



EGE KL NİKLERİ TIP DERGİSİ

MEDICAL JOURNAL OF AEGEAN CLINICS

Cilt /No: 60

Sayı/No: 1

Nisan/ April 2022

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

KL NİK ÇALIŞMALAR/ CLINICAL TRIALS

- 1. The Role of Chest CT in Diagnosis of COVID-19 Pneumonia; Comparison With Gold Standard RT-PCR**
Ferhat ÇENGEL ve Ark.
- 2. Assessment of Index of Cardiacelectrophysiologicalbalance in Patients With Polycysticovary Syndrome**
Muzaffer KAHYAOĞLU ve Ark.
- 3. Üst Ve Alt Gastrointestinal Sistem Kanamalı Hastalarda Hastalık Şiddetini Belirlemede Yaş Şok İndeksinin Rolü**
Birdal GÜLLÜPINAR ve Ark.
- 4. Fertilite Prezervasyonu Sonuçlarını  ng rmede Antimüllerian Hormon Ve Antral Follikül Sayısının Yeri, Retrospektif Tarama**
Ferruh ACET ve Ark.
- 5. Yaşlı Kadınlarda Vajinal Kaf Prolapsusu için Uygulanan Komplet Le Fort Kolpoklezis Operasyonu Etkin Midir?**
Aslıhan ALP ÖZTÜRK ve Ark.
- 6. COVID-19 ve Acil Servislerde Yarattığı Etik Sorunlar**
Birdal GÜLLÜPINAR ve Ark.
- 7. Trombolitik Tedavi Alan Akut İskemik İnmeli Hastalarda Yeni Periferik Kan H resi Oranları İle 90 Günlük Mortalite Arasındaki İlişki**
Birdal GÜLLÜPINAR ve Ark.
- 8. Sjögren Sendromu Olan Kuru Göz Olgularının %0,05 Siklosporin Kullanımı Sonrası Kısa ve Uzun Dönem Oküler Yüzey Değişiklikleri**
Cem ŞİMŞEK ve Ark.
- 9. Triple Negatif Meme Kanseri H re Dizilerinde Nrf2 Yola ı İnhibitörü Olan ML385 ve İmidazol Kombinasyonunun H re Canlılı ı  zerine Olan Etkileri**
Erkan KAHRAMAN ve Ark.
- 10. Demographic Analysis of Occupational Accidents Admitted to the Emergency Department**
Müge GÜLEN ve Ark.
- 11. Retrospective Analysis of Patients Presenting to the Emergency Department With Poisoning After Oral Drug Ingestion**
Oya GÜVEN ve Ark.
- 12. Is Glycated Hemoglobin Lower in SARS-CoV-2 Patients with Diabetes Mellitus?**
Yusuf ÜZÜM ve Ark.
- 13. İleri Evre Skuamoz Hücreli Larinks Kanseri Tümör Diferansiyasyonu İle Kıkırdak İnvazyonu İliőisinin İncelenmesi**
Asuman Feda BAYRAK ve Ark.
- 14. Can Laboratory Parameters Predict The Prognosis in Patients with Subacute Thyroidit?**
Özden ÖZDEMİR BAŞER ve Ark.

EGE KLİNİKLERİ TIP DERGİSİ

THE MEDICAL JOURNAL OF AEGEAN CLINICS

Baş Editör / Editor-in-chief

Doç. Dr. Tuncay KIRIŞ

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği

İngilizce Dil Editörü/ English Language Editor

Dr. Öğr. Gör. Banu KARACA

*İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hst. Kliniği*

İstatistik Editörü/Statistical Editor

Doç. Dr. Mustafa Agah TEKİNDAL

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi

«EGE KLİNİKLERİ TIP DERGİMİZ HAKEMLİ BİR DERGİDİR»

Dergimizin Amacı:

Akademik Çalışmaların Tüm Hekimlere Duyurulması

Dergimizin Kapsamı:

Tüm Klinik Ve Temel Tıp Bilimleri

Sahibi /Owner

İzmir Hastanelerine

Yardım ve Bilimsel

Araştırmaları Teşvik

Derneği Adına

On behalf of the Society of

Aid to Hospitals of İzmir

and Fosterage of Scientific

Investigations

Dr. İlgül BİLGİN

Dernek Başkanı

Chairman of the society

Sorumlu Müdür /Director in charge

Dr. Tuncay KIRIŞ

Yönetim Adresi/ Administration address

177/7 Sok. No:1 D:1 Yeşilyurt

Tel: 0 232 244 34 38

Dökümantasyon ve Tasarım

Documentation and Design

Ash GİRİT

4 ayda bir olmak üzere yılda 3
sayı yayınlanır.

Dergi basım ayları

Nisan, Ağustos ve Aralık' tır.

The periodical is published
three times in a year. The
printing months are April,
August and December

Dergimizin web adresi <http://www.egeklunikleritipdergisi.com>

Dergimizin Eski Adı: İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi' dir. (1964-2012)

DANIŞMA KURULU/ADVISORY BOARD

- Prof. Dr. Murat AKSUN**-*İ.K.Ç.Ünv.A.E.A.Hast., Anesteziyoloji Reanimasyon Kliniği*
Prof. Dr. Galip AKHAN-*İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Nöroloji Kliniği*
Prof. Dr. Enver ALTAS -*İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., KBB Kliniği*
Doç. Dr. Mehmet Reşit ASOĞLU-Bahçeci Tüp Bebek Merkezi
Uzm. Dr. H. Mücahit ATALAY- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Nükleer Tıp*
Doç. Dr. Çetin AYDIN - *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast. Kadın Doğum Kliniği*
Prof. Dr. Cengiz AYDIN- Sağlık Bakanlığı Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi A.B.D.
Doç. Dr. Kaan BAL - *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast. Üroloji Kliniği*
Doç. Dr. Alkan BAL - Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil
Doç. Dr. Uğur BALCI - *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast. Üroloji Kliniği*
Dr. Öğr. Gör. Mehtap BALABAN Yıldırım Beyazıt Ünv. Radyoloji A.B.D.
Doç. Dr. Korhan Barış BAYRAM- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast. Fizik Tedavi ve Reh. Kliniği*
Uzm. Dr. İlgül BİLGİN- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Dermatoloji Kliniği*
Prof. Dr. Yeşim BECKMANN- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Nöroloji Kliniği*
Prof. Dr. Şahin BOZOK- Recep Tayyip Erdoğan Ünv. Kalp Damar Cer. A.B.D.
Doç. Dr. Mehmet BULUT -Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği
Doç. Dr. Tuğrul BULUT -İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji A.B.D.
Doç. Dr. Umur CANBEK - Muğla Sıtkı Koçman Ünv. Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji A.B.D.
Prof. Dr. Erdem CANDA-Koç Üniversitesi Üroloji A.B.D.
Prof. Dr. Fulya ÇAKALAĞAOĞLU- *İ.K.Ç.Ünv.A.E.A.Hast., Patoloji Laboratuvarı*
Doç. Dr. Mehmet ÇELEBİSOY- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Nöroloji Kliniği*
Prof. Dr. Etem ÇELİK -Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği
Dr. Öğrt. Gör. Hüseyin ÇETİN -Yıldırım Beyazıt Ünv. Radyoloji A.B.D.
Doç. Dr. Nihal DEMİREL-*Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hast. Çocuk Hast., Yenidoğan*
Doç. Dr. Çetin DİNÇEL-Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği
Prof. Dr. Giuseppe DODİ-Padua University Hospital, First General Surgery Unit
Doç. Dr. Tuba EDGÜNLÜ- *Muğla Sıtkı Koçman Ünv., Tıbbi Biyoloji ABD.*
Yrd. Doç. Dr. Nazile ERTÜRK – *Muğla Sıtkı Koçman Ünv., Çocuk Cerrahisi ABD.*
Doç. Dr. Demet ETİT-*İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Patoloji Laboratuvarı*
Prof. Dr. Hamza DUYGU -Yakın Doğu Üniversitesi Hastanesi Kardiyoloji A.B.D.
Doç. Dr. Orhan GÖKALP- İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cer. A.B.D.
Prof. Dr. Serhat GÜRPINAR- Süleyman Demirel Ünv. Araş. Ve Uygulama Hastanesi Adli Tıp A.B.D.
Doç. Dr. Kemal GÜNGÖRDÜK- *Muğla Sıtkı Koçman Ünv., Kadın Hast. ABD.*
Prof. Dr. Mehmet HACİYANLI- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Genel Cerrahi Kliniği Kliniği*
Prof. Dr. Erdinç KAMER-Tepecik.E.A.Hast., Genel Cerrahi Kliniği Kliniği
Doç. Dr. Volkan KARAÇAM- *Dokuz Eylül Ünv. Hastanesi, Göğüs Cer. ABD.*
Doç. Dr. Kenan KARBEYAZ- Eskişehir Osmangazi Ünv. Adli Tıp A.B.D.
Doç. Dr. İbrahim KARAMAN -Erciyes Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji A.B.D.
Prof. Dr. Ali KARAKUZU- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Dermatoloji Kliniği*
Doç. Dr. Kaan KATIRCIOĞLU- *İ.K.Ç.Ünv.A.E.A.Hast., Anesteziyoloji Reanimasyon Kliniği*
Uzm. Dr. Uğur KOCA - *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast. Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD.*
Doç. Dr. Kuntay KOKANALI -SBÜ Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Prof. Dr. Gülnihal KUTLU – *Muğla Sıtkı Koçman Ünv., Nöroloji ABD.*
Prof. Dr. Mehmet KÖSEOĞLU- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Biyokimya Laboratuvarı*
Prof. Dr. Mehmet KIZILKAYA- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Kliniği*
Prof. Dr. Yakup KUMTEPE-*Erzurum Atatürk Ünv., Kadın Doğum Kliniği*
Doç. Dr. Levent METE- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Psikiyatri Kliniği*
Prof. Dr. Okay NAZLI- *Muğla Sıtkı Koçman Ünv., Genel Cerrahi ABD.*
Prof. Dr. Haşim OLGUN- *Muğla Sıtkı Koçman Ünv., Çocuk Kardiyoloji ABD.*
Prof. Dr. Orhan OYAR- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Radyoloji*
Doç. Dr. Ali ÖLMEZOĞLU- Celal Bayar Ünv. Tıp Fakültesi Radyasyon Onkoloji
Prof. Dr. F. Esra ÖZER-*Muğla Sıtkı Koçman Ünv. Neonatoloji Kliniği*
Prof. Dr. Behzat ÖZKAN- *İstanbul Medeniyet Ünv., Çocuk Endokrinoloji*
Prof. Dr. Peter PETROS- *UNSW Academic Dept. Of Surgery St Vincent's Clinical School, University of Western Australia*
Prof. Dr. Ercan PINAR- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., KBB Kliniği*
Dr. Öğrt. Üyesi Ercan SARUHAN - *Muğla Sıtkı Koçman Ünv., Tıbbi Biyokimya AD.*
Prof. Dr. İlknur AKYOL SALMAN -Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Göz Kliniği
Doç. Dr. Taylan Özgür SEZER -Ege Ünv. Tıp Fakültesi Genel Cerrahi A.B.D.
Prof. Dr. İbrahim Muhittin ŞENER- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast. Ortopedi Kliniği*
Uzm. Dr. Atilla ŞENCAN- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği*
Op. Dr. Bekir TATAR- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., KBB Kliniği*
Doç. Dr. Fatma TATAR- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Genel Cerrahi Kliniği*
Doç. Dr. Mesut TAHTA- İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji A.B.D.
Prof. Dr. Yusuf TAMAM- Dicle Ünv. Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Kliniği
Doç. Dr. Cengiz TAVUSBAY- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Genel Cerrahi Kliniği*
Doç. Dr. Cihan TUĞRUL- Hitit Ünv. Kadın Hast. A.B.D.
Doç. Dr. Tuba TUNCEL- İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı
Doç. Dr. Nesrin TÜRKER- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., İntaniye Kliniği*
Op. Dr. Dilek UYSAL- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Kadın Doğum Kliniği*
Prof. Dr. Harun ÜÇÜNCÜ- *Muğla Sıtkı Koçman Ünv., KBB ABD.*
Prof. Dr. Erden Erol ÜNLÜER- *Uşak Ünv. A.E.A.Hast., Acil Tıp ABD.*
Prof. Dr. Nurettin ÜNAL- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast. Çocuk Kardiyolojisi*
Prof. Dr. Bülent ÜNAL -Osman Gazi Üniversitesi, Genel Cerrahi A.B.D.
Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Gökhan ÜNSAL -Anadn Menderes Ünv. Tıp Fakültesi Genel Cerrahi A.B.D.
Dr. Öğr. Üyesi İlkin YERAL - Kırıkkale Ünv. Kadın Hast. A.B.D.
Doç. Dr. Aşkan YILDIZ- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Kadın Doğum Kliniği*
Doç. Dr. Seyran YİĞİT- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Patoloji Laboratuvarı*
Doç. Dr. Süreyya GÜL YURTSEVER- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Mikrobiyoloji Laboratuvarı*
Doç. Dr. Derya ARSLAN YURTLU -İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon A.B.D.

