasionally, they are complicated by intracystic or subdural hemorrhage with/without history of preceding trauma (6, 7). Clinically, ACs are generally detected incidentally and they are often considered silent, but the diagnosis itself can have a significant impact on patients and their

families because of the co-existence of psychiatric and cognitive disorders with AC in some cases, as did in our patient (8-10).

Nowadays, optimal form of treatment of AC is still controversial, although different surgical techniques for treatment of ACs, such as cystoperitoneal shunting and (endoscopic) fenestration with craniotomy or craniectomy, have been described in the literature to date (7). In 2019, Kim et al (5) reported complete and long-term disappearance of the ACs in their three cases following its rupture via burr hole

trephination as a novel surgical option. Considering its minimally invasive feature, we used same burr hole trephination technique in our case, but it resulted recurrence of the AC after one month from initial surgery of the cystic lesion in the frontal convexity, possibly due to development of a new membrane covering the burr hole.

The current case of AC in the frontal convexity presenting with complete relief of headache and

anxiety disorder after surgery is reported to be worth publishing.

#### **Consent for publication**

We declared that a written informed consent was taken from the legal guardians of the patient.






**Conflicts of interest:** There is no conflict of interest.

#### **References**

1. Pradilla G, Jallo G. Arachnoid cysts: case series and review of the literature. *Neurosurg Focus*. 2007; 22: E7.
2. Heier LA, Zimmerman RD, Amster JL, Gandy SE, Deck MD. Magnetic resonance imaging of arachnoid cysts. *Clin Imaging*. 1989; 13: 281-91.
3. Gandy SE, Heier LA. Clinical and magnetic resonance features of primary intracranial arachnoid cysts. *Ann Neurol*. 1987; 21: 342-8.
4. Mori T, Fujimoto M, Sakae K, Sakakibara T, Shin H, Yamaki T, Ueda S. Disappearance of arachnoid cysts after head injury. *Neurosurgery*. 1995; 36: 938-41.
5. Kim DU, Park HR, Chang JC, Park SQ, Cho SJ, Park HK. Disappearance of arachnoid cysts after burrhole trephination: case report. *Korean J Neurotrauma*. 2019; 15: 170-5.
6. Huang D, Abe T, Kojima K, Tanaka N, Wataube M, Ohkura A, Nishimura H, Hayabuchi N, Norbash AM. Intracystic hemorrhage of the middle fossa arachnoid cyst and subdural hematoma caused by ruptured middle cerebral artery aneurysm. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999; 20: 1284-6.
7. Sprung C, Armbruster B, Koeppen D, Cabraja M. Arachnoid cysts of the middle cranial fossa accompanied by subdural effusions-experience with 60 consecutive cases. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011; 153: 75-84.
8. Cuny ML, Pallon M., Piana H, Boddaert N, Sainte-Rose C, Vaivre-Douret L, Piolino P, Puger S. Neuropsychological improvement after posterior fossa arachnoid cyst drainage. *Child Nerv Syst*. 2017; 33: 135.
9. Gjerde PB, Litleskare S, Lura NG, Tangen T, Helland CA, Wester K. Anxiety and depression in patients with intracranial arachnoid cysts-a prospective study. *World Neurosurg*. 2019; 132: e645-e53.
10. Schertz M, Constantini S, Eshel R. Neurodevelopmental outcomes in children with large temporal arachnoid cysts. *J Neurosurg Pediatr*. 2018; 21: 578-86.

## Implant screwdriver aspiration during dental procedure at a geriatric patient: a case report

### Geriatric hastada dental uygulama esnasında implant anahtarının aspirasyonu: vaka raporu

Selin Keuç<sup>1</sup>  Gözde Işık<sup>1</sup>  Tayfun Günbay<sup>1</sup>  Seda Kahraman<sup>2</sup>  Ferit Çelik<sup>3</sup> 

<sup>1</sup> Ege University, School of Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup> Ege University, School of Medicine, Department of Thoracic Surgery, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup> Ege University, School of Medicine, Department of Gastroenterology, İzmir, Türkiye

### ABSTRACT

The aim of this case report is to present a geriatric patient who had aspirated an implant screwdriver. An 82-year-old male patient involuntarily closed his mouth during the healing cap placement phase of implant treatment, and the implant screwdriver disappeared through the pharynx. As the patient exhibited no signs of airway obstruction, it was considered that the implant screwdriver might have passed into the gastrointestinal tract. However, no foreign object was detected in the esophageal mucosa. Therefore, the procedure was repeated using C arm fluoroscopy for guidance. The examination revealed the presence of the implant screwdriver in the bifurcation of the left lower lobe bronchus, which was confirmed by posterior-anterior chest radiography. The following day, the patient underwent a flexible bronchoscopy, however the screwdriver could not be retrieved during the procedure. Further treatment was refused by the patient. After one month, the implant screwdriver was expelled through the gastrointestinal tract. At the three-year follow-up, there was no evidence of a late complication. Aspiration of screwdrivers and treatment failures of these complications are reported a small number of cases in the geriatric patients. Therefore, documentation of the rare cases is necessary to provide valuable information.

**Keywords:** Geriatric dentistry; implant screwdriver; aspiration; fluoroscopy; bronchoscopy.

### ÖZ

*Bu vaka raporunun amacı, implant anahtarını aspire etmiş geriatric bir hastayı sunmaktır. Seksen iki yaşında erkek hasta, implant tedavisinin bir aşaması olan iyileşme başlığının takılması esnasında istemsizce ağızını kapatmış ve implant anahtarı farinkse doğru yer değiştirmiştir. Hastada hava yolu tıkanıklığı bulguları olmadığı için, implant anahtarının gastrointestinal yolağa doğru hareket ettiği düşünülmüştür; ancak özefageal mukozada yabancı cisim saptanmamıştır. Bu nedenle, uygulama C arm floroskopi rehberliğinde tekrarlanmıştır. Değerlendirmede implant anahtarının sol alt lob bronş girişinde olduğu düşünülmüştür ve bu bulgu, posteroanterior göğüs radyografisi ile doğrulanmıştır. Takip eden günde, hasta fiberoptik fleksibl bronkoskopiye alınmıştır; ancak implant anahtarı çıkartılamamıştır. İmplant anahtarının çıkarılmasında yaşanan başarısızlıktan dolayı, hasta tarafından ileri tedaviler reddedilmiştir. Bir ay sonra, implant anahtarı gastrointestinal yolaktan atılmıştır. Üç yıllık takipte, geç dönem komplikasyon ile karşılaşılmaştır. Geriatric hastalarda, implant anahtarının yutulması ve bu komplikasyonun tedavisindeki başarısızlıklar az sayıda vaka raporunda bildirilmiştir. Bu nedenle, bu nadir vakaların belgelenmesi, faydalı bilgilerin sağlanması açısından gereklidir.*

**Anahtar Sözcükler:** Geriatric diş hekimliği; implant anahtarı; aspirasyon; floroskopi; bronkoskopi.

Corresponding author: Selin Keuç  
Ege University, School of Dentistry, Department of Oral and  
Maxillofacial Surgery, İzmir, Turkey  
E-mail: [kencselin1@gmail.com](mailto:kencselin1@gmail.com)  
Application date: 08.03.2021 Accepted: 25.07.2021

## INTRODUCTION

Aspiration and ingestion of foreign objects are potential clinical complications during dental procedures such as implantation, tooth extraction, root canal therapy, and even routine examination (1). These complications are more prevalent in pediatric and geriatric populations due to medical or mental conditions of the patients, difficulties of access, or the use of intravenous sedation or local anesthesia (1-3). Clinical signs and symptoms, such as choking, coughing, bruising, and acute dyspnea, can vary in accordance with the size, shape, type, and location of foreign objects as well as the length of time before retrieval (2). These aspirated and ingested objects may be located in any area of either the respiratory or the gastrointestinal tract (1-5).

The aim of this case report is to document a patient who aspirated an implant screwdriver in the course of dental treatment. The importance of the knowledge regarding such complications with respect to both the further examination of the patients and consultations with relevant physicians is presented. The reported case also highlights some deficiencies which may occur during the bronchoscopic intervention.

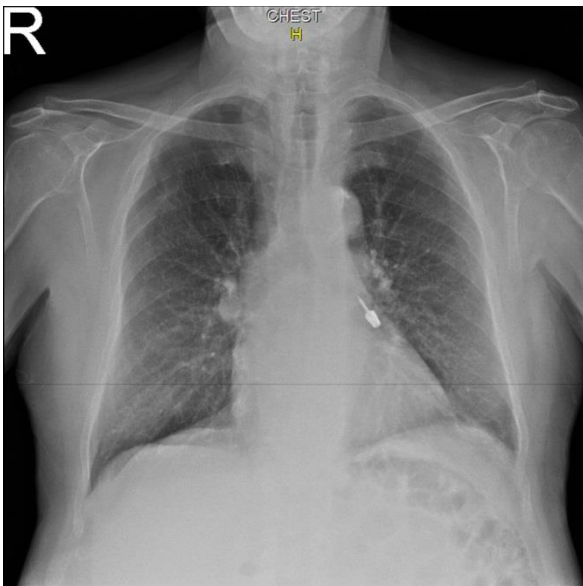
## CASE PRESENTATION

An 82-year-old male patient presented to the Department of Oral and Maxillofacial Surgery at the University Dental School for dental implant treatment. The patient's medical and dental histories were received, and he signed an informed consent form before the clinical examination. Dental implant surgery was performed immediately after the maxillary second molar tooth had been extracted. At postoperative 6th month a research assistant with one year of clinical expertise administered the healing-cap as the second stage of the surgery. On the day of the procedure, the patient was placed in the dental chair in a semi-supine position, and local anesthesia was administered using 2% lidocaine with 1:80,000 epinephrine (1/200.000 Jetokain®, Adeka, İstanbul, Turkey). The cover screw was removed, and the healing cap was transferred to the implant screwdriver. As the healing cap was being placed, the patient involuntarily closed his mouth and, the screwdriver fell into the oral cavity. During the attempt to retrieve the object

using forceps, the implant screwdriver disappeared through the pharynx.

The patient was immediately instructed to sit upright and asked to try to cough repeatedly. A detailed examination of the oral cavity was carried out to check whether the object was wedged in the submucosal region, but this was found not to be the case. As the patient exhibited no symptoms or signs of airway obstruction, such as wheezing, difficulty breathing, or chest pain, it was considered that the object might have passed into the gastrointestinal tract. The patient was referred to the Emergency Department of the University Medical School, where an upper gastrointestinal endoscopy was performed to locate the object. However, no foreign object was detected in the esophagus or duodenal bulb. Therefore, the procedure was repeated using C arm fluoroscopy for guidance. The examination revealed the presence of a radiopaque foreign object in the bifurcation of the left lower lobe bronchus, and this was confirmed by posterior-anterior chest radiography (Figure-1). The patient was transferred to the Department of Thoracic Surgery for further management. A decision was made to carry out a non-surgical removal of the aspirated object using a bronchoscopic approach. The next day, the patient underwent a flexible bronchoscopy. Forceps were used to grasp the object, which was then pulled back through the trachea under fluoroscopy. However, the foreign object made contact with the epiglottis in the course of the removal, causing the patient to cough. This in turn resulted in the expectoration of the screwdriver into the esophagus. Having failed to retrieve the object, the patient was referred for consultation with gastroenterologists. A diagnostic endoscopy revealed that the foreign object was now located in the right upper segment of the abdomen, but when the patient's family was informed of this unexpected complication, further treatment was refused. The patient was discharged on the postoperative second day.