GENEL BİLGİLER

Ege Klinikleri Tıp Dergisi, İzmir Hastanelerine Yardım ve Bilimsel Araştırmaları Teşvik Derneği'nin süreli yayın organıdır. Yılda üç sayı olarak yayımlanır. Basım ayları Nisan, Ağustos ve Aralık'tır. Dergide, tıbbın her dalı ile ilgili prospektif, retrospektif ve deneysel araştırmalar, olgu sunumu, editöre mektuplar ve derlemeler yayınlanır. Yayınlanan makalelerde konu ile ilgili en yüksek etik ve bilimsel standartlarda olması ve ticari kaygılarda olmaması şartı gözetilir. Yayın için gönderilen çalışmalar; orijinal, başka bir dergide değerlendirme sürecinde olmayan ve daha önce basılmamış olması koşullarıyla kabul edilir.

Dergiye gönderilen makale biçimsel esaslara uygun ise, baş editör ve en az yurt içi-yurt dışı iki danışman incelemesinden geçip gerek görüldüğü takdirde istenen değişiklikler yazarlar tarafından yapıp hakemlerce kabul edildikten sonra yayımlanır.

BİLİMSEL SORUMLULUK

Tüm yazarlar çalışmaya direkt olarak katkıda bulunmalıdır. Yazar olarak tanımlanmış tüm kişiler çalışmayı planlamalı veya gerçekleştirmeli, çalışmanın yazılmasında, gözden geçirilmesinde ve son halin onaylanmasında rol almalıdır. Bilimsel kriterleri karşılayan bir metnin ortaya çıkması tüm yazarların sorumluluğudur.

ETİKSEL SORUMLULUK

İnsan çalışmaları ile ilgili tüm makalelerde 'yazılı onamım' alındığını, çalışmanın Helsinki Deklarasyonu'na

([World Medical Association Declaration of Helsinki](http://www.wma.net/en/30/publications/10policies/b3/index.html) <http://www.wma.net/en/30/publications/10policies/b3/index.html>)

göre yapıldığı ve lokal etik komite tarafından onayın alındığını bildiren cümleler mutlaka yer almalıdır.

Etik Kurul Onamlarının kendisi (Etik Kurul Onam Belgesi) yayınla birlikte gönderilmelidir.

Hayvanlar üzerinde yapılan deneyleri bildirirken yazarlar; laboratuvar hayvanlarının bakım ve kullanımı konusunda kurumsal veya ulusal yönergelerin takip edilip edilmediğini mutlaka bildirmelidirler.

Ege Klinikleri Tıp Dergisi yazarların cümlelerinden sorumlu değildir. Makale bir kez kabul edildikten sonra derginin malı olur ve dergiden izinsiz olarak başka bir yerde yayınlanamaz.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Tüm retrospektif, prospektif ve deneysel çalışma makaleleri bioistatistiksel olarak değerlendirilmeli ve uygun plan, analiz ve bildirimde bulunmalıdır. p değeri yazı içinde net olarak belirtilmelidir (örn, $p=0.014$).

YAZIM DİLİ

Derginin resmi dilleri Türkçe ve İngilizce'dir. Türkçe metinlerde Türk Dil Kurumu'na (www.tdk.gov.tr) www.tdk.gov.tr yayınlanan Türkçe sözlük temel alınmalıdır. Gönderilmiş makalelerdeki tüm yazım ve gramer hataları sunulan verileri değiştirmeksizin editör tarafından düzeltilir. Yazım ve gramer kurallarına metin yazımı yazarların sorumluluğundadır.

TELİF HAKKI BİLDİRİMİ

Telif hakkı devrini bildirmek için kapak mektubunda 'Bu makalenin telif hakkı; çalışma, basım için kabul edilmesi koşuluyla Ege Klinikleri Tıp Dergisi'ne devredilir' şeklinde belirtilmelidir. Makaleler için yazarlara herhangi bir ücret ödenmez.

YAZI TİPLERİ

Derleme: Derlemeler yeni veya tartışmalı alanlara ışık tutar. Dergi editörü derleme yazımı için yazar veya yazarlardan istekte bulunur.

Orijinal makaleler: Orijinal makaleler temel veya klinik çalışmalar veya klinik denemelerin sonuçlarını bildirir". Orijinal makaleler 2500 kelime ve 25 kaynaktan fazla olmamalıdır.

Olgu Sunumları: Dergi, tıbbın her alanındaki belirgin öneme haiz olgu sunumlarını yayımlar. Yazar sayısı 6'yı, kaynak sayısı ise 5'i geçmemelidir.

Editör'e Mektup: Metin 400 kelimeyi geçmemeli ve kaynak sayısı ise en fazla 3 olmalıdır (kaynaklardan biri hakkında değerlendirme yapılan yayın olmalıdır)

YAZI GÖNDERİMİ

Tüm yazılar elektronik ortamda ldhdergi@yahoo.com adresine gönderilmelidir.

Kapak mektubu: Kapak mektubu gönderilen makalenin kategorisini, daha önce başka bir dergiye gönderilmemiş olduğunu, çıkar ilişkisi bildirimini, yayın hakkı devri bildirimini ve varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kurumların adlarını içermelidir.

Başlık sayfası: Bu sayfada çalışmanın tam ismi ve kısa başlığı (karakter sayısı ve boşluklar toplamı 55'i geçmemelidir) olmalıdır. Katkıda bulunanların adlarını ve çalıştıkları kurumları listeleyin. Yazışmaların yapılacağı yazar (yazışma yazarı) belirtilmelidir. Bu yazar yayının basım sürecinde dergi editörü ile iletişimde bulunacaktır. Öte yandan tüm yazarların ORCID numarası da eklenilmeli, ORCID numarası olmayan yazarlar en kısa zamanda edinmelidir. <http://orcid.org> adresinden bireysel ORCID için ücretsiz kayıt oluşturulabilir.