After one month, the screwdriver was expelled through the gastrointestinal tract. At the three-year follow-up, there was no evidence of inflammation and of any late complication of foreign object aspiration.



**Figure-1.** A posterior-anterior chest radiography showing aspirated screwdriver in the left basal bronchus.

## DISCUSSION

This case report describes the diagnosis and treatment attempt of a patient who aspirated a screwdriver during dental implant treatment. Such complications can result from the physician's lack of experience or a number of other factors regarding the treatment.

The prevalence of these complications increases in cases involving young children and, more particularly, elderly patients (1-3). As a preventive method in clinical practice, patients are given specific preoperative instructions about the risks of instruments falling into their mouths (3). However, these patient populations may exhibit emotional distress, decreased gag reflexes and palatal mucosa sensitivity related to the foreign objects, uncoordinated swallowing, or other deformations of the airways that can affect the normal defensive reflexes (1). It is important that all necessary preventive measures are taken in the treatment of these patients, including arranging short appointments in early hours, making optimal use of auxiliary equipment and materials, such as ligatures, gauze screens, or throat packs for removal of prostheses prior to starting the dental procedures, adjusting the dental chair to a more upright position, ensuring the appropriate instruments are selected for each procedure, and, where possible, using experienced, highly-trained dental assistants (1-5).

In the case presented here, the procedure was performed by a research assistant with one year of experience, not by the oral surgeon who had carried out the implant surgery. This may be considered as a significant contributory factor.

Most aspirated foreign objects have been reported to be in the right bronchial tree, while there are very few reports in the literature of foreign objects located in the left bronchus (2, 6). In addition, the published cases that are associated with aspiration of screwdrivers are limited in the literature (7). Aspirated screwdrivers or screwdrivers with healing abutments were reported to be in the right lung except in one case (8). This predominance of the right bronchus can be explained by the greater diameter and less acute angle of the right bronchus than of the left bronchus (2). In the case presented here, the aspirated screwdriver was observed at the entrance of the left lower lobe bronchus.

In similar cases, the clinical symptoms can be non-specific, especially in geriatric populations. Lin et al. (5) reported that the symptoms can be variable, and the "classical triad" of choking, coughing, and wheezing is only observed in a small percentage of patients. Cossellu et al. (3) and Bergermann et al. (4) also reported patients who showed no signs of aspiration or respiratory distress.

In accordance with the literature, there were no significant symptoms of airway obstruction in presented case. Since this condition can lead to misdiagnosis about location of the foreign object in geriatric patients (5), auxiliary diagnostic methods are required to ensure thorough and accurate examination. While diagnostic endoscopy or bronchoscopy are generally offered as the preferred options, radiological assessments should be considered to assist physicians in determining the locations of the foreign objects.

The treatment approach for foreign object aspirations, as reported in the literature, involves the use of flexible or rigid bronchoscopy to prevent airway obstruction or life-threatening conditions. Hewlett et al (6) stated that rigid bronchoscopy allows for greater protection against the sharp features of foreign objects. Similarly, Batra et al (9) argued that, in spite of significant advances in flexible bronchoscopy, rigid bronchoscopy remains the more effective method for management of aspirated foreign objects.

In addition, the presence of granulation tissue with mucosal inflammation and edema is a condition that hampers the treatment for removal of foreign objects (1, 10). Therefore, early interventions are needed to avoid the formation of granulations and increase the success rates of the treatment (1).

Although the removal of the aspirated screwdriver was carried out as quickly as possible in the case presented, the failed bronchoscopic retrieval is reported. Flexible bronchoscopy may be an option as a treatment for retrieving aspirated objects, but the use of rigid bronchoscopy is preferable for the removal of sharp objects, to reduce the possibility of undesirable consequences.

Post-obstructive pneumonia, bronchiectasis, and lung abscess are the most common complications of foreign object aspiration. When asymptomatic patients are followed up, further

examination should be carried out in cases where fever, sputum, or increases in infection parameters are observed. In the case reported here, there was no evidence of a late complication of foreign object aspiration at the three-year follow-up.

## CONCLUSION

Aspiration of foreign objects is a potential hazard in many dental and medical procedures. It is necessary for physicians to know about the potential for such complications, how to prevent them, and also, should such incidents occur, how to facilitate the right treatment approach to minimize emotional distress and ensure the cooperation of the patients. Therefore, documentation of these incidents is necessary to provide valuable information.

**Competing interests:** The authors declare that they have no competing interests.

## References

1. Kim E, Noh W, Panchal N. Mortality from an aspiration of dental crown during extraction. *Gerodontology*. 2017; 34 (4): 498–500.
2. Hou R, Zhou H, Hu K et al. Thorough documentation of the accidental aspiration and ingestion of foreign objects during dental procedure is necessary: review and analysis of 617 cases. *Head Face Med*. 2016 22; 12: 23.
3. Cossellu G, Farronato G, Carrassi A, Angiero F. Accidental aspiration of foreign bodies in dental practice: clinical management and prevention. *Gerodontology*. 2015; 32 (3): 229–33.
4. Bergermann M, Donald PJ, aWengen DF. Screwdriver aspiration. A complication of dental implant placement. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1992; 21 (6): 339-41.
5. Lin L, Lv L, Wang Y, Zha X, Tang F, Liu X. The clinical features of foreign body aspiration into the lower airway in geriatric patients. *Clin Interv Aging*. 2014; 9: 1613–18.
6. Hewlett JC, Rickman OB, Lentz RJ, Prakash UB, Maldonado F. Foreign body aspiration in adult airways: therapeutic approach. *J Thorac Dis*. 2017; 9 (9): 3398-409.
7. Kim A, Ahn KM. Endoscopic removal of an aspirated healing abutment and screwdriver under conscious sedation. *Implant Dent*. 2014; 23 (3): 250-2.
8. Plovino P, Di Sarno A, De Caro V, Mazzei C, Santonicola A, Bruno V. Screwdriver Aspiration During Oral Procedures: A Lesson for Dentists and Gastroenterologists. *Prosthodontics*. 2020; 1: 61-8.
9. Batra H, Yarmus L. Indications and complications of rigid bronchoscopy. *Expert Rev Respir Med*. 2018; 12 (6): 509-20.
10. Fang YF, Hsieh MH, Chung FT et al. Flexible Bronchoscopy with Multiple Modalities for Foreign Body Removal in Adults. *PLoS ONE*. 2015; 13; 10 (3):e0118993.



## Duodenal divertikül içindeki anjiodisplaziye bağlı varis dışı üst gastrointestinal sistem kanaması: olgu sunumu

*Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding secondary to angiodysplasia within duodenal diverticulum: case report*

Abdullah Murat Buyruk 

Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Trabzon, Türkiye

### ÖZ

Duodenal divertikül rutin endoskopide çoğunlukla gözden kaçmaktadır. Ancak nadiren varis dışı üst gastrointestinal sistem kanamasının nedeni olarak karşımıza çıkabilir. Burada, duodenal divertikül içindeki anjiodisplaziye bağlı varis dışı üst gastrointestinal sistem kanaması izlenen bir olguyu bildirdik. Odak bulunamayan varis dışı üst gastrointestinal sistem kanamasında duodenal divertikülün odak olabileceği mutlaka akılda tutulmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Duodenal divertikül, varis dışı üst gastrointestinal sistem kanaması, anjiodisplazi.

### ABSTRACT

*Duodenal diverticulum is mostly overlooked in routine endoscopy. But it can rarely occur as a cause of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Here, we present a case who developed nonvariceal upper gastrointestinal bleeding due to angiodysplasia located in the duodenal diverticulum. It should be kept in mind that duodenal diverticulum may be as a cause of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding of unknown origin.*

**Keywords:** Duodenal diverticulum, nonvariceal upper gastrointestinal bleeding, angiodysplasia.

### GİRİŞ

Duodenal divertikül (DD) rutin endoskopide genellikle rastlantısal olarak izlenir (1). Tanı sıklığı kullanılan metoda göre (%0,16-22) değişmektedir. Nadiren varis dışı üst gastrointestinal sistem kanamasına (VDÜGİSK) neden olabilir. Masif ve hayati riske neden olan kanamalara neden olabilir. Son zamanlarda endoskopik tedaviler sayesinde DD kaynaklı VDÜGİSK tedavisinde cerrahi ihtiyacı azalmıştır (2, 3).

Bu sunumda, DD içindeki anjiodisplaziye bağlı VDÜGİSK izlenen bir olgunun endoskopik tanısı ve tedavisi bildirilmiştir.

### OLGU SUNUMU

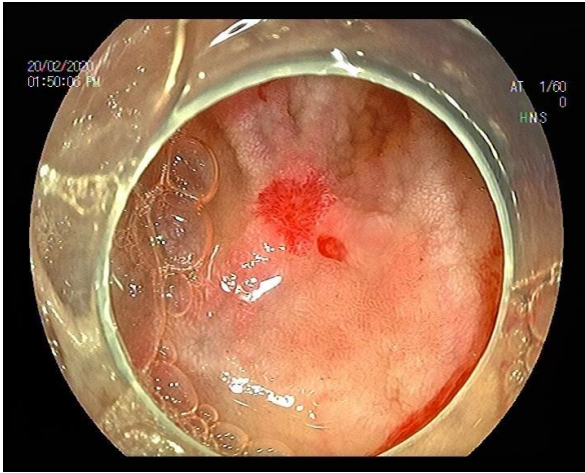
83 yaşında kadın hasta evindeki tuvalette baygın halde bulunması nedeniyle yakınları tarafından acil servise getirildi. Acil servise başvuru anında

hipotansif (kan basıncı 90/56 mmHg) ve taşikardik (kalp hızı 102 atım/dakika) izlenen olgunun rektal tuşe muayenesi melena ile uyumluydu. Nazogastrik sondada taze kan veya pıhtı izlenmedi. Laboratuvar incelemesinde hemoglobin (Hb) değeri 6,5 gr/dL (normal 13,5-17,5 gr/dL)'ydi. Antiagregan, antikoagulan veya non-steroidal anti-inflamatuar ilaç kullanım öyküsü olmayan hasta esansiyel hipertansiyon nedeniyle Kandesartan Sileksetil Hidroklorotiyazid 16 mg/ 12,5 mg ve amlodipin 10 mg kullanıyordu.

Öncelikle sıvı replasmanı ve iki ünite eritrosit süspansiyonu transfüzyonu uygulanarak hastanın hemodinamik durumu düzeltildi. Sonrasında özofagogastroduodenoskopik inceleme yapıldı (EG 530WR; Fujinon, Tokyo, Japan). Özofagus, mide ve duodenumda taze kan veya pıhtı izlenmedi.

Sorumlu yazar: Abdullah Murat Buyruk  
Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji  
Kliniği, Trabzon, Türkiye  
E-posta: amuratbuyruk@gmail.com  
Başvuru tarihi: 16.03.2021 Kabul tarihi: 25.07.2021

Duodenum ikinci segmentte medial duvarda yaklaşık 4 cm çapında DD ve içinde kenarından minimal sızıntı şeklinde kanayan 7 mm çapında anjiodisplazi izlendi (figure-1). DD içerisinde önden görüşlü endoskop ile tedavi açısından uygun pozisyon sağlanamadığı için işleme endoskopik başlık takılarak devam edildi. Termal hasarı önlemek için lezyon tabanı öncelikle 4 cc salin ile eleve edildikten sonra lezyona argon plazma koagulasyon (APK) (40 W) uygulandı. Gecikmiş perforasyon riskini önlemek için APK uygulanan alana iki adet profilaktik klip (VDK-CD-11-230-P) uygulandı. İzlemede üçüncü ayda kanama bulgusu olmayan hastanın Hb değeri 12,5 gr/dL idi. Hastadan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.



**Figure-1:** Özofagogastroduodenoskopik inceleme: duodenal divertikül içinde sızıntı şeklinde kanayan anjiodisplazi.

## TARTIŞMA

DD bağırsak duvarındaki bir kas defektinden fitiklaşan mukozal veya submukozal tabakalardan oluşan bir kesedir. Duodenum gastrointestinal traktüste divertiküler hastalık açısından ikinci en sık lokalizasyondur. Duodenum içinde divertikülün en sık izlendiği alan ise desenden segment ve medial duvardır. Pankreatik ve safra kanalının barsak duvarına girişi yaptığı alanda kas tabakasında kısmi zayıflık oluşması nedeniyle bu alanda daha sık divertikül oluştuğu düşünülmektedir (4).

Kullanılan metoda göre tanı sıklığı değişmekle beraber ERCP sırasında hastaların %23'ünde DD izlenir (4). Çoğunlukla asemptomatiktir, ancak nadiren divertikülit, kanama, kolanjit, pankreatit ve perforasyon ile klinik bulgu verebilir (1, 2, 4).

DD ilişkili VDÜGİSK nadiren izlenir (2). Chen ve ark.'nın 1991-2005 yıllarını kapsayan literatür taraması sonucunda 42 vakalık seriyi değerlendirdikleri retrospektif çalışmaya göre DD ilişkili VDÜGİSK insidansı %0,14'tür. Hastaların çoğu ileri yaş ve kadındır. Kanamaların ise çoğu masiftir (ortalama Hb:7.58 gr/dL [aralık 5,8-9,5 gr/dL; referans aralığı 14,0-17,0 gr/dL]) ve şok görülme oranı oldukça (61.29%) yüksektir (2). Onozato ve ark.'nın 7 vakalık serisinde de hastalar yine ileri yaşta ancak çoğunlukla erkektir. Hastaların çoğunda yine şok izlenmiştir (3). Bizim hastamız gerek ileri yaşta olması dolayısıyla hasta profili yönünden, gerekse de senkop öyküsü ve derin anemisi olması dolayısıyla klinik yönden literatürdeki diğer hastalar ile benzerdir.

Divertikül içindeki erozyon, ülser, arteriovenöz malformasyon, aortaenterik fistül, anjiodisplazi ve dieulafoy kanama nedeni olabilir (2-7, 9). Literatür tarandığında divertiküler anjiodisplazi ilişkili kanamalı hasta oldukça nadirdir (2, 3). Bu vaka VDÜGİSK düşünülen hastada endoskopide kanama odağı bulunamadığında DD'nin kanama odağı olabileceğini göstermesi bakımından önemlidir.

DD kaynaklı kanamada tanı koymak özellikle kanamanın aktif olmadığı dönemde zordur. Tekrarlayan endoskopik incelemeler gerekebilir. Önden görüşlü gastroskop ile DD kolayca gözden kaçabilir ve bu alanda taze kan veya pıhtı izlenemez ise tanı koymak daha da zor olabilir. Bu durumda yandan görüşlü endoskop, tanı ve tedavi açısından işlemi kolaylaştırabilir (7). Ayrıca endoskopik başlık eşliğinde bu hastalarda inceleme yapmak hem divertikül içerisinde incelemeyi hem de endoskopik tedaviyi kolaylaştırmaktadır (3). Bizim hastamızda da divertikül alanı izlendikten sonra işleme endoskopik başlık takılarak devam edildi. Bu sayede hem tanı açısından divertikül içindeki inceleme kolaylaşmış, hem de tedavi açısından daha uygun pozisyon sağlanmıştır.

DD ilişkili kanamalarda endoskopik tedaviler (klip, termal tedaviler, skleroterapi, kombine tedavi), embolizasyon ve cerrahi tedavi seçenekleridir (10). Son zamanlarda endoskopik tedaviler sayesinde cerrahi tedavi ihtiyacı azalmıştır (10).

Duodenal anjiodisplazi tedavisinde APK tedavisi güvenilirdir (8). Ayrıca DD içindeki anjiodisplaziye bağlı kanama tedavisinde de APK'nin güvenilirliği vaka bazında bildirilmiştir (5). Özellikle sağ kolondaki anjiodisplaziler için APK öncesi salin ile

elevasyonun perforasyon riskini azalttığı gösterilmiştir (10). DD'lerin çoğunlukla psödodivertikül olması ve dolayısıyla kas tabakası içermemesi nedeniyle duvar kalınlığı incedir (1). Dolayısıyla vakamızda görüldüğü üzere APK tedavisi öncesinde termal hasarı azaltmak için lezyon tabanına salin enjeksiyonu uygulamak güvenilirdir. Literatürde net bir öneri bulunmamakla beraber DD duvarı ince olduğu için termal hasara bağlı olası gecikmiş perforasyon riskini azaltmak için bizim

hastamızda APK uygulanan alana iki adet klip konuldu.

### SONUÇ

VDÜGİSK'te endoskopik incelemede kanama odağı bulunamadığında sebebin DD ilişkili kanama olabileceği mutlaka akılda tutulmalıdır. Endoskopik tedavi DD ilişkili kanamalarda güvenle uygulanabilen bir yöntemdir.

**Çıkar çatışması:** Yazar çıkar çatışması beyan etmemiştir.

### Kaynaklar

1. Sakthivel S, Kannaiyan K, Thiagarajan S. Prevalence of duodenal diverticulum in South indians: a cadaveric study. *ISRN Anat.* 2013 Nov 7; 2013: 767403. doi: 10.5402/2013/767403.
2. Chen YY, Yen HH, Soon MS. Impact of endoscopy in the management of duodenal diverticular bleeding: experience of a single medical center and a review of recent literature. *Gastrointest Endosc.* 2007 Oct; 66 (4): 831-5. doi: 10.1016/j.gie.2007.06.001.
3. Onozato Y, Kakizaki S, Ishihara H, Iizuka H, Sohara N, Okamura S, et al. Endoscopic management of duodenal diverticular bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2007 Nov; 66 (5): 1042-9. doi: 10.1016/j.gie.2007.07.014.
4. Dalal AA, Rogers SJ, Cello JP. Endoscopic management of hemorrhage from a duodenal diverticulum. *Gastrointest Endosc.* 1998 Oct; 48 (4): 418-20. doi: 10.1016/s0016-5107 (98) 70015-x.
5. Chatila AT, Gou E, Abdulla H, Merwat S. Two Cases of Bleeding Angiodysplasias Within Duodenal Diverticulum. *ACG Case Rep J.* 2019; 6 (3): e 00027. Published 2019 Mar 6. doi:10.14309/crj.0000000000000027
6. Groff A, Walsh L, Singh M, Jain R. Juxtapapillary duodenal diverticulitis in an elderly female. *BMJ Case Rep.* 2019 Apr 12; 12 (4): e229259. doi: 10.1136/bcr-2019-229259.
7. Soudagar AS, Abdinoor A, Khan O, Gupta N. Use of side-viewing endoscope to treat a bleeding duodenal diverticulum. *Gastrointest Endosc.* 2015 Jan; 81 (1): 232-3. doi: 10.1016/j.gie.2014.04.008.
8. Sami SS, Al-Araji SA, Ragunath K. Review article: gastrointestinal angiodysplasia- pathogenesis, diagnosis and management. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 Jan; 39 (1):1 5-34. doi: 10.1111/apt.12527.
9. Inoue, T., Nakazawa, S., Hattori, T., Katayama M., Taki T., Takashima T, et al. Massive bleeding from a duodenal diverticulum successfully treated with transarterial embolization and endoscopic coagulation. *Digestive Endoscopy* 2004; 16: 58-60. <https://doi.org/10.1111/j.1443-1661.2004.00300.x>
10. Suzuki N, Arebi N, Saunders BP. A novel method of treating colonic angiodysplasia. *Gastrointest Endosc.* 2006 Sep; 64 (3): 424-7. doi: 10.1016/j.gie.2006.04.032.

## Mulvihill-Smith sendromunda anestezi yönetimi

### *Anesthetic management in Mulvihill-Smith syndrome*

Tuba Kuvvet Yoldaş<sup>ID</sup>

Canan Bor<sup>ID</sup>

Ege Üniversitesi, Ege Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### ÖZ

Mulvihill-Smith sendromu, sistem ve organ tutulumu olan nadir görülen genetik bir bozukluktur. Akraba evliliğinden doğan çocuklarda ve hem kadın hem de erkek cinsiyette görülmesi otozomal resesif kalıtımı düşündürür. Bu sendromda yaşlı yüz görünümü tipik olması yanında kısa boy, mikrosefali, yüz ve gövdede multipl nevuslar, yüksek-tiz ses, hipertelorizm, genital anomaliler, görme kusuru, diyabet, tekrarlayan enfeksiyonlar, immun yetmezlik, işitme azlığı, tümör gelişimi (mide, dil, pankreas ve melanom), hipodonti, orofasiyal-dental anormallikler ve mental retardasyon görülen bulgulardandır. Anestezi yönetimi; zor havayolu, glisemik instabilite ve hastaların geriyatrik hasta grubunda kabul edilmeleri açısından önemlidir. Literatürde oldukça az sayıda anestezi deneyimi sunulmuş olgu sunumları mevcuttur. Bu nedenle; Mulvihill-Smith sendromu tanılı 17 yaş kadın hastamızda uyguladığımız anestezi yönetimini sunmayı amaçladık.

**Anahtar Sözcükler:** Mulvihill-Smith sendromu, diabetes mellitus, anestezi.

### ABSTRACT

*Mulvihill-Smith syndrome is a rare and complex genetic disorder which involves different system and organ. The description of a patient born to consanguineous parents and the presence of the syndrome in both males and females, suggests of autosomal recessive inheritance. This syndrome is characterized with senile face. The signs and symptoms are include short stature, microcephaly, multiple pigmented nevi, loud and raucous voice, hypertelorism, genital anomalies, visual change, diabetes, recurrent infections, immune deficit, deafness, tumor development (gastric, tongue, pancreas and melanoma), hipodonty, intellectual disability, and orofacial-dental abnormalities. Anesthesia management is important; because of difficult airway, glycemic instability and acceptance of this patients in the geriatric patient group. There are very few anesthesia experience in MSS. Therefore; we presented the anesthesia management in a 17-year-old female patient with Mulvihill-Smith syndrome.*

**Keywords:** Mulvihill-Smith syndrome, diabetes mellitus, anesthesia.

### GİRİŞ

Mulvihill-Smith Sendromu (MSS), oldukça nadir görülen genetik hastalıklar arasında yer alır. Otozomal resesif geçişli bir hastalık olup etken gen net olarak tespit edilememiştir (1). İlk kez 1975’de Mulvihill ve Smith (2) tarafından tanımlanmış ve 2018’e kadar 11 vaka bildirilmiştir (3). MSS’de hastalar, cilt altı yağ dokusunun azlığı nedeniyle progeria ve “kuş tipi” yüz görünümüne sahiptirler. Hastalardaki erken

yaşlanma, kromozomal anomalilerin ve mutasyonların oluşturduğu metabolik kusura bağlanmış olup DNA hasarı da görülmektedir. Diğer bulgular arasında; düşük doğum ağırlığı, kısa boy, mikrosefali, yüzde-gövdede çok sayıda nevuslar, kısıtlı eklem hareketi, işitme azlığı, immun yetmezlik, tekrarlayan enfeksiyonlar, genital anomaliler, kalp kapak defektleri, insüline bağımlı diyabet ve/veya mental retardasyon yer alır (1).