Öz ve Anahtar Kelimeler: Özet 250 kelimeyi geçmemelidir. Çalışmanın amacını, yöntemi, bulgu ve sonuçları özetlemelidir. İlaveten 3 adet anahtar kelime alfabetik sırayla verilmelidir.

Giriş: Giriş bölümü kısa ve açık olarak çalışmanın amaçlarını tartışmalı, çalışmanın neden yapıldığına yönelik temel bilgileri içermeli ve hangi hipotezlerin sınıdığını bildirmelidir.

Gereç ve yöntemler: Okuyucunun sonuçları yeniden elde edebilmesi için açık ve net olarak yöntem ve gereçleri açıklayın. İlk vurgulamada kullanılan araç ve cihazların model numaralarını, firma ismini ve adresini (şehir, ülke) belirtin. Tüm ölçümleri metrik birim olarak verin. İlaçların jenerik adlarını kullanın.

Bulgular: Sonuçlar mantıklı bir sırayla metin, tablo ve görüntüler kullanılarak sunulmalıdır. Çok önemli gözlemlerin altını çizim veya özetleyin. Tablo ve metinleri tekrarlamayın.

Tartışma: Çalışmanın yeni ve çok önemli yönlerine, sonuçlarına vurgu yapın. Tartışma bölümü çalışmanın en önemli bulgusunu kısa ve net bir şekilde içermeli, gözlemlerin geçerliliği tartışılmalı, aynı veya benzer konulardaki yayınların ışığında bulgular yorumlanmalı ve yapılan çalışmanın olası önemi belirtilmelidir. Yazarlara, çalışmanın esas bulgularını kısa ve özlü bir paragrafla vurgu yapmaları önerilir.

Teşekkür: Yazarlar araştırmaya katkıda bulunan ancak yazar olarak atanmayan kişilere teşekkür etmelidir.

Kısaltmalar: Kelime veya söz dizimini ilk geçtiği yerde parantez içinde verilir. Tüm metin boyunca o kısaltma kullanılır.

Tablolar: Metin içinde tablolar ardışık olarak numaralandırılmalıdır. Her bir tabloya bir numara ve başlık yazın. Tablolar fotoğraf veya grafik dosyası olarak gönderilmemelidir.

Kaynaklar: Kaynaklar metin içinde alıntılanma sırasına uygun olarak doğal sayılar kullanılarak numaralandırılmalı ve cümlelerin sonunda parantez içinde verilmelidir. “ Uniform Requirements for Manuscript Submitted to Biomedical Journals” formatını kullanın. Yazar sayısı altı veya daha az ise hepsini, yedi veya daha fazla ise sadece ilk üç ismi yazın ve ‘ve ark.’ı ilave edin. Dergi isimleri tam olarak verilmelidir. Kaynak ve kısaltılmış dergi adları yazımları Cumulated Index Medicus’a veya aşağıda verilen örneklere uygun olmalıdır.

Dergi makaleleri için örnek

Sigel B, Machi J, Beitler JC, Justin JR. Red cell aggregation as a cause of blood-flow echogenicity. Radiology 1983;148(2):799-802.

Komite veya yazar grupları için örnek

The Standard Task Force, American Society of Colon and Rectal Surgeons: Practice parameters for the treatment of haemorrhoids. Dis Colon Rectum 1993; 36: 1118-20.

Kitaptan konu için örnek

Milson JW. Haemorrhoidal disease. In: Beck DE, Wexner S, eds. Fundamentals of Anorectal Surgery. 1 1992; 192-214. 1a ed. New York: McGraw-Hill

Kitap için örnek

Bateson M, Bouchier I. Clinical Investigation and Function, 2nd edn. Oxford: Blackwell Scientific Publications Ltd, 1981.

İLETİŞİM

Doç. Dr. Tuncay KIRIŞ

Baş Editör

İzmir Hastanelerine Yardım ve Bilimsel

Araştırmaları Teşvik Derneği

Yeşilyurt/ İZMİR

Tel: 0507 311 46 07

e-mail. idhdergi@yahoo.com

MAKALE GÖNDERİM KURALLARIMIZ

- Telif Hakkı Devir Formu tüm yazarlar tarafından imzalanılmalıdır.
- Makalenin tüm yazarları ORCID numaralarını göndermelidir. (Http://orcid.org adresinden ücretsiz olarak ORCID ID edinebilir ve kayıt olabilirsiniz. Dergimizin sayfa düzenine uygun olarak ; Yazının ilk sayfası.)
- Etik Kurul Onayı'nın kendisi (Etik Kurul Onay Belgesi) çalışma ile birlikte gönderilmelidir. Ayrıca çalışmanın başlığı Etik Kurul Belgesi'ndeki ile birebir aynı olmalıdır.
- Dergimizde yayınlanacak makaleler için etik kurul onayının alınması ve çalışmanın materyal-yöntem bölümünde çalışmanın etik kurul onayını aldığına dair bir açıklamanın bulunması zorunludur.

- Olgu sunumlarının dergimizde yayımlanabilmesi için hasta/hastaların onamının alınması ve olgu sunumunun giriş bölümünde 'hastadan/hastalardan onay alındığı'nı ifade eden bir cümle yer almalıdır.
- Makaleniz tek dosyada olmalıdır. Çalışma tasarımı sırası şu şekilde olmalıdır: Türkçe Başlık, İngilizce Başlık, Türkçe Özet ve Türkçe Anahtar Kelimeler, İngilizce Özet ve İngilizce anahtar kelimeler. Tablo/tablolara ve resim/resimler belirtilen yerde olmalıdır.
- Kapak sayfası ekteki örnekte olduğu gibi tasarlanılmalıdır.



EGE KLİNİKLERİ TIP DERGİSİ TELİF HAKLARI DEVİR FORMU

Yazının Başlığı:

Sorumlu Yazarlar:

Yazarların sorumlulukları:

- Yazı(lar) (sözlü veya poster sunum şekilleri hariç) başka hiçbir yerde yayınlanmamış ve şu anda başka bir dergi veya herhangi bir yayıncıda değerlendirme altında olmamalıdır.
- Makalenin yayınlanması ile ilgili diğer yazar onaylarından gönderen yazar sorumludur.
- Belirli bir kurum tarafından desteklenen yazılar için gerekli kurum onayının alınmasından yazarlar sorumludur.
- Yazıların bilimsel ve etik sorumluluğu yazarlara aittir.

Yazar Adı Soyadı

İmza

Tarih

Determinant Role of Magnetic Resonance Imaging in Transition of Clinical Isolated
Syndrome to Multiple Sclerosis

Klinik İzole Sendromda Multipl Sklerozis Dönüşümünde Manyetik Rezonans Görüntülemenin
Belirleyici Rolü

Ali BİGE*0000-0212-4444-0717

* Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı,
Zonguldak

**

Yazışma Adresi: Ali BİGE

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi,
Tıp Fakültesi Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, ZONGULDAK

Gsm: 0532 000000

e-mail adresi: alibige@gmail.com

GENERAL INFORMATION

The Medical Journal of Aegean Clinics is a periodical of the Society of Aid to Hospitals of İzmir and Fosterage of Scientific Investigations. The journal is published three times in a year. The printing months are April, August and December. The articles which could be prospective or retrospective on investigational studies, case reports, letter to the editor and reviews of every aspect of medicine are published. The studies should have paramount ethical and scientific standards as well as no commercial concerns. Articles are accepted for publication on the condition that they are original, are not under consideration by another journal, or have not been previously published.

The studies that are sent to the journal provided that the study is appropriate for formal principles are evaluated by the head editor and two peer reviewers.

The study is published once the approval of the reviewers have been taken. Hence, the authors should make the necessary changes in accordance with the reviewers comments.

SCIENTIFIC RESPONSIBILITY

All authors should have contributed to the article directly either academically or scientifically. All persons designated as authors should plan or perform the study, write the paper or review the versions, approve the final version. It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets scientific criterias.

ETHICAL RESPONSIBILITY

Manuscripts concerned with human studies must contain statements indicating that informed, written consent has been obtained, that studies have been performed according to the [World Medical Association Declaration of Helsinki](http://www.wma.net/en/30/publications/10policies/b3/index.html)<http://www.wma.net/en/30/publications/10policies/b3/index.html> and that the procedures have been approved by a local ethics committee. The approval form of the ethics committee should be sent along with the manuscript. When reporting experiments on animals, authors should indicate whether the institutional and national guide for the care and use of laboratory animals was followed. All Authors are responsible for the quality, accuracy, and ethics of the work. *The Medical Journal of Aegean Clinics* takes no responsibility for the Authors' statements. The manuscripts, once accepted, become property of the journal and cannot be published elsewhere without the written permission of the Journal.

STATISTICALLY EVALUATION

All retrospective, prospective and experimental research articles must be evaluated in terms of biostatistics and it must be stated together with appropriate plan, analysis and report. p values must be given clearly in the manuscripts (e.g. $p=0.014$).

LANGUAGE

The official languages of the Journal are Turkish and English. Turkish dictionary published by Turkish Language Institution (www.tdk.gov.tr) should be predicated on Turkish manuscripts. All spelling and grammar mistakes in the submitted articles, are corrected by the editor without changing the data presented.