Sorumlu yazar: Tuba Kuvvet Yoldaş  
Ege Üniversitesi, Ege Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
E-posta: [drtuba2004@hotmail.com](mailto:drtuba2004@hotmail.com)  
Başvuru tarihi: 23.03.2021 Kabul tarihi: 21.08.2021

Ayrıca bu vakalarda hipodonti, mine hipoplazisi gibi dental anormalliklerle birlikte astigmatizm, miyopi, katarakt ve retina anomalileri gibi oftalmik sorunlar da belirtilmiştir. Hastaların fasiyodental deformasyonları ile metabolik hastalıkları, anestezi yönetiminde önemlidir. Bildirilmiş az sayıda olgu sunumu nedeniyle; her iki göze birer hafta ara ile katarakt cerrahisi uygulanan MSS tanılı bir hastada anestezi yönetimini sunmayı amaçladık.

## OLGU SUNUMU

MSS tanılı 17 yaşında, ASA-II sınıfı kadın hastaya, görmede azalma nedeniyle katarakt cerrahisi planlandı. Fizik bakışında cilt altı yağ dokusu kaybı, dismorfik ve yaşlı yüz görünümü, yüzde ve gövdede multipl pigment nevusler, gelişim geriliği (15,4 kg,115cm), işitme azlığı, bilateral katarakta bağlı görme bozukluğu saptandı (Şekil-1). Dismorfik diş yapısı ve skolyozu mevcut olan hastanın ağız açıklığı dar, boyun hareketleri kısıtlı, Mallampati skoru: 4, bilinci açık, koopere ve oryanteydi. Yedi yıldır işitme cihazı kullanan, 4 yıldır Tip 1 diabetes mellitus (T1DM) tanısı olan ve dokuz aydır insülin pompası kullanan hastanın açlık kan glikozu 285mg/dL, HbA1c değeri %11,4 idi. Hemogram, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri (BFT), elektrolit sonuçları normal olan hastanın kan şekeri kontrol altında olmadığı için pediatrik endokrinoloji tarafından konsülte edildi. Tedavisi düzenlenen, 15 günlük glikoz takibi yapılan hastanın izlem sonuçlarının normal sınırlarda olması üzerine operasyon planlandı. Cerrahi işlem öncesi katı gıdaların alımını altı saat önce durdurması ve son bir saate kadar oral berrak sıvı gıda (su veya vişne suyu gibi) alması gerektiği anlatıldı. İnsülin pompası operasyon sabahına kadar bazal insülin düzeyini alacak şekilde açık bırakıldı. Cilt altı sensörü ile anlık glikoz takibi yapıldı. Operasyon öncesi gece kan glikoz değerleri 178-190 mg/dL arasında seyreden hastanın preoperatif olarak insülin pompası durduruldu. Operasyon salonuna alınmadan zor havayolu, zor entübasyon olabileceği düşünülerek videolarinoskop, stile, değişik çapta endotrakeal tüpler ve supraglottik havayolu araçları (SGA) dâhil tüm hazırlıklar yapıldı. Operasyon salonuna alınan hastaya, isteği doğrultusunda maskeyle %8 sevofluran ve %80 oksijen-hava kullanılarak inhalasyonla anestezi indüksiyonu yapıldı. Damar yolun açılan hastaya 0,01 mg/kg atropin, 0,6 mg/kg rokuronyum, 0,5 mcg/kg remifentanil uygulandı.

Ağız açıklığı 1,5 cm olan hastanın pediatrik maske ile ventilasyonunda sorun yaşanmadı. Operasyonun kısa süreli olması ve gastrik drenajı sağlayabileceğimiz için 2. jenarasyon SGA'dan l-gel tercih edildi ve sorunsuz bir şekilde 2 numara l-gel yerleştirildi. Anestezi ve cerrahi süresi 43 dk. olan hastanın indüksiyon sonrası kan glikozu 165 mg/dL, operasyon sonunda 187 mg/dL olarak ölçüldü. Nöromusküler blokerin antagonizması için 2 mg/kg sugammedeks uygulandı. Spontan solunum geri döndüğünde l-gel çıkarıldı. Operasyondan bir saat sonra oral sıvı gıda verilmeye başlandı ve insülin pompası aktif hale getirildi. Postoperatif kan glikoz takiplerinde sorun yaşanmadı. Bir hafta sonra ise bu kez sol göz katarakt cerrahisi için anestezi yönetimi benzer şekilde uygulandı. Preoperatif kan glikozu 130 mg/dL ölçülen olgunun insülin pompası durduruldu. Peroperatif glikoz değerinde düşme olunca (102, 97mg/dL) 2-3 mg/kg/h %5 dekstroz intravenöz sıvı replasmanı yapıldı, l-gel çıkarılmadan önce bakılan kan şekeri 151mg/dL saptandı. Postoperatif derlenme ünitesinde %5 dekstroz sıvı replasmanı 30 dk. süresince devam etti. Aldrete skoru 10 olduğunda servise alınarak oral sıvı gıdalar ile beslenmeye başladı ve insülin pompası tekrar aktifleştirildi. Hasta herhangi bir komplikasyonla karşılaşmadan bir gün sonra taburcu edildi.



**Şekil-1.** Küçük, kuş görünümünde progeria yüz, azalmış cilt altı yağ dokusu, mikrosefali, multipl nevüsler.

## TARTIŞMA

MSS tanılı hastalarda eşlik eden metabolik hastalıklar ve kraniyofasiyodental anormallikler anestezi yönetimini önemli hale getirir. Hastaların preoperatif muayenesi, eşlik eden hastalıklar, gerekli konsültasyonlar ve istenilecek tetkikler açısından önem taşır. Primer immun yetmezliğe bağlı enfeksiyonlara yatkınlık nedeniyle operasyon öncesi anamnez detaylı alınmalıdır. Fizik muayenede; ağız açıklığının dar olması, boyun ekstensiyon kısıtlılığı, dismorfik yüz ve diş yapısı zor havayolu nedenlerini oluşturur (4). Bu hastalarda kraniyofasial bölgede karakteristik anormalliklerden küçük yüz, mikrognati, oligodonti maske ventilasyonunu ve entübasyonu etkileyen durumlardır. Hastaların pozisyonu; ateroskleroz, kemik deformiteleri, artrit, skolyoza bağlı değişiklikler nedeniyle zor olabilir (5). Hastamızın ventilasyonunda pediatrik boy maske kullanılmıştır. Diş deformiteleri ve dar ağız açıklığı olmasına rağmen l-gel sorunsuzca yerleştirildi. Stevac ve ark.'nın (4) bildirdiği 10 yaş, MSS-DM tanılı kadın hastaya karaciğer tümörü eksizyonu nedeniyle genel anestezi uygulanmıştır. Mallampati skoru 3, Cormarck–Lehane skoru 3 olan hasta; 1 nolu Macintosh blade ile üçüncü denemede 4,5 nolu tüp ile orotrakeal entübe edilmiştir. Yazarlar zor entübasyon ihtimaline karşı videolaringoskopun gerekliliğine vurgu yapmışlardır (4). Krubayashi ve ark. (6), mandibular kist eksizyonu ve keratoplasti için genel anestezi uygulanan 27 yaşındaki bir kadın hastada, Cormarck–Lehane skoru 3 olduğu için BURP (Back, Up, Rightward, Pressure - geri, yukarı, sağa, bası) manevrası ile entübe edebildiklerini bildirmişler, zor havayolu açısından hazırlıklı olunması, SGA kullanılmasının akılda tutulması gerektiği vurgulamışlardır.

Hastamızın diğer bir özelliği, kan glikoz düzeylerinin regüle olmamasıydı. Cerrahi stres ve anestezi uygulaması; glikoz üretimini ve karaciğerde insülin direncini artırır ve hiperglisemiye yol açar (7). Diabetes mellitus tanılı hastaların preoperatif değerlendirmesinde glisemik durum, EKG (Elektrokardiyografi), BFT, elektrolitler değerleri ile hava yolu muayenesi dikkatle değerlendirilmelidir. Diyabet hastalarında

temporomandibular ve servikal disklerin etkilenmesi, laringoskopi ve entübasyonda zorluğa yol açabilir (8). Anamnezde diyabet tipi, süresi ve tedavide kullanılan ilaçlar öğrenilmelidir. DM tanılı hastalarda son üç ay içinde yapılmamışsa HbA1c değerlendirilmesi önerilmektedir (9). İnsülin kullananlarda, hiperglisemi riskini en aza indirmek için preoperatif insülin tedavisi devam etmelidir. Amerikan Diyabet Derneği insülin pompası kullanan hastaların bazal insülin dozlarını almalarını önermektedir (9). Metabolik gereksinimleri karşılamak için insülinin bazal gereksiniminin %50'si gereklidir, ketozu önlemek için açlık durumunda da alınmalıdır. Hastamıza operasyona kadar insülin pompası ile bazal insülin miktarı verilmeye devam edildi. Operasyonun kısa sürmesi, mikroinvazif cerrahi olması nedeniyle kan glikoz düzeylerinde sorun yaşanmadı.

MSS'unda, ateroskleroza yatkınlık, diyabete bağlı kardiyak otonom nöropati nedeniyle; indüksiyon, laringoskopi ve entübasyon sırasında hemodinamik instabilite görülebilir. Postoperatif süreçte, epizodik kusma şikayetleri bulunabilmektedir. Özellikle diyabetik hastalarda midenin geç boşalması göz önüne alınarak maske ile indüksiyonda basınçlara dikkat edilmeli, aspirasyon riskine karşı hastanın midesi orogastrik bir sonda yardımı ile boşaltılmalıdır. Anestezi yönetiminde bu hastalar, geriyatrik hasta olarak planlanmalıdır. Kronolojik ve psikolojik olarak genç olmalarına rağmen geriyatrik hastadaki fizyolojik değişiklikler mevcuttur (4).

## SONUÇ

MSS tanılı hastaların özellikle oftalmolojik etkilenmeler, diş tedavileri ve GIS tümörleri nedeniyle opere olmaları gerekebilir. Hastaların kraniyofasial ve dental anormallikleri, anestezi uygulamasında zor havayolu açısından hazırlıklı olmamızı gerektirir. Preoperatif dönemdeki hazırlıklar, detaylı anamnez ve fizik muayene, anestezi uygulamasında sorun yaşanmamasını sağlayacaktır.