It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets spelling and grammar rules.

COPYRIGHT STATEMENT

A copyright transfer statement indicating that the '*The copyright to this article is transferred to The Medical Journal of Aegean Clinics and will be effective if and when the article is accepted for publication*' should be sent in the content of cover letter. No payment is done to authors for their articles.

ARTICLE TYPES

Reviews: The reviews highlight or update new and/or controversial areas. The editor of the Journal invites author/authors for reviews.

Original articles: Original articles describe the results of basic or clinical studies or clinical trials. Original articles should not exceed 2500 words and 25 references.

Case Reports: The Journal publishes significant case reports related to the every aspect of medicine. The number of authors should not exceed 6 in the case reports.

Letter to the Editor: Text should not exceed 400 words, and include no more than 3 references (one of them should be the commenting article). Letters are selected for their importance, relevance, and originality; not all letters submitted can be published.

MANUSCRIPT SUBMISSION

All manuscripts must be submitted electronically to the ihdhergi@yahoo.com

Cover letter: Cover letter should include statements about manuscript category designation, single-journal submission affirmation, conflict of interest statement, copyright transfer statement, sources of outside funding, equipments (if so).

Title Page: On the title page provide the complete title and a running title (not to exceed 55 characters and spaces). List each contributor's name and institutional affiliation. Corresponding Author is the contributor responsible for the manuscript and proofs. This is the person to whom all correspondence and reprints will be sent. The corresponding author is responsible for keeping the Editorial office updated with any change in details until the paper is published. All authors are also asked to submit their ORCID number, if they do not have it, it is kindly asked to be enrolled for the number form the webpage of <http://orcid.org>.

Abstract and Key Words: The abstract must not exceed 250 words. It should summarize the aim of the study and describe the work undertaken, results and conclusions. In addition, you should list up to three key words in alphabetical order.

Introduction: The Introduction should briefly discuss the objectives of the study and provide the background information to explain why the study was undertaken, and what hypotheses were tested.

Materials and methods: Clearly explain the methods and the materials in detail to allow the reader to reproduce the results. Equipment and apparatus should cite the make and model number and the company name and address (town, county, country) at first mention. Give all measurements in metric units. Use generic names of drugs.

Results: Results must be presented in a logic sequence with text, tables and illustrations. Underline or summarize only the most important observation. Tables and text should not duplicate each other.

Discussion: This section should be concise. Emphasize only the new and most important aspects of the study and their conclusions. The discussion should include a brief statement of the principal findings, a discussion of the validity of the observations, a discussion of the findings in light of other published work dealing with the same or closely related subjects, and a statement of the possible significance of the work. Authors are encouraged to conclude with a brief paragraph that highlights the main findings of the study.

Acknowledgements: Authors must acknowledge individuals who do not qualify as Authors but who contributed to the research.

Abbreviations: The abbreviation of a word or word sequence is given in the first appearance within a bracket after the word or word sequence. The abbreviation is used through the main text

Tables: Tables should be numbered consecutively within the text. Provide a number and title for each table.. Tables should not be submitted as photographs or graphics files.

Figure and table legends: Cite all tables and figures in the text, numbering them sequentially as they are cited. Each figure must have a corresponding legend. The legend must be numbered with a natural number

References: References in the text must be numbered in the order of citation and must be given with natural numbers within a bracket at the end of the sentence. Use of the form of the “Uniform requirements for manuscript submitted to biomedical journals” List all Authors when six or fewer; when seven or more, list only the first three and add ‘et al’. Journal titles should be cited in full. The style of references and abbreviated titles of journals must follow that of cumulated Index Medicus or one of the examples illustrated below:

Format for journal articles:

Sigel B, Machi J, Beitler JC, Justin JR. Red cell aggregation as a cause of blood-flow echogenicity. *Radiology* 1983;148(2):799-802.

Format for Committees and Groups of Authors:

The Standard Task Force, American Society of Colon and Rectal Surgeons: Practice parameters for the treatment of haemorrhoids. Dis Colon Rectum 1993; 36: 1118-20.

Format for Chapter from a book:

Milson JW. Haemorrhoidal disease. In: Beck DE, Wexner S, eds. *Fundamentals of Anorectal Surgery. 1* 1992; 192-214. 1a ed. New York: McGraw-Hill

Format for Books and Monographs:

Bateson M, Bouchier I. *Clinical Investigation and Function, 2nd edn. Oxford: Blackwell Scientific Publications Ltd, 1981.*

COMMUNICATION

Doç. Dr. Tuncay KIRIŞ

Head Editor

Izmir Hastanelerine Yardım ve Bilimsel

Araştırmaları Teşvik Derneği

Yeşilyurt, İZMİR/TURKEY

Tel: 0 507 3114607

e-mail: idhdergi@yahoo.com

OUR ARTICLE SUBMITTING RULES

- Copyright Transfer Form must be signed by all authors.
- All authors of an article must submit their ORCID numbers. (You can obtain and register for an ORCID ID from the website <http://orcid.org> for free of charge. In accordance with the layout of our journal; the author's ORCID ID must be written along with the author names and institution information in the first page of the study.)
- The Ethics Committee Consent itself (Ethics Committee Consent Document) must be sent with the study. Besides, the title of the study must be exactly the same in the Ethics Committee Document.
- The approval of ethics committee is a must for the articles to be published in our journal and a sentence denoting that the study has had ethics committee approval must be present in the material-method section of a study.
- The consent of patient/patients is a must for the case reports to be published in our journal and a sentence denoting that the case report has had 'consent from the patient/patients must be present in the introduction section of the study.



EGE KLİNİKLERİ TIP DERGİSİ
TELİF HAKLARI DEVİR FORMU

Yazının Başlığı:

Sorumlu Yazarlar:

Yazarların sorumlulukları:

- Yazı(lar) (sözlü veya poster sunum şekilleri hariç) başka hiçbir yerde yayınlanmamış ve şu anda başka bir dergi veya herhangi bir yayıncıda değerlendirme altında olmamalıdır.
- Makalenin yayınlanması ile ilgili diğer yazar onaylarından gönderen yazar sorumludur.
- Belirli bir kurum tarafından desteklenen yazılar için gerekli kurum onayının alınmasından yazarlar sorumludur.
- Yazıların bilimsel ve etik sorumluluğu yazarlara aittir.

Yazar Adı Soyadı _____ **İmza** _____ **Tarih** _____

Determinant Role of Magnetic Resonance Imaging in Transition of Clinical Isolated Syndrome to Multiple Sclerosis
Klinik İzole Sendromda Multipl Skleroz Dönüşümde Manyetik Rezonans Görüntülemenin Belirleyici Rolü

Ali BİGE*0000-0212-4446-0717

* Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Zonguldak

**

Yazma Adresi: Ali BİGE
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi,
Tıp Fakültesi Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, ZONGULDAK
Gsm: 0532 000000
e-mail adresi: alibige@gmail.com