**Çıkar çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## **Kaynaklar**

1. Yagihashi T, Kato M, Izumi K, Kosaki R, Yago K, et al. Case report: adult phenotype of Mulvihill-Smith syndrome. *Am J Med Genet A*. 2009; 149A: 496–500.
2. Bartsch O, Tymphner KD, Schwinger E, Gorlin RJ. Mulvihill-Smith syndrome: case report and review. *J Med Genet*. 1994; 31 (9): 707–711.
3. Passarelli PF, Cerroni L, Condo R, Mancini M, D'Addona A. Orofacial signs and dental abnormalities in patients with Mulvihill–Smith syndrome A literature review on this rare progeroid pathology. *Medicine*. 2018; 97: 18.
4. Stevic M, Simic D, Milojevic I. Anesthesia in a child with Mulvihill–Smith syndrome. *J Anesth*. 2014; 28: 313.
5. Menna R, Arancibias C. The Hutchinson–Gilford progeria syndrome: a case report. *Minerva Anesthesiol*. 2010; 76: 151–4.
6. Kuribayashi J, Yamada T, Morisaki H, Takeda J. Anesthetic management of a patient with Mulvihill-Smith syndrome. *Masui*. 2007; 56 (7): 835-7.
7. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth*. 2000; 85: 109-17.
8. Erden V, Basaranoglu G, Delatioglu H, Hamzaoglu NS. Relationship of difficult laryngoscopy to long-term non-insulin-dependent diyabetes and hand abnormality detected using the “prayer sign. *Br J Anaesth*. 2003; 91: 159-60.
9. American Diabetes Association. 15. Diyabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diyabetes2019. *Diyabetes Care* 2019; 42: 173- 81.

## Rejeneratif tıpta model organizma; Aksolotl (*Ambystoma Mexicanum*)

### Model organism in regenerative medicine; Axolotl (*Ambystoma Mexicanum*)

Burak Çakar<sup>1</sup>  Canberk Tomruk<sup>1</sup>  Servet Çelik<sup>2,3</sup>  Yiğit Uyanıkgil<sup>1, 3, 4</sup> 

<sup>1</sup> Ege University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Izmir, Türkiye

<sup>2</sup> Ege University, Faculty of Medicine, Department of Anatomy, Izmir, Türkiye

<sup>3</sup> Ege University Application and Research Center of Cord Blood Cell-Tissue, Izmir, Türkiye

<sup>4</sup> Ege University Institute of Health Sciences, Department of Stem Cell, Izmir, Türkiye

#### ABSTRACT

The axolotl has an extraordinary capacity to regenerate damaged and lost structures, especially the nervous system, limbs, organs such as the eye and heart, without causing scarring. It has become a very important model organism by attracting the attention of scientists working in both developmental biology and regenerative medicine and stem cell biology. The axolotl, which is amphibian and tetrapod, is a more preferred model due to its ease of maintenance and reproduction compared to other organisms such as African clawed frog (*Xenopus laevis*) or zebrafish (*Danio rerio*), which are relatively difficult to study. The main purposes of this review are the definition and origin of the axolotl, its taxonomy, anatomy, reproduction, nutrition, habitat, to give a perspective to scientists who want to work on this model organism by giving examples to the scientific data and study fields of the last 20 years by addressing issues such as how it contributes to scientific studies as a model organism.

**Keywords:** Axolotl, regeneration, model organism.

#### ÖZ

*Sinir sistemi, ekstremiteler, göz ve kalp gibi organlar olmak üzere hasarlanan ve yitirilen yapılarını skar oluşturmaksızın olağanüstü derecede yenileme kapasitesine sahip olan aksolotl; hem gelişimsel biyolojide hem de rejeneratif tıp ve kök hücre biyolojisi alanında çalışan bilim insanlarının dikkatini çekerek oldukça önemli bir model organizma haline gelmiştir. Amfibi ve tetrapod olan aksolotl, nispeten çalışılması zor olan Afrika pençeli kurbağası (*Xenopus laevis*) veya zebra balığı (*Danio rerio*) gibi diğer organizmalara göre bakımı ve üremesinin kolaylığı sebebiyle daha çok tercih edilen bir modeldir. Bu derlemenin temel amaçları; aksolotlin tanımı ve kökeninden başlayarak, taksonomisi, anatomisi, üremesi, beslenmesi, yaşam alanını, bilimsel çalışmalara model organizma olarak nasıl katkı sağladığı gibi konulara değinerek son 20 yıldaki bilimsel verileri ve çalışma alanlarına örnekler vererek bu model organizma üzerinde çalışmak isteyen bilim insanlarına bakış açısı kazandırmaktır.*

**Anahtar Sözcükler:** Aksolotl, rejenerasyon, model organizma.

#### 1. DEFINITION AND CLASSIFICATION

Axolotls (*Ambystoma mexicanum*), cute appearance world-famous salamanders and a national icon in Mexico live around Lake Xochimilco. This lake is located at an altitude of about 2200 m above sea level and its surroundings are a region Aztecs lived for

centuries. The God Xolotl, the twin brother of Quetzalcoatl according to Aztec mythology and is considered sacred by the local people. The name 'Axolotl' refers to the god Xolotl, who was able to transform himself into an axolotl to escape his enemies (1). Seventeen ambystomatid salamander species are living in Mexico (2).

Corresponding author: Servet Çelik

Ege University, Faculty of Medicine, Department of Anatomy,  
Izmir, Turkey

E-mail: [servetcel@yahoo.com](mailto:servetcel@yahoo.com)

Application date: 26.09.2021

Accepted: 08.11.2021



However, these days wild axolotls are threatened with extinction due to population growth in Mexico City and pollution of the lake. Today, axolotls are protected by the Convention on International Trade in Endangered Species of Wild Fauna and Flora (CITES) (3). The CITES regulates the international trade of axolotl (including laboratory-raised animals) (2). Since most of the lakes and lagoons in their habitats have disappeared, water channels and lakes with the few remaining axolotls have been declared cultural heritage sites for humanity by UNESCO and have been under special protection since 2001 (4). *Ambystoma mexicanum* is the neotenic larva of *Ambystoma* and belongs to the family *Ambystomidae*, class *Urodela* (salamanders), *Amphibia*. It was initially mistakenly included in the *Perennibranchiatus* group that did not undergo metamorphosis and was named *Siredon pisciformis* (5). The first living axolotl was brought to Europe in 1864 (6). Subsequent to Axolotls spontaneously metamorphosed in the Paris Botanical Garden, they were renamed *Ambystoma mexicanum* (7). Metamorphosed forms, lives in cold mountain lakes in natural habitat in Mexico year-round, are also called *Ambystoma*. Karyotype of the axolotl was defined by Signoret, Hauschka, and Brunst and it consists of 28 chromosomes, 7 pairs of metacentric and 7 pairs of acrocentric (1). Axolotl genome has approximately  $32 \times 10^9$  base pairs located on 14 haploid chromosomes thus it is the largest of all tetrapods (8).

## 2. ANATOMY

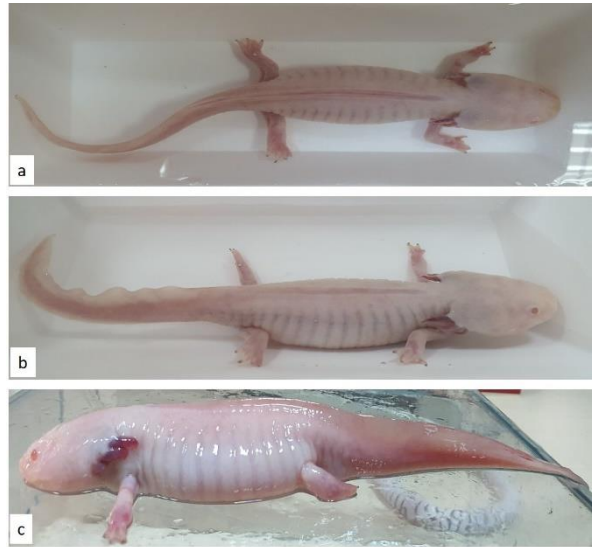
Bearing in mind the general body plan of the axolotl, it is thought to be among the most primitive members of tetrapods (9). Axolotl's lengths varies between 15-45 cm (Figure-1) (1). Females' abdomens are generally larger than males. Contrasting females, males have very prominent, strongly developed cloacal swellings at the base of the tail (10). Unlike most salamanders, axolotls do not undergo metamorphosis unless artificially stimulated by the addition of thyroid hormone (11). They reach adulthood growing in water and their characteristic hairy external gills are permanent throughout their lives. When axolotls are artificially stimulated, they can metamorphose like adult tiger salamanders (*Ambystoma tigrinum*). However, it has been shown that the regenerative rate and quality of regeneration decrease as a result of experimentally induced

metamorphosis (12). Axolotls do not have a middle ear structure but they use their sense of smell greatly in foraging and selection. Although the olfactory systems of urodels are quite complex, this system allows them to distinguish similar odours and chemicals (1). The axolotl eye has poor vision limited to detecting movement. However, the retina is stratified similar to vertebrates (1). It has a skeleton composed of calcified cartilage anatomically similar to real teeth and mammalian joints (13). Axolotls have a different skeleton from most vertebrates as they are not fully ossified. In general, the amphibian skull has a greater number of cartilaginous structures than the bony ones and has canals that connect the nasal cavity with the buccal cavity called choanae or internal nostrils. The number of vertebrae in the tail region can vary between 30 and 35, and the total number of vertebrae is approximately 50 depending on this change.

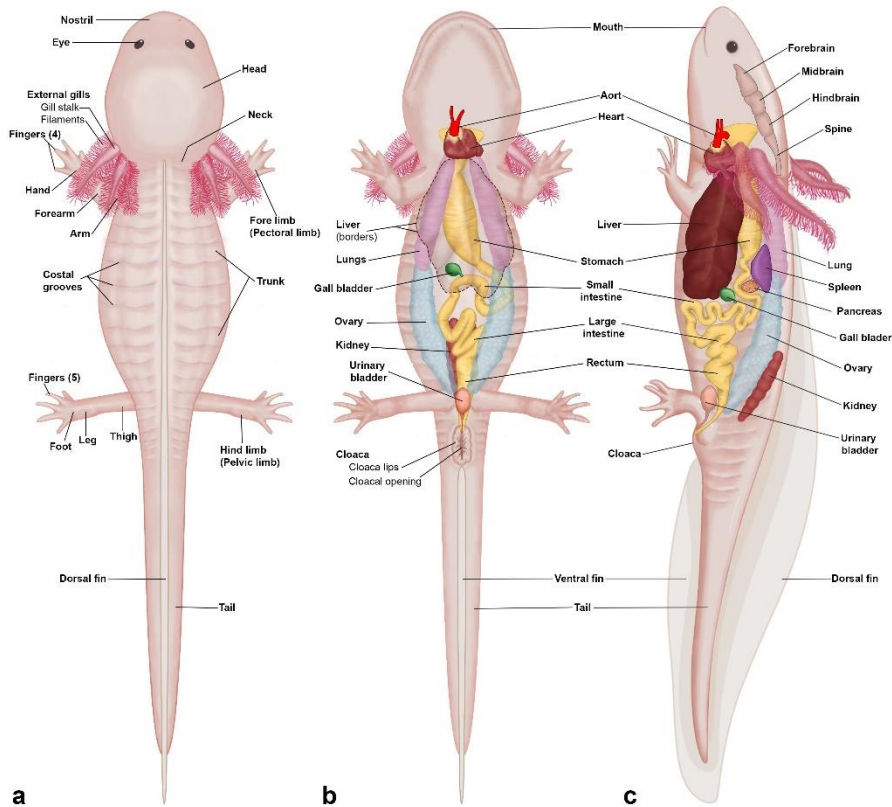
The spine can be divided into four sections: cervical, thoracic, sacral and caudal. Another interesting aspect is that they have rudimentary ribs that can be seen throughout the body. Axolotls have four limbs that developing started from the third week. The two anterior extremities have four toes, while the two hind extremities have five toes. When the systematic anatomy of the axolotl is examined, its most characteristic feature is red gills. Axolotls, capable to skin and lung respiration in addition to gill respiration, do not lose the gills gained during the larval period throughout their lives (14). Thanks to its three pairs of external gills, axolotl can exchange oxygen and also exchanges gases with skin respiration. They have primitive lungs and obtain at least 40-60% of their oxygen through surface respiration. The lungs are long and translucent and course parallel to the spine for nearly the entire length of the ventral body cavity (15). It has a dorsal caudal fin that runs along its spine. The axolotl has a three-chambered heart consisting of two atria and one ventricle. The pulmonary arteries and the aorta carry blood to the rest of the body, arise from the ventricle (16). Oxygenated blood leaves the lungs and is pumped back into the heart's single ventricle to mix with deoxygenated blood circulating throughout the body. This three-chamber system is less effective than the four-chamber system seen in mammals and birds, as it causes deoxygenated blood to enter the general