KLİNİK ÇALIŞMALAR/ CLINICAL TRIALS

1. The Role of Chest CT in Diagnosis of COVID-19 Pneumonia; Comparison With Gold Standard RT-PCR.....	1
<i>COVID-19 Pnömonisinde Toraks BT Tetkikinın Tanıdaki Rolü; Altın Standart RT-PCR ile Karşılaştırma</i>	
Ferhat ÇENGEL, Okan GÜRKAN, Elif Sargın ALTUNOK, Mehmet Fatih KAYA, Sebahat NACAR DOĞAN	
2. Assessment of Index of Cardiac electrophysiological balance in Patients With Polycystic ovary Syndrome.....	7
<i>Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Kardiyak Elektro Fizyolojik Denge İndeksinin Değerlendirilmesi</i>	
Muzaffer KAHYAOĞLU, Beyzanur KAHYAOĞLU	
3. Üst Ve Alt Gastrointestinal Sistem Kanamalı Hastalarda Hastalık Şiddetini Belirlemede Yaş Şok İndeksinin Rolü.....	13
<i>The Role of Age Shock Index in Determining Disease Severity in Patients with Upper and Lower Gastrointestinal System Bleeding</i>	
Birdal GÜLLÜPINAR, Pınar Hanife ÇETİNBİLEK, Serhat KORAN, E. Erol ÜNLÜER	
4. Fertilite Prezervasyonu Sonuçlarını Öngörmeye Antimüllerian Hormon Ve Antral Follikül Sayısının Yeri, Retrospektif Tarama.....	19
<i>The Value of Antimüllerian Hormone and Antral Follicle Count in Prediction of Fertility Preservation Results, Retrospective Screening</i>	
Ferruh ACET, Volkan EMİRDAR	
5. Yaşlı Kadınlarda Vajinal Kaf Prolapsusu için Uygulanan Komplet Le Fort Kolpopleksis Operasyonu Etkin Midir?.....	24
<i>Is Complete Le Fort Colpocleisis an Efficient Operation for Vaginal Cuff Prolapse in the Elderly Women?</i>	
Aslıhan ALP ÖZTÜRK, Ahmet Akın SIVASLIOĞLU	
6. COVID-19 ve Acil Servislerde Yaratıldığı Etik Sorunlar.....	30
<i>COVID-19 and Ethical Problems in Emergency Departments</i>	
Çağdaş CAN, Aydın SARIHAN, Birdal GÜLLÜPINAR, Serhat KORAN, Emre BÜLBÜL, E. Erol ÜNLÜER	
7. Trombolitik Tedavi Alan Akut İskemik İnmeli Hastalarda Yeni Periferik Kan Hücreleri Oranları İle 90 Günlük Mortalite Arasındaki İlişki	36
<i>The Relationship Between Novel Peripheral Blood Cell Ratios And 90-Day Mortality In Patients With Acute Ischemic Stroke Receiving Thrombolytic Therapy</i>	
Birdal GÜLLÜPINAR, Serhat KORAN, Kübra Nur VAROL, Gülşen ÇETİNKAYA ÜNAL, Pınar ORTAN, E. Erol ÜNLÜER	
8. Sjögren Sendromu Olan Kuru Göz Olgularının %0,05 Siklosporin Kullanımı Sonrası Kısa ve Uzun Dönem Oküler Yüzey Değişiklikleri.....	43
<i>Short and Long-Term Ocular Surface Alterations in Dry Eye Patients with Sjögren's Syndrome After 0.05% Cyclosporine Use</i>	
Cem ŞİMŞEK, Cansu KAYA, Murat KAŞIKÇI, Aylin KARALEZLİ	
9. Triple Negatif Meme Kanseri Hücre Dizilerinde Nrf2 Yolağı İnhibitörü Olan ML385 ve İmidazol Kombinasyonunun Hücre Canlılığı Üzerine Olan Etkileri	49
<i>Effects of Combination of Nrf2 Pathway Inhibitor ML385 and Imidazole on Cell Viability in Triple Negative Breast Cancer Cell Lines</i>	
Erkan KAHRAMAN, Erdem GÖKER	
10. Demographic Analysis of Occupational Accidents Admitted to the Emergency Department.....	55
<i>Acil Servise Başvuran İş Kazalarının Demografik Analizi</i>	
Gökben ORAL SÖNMEZ, Salim SATAR, Ahmet SÖNMEZ, Müge GÜLEN, Selen ACEHAN, Cem İŞİKBER, Mustafa Sencer SEĞMEN, Erdem AKSAY, Arif AKSU, Adem KAYA	
11. Retrospective Analysis of Patients Presenting to the Emergency Department With Poisoning After Oral Drug Ingestion.....	61
<i>Acil Servise Oral İlaç Alımı Sonrası Zehirlenme ile Başvuran Hastaların Retrospektif İncelenmesi</i>	
Oya GÜVEN, Bedriye Feyza KURT	
12. Is Glycated Hemoglobin Lower in SARS-CoV-2 Patients with Diabetes Mellitus?.....	69
<i>Diabetik SARS-CoV-2 Hastalarında Glikolize Hemoglobin Daha Düşük mü Saptanıyor?</i>	
Yusuf ÜZÜM, Zeynep Zehra GÜMÜŞ, Orhan BALIKCI, Uğur Bayram KORKMAZ, Süleyman GÜNAY	
13. İleri Evre Skuamöz Hücreli Larinks Kanseri Tumor Diferansiyasyonu İle Kıkırdak İnvazyonu İlişkisinin İncelenmesi.....	75
<i>Examination Of The Relationship Of Tumor Differentiation And Cartilage Invasion In Advance Stage Larynx Squamous Cell Cancer</i>	
Asuman Feda BAYRAK, Akif İŞLEK, Yılmaz ÖZKUL	
14. Can Laboratory Parameters Predict The Prognosis in Patients with Subacute Thyroiditis?.....	79
<i>Subakut Tiroiditte İnflamatuvar Markerlar Prognozu Öngörebilir mi?</i>	
Özden ÖZDEMİR BAŞER, Derya KÖSEOĞLU, Zeynep ÇETİN, Merve ÇATAK	

The Role of Chest CT in Diagnosis of COVID-19 Pneumonia; Comparison With Gold Standard RT-PCR

COVID-19 Pnömonisinde Toraks BT Tetkikinin Tanıdaki Rolü; Altın Standart RT-PCR ile Karşılaştırma

Ferhat ÇENGEL* 0000-0002-7582-8078

Okan GÜRKAN* 0000-0002-7934-9154

Elif Sargın ALTUNOK** 0000-0002-3244-3768

Mehmet Fatih KAYA * 0000-0003-1948-1951

Sebahat NACAR DOĞAN * 0000-0003-1512-5060

* Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İstanbul
** Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

Yazışma Adresi: Ferhat ÇENGEL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Radyoloji Kliniği, İstanbul,
e-mail adresi: doc_20_1@hotmail.com

Geliş Tarihi:27/01/2021

Kabul Tarihi: 28/12/2021

Öz

Amaç: Koronavirüs-2019 hastalığında (COVID-19), bilgisayarlı tomografi ve ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonunun tanısal performanslarını irdelemek.

Gereç ve Yöntem: Çalışma dışı bırakma kriterleri sonrasında, toplamda 640 hasta ele alındı. RT-PCR tanı için altın standart olarak kabul edildi. Hastalar COVID-19 hastalığı açısından pozitif (BT skoru 1-3) ve negatif (BT skoru 0) olarak gruplandırıldı. Pozitif hastalar ayrıca BT bulgularına göre COVID-19 için düşük (BT skoru 1), orta (BT skoru 2) ve yüksek (BT skoru 3) şüpheli olarak alt gruplara ayrıldı.

Bulgular: RT-PCR sonucunda 339 hastada kesin COVID-19 tanısı konulmuş, 301 hasta ise negatif sonuçlanmış olup kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. RT-PCR sonucu pozitif çıkan 339 olgunun 303(%89)'ünde COVID-19 açısından pozitif toraks BT bulgusu(BT skoru 1, 2, 3) bulunmaktaydı. RT-PCR sonucu pozitif çıkan bu 339 hastanın 36(%11)'sında ise BT skoru 0 olup COVID-19 açısından şüpheli bulgu yoktu. RT-PCR sonucu negatif çıkan 301 hastanın 173(%57)'ünde COVID-19 açısından pozitif BT bulgusu(BT skoru 1, 2, 3) bulunmaktaydı. Pozitif BT bulgusu (BT skoru1,2,3 olan) bulunan 476 hastanın 173(%36)'ünde ve ayrıca COVID-19'u düşündüren tipik BT bulguları (BT skoru 3) olan 392 hastanın 122'sinde (%31), RT-PCR negatif olarak sonuçlanmıştır.

Sonuç: Toraks BT tetkiki, COVID-19 tanısında yüksek sensitivite değerlerine sahip olup pandemi sürecinde RT-PCR testi ile birlikte tanıda kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Bilgisayarlı Tomografi; COVID-19; Ters Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Abstract

Objective: To evaluate the diagnostic performance of computed tomography (CT) and reverse-transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).

Methods: After exclusions, the final cohort consisted of 640 patients. RT-PCR was considered as gold standard for diagnosis. Patients were grouped as positive or negative (CT score 0), and positive patients were also subgrouped as low (CT score 1), medium (CT score 2) and high (CT score 3) suspect for COVID-19 based on CT findings.

Results: Of all patients, 339 patients were confirmed as positive on RT-PCR, 301 patients were negative. Of these 339 patients who had positive RT-PCR results, 303 (89%) patients had positive CT findings (CT scores of 1-3) suggestive of COVID-19 and 36 (11%) patients had a CT score of 0 and no suspicious findings for COVID-19. Of these 301 patients who had negative RT-PCR results, 173 (57%) patients had CT findings suggestive of COVID-19. In 173 (36%) of 476 patients with positive CT findings (CT scores 1-3), and also in 122 (31%) of 392 patients with typical CT findings(CT score 3) suggestive of COVID-19, RT-PCR results were negative.

Sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy rates of CT scan in diagnosing COVID-19 were found as 89%, 43%, 64%, 78%, and 67% respectively.

Conclusion: Chest CT examination has high sensitivity value in the diagnosis of COVID-19 and can be used together with RT-PCR test at the time of pandemic.

Keywords: Computed Tomography; COVID-19; Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction

Introduction

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a disease caused by a novel type of coronavirus, named as severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), which emerged in Wuhan, Hubei Province of China in December 2019 (1-3). This novel virus mostly affects lower respiratory tract and causes pneumonia. Although tremendous effort has been spent worldwide to stop the spread of infection, confirmed cases are still increasing in many countries and due to this fact, World Health Organization declared COVID-19 outbreak a pandemic on January 30, 2020.

COVID-19, compared to other coronavirus-related illnesses such as severe acute respiratory syndrome (SARS) and Middle East respiratory syndrome (MERS), has higher transmission potential and lower rate of mortality (4). Asymptomatic course of the infection in significant number of cases plays a role in this potential. Given this high transmission potential, it is crucial to isolate and treat infected cases early. In diagnosing COVID-19, real-time reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) is considered as gold standard, however, false negative results are reported and affected by the success of taking swab samples, transportation of these samples and the performance of the kits used. CT examination can contribute to closing the gap of RT-PCR in this regard. In studies conducted, the sensitivity of computed tomography (CT) is reported between 96-98% (5-8). In recent studies, CT findings typical for COVID-19 patients have been reported. In this study, we examine the role of CT in patient management by comparing with the RT-PCR method, which is accepted as the gold standard in the light of the CT findings identified in the literature (1,2,9-13) and our clinical experience.

Methods

This study was approved by our hospital ethics committee (Date: 29.04.2020, Number: 55). The need for signed informed consent was waived due to the retrospective nature of the study. In this study, we included patients who presented to COVID-19 clinic of our hospital between March 17, 2020-April 2, 2020. Our hospital is a tertiary care facility and a one of the centers of pandemic in Istanbul, Turkey. Between these dates, 2475 patients presented to our clinic and evaluated with laboratory, radiological and RT-PCR test when needed.

Of these patients, 692 had RT-PCR results and hospitalized for suspect of COVID-19 and these patients were included in our study. Patients who did not have chest CT in Picture Archiving and Communication System (PACS) (37 patients), patients with time difference between CT scan and sample taking for RT-PCR exceeded 7 days (8 patients), and patients below 18 years old (7 patients) were excluded from the study. After exclusions, the final cohort consisted of 640 patients 273 (43%) of them were female, and 367 (57%) of them were male, with average age of 50 (SD± 16). RT-PCR was considered as gold standard for diagnosis, and any positive result from the first or repetitive RT-PCR results was considered the definitive diagnosis for COVID-19.

The chest CT scans in this study were obtained using the standard dose protocol of our hospital with a 128-slice multi-detector CT scanner (Optima; General Electric Healthcare, Wisconsin, USA). All CT scans were performed during a single breath-hold without contrast administration. The imaging parameters used were as follows; tube voltage; 120 kVp, tube current (regulated by automatic dose modulation); 80–200 mAs, slice thickness; 5 mm, matrix; 512 × 512, field of view; 350 mm × 350 mm. The scans were retrospectively reconstructed in the sagittal and coronal planes (1.25-mm thickness, 0.625-mm spacing).

All CT images were reviewed by two radiologists who were blinded to RT-PCR results, with 9 and 12 years of experience in interpreting chest CT imaging (FC, OG respectively), on a PACS imaging workstation (Infinitt PACS; Infinitt Healthcare, Seoul, Korea). The radiologists evaluated the images on 1.25 mm thin sections. Patients were grouped as positive or negative, and positive patients were also subgrouped as low, medium and high suspect for COVID-19 according to CT findings. Patients were grouped as high suspect (CT score 3) based on following CT findings: 1) mainly peripherally located multiple ground glass opacity (GGO) in both lungs with or without consolidation, 2) several GGO in both lung lower lobes with or without consolidation, 3) mainly peripherally located multiple halo or reverse halo sign in both lungs, 4) mainly peripherally located wide spread crazy-paving appearance. These findings are accepted as typical CT findings suggestive of COVID-19 (Fig. 1).

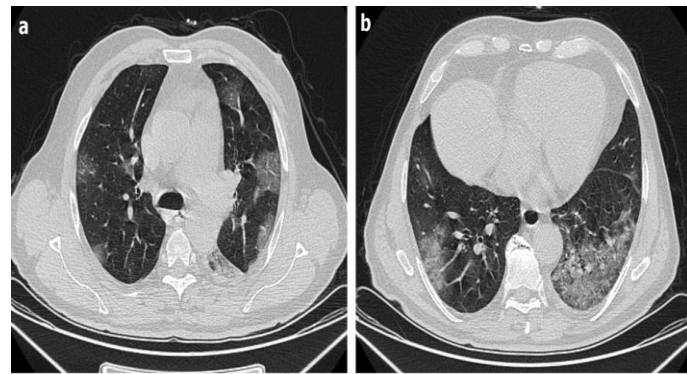


Figure 1: 76-year-old man with pneumonia caused by coronavirus disease 2019 (COVID-19) confirmed by RT-PCR. Axial unenhanced chest CT images (a and b) at different levels show mainly peripherally located multiple patchy ground-glass opacities. The patient was grouped as high suspect (CT score 3) based on CT findings.

Patients were grouped as medium suspect patients (CT score 2) based on following CT findings: 1) several GGO with or without consolidation (except in both lower lobes), 2) focal crazy-paving appearance, 3) several halo or reversed halo sign, 4) multiple consolidations without GGO. Others findings such as lobar pneumonia, tree in bud appearance, cavitation, mediastinal lymphadenopathy (short axis>1cm), pleural or pericardial effusion findings or normal CT scan were considered as no suspect for COVID-19 (CT score 0). A single GGO lesion in a single lobe or concurrent presence of medium suspect CT findings for COVID-19 with findings considered as no suspect for COVID-19 (CT score 0) were considered as low suspect (CT score 1) (Fig. 2).

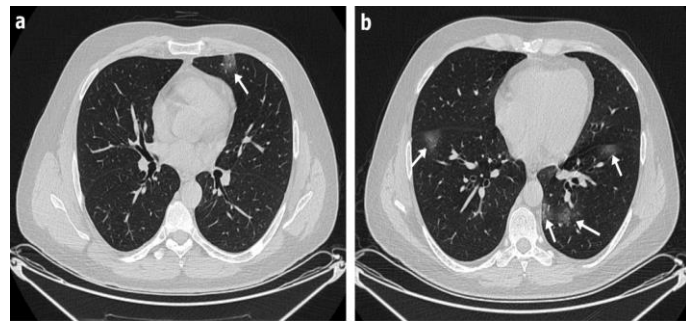


Figure 2: 40-year-old man with pneumonia caused by coronavirus disease 2019 (COVID-19) confirmed by RT-PCR. Axial unenhanced chest CT image (a) shows peripherally located single ground-glass opacity in left upper lob. The patient was grouped as low suspect (CT score 1) based on CT finding. Axial unenhanced chest CT image (b) obtained on day 5 after first CT scan shows multiple ground-glass opacities in both lower lobes.

IBM SPSS 22.0 was used for statistical analysis. Continuous variables are expressed as mean± standard deviation (SD), and compared through the analysis of variances or independent sample t-tests. The sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), and accuracy of chest CT were calculated using RT-PCR results as gold standart. A 95% confidence interval was provided by the Wilson score method.

Results

Our study cohort consisted of 640 patients, of which 367 (57%) were male and 273 (43%) were female. RT-PCR test was performed twice in 175 patients, 3 times in 21 patients and 4 times in 2 patients. Of all these patients, 339 patients were confirmed as positive on RT-PCR, 301 patients were tested negative and this negative group was considered as control group. In these 339 patients whose results were positive; diagnosis was made by 1st RT-PCR test in 310 (91%) patients, 2nd RT-PCR test in 26 (8%) patients, and the 3rd RT-PCR test in 3 (1%) patients. In these 301 patients whose results were negative; RT-PCR test was performed twice in 55 patients, 3 times in 5 patients. A single test was performed to the remaining 246 patients, and these patients were discharged because clinical and laboratory suspicion did not persist.

The CT scores of 339 patients who had positive RT-PCR results; 16 (5%) patients were 1, 17 (5%) patients were 2, 270 (80%) patients were 3 and a total of 303 (89%) patients had positive CT findings suggestive of COVID-19. Of these 339 patients who had positive RT-PCR results, 36 (11%) patients had a CT score of 0 and no suspicious findings for COVID-19 (Fig. 3).

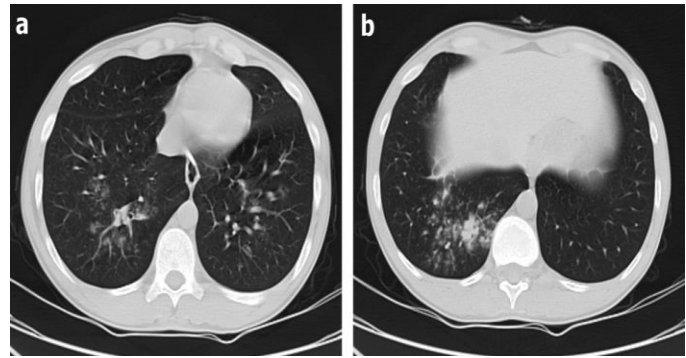


Figure 3: 30-year-old man with pneumonia. Axial unenhanced chest CT images (a and b) at different levels show peribroncovascular, tree-in-bud sign in right lower lobe. The patient was grouped as negative (CT score 0) based on CT findings. However, RT-PCR result was positive.

The CT scores of 301 patients with negative RT-PCR results; 0 in 128 (43%) patients, 1 in 26 (9%) patients, 2 in 25 (8%) patients, and 3 in 122 (41%) patients. In total, 173(57%) cases in which RT-PCR resulted negative had CT findings suggestive of COVID-19.

In these 640 patients admitted to hospital due to risk for COVID-19, 476 (74%) patients had positive CT findings and 339 (53%) had positive RT-PCR result. In 173 (36%) of 476 patients with positive CT findings (CT score 1-3), and also in 122 (31%) of 392 patients with typical CT findings (CT score 3) suggestive of COVID-19, RT-PCR results were negative. RT-PCR results were positive in 36 (22%) of 164 patients who did not have any CT findings suggestive of COVID-19 in total cohort.

When RT-PCR is considered as gold standard, sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy rates of CT scan in diagnosing COVID-19 were found as 89% (303/339), 43% (128/301), 64% (303/476), 78% (128/164), and 67% (431/640) respectively. In cases with typical CT findings suggestive of COVID-19 (CT score 3), sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy rates of CT scan were 88% (270/306), 51% (128/250), 69% (270/392), 78% (128/556), and 72% (398/556) respectively. Sensitivity, and accuracy rates of initial RT-PCR were found as 91% (310/339), and 95% (611/640) respectively. The diagnostic performance of chest CT and other data are presented in the Table 1.