circulation (17). Amphibian heart doesn't have a ventricular septum unless mammals and whereas most of the contractile force in mammals comes from the myocardium, amphibians rely on the contraction of a complex network of muscle fibers within the ventricle (18). Organs such as the liver and pancreas assist the digestive system functions. The liver stores fat and protein and helps the digestion of fats by producing bile fluids that are poured into the initial part of the small intestine. In aquatic amphibians, the liver has a minimal role in processing nitrogen excreted in the ammonia formula from the skin and kidneys (10). The pancreas, located between the stomach and the foregut, produces pancreatic enzymes that play a role in digestion. Both bile fluids and pancreatic enzymes enter the intestine through ducts that flow into the anterior part of the small intestine where nutrient absorption takes place. Axolotls have a lateral line system that functions both to detect electrical currents (with their cranially located ampullary organs) and to control their movement in water (via mechanical neuromasts that run along the side of their body) (19). The lateral line develops from

neurogenic plaques and the study in related to these developmental stages guide scientists about the evolution of vertebrate sensory systems (Figure-2).



**Figure-1.** Photographs of *Axolotl mexicanum* in dorsal view (a), right view (b), and left view (c).



**Figure-2.** Illustrations present internal organs of *Axolotl mexicanum*. (a) Dorsal view (b) Ventral view and (c) Left lateral view.

### 3. CARE AND REPRODUCTION

The main reasons for using axolotls as model organisms in laboratories; their reproductive convenience, long breeding seasons, rapid sexual maturity, and relatively larger eggs compared to other model organisms. Axolotls can easily live in the aquarium and can be easily transported to many laboratories around the world. Although the lifespan of wild axolotls is not known exactly, it is usually between 10-15 years in the natural environment and in laboratories they can live up to 8-10 years under optimal conditions (20). The temperature tolerance range varies between 8-24°C (21). Useful information about the summaries and bibliography of the researches on housing and reproduction conditions, diseases and mutant types of the colonies in different laboratories; has been published since 1976 in the Axolotl Newsletter published by Indiana University (10). At Indiana University, adult axolotls are kept singly in small aquariums, clear containers or small ponds in 50% modified Holtfreter's solution (22). The water pH should be 7.5-8.5. If water is dirty within a few hours after feeding, it should be changed and its level should be kept at approximately 35-40 cm (1). Each container should have its evacuation in laboratories and should be illuminated with fluorescent lamps to provide a 12-hour day and 12-hour night cycle. Female axolotls reach sexual maturity between 9 and 12 months, while males can take 12 to 15 months. A female can lay eggs 2-3 times a year (14). The sexual maturity can be observed with the increase of cloacal swelling in males and abdominal swelling in females, and in some cases, mating behaviour can be stimulated by temperature changes (10). Mating begins when the male axolotl releases its spermatophores into the environment, which are taken up by the female axolotl and stored in the cloaca until the time spermatozoa lay eggs. When the eggs leave the oviduct and enter the cloacal space, spermatozoa encounter the egg and more than one sperm enter the egg cytoplasm (23). The eggs are usually arranged in rows and surrounded by a thick layer of sticky jelly that must be removed before experiments. Most female axolotls lay 200-1000 eggs per spawning. In addition, reproductive status is affected by seasonal variability and peaks in the spring, while reproductive abilities gradually decreasing during the summer period (24). Although axolotls are cultivated widely, easily and

reliably in the laboratory environment, there are many areas to research about development of their reproductive systems.

### 4. NUTRITION AND IMMUNE SYSTEMS

Axolotls can be fed finely cut beef, pieces of beef liver, earthworms, fish, frozen bloodworms or standard pellet fish food. It is necessary to feed juvenile axolotls six times a week while feeding adults three times is sufficient (10). It is necessary to patiently feed the small piece of meat held by long forceps or ready-made commercial feed, shaking it in front of the axolotl's head. Another issue to be considered for the axolotls kept together in aquarium is that they can bite each other's legs in case of hunger. Infected axolotls should be quickly isolated from others. The sick axolotl should be fed three times a week with beef cut into strips mixed with multivitamins and various minerals, free of fat and hard fibres (25). When the immune systems are examined; it is seen that they have a very primitive adaptive immune system, which can be called immunodeficiency (26).

Immunodeficiency are commonly seen in urodels, so that axolotls do not reject tissue transplanted from other salamanders (27). Head transplantation trials are being carried out in some laboratories in Europe, there are efforts to create favourable conditions for organ transplantation. Heads transplanted onto the backs of other axolotls grow rapidly and may show the characteristic features of a normal axolotl head (28). In regard of microsurgical procedures for research, Axolotls are at moderate risk of bacterial infection for 2 weeks after operation. In addition, chronic stress is an important factor for fungal, viral and bacterial infections. *Ambystoma tigrinum* virus (ATV) can reduce their population both in the wild and in the laboratory, and mortality can exceed 90% (29). This hypersensitivity is probably due to the lack of lymphocyte proliferation when exposed to the virus (30). Despite the high degree of cell proliferation in their tissues, they are surprisingly highly resistant to cancer (31). A deeper understanding of these processes would be possible due to the study of regenerative medicine, and an increase of scientists focusing on axolotl development or cancer treatments will pave the way for the discovery of new therapeutic approaches in cancer treatment and will shed light on the mechanisms linking regeneration and cancer.

## 5. USE IN REGENERATIVE MEDICINE AND OTHER FIELDS

Axolotls have become one of the most ideal model organisms for scientists working on developmental biology. Axolotl eggs, including nuclear transplantations, has been used in studies such as primary embryonic induction and ectoderm development, mesoderm formation, inducing effect of endoderm and somitogenesis, localization and structure of primordial germ cells (32). By examining their developmental processes; numerous subjects such as the dynamics of nuclear transformation during fertilization, duration of different mitotic phases, reorganization of the cell cycle during division and the occurrence of RNA synthesis, and their relationship with cytokinesis and nuclear division have been studied (33). Early gastrula stages were revealed for axolotl embryos and the dynamics of morphogenetic changes during gastrulation were investigated in these studies (34). Axolotls' ability to regenerate their limbs and tails makes them important in regeneration studies because of their uniqueness among adult vertebrates in this regard. After tail amputation, epithelial wound healing begins with the formation of the progenitor cell region called the blastema, and this region firstly expands, then undergoes morphogenesis and differentiation and after that becomes a protrusion (35). Regeneration can be observed in the tail, jaw, spine, gills, brain, heart and all extremities. It occurs both without leaving a trace or loss in the functional sense (12). In addition, in recent studies, it has been reported that a rich extracellular matrix (ECM) is synthesized, which controls the behaviour of cells that lead to regeneration of the extremities (36). In another study comparing ECMs in axolotl and mouse extremities, extremity regeneration in the axolotl has been shown to occur through heparan sulphate and fibroblast growth factor (FGF) (37). In another study showed that adult axolotls can regenerate a natural neuronal diversity in response to brain injury. These data show that electrophysiologic functional neurons can regenerate (38). It fact proves that its brain has plasticity and can change throughout life, and axolotls will be a suitable model for neural plasticity studies.

## 6. AXOLOTL STUDIES FROM PAST TO PRESENT

Lazzaro Spallanzani first described limb regeneration in salamanders in 1768 (39). In 1850, the first axolotl laboratories were established and taxonomic comparison and species identification studies were carried out in these laboratories (40). Today, axolotls are laboratory experimental animals used commonly as model organisms in many research areas, mostly in regeneration and developmental biology studies. Analysis of axolotl studies shows that it is used more and more in researches over increasingly last 20 years.

Today, the newly developed single-cell RNA sequencing method (scRNA-seq) enables observe cellular and molecular dynamics of axolotl regeneration in a single cell (41). It has been found miRNAs play an important role in timing and control of gene expression to regulate and organize processes in blastema formation (42). In addition, studies on transgenic axolotls are increasing. In a study on planar cell polarity (PCP) mediated neural stem cell induction during spinal cord regeneration; change of homeostatic balance towards regenerative stem cells that restore the lost tissue reveals the key role of PCP in coordinating the morphogenesis of spinal cord growth (43). In comparative biology researches, there are studies on the similarities and differences in transcriptomic, ECM modelling and gene expression models between the two species after spinal cord injury in axolotls and rats (44). Researches in comparative embryology, regeneration and evolution continue to be the main research areas of axolotl studies (45).

## CONCLUSION

As mentioned throughout the review, the axolotl, which is a very important model organism, due to its potential to clarify different scientific problems than the experimental animals routinely used in studies in areas such as evolutionary studies, regenerative medicine, organ transplantation, and cancer if attracts necessary attention as an experimental model in our country it can be answer of important scientific problems, creates new ones and will pave the way for high-quality international studies with its biological mechanisms waiting to be clarified.