Table 1. CT and Initial RT-PCR Results in 640 Suspected Cases

CT or Initial RT-PCR	Results (n)				Diagnostic Performance (%)				
	TP	TN	FP	FN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)	Accuracy (95% CI)
CT (total)	303	128	173	36	89 (85-92)	43 (37-48)	64 (59-68)	78 (71-84)	67 (62-75)
CT (for score 3)	270	128	122	36	88 (84-92)	51 (45-58)	69 (64-73)	78 (71-84)	72 (64-80)
Initial RT-PCR	310	301	0	29	91 (88-94)	-	-	91 (87-94)	95 (91-98)
Single GGO	12	283	18	327	4 (2-6)	94 (90-96)	40 (23-59)	46 (43-50)	46 (42-50)

RT-PCR; reverse transcription polymerase chain reaction, CI; confidence interval, PPV; positive predictive value, NPV; negative predictive value, TP; true positive, TN; true negative, FP; false positive, FN; false negative, GGO; ground glass opacity

Of these 640 patients, 30 patients had single GGO in CT scans. RT-PCR test was positive in 12(40%) of these 30 patients.

Discussion

In this study, we compared RT-PCR results, which is considered as gold standard currently, to chest CT imaging findings. Sensitivity, specificity, and accuracy rates of CT scan in diagnosing of COVID-19 were found as 89%, 43%, and 67% respectively.

As of December 2021, spread of the infection has been controlled to a certain extent in China however in United States, Europe, the infection is spreading widely. It is of the utmost importance to rapidly diagnose and isolate positive cases given the high risk of transmission potential of this novel virus. The infection spreads via droplets and direct contact and incubation period may extend up to 14 days (3-7 days in average) (14-16).

In our study, total cohort consisted of 640 patients and in these patients 74% (476/640) had positive CT findings suggestive of COVID-19, whereas RT-PCR was positive in 53% (339/640) of the cases. In a study by Ai et al.(17), the rates of positivity of CT and RT-PCR in total cohort were 88% (888/1014), 59% (601/1014) respectively and Caruso et al.(18) reported rates of 64% (102/158), 39% (62/158) respectively. In our study, 57% (173/301) of the patients with negative RT-PCR result had positive CT findings, of which 41% (122/301) had CT findings characteristic for COVID-19 (CT score 3).

High rate of characteristic CT findings in patients with negative RT-PCR raises a suspicion about the reliability of RT-PCR test, which is currently the gold standard in diagnosing COVID-19. In the literature, false negative results have been reported which might be caused by unsuccessful taking of swab samples, transportation of these samples and the performance of the kits used for RT-PCR (5-8). Considering the importance of early diagnosis and isolation of the patients, we suggest that these results should be taken into account and patients with CT findings characteristic for COVID-19 should be treated and isolated accordingly as patients with positive results in RT-PCR. On the other hand, in our study, 36% (173/476) of the patients with positive CT findings had negative RT-PCR results, which is consistent with the data reported by Ai et al.(17) and Caruso et al.(18), 35% (308/888) and 41% (42/102) respectively.

In our study, sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy rates of CT scan in diagnosing COVID-19 were 89% (303/339), 43% (128/301), 64% (303/476), 78% (128/164), 67% (431/640) respectively. Ai et al.(17) reported these rates as 97% (580/601), 25% (105/413), 65% (580/888), 83% (105/126) and 68% (685/1014) respectively. In another study by Caruso et al.(18) these rates were found as 97% (60/62), 56% (54/96), 59% (60/102), 93% (54/58), and 72% (114/158). The sensitivity of CT scan was reported in studies by Long et al.(14), Xie et al.(5), and Fang et al.(7) as 97% (35/36), 96% (160/167), and 98% (50/51) respectively. Given these results, we found a relatively low rate of sensitivity but similar rate of accuracy. In the literature, CT scans were only recorded as positive or negative and findings to interpret a CT scan positive or negative was not mentioned. In our study, we categorized patients according to CT findings and these findings were scored determine the suspicion of infection. In patients with typical CT findings of COVID-19 (CT score 3), sensitivity, specificity, and accuracy rates of CT were 88% (270/306), 51% (128/250), ve 72% (398/556) respectively. Classification of patients according to the degree of suspicion based on CT findings and hospitalization of patients at different floors until the results of RT-PCR obtained may provide additional benefit in terms of isolation.

In this study, 40% (12/30) of 30 patients with single GGO in CT scan were tested positive in RT-PCR. Sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy rates of this finding were 5% (12/339), 94% (283/301), 40% (12/30), 46% (283/610), and 46% (295/640) respectively. Of these 30 patients, only 2 had undergone multiple RT-PCR testing and most of these patients were discharged on early days of infection. This might explain the low rate of sensitivity regarding this finding.

When we evaluated RT-PCR results, 91% (310/339) of 339 positive patients were tested positive on first RT-PCR, 8% (26/339) were tested positive on second RT-PCR and 1% (3/339) were tested positive on third RT-PCR. In 9% (29/339) of positive cases, the diagnosis was confirmed with repeated RT-PCR tests. The rate of testing positive on first RT-PCR was reported as 83% (30/36) by Long et al.(14) and 71% (36/51) by Fang et al.(7).

There are several limitations of our study. Firstly, this is a retrospective, single-centre study and clinical and laboratory data were not evaluated. Combining laboratory and clinical evaluation with CT findings might increase the rate of correct diagnosis. Secondly, RT-PCR test, which has low positive rates, was considered as gold standard. Thirdly, this study was conducted in pandemic period and 53% of our cohort were tested positive for COVID-19. Outside of this pandemic period, the diagnostic performance CT might be lower. Final limitation is, CT findings were interpreted by two different radiologists consensually and interobserver variability was not evaluated.

Conclusion

In conclusion, chest CT has high sensitivity in diagnosing COVID-19. Although it is not accepted as screening method, considering the limited supply of RT-PCR test and the time needed to reveal a result, CT scan can be used in pandemic period to aid in diagnosis of high suspicion patients. In 41% of patients with negative RT-PCR results, typical CT findings for COVID-19 are observed, and these cases should also be considered as positive and should be treated and isolated accordingly.

References

1. Li Y, Xia L. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Role of Chest CT in Diagnosis and Management. *AJR Am J Roentgeno.* 2020;1-7. <https://doi.org/10.2214/ajr.20.22954>.
2. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol* 2020;1-9. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06801-0>.
3. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *AJR Am J Roentgenol* 2020;1-7. <https://doi.org/10.2214/ajr.20.23034>.
4. Dai W, Zhang H, Yu J, Xu H, Chen H, Luo S, et al. CT Imaging and Differential Diagnosis of COVID-19. *Can Assoc Radiol J* 2020;084653712091303. <https://doi.org/10.1177/0846537120913033>.
5. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for Typical 2019-nCoV Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology* 2020;200343. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200343>.
6. Huang P, Liu T, Huang L, Liu H, Lei M, Xu W, et al. Use of chest CT in combination with negative RT-PCR assay for the 2019 novel coronavirus but high clinical suspicion. *Radiology* 2020;295:22-3. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200330>.
7. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology* 2020;200432. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200432>.
8. Yang Y, Yang M, Shen C, Wang F, Yuan J, Li J, et al. Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections. *MedrxivOrg* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.11.20021493>.
9. Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X, et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology* 2020;295:202-7. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200230>.
10. Cheng Z, Lu Y, Cao Q, Qin L, Pan Z, Yan F, et al. Clinical Features and Chest CT Manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Single-Center Study in Shanghai, China. *AJR Am J Roentgenol* 2020;1-6. <https://doi.org/10.2214/ajr.20.22959>.
11. Han R, Huang L, Jiang H, Dong J, Peng H, Zhang D. Early Clinical and CT Manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia. *AJR Am J Roentgenol* 2020;1-6. <https://doi.org/10.2214/ajr.20.22961>.
12. Zhou S, Wang Y, Zhu T, Xia L. CT Features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia in 62 Patients in Wuhan, China. *AJR Am J Roentgenol* 2020;1-8. <https://doi.org/10.2214/ajr.20.22975>.
13. Zhou Z, Guo D, Li C, Fang Z, Chen L, Yang R, et al. Coronavirus disease 2019: initial chest CT findings. *Eur Radiol* 2020;1-9. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06816-7>.
14. Long C, Xu H, Shen Q, Zhang X, Fan B, Wang C, et al. Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? *Eur J Radiol* 2020;126. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.108961>.
15. Rubin EJ, Baden LR, Morrissey S, Campion EW. Medical journals and the 2019-nCoV outbreak. *N Engl J Med* 2020;382:866. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2001329>.
16. Lin X, Gong Z, Xiao Z, Xiong J, Fan B, Liu J. Novel coronavirus pneumonia outbreak in 2019: Computed tomographic findings in two cases. *Korean J Radiol* 2020;21:365-8. <https://doi.org/10.3348/kjr.2020.0078>.
17. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology* 2020;200642. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642>.
18. Caruso D, Zerunian M, Polici M, Pucciarelli F, Polidori T, Rucci C, et al. Chest CT Features of COVID-19 in Rome, Italy. *Radiology* 2020;201237. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201237>.