## References

1. Kumar A, Simon A. Salamanders in regeneration research: Methods and protocols. *Salamanders Regen Res Methods Protoc.* 2015; 1290: 1–357.
2. Contreras V, Martínez-Meyer E, Valiente E, Zambrano L. Recent decline and potential distribution in the last remnant area of the microendemic Mexican axolotl (*Ambystoma mexicanum*). *Biol Conserv.* 2009; 142 (12): 2881–5.
3. Gresens J. An introduction to the Mexican Axolotl (*Ambystoma mexicanum*). *Lab Anim (NY).* 2004; 33 (9): 41–7.
4. Cruz-Ramirez A. A day in the life of an Axolotl lab [Internet]. The Node. 2015 [cited 2021 Mar 22]. Available from: <https://thenode.biologists.com/a-day-in-the-life-of-an-axolotl-lab/lablife/>
5. Shaffer HB. *Society of Systematic Biologists Phylogenetics of Model Organisms: The Laboratory Axolotl*, *Ambystoma mexicanum*. Oxford Univ Press Soc Syst Biol. 2016; 42 (4): 508–22.
6. Reiß C, Olsson L, Hoßfeld U. The history of the oldest self-sustaining laboratory animal: 150 years of axolotl research. *J Exp Zool Part B Mol Dev Evol.* 2015; 324 (5): 393–404.
7. Smith HM. The Mexican Axolotl: Some Misconceptions and Problems. *Bioscience.* 1969 Jul; 19 (7): 593–615.
8. Straus NA. Comparative DNA renaturation kinetics in amphibians. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1971;68(4):799–802.
9. Francis ETB. *The anatomy of the salamander.* Oxford: The Clarendon Press; 1934. 1–478.
10. Bordzilovskaya NP, Dettlaff TA. The Axolotl *Ambystoma mexicanum*. *Anim Species Dev Stud.* 1991; 203–30.
11. Duncan T, Valenzuela M. Alzheimer's disease, dementia, and stem cell therapy. *Stem Cell Res Ther.* 2017 May 12; 8 (1): 1–9.
12. Monaghan JR, Stier AC, Michonneau F, Smith MD, Pasch B, Maden M, et al. Experimentally induced metamorphosis in axolotls reduces regenerative rate and fidelity. *Regeneration.* 2014; 1 (1): 2–14.
13. Cosden RS, Lattermann C, Romine S, Gao J, Voss SR, MacLeod JN. Intrinsic repair of full-thickness articular cartilage defects in the axolotl salamander. *Osteoarthritis Cartil.* 2011; 19 (2): 200–5.
14. Khattak S, Murawala P, Andreas H, Kappert V, Schuez M, Sandoval-Guzmán T, et al. Optimized axolotl (*Ambystoma mexicanum*) husbandry, breeding, metamorphosis, transgenesis and tamoxifen-mediated recombination. *Nat Protoc.* 2014; 9 (3): 529–40.
15. Whitford WG, Sherman RE. Aerial and Aquatic Respiration in Axolotl and Transformed *Ambystoma tigrinum*. 1968; 24 (3): 233–7.
16. Putnam JL, Parkerson JB. *Anatomy of the Heart of the Amphibia. I. Siren lacertina.* *Copeia.* 1977; 1977 (3): 476.
17. J. L. Putnam and J. B. Parkerson J. *Anatomy of the Heart of the Amphibia II. Cryptobranchus alleganiensis.* Allen Press behalf Herpetol Leag. 1985; 41 (3): 287–98.
18. Sanches PG, Op'T Veld RC, De Graaf W, Strijkers GJ, Grüll H. Novel axolotl cardiac function analysis method using magnetic resonance imaging. *PLoS One.* 2017; 12 (8): 1–15.
19. Smith SC. Pattern formation in the urodele mechanoreceptive lateral line: What features can be exploited for the study of development and evolution? *Int J Dev Biol.* 1996 Aug 1; 40 (4): 727–33.
20. Stocum DL. Stages of forelimb regeneration in *Ambystoma maculatum*. *J Exp Zool.* 1979 Sep 1; 209 (3): 395–416.
21. Billett FS, Wild AE. *Practical Studies of Animal Development.* 1st ed. 1975.
22. Humphrey RR. Phenotypes recognizable in the progeny of axolotl parents both heterozygous for the same two mutant genes. *Integr Comp Biol.* 1978; 18 (2): 207–13.
23. Wakimoto BT. DNA synthesis after polyspermic fertilization in the axolotl. *J Embryol Exp Morphol.* 1979; Vol 52: 39–48.
24. Wakahara M. Spermatogenesis is extraordinarily accelerated in metamorphosis-arrested larvae of a salamander, *Hynobius retardatus*. *Experientia.* 1994; 50 (2): 94–8.
25. Forzán MJ, Heatley J, Russell KE, Horney B. Clinical pathology of amphibians: a review. *Vet Clin Pathol.* 2017 Mar 13;46(1):11–33.
26. Ching Y-C, Wedgwood RJ. Immunologic Responses in the Axolotl, *Siredon Mexicanum*. *J Immunol.* 1967; 99 (1).
27. Harris WA, Cole J. Common mechanisms in vertebrate axonal navigation: Retinal transplants between distantly related amphibia. *J Neurogenet.* 1984; 1 (2): 127–40.

28. de Both NJ. Transplantation of axolotl heads. *Science* (80-). 1968; 162 (852): 460–1.
29. Van Etten J. Lesser Known Large dsDNA Viruses: Preface. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 2009.
30. Cotter JD, Storfer A, Page RB, Beachy CK, Voss SR. Transcriptional response of Mexican axolotls to *Ambystoma tigrinum* virus (ATV) infection. *BMC Genomics*. 2008; 9.
31. Tsonis PA, Eguchi G. Carcinogens on regeneration: effects of N-Methyl-N'-Nitro-N-Nitrosoguanidine and 4-Nitroquinoline-1-Oxide on limb regeneration in adult newts. *Differentiation*. 1981 Dec 1; 20 (1–3): 52–60.
32. Ikenishi K, Nieuwkoop PD. Location and ultrastructure of primordial germ cells (PGCS) in *Ambystoma mexicanum*. 1978; 20 (1): 1–9.
33. Signoret J, Briggs R, Humphrey RR. Nuclear transplantation in the axolotl. *Dev Biol*. 1962 Feb 1; 4 (1): 134–64.
34. Gilbert SF. *Early Amphibian Development*. 6th ed. Sinauer Associates; 2000.
35. Kragl M, Tanaka EM. Axolotl (*Ambystoma mexicanum*) limb and tail amputation. *Cold Spring Harb Protoc*. 2009; 4 (8).
36. Gardiner DM. Regulation of regeneration by Heparan Sulfate Proteoglycans in the Extracellular Matrix. *Physiol Behav*. 2019; 176 (3): 139–48.
37. Phan AQ, Lee J, Oei M, Flath C, Hwe C, Mariano R, et al. Positional information in axolotl and mouse limb extracellular matrix is mediated via heparan sulfate and fibroblast growth factor during limb regeneration in the axolotl (*Ambystoma mexicanum*) . *Regeneration*. 2015; 2 (4): 182–201.
38. Amamoto R, Huerta VGL, Takahashi E, Dai G, Grant AK, Fu Z, et al. Adult axolotls can regenerate original neuronal diversity in response to brain injury. *Elife*. 2016; 5 (MAY2016): 1–22.
39. Nowoshilow S, Schloissnig S, Fei JF, Dahl A, Pang AWC, Pippel M, et al. The axolotl genome and the evolution of key tissue formation regulators. *Nature*. 2018; 554 (7690): 50–5.
40. Hopwood N. Approaches and species in the history of vertebrate embryology. *Methods Mol Biol*. 2011; 770: 1–20.
41. Li H, Wei X, Zhou L, Zhang W, Wang C, Guo Y, et al. Dynamic cell transition and immune response landscapes of axolotl limb regeneration revealed by single-cell analysis. *Protein Cell*. 2021; 12 (1): 57–66.
42. Abo-Al-Ela HG, Burgos-Aceves MA. Exploring the role of microRNAs in axolotl regeneration. *Journal of Cellular Physiology*. Wiley-Liss Inc.; 2020.
43. Albors AR, Tazaki A, Rost F, Nowoshilow S, Chara O, Tanaka EM. Planar cell polarity-mediated induction of neural stem cell expansion during axolotl spinal cord regeneration. *Elife*. 2015; 4: 4: e10230.
44. Tica J, Didangelos A. Comparative transcriptomics of rat and axolotl after spinal cord injury dissects differences and similarities in inflammatory and matrix remodeling gene expression patterns. *Front Neurosci*. 2018; 12 (NOV): 1–7.
45. Ankeny RA, Leonelli S. What's so special about model organisms? *Stud Hist Philos Sci Part A*. 2011; 42 (2): 313–23.

## Vena kava inferior ve sağ atriyuma uzanan tümör trombusu ile prezente olan renal hücreli kanser olgusu

*A case of renal cell cancer presenting with tumor thrombus extending into the vena cava inferior and right atrium*

Duygu Doğa Ekizalioğlu<sup>1</sup> 

Selen Bayraktaroğlu<sup>1</sup> 

Hakan Posacıoğlu<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### ÖZ

Zaman içerisinde görüntüleme yöntemlerinin kullanım sıklığının artması ile rastlantısal olarak saptanan solid renal kitlelerin sayısı artmıştır. Doğru tanı, tedavi ve takip süreci için rastlantısal solid renal kitlelerin karakterizasyonları oldukça önemlidir (1). Primer renal neoplazilerin yaklaşık %80-90'ını oluşturan renal hücreli kanser, en yaygın solid renal neoplazi olarak bilinmekte ve sık teşhis edilen yetişkin kanserlerinin arasında yer almaktadır. Renal hücreli kanser, tümör trombusu yolu ile renal venlere, ana renal vene, vena kava inferior'a ve potansiyel olarak sağ atriyuma uzanım gösterme eğilimindedir. Vena kava inferior'a uzanım gösteren tümör trombuslarının ise sadece %10'u sağ atriyuma ulaşmaktadır (2). Renal hücreli kansere eşlik eden malign trombus uzanımı, planlanan cerrahi tedavinin merkezinde yer almakta, bu nedenle de görüntüleme yöntemleri ile malign trombusün saptanması ve uzanımının değerlendirilmesi oldukça önem arz etmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Renal hücreli kanser, tümör trombusu, sağ atrium, kontrastlı torakoabdominopelvik bilgisayarlı tomografi, görüntüleme.

### ABSTRACT

*With the increasing use of imaging methods over time, the number of solid renal masses detected incidentally has increased. Characterization of incidental solid renal masses is very important for accurate diagnosis, treatment, and follow-up. Renal cell cancer (RCC), which constitutes approximately 80-90% of primary renal neoplasms, is known as the most common solid renal neoplasia and is among the frequently diagnosed adult cancers. Renal cell cancer tends to extend through the tumor thrombus to the renal veins, the main renal vein, the inferior vena cava (IVC) and potentially the right atrium. Only 10% of tumor thrombi that extend to the IVC reach the right atrium. Malignant thrombus extension accompanying RCC is at the center of the planned surgical treatment, therefore it is very important to detect malignant thrombus with imaging methods and evaluate its extension.*

**Keywords:** Renal cell carcinoma, malignant thrombus, contrast-enhanced thoracoabdominopelvic computed tomography, right atrium, imaging.

### OLGU

Göğüs ağrısı nedeniyle başvuran 44 yaşındaki kadın hastanın öyküsünde hipertansiyon nedeniyle izlem mevcuttu. Göğüs ağrısının etiolojisini araştırmaya yönelik yüksek çözünürlüklü akciğer tomografi tetkiki elde

olundu. Bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülerinde, sağ böbrekte 8 cm boyutlarında kitlesel lezyon izlenmesi üzerine, lezyon natürünü aydınlatmaya yönelik kontrastlı torakoabdominopelvik BT inceleme gerçekleştirildi.

Sorumlu yazar: Duygu Doğa Ekizalioğlu  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir,  
Türkiye

E-posta: [duygudogaeao@gmail.com](mailto:duygudogaeao@gmail.com)

Başvuru tarihi: 01.03.2021

Kabul tarihi: 21.04.2021

BT görüntülerinde; sağ böbrek santralinde yaklaşık 8,4 cm x 7 cm x 10 cm boyutlarında, santralinde kistik-nekrotik alanlar içeren, hipervasküler malign kitle lezyonu izlendi. Sağ renal tümöre eşlik eden tümör trombusunun, sağ renal ven ve vena kava inferior (VKİ) yolu ile sağ atriya uzanımı gözlemlendi (Şekil-1, Şekil-2). Sağ böbrekte izlenen kitle ve eşlik eden VKİ trombusüne yönelik hastaya sağ nefrektomi ve VKİ trombektomi gerçekleştirildi (Şekil-3).



**Şekil-1.** Elde olunan aksiyel kontrastlı BT tetkikinde; sağ böbrek santralinde yerleşim gösteren büyük boyutlu, hipervasküler malign kitle lezyonu görülmekte (Beyaz ok).



**Şekil-2.** Koronal reformat görüntülerde ise; sağ böbrekteki malign kitle lezyonu (Uzun beyaz ok) ve eşlik eden tümör trombusunun sağ renal ven, vena kava inferior yolu (VKİ) ile sağ atriya uzanımı (Kısa beyaz ok) görülmekte.



**Şekil-3.** Gerçekleştirilen sağ nefrektomi, trombektomi ile sağ böbrek ve sağ atriya uzanan malign trombus çıkarıldı.

Zaman içerisinde görüntüleme yöntemlerinin kullanım sıklığının artması ile rastlantısal olarak saptanan solid renal kitlelerin sayısı da artmıştır. Rastlantısal solid renal kitlelerin karakterizasyonları doğru tanı, tedavi ve takip süreci için oldukça önemlidir (1). Primer renal neoplazilerin yaklaşık %80-90'ını oluşturan renal hücreli kanser (RHK), en yaygın solid renal neoplazi olarak bilinmektedir. Tüm yetişkin malignitelerinin %2-3'ünü oluşturarak sık teşhis edilen yetişkin kanserlerinin arasında yer almaktadır (1-3). Renal hücreli kanser prevalansı gelişmiş görüntüleme yöntemleri ve azalan mortaliteye sekonder giderek artmaktadır. Von Hippel-Lindau sendromunda, tübersklerozda, kalıtsal papiller böbrek kanserinde ve edinilmiş kistik böbrek hastalığında da RHK görülme sıklığı artmıştır (2, 4). Klasik olarak RHK'ler; flank bölgede ağrı, hematüri ve palpe edilebilir flank bölge kitlesi ile prezente olurlar. Renal hücreli kanserler; makroskopik olarak sıklıkla kapsüllüdür, solid, kistik veya mikst natürde olabilirler ve yağ ya da kalsifikasyon barındırabilirler. Mikroskopik olarak ise şeffaf



hücreli (%80), papiller (%15), kromofob (% 5) olarak sınıflandırılırlar. Renal hücreli kanserler, invazyon yolu ile çevre yağ planlarına, aynı taraf adrenal beze veya komşu kaslara uzanabilirler, ancak karaciğer, dalak, pankreas ve kolona uzanımları daha nadirdir (2). Renal hücreli kanser, tümör trombusu yolu ile renal venlere, ana renal vene, VKİ'ye ve potansiyel olarak sağ atriya uzanım gösterme eğilimindedir. RHK'lerin yaklaşık %4-10'unda tümör trombusu renal vene veya VKİ'ye uzanım göstermekte olup VKİ'ye uzanım gösteren tümör trombuslarının ise %50'si infrahepatik, %40'ı intrahepatik vena kavaya uzanmakta, sadece %10'u sağ atriya ulaşmaktadır (2). Tümör trombusları sıklıkla RHK, hepatosellüler kanser (HSK), akciğer ve pankreas kanserlerinde karşımıza çıkarlar. Renal hücreli kanser ve HSK'da tümörlerin hipervasküler karakterleri nedeniyle arteriyel fazda kontrastlanma artışı görülmektedir. Ayrıca malignitelerin neden olabildiği hiperkoagülabilite hem trombus hem tümör trombusu ile karşılaşmamıza neden olabilir. Trombus içi neovaskülarizasyonun, venöz yapılarda genişlemenin ve venöz yapılara doğrudan invazyonun gösterilmesi malign trombusu destekleyen bulgulardır (5). Renal hücreli kansere eşlik eden malign trombus olan hastalarda trombus uzanımı planlanan cerrahi

tedavinin merkezinde yer almaktadır ve bu nedenle görüntüleme yöntemleri ile malign trombusun saptanması, uzanımının değerlendirilmesi oldukça önem arz etmektedir (5,6). Görüntüleme yöntemi olarak; ultrasonografi (USG) ve Doppler USG, BT, Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve Florodeoksiglukoz (18FDG) Pozitron Emisyon Tomografisi/BT (PET/BT) kullanılabilir. USG, genellikle RHK şüphesi olan hastaların değerlendirilmesinde başvurulan ilk görüntüleme yöntemi; malign trombusun tespit edilmesindeki hassasiyeti, trombusun konumuna göre değişebilmektedir. BT ve MRG'nin malign trombusu saptamadaki duyarlılıkları ise oldukça yüksektir ve hatta VKİ trombuslarının saptanmasında MRG %100 duyarlılığa sahiptir. Multidetektör 3D rekonstrüksiyon BT ve MRG tetkiklerinin hem limitasyonları hem de birbirlerine üstün oldukları noktalar birlikte ele alındığında, malign trombusun varlığının ve uzanımının, lokorejyonel nodal veya abdominal viseral metastazların değerlendirilmesinde ve uygulanacak cerrahi rezeksiyon yönteminin belirlenmesinde temel görüntüleme yöntemlerini oluşturarak, hastaların tedavi yönetimlerinde daha başarılı sonuçlar alınmasını sağlamaktadırlar (2, 5, 6).

**Çıkar çatışması:** Bu yayına ilişkin yazarların her hangi bir çıkar çatışması yoktur.

## Referanslar

1. Lopes Vendrami C, Parada Villavicencio C, DeJulio TJ, et al. Differentiation of Solid Renal Tumors with Multiparametric MR Imaging. *Radiographics*. 2017; 37 (7): 2026-42.
2. Ng CS, Wood CG, Silverman PM, Tannir NM, Tamboli P, Sandler CM. Renal cell carcinoma: diagnosis, staging, and surveillance. *AJR Am J Roentgenol*. 2008; 191 (4): 1220-32.
3. Zaman MU, Fatima N, Zaman A, Zaman U, Tahseen R, Zaman S. Massive Tumor Thrombus in Left Renal Vein and Inferior Vena Cava in Renal Cell Carcinoma on 18-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/computerized Tomography: "Suspension Bridge Sign". *World J Nucl Med*. 2018; 17 (2): 120-2.
4. Shinagare AB, Krajewski KM, Braschi-Amirfarzan M, Ramaiya NH. Advanced Renal Cell Carcinoma: Role of the Radiologist in the Era of Precision Medicine. *Radiology*. 2017; 284 (2): 333-51.
5. Rohatgi S, Howard SA, Tirumani SH, Ramaiya NH, Krajewski KM. Multimodality Imaging of Tumour Thrombus. *Can Assoc Radiol J*. 2015; 66 (2): 121-9.
6. Hallscheidt PJ, Fink C, Haferkamp A, et al. Preoperative staging of renal cell carcinoma with inferior vena cava thrombus using multidetector CT and MRI: prospective study with histopathological correlation. *J Comput Assist Tomogr*. 2005; 29 (1): 64-8.





## 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. Ek Sayı sadece elektronik olarak yayımlanır.

### 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](http://www.tdk.gov.tr)), teknik terimler için Türk Tıp Terminolojisinden ([www.tipterimleri.com](http://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](http://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](http://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](http://egetipdergisi.com.tr) veya [dergipark.gov.tr/etd](http://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](http://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, 2<sup>nd</sup> 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](http://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](http://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 Supplements will be published only electronically.

#### **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](http://www.tdk.gov.tr)) is advised for consulting Turkish words and Turkish Medical Terminology ([www.tipterimleri.com](http://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](http://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](http://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](http://egetipdergisi.com.tr) or [dergipark.gov.tr/etd](http://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](http://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](http://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](mailto:egedergisi35@gmail.com)

Website : [egetipdergisi.com.tr/](http://egetipdergisi.com.tr/)



## EGE TIP DERGİSİ YAYIN HAKKI DEVİR FORMU

Makalenin Başlığı:		
Sorumlu yazarın;		
Adı, soyadı:		
Adresi:		
Tel.	E-posta:	İmza:

Biz, aşağıda isimleri olan yazarlar, bu makalenin yazılması yanında, çalışmanın planlanması, yapılması ve verilerin analiz edilmesi aşamalarında da aktif olarak rol aldığımızı ve bu çalışma ile ilgili her türlü sorumluluğu kabul ettiğimizi beyan ederiz. Makalemiz geçerli bir çalışmadır. Hepimiz makalenin son halini gözden geçirdik ve yayınlanması için uygun bulduk. Ne bu makale ne de bu makaleye benzer içerikte başka bir çalışma hiçbir yerde yayınlanmadı veya yayınlanmak üzere gönderilmedi. Gerekirse makale ile ilgili bütün verileri editörlere göndermeyi de garanti ediyoruz.

Ege Tıp Dergisi'nin bu makaleyi değerlendirmesi ve yayınlaması durumunda, makale ile ilgili tüm telif haklarımızı Ege Tıp Dergisi'ne devrettiğimizi beyan ve kabul ederiz.

Yazarlar olarak, telif hakkı ihlali nedeniyle üçüncü şahıslarca istenecek hak talebi veya açılacak davalarda Ege Tıp Dergisi Editör ve Yayın Kurulu üyelerinin hiçbir sorumluluğunun olmadığını yazarlar olarak taahhüt ederiz. Ayrıca, makalede hiçbir suç unsuru veya kanuna aykırı ifade bulunmadığını, araştırma yapılırken kanuna aykırı herhangi bir malzeme ve yöntem kullanılmadığını, çalışma ile ilgili tüm yasal izinleri aldığımızı ve etik kurallara uygun hareket ettiğimizi taahhüt ederiz.

	Yazar Adı, Soyadı	Tarih	ORCID*	İmza
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				

\*Tüm yazarların, ORCID (Open Researcher and Contributor ID) bilgisi eklenmelidir. Bu numara <http://orcid.org> adresinden ücretsiz edinilebilir.







## EGE JOURNAL OF MEDICINE COPYRIGHT TRANSFER FORM

Title of Manuscript:	
----------------------	--

Corresponding author's;

Name, surname:		
Address:		
Phone:	E-mail:	Signature:

We all the authors certify that, we have all participated sufficiently in the conception and design of this work and the analysis of data, as well as the writing of the manuscript to take public responsibility for it. We declare that the manuscript represents valid work. We have all reviewed the final version of the manuscript and approve it for publication. Neither this manuscript nor one with substantially similar content under our authorship has been published or being considered for publication elsewhere. Furthermore, we declare that we will produce the data upon which the manuscript is based for examination by the Editor or Editorial Board members, if requested.

In consideration of the action of Ege Journal of Medicine in reviewing and editing this submission (manuscript, tables and figures) all copyright ownership is hereby transferred, assigned or otherwise conveyed to Ege Journal of Medicine, in the event that such work is published by Ege Journal of Medicine.

We also warrant that Editor and the Editorial Board members of Ege Journal of Medicine will not be held liable against all copyright claims of any third party or in lawsuits that may be filed in the future. We acknowledge that the article contains no libellous or unlawful statements, we did not use any unlawful method or material during the research, we obtained all legal permissions pertaining to the research, and we adhered to ethical principles during the research.

	Author Name, Surname	Date	ORCID*	Signature
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				

\*All the authors should add ORCID (Open Researcher and Contributor ID) information. This 16-digit number can be taken freely from <http://orcid.org>.