Assessment of Index of Cardiac electrophysiological balance in Patients With Polycystic ovary Syndrome

Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Kardiyak Elektrofizyolojik Denge İndeksinin Değerlendirilmesi

Muzaffer KAHYAOĞLU* 0000-0002-8572-1725

Beyzanur KAHYAOĞLU** 0000-0002-4083-7636

* Beykoz Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

** Beykoz Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve

Doğum Kliniği, İstanbul

Öz

Amaç: Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin anormalliktir ve kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır. Daha önceki yapılan çalışmalarda elektrokardiyografide (EKG) hem atriyal hem de ventriküler parametrelerde bozulmalar saptanmıştır. Biz de bu çalışmada, PKOS hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında yeni bir EKG parametresi olan kardiyak elektrofizyolojik denge indeksini (ICEB) karşılaştırmayı ve PKOS hastalarında bu parametre ile hormonal durum arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Bu prospektif çalışmaya PKOS'lu 39 hasta ve 40 sağlıklı kontrol dahil edildi. 12 derivasyonlu EKG'lerde kalp hızı, PR aralığı, QRS aralığı, QT aralığı, QTc aralığı, ICEB ve ICEBc ölçüldü.

Bulgular: Elektrokardiyografik parametrelerde QRS aralığı kontrol grubuna göre PKOS grubunda anlamlı olarak daha uzundu. PKOS'lu hastalarda ICEB ve ICEBc değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha kısa bulundu. Tek değişkenli korelasyon analizinde serum testosteron ile ICEB ve ICEBc arasında negatif korelasyon bulundu.

Sonuç: Bulgularımız, sağlıklı kontrollere kıyasla PKOS hastalarında azalmış ICEB değerlerine işaret etmekte olup, PKOS hastalarının malign aritmi ve ani ölüm riskinde artış olabileceğini düşündürmektedir. Daha önceden çalışılan EKG parametreleri sadece aksiyon potansiyelinin repolarizasyonu hakkında bilgi sağladığından, depolarizasyon ve repolarizasyon dengesini ifade eden ICEB aritmik riski açıklamada daha faydalı bir parametre olabilir.

Anahtar Kelimeler: Elektrokardiyografi, kardiyak elektrofizyolojik denge indeksi, polikistik over sendromu

Yazışma Adresi: Muzaffer KAHYAOĞLU

Beykoz Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği

E-mail: mkahyaoglu88@gmail.com

Abstract

Background/Aim: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine abnormality of reproductive-aged women and increases the risk of cardiovascular disease. In previous studies, deteriorations in both atrial and ventricular parameters in electrocardiography (ECG) were detected. In this study, we aimed to investigate and compare the new ECG parameter, index of cardioelectrophysical balance (ICEB) between PCOS and the control groups and to reveal the relationship between this parameter and the hormonal status in PCOS patients.

Materials and methods: This prospective study included 39 patients with PCOS and 40 healthy controls. The heart rate, PR interval, QRS interval, QT interval, QTc interval, ICEB, and ICEBc were measured in 12-lead ECGs.

Results: In electrocardiographic parameters, the QRS interval was significantly longer in the PCOS group compared to the control group. ICEB and ICEBc values were found to be significantly shorter in patients with PCOS compared to the control group. In the univariate correlation analysis, a negative correlation was found between serum testosterone and ICEB, and ICEBc.

Geliş Tarihi: 11/10/2021

Kabul Tarihi: 28/12/2021

Conclusion: Our findings indicate decreased iCEB values in PCOS patients compared to the healthy controls, suggesting that PCOS patients may be prone to increased risk of malignant arrhythmias and sudden death. iCEB may be a more useful parameter in explaining the arrhythmic risk, as other parameters provide information only about the repolarization of the action potential.

Keywords: Electrocardiography, index of cardioelectrophysical balance, polycystic ovary syndrome

Introduction

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a disease characterized by chronic anovulation and hyperandrogenism, and is the most common endocrine disorder in women of reproductive age (1). It causes hirsutism, menstrual irregularities, metabolic disorders as well as an increase in the risk of cardiovascular disease (2). Previous studies have reported endothelial dysfunction, signs of subclinical atherosclerosis, and increased risk of cerebrovascular disease due to PCOS. Also, increased inflammatory activity and insulin resistance result in an increased left ventricular mass index, diastolic dysfunction, subclinical left ventricular dysfunction, increased epicardial fat tissue, and electromechanical dysfunction (3-6). The relationship between PCOS and electromechanical dysfunction has been the subject of research in many previous studies, which have detected deteriorations in both atrial and ventricular parameters in electrocardiography (ECG) (6,7). Several abnormalities such as increased P dispersion, prolonged atrial electromechanical delay, and increased QT dispersion have been reported as a result of the effects of PCOS on the electrical heterogeneity of the myocardium (6,7). Increased estradiol and testosterone in PCOS are associated with increased QT dispersion, and it is thought that this condition may be associated with ventricular arrhythmogenesis (6,7).

In previous studies, many ECG parameters, as well as QT dispersion, have been examined in relation with increased cardiac arrhythmogenesis in many cardiac and non-cardiac diseases. Among these, the index of cardioelectrophysical balance (iCEB) defined as a novel and simple ECG parameter obtained by dividing the QT time by QRS duration (8). It is thought that both the increase and decrease of iCEB predict ventricular arrhythmogenesis since it shows the balance between cardiac depolarization and repolarization (8). The relationship between PCOS and iCEB has not been evaluated before, so in this study, we aimed to investigate and compare the new ECG parameter, iCEB between PCOS and the control groups and to reveal the relationship between this parameter and the hormonal status in PCOS patients.

Material and Methods

This study was designed as a prospective, single-center, non-randomized observational study. We enrolled 39 women with PCOS and 40 age and body mass index-matched healthy women between January and April 2021. PCOS was diagnosed using the Rotterdam criteria (9). The patients with known coronary artery disease, heart failure, moderate-to-severe valvular dysfunction, diabetes mellitus, hypertension, thyroid disease, electrolyte imbalance, chronic lung disease, smoking, pregnancy or breast-feeding, renal failure, history of any medication or undertaking oral contraceptives or other hormonal therapy were excluded from the study. This study was conducted in accordance with the rules of the Declaration of Helsinki. Ethics committee approval was given for this study from the Ethics Committee of Kartal Kosuyolu High Speciality Training and Research Hospital (2021/7/493), and all participants gave written and oral informed consent.

Detailed anamnesis, physical examination, laboratory tests and 12-lead ECG were administered to all patients. Blood samples were collected from the patients on the 2nd or 3rd day of the menstrual cycle and serum fasting blood glucose, lipid parameters, gonadotropin hormones, estradiol, testosterone, and thyroid-stimulating hormone levels were studied. Body mass index (BMI) was calculated by dividing the body weight in kilos by the square of the patient height in meters (kg/m^2).

Electrocardiography

A standard 12-lead resting ECG (Schiller, Cardiovit AT-10 plus) (filter interval: 0.5–150 Hz; AC filter: 60 Hz; 25 mm/s, 10 mm/mV) was recorded for all patients. As in blood analysis, ECG was performed on the 2nd or 3rd day of the menstrual cycle. ECG interpretations were accomplished by a single researcher who was blinded to the clinical data. ECG images were magnified, measured using software Image J, and PR interval, QRS duration, R-R interval, and QT distance were calculated. QT interval was corrected (QTc) for heart rate using Bazett's formula: $\text{QTc} = \text{QT}/\sqrt{\text{RR}}$ (10,11). The definitions were as follows: PR interval, the period from the beginning of the P wave to the beginning of the QRS complex; QRS duration, the period from the end of PR to the end of S wave; QT interval, the period from the beginning of the QRS to the end of the T-wave; iCEB, the ratio of QT to QRS (QT/QRS); and, iCEBc, the ratio of QTc to QRS (QTc/QRS).

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using the IBM-SPSS 22.0 statistical software package (IBM, Armonk, NY). Continuous variables were expressed as mean $\pm$ SD, while categorical variables were presented as numbers and percentages. The Chi-squared and Fisher's exact tests were used for the comparison of categorical variables, while the Student's t-test and Mann-Whitney U tests were used to compare parametric and non-parametric continuous variables, respectively. The correlation of ECG parameters and the testosterone was analyzed by Spearman's and Pearson's correlation analyses. $p < 0.05$ values were considered statistically significant.

Results

A total of 79 participants (39 patients in the PCOS group and 40 in the control group) were included in the present study. Baseline demographic, clinical, and laboratory characteristics of the study groups are presented in Table 1. There were no statistically significant differences between the two groups with respect to the clinical, demographic and laboratory findings except for FSH, LH and testosterone levels. Patients with PCOS had significantly higher serum testosterone and LH levels (30.3 [23.3-36.7] vs. 42.1 [31.7-72.6] $p<0.001$ and 4.9 [3.7-6.2] vs. 7.5 [5.2-10.3] $p<0.001$) than the control subjects. However, serum follicle- stimulating hormone (FSH) levels were significantly lower in PCOS patients compared to the control group (7.4 [5.9-9.4] vs. 6.1 [4.9-6.7] $p=0.001$). (the values in the parentheses represent the values for the control and PCOS groups, respectively.)

Table 1: Clinical characteristics and laboratory parameters of the study population

	Control (n:40)	PCOS (n:39)	p
Age (years)	27.1±5.6	25.6±6.2	0.264
BMI (kg/m²)	28.2±5.1	29.2±6.6	0.525
SBP (mmHg)	105.1±13.6	105.4±11.9	0.893
DBP (mmHg)	67.6±8.5	67.3±9.6	0.873
FSH (IU/mL)	7.4 [5.9-9.4]	6.1 [4.9-6.7]	0.001
LH (IU/mL)	4.9 [3.7-6.2]	7.5 [5.2-10.3]	<0.001
Estradiol (pg/ml)	40.2 [30.1-56.6]	54.9 [35.2-71.1]	0.095
DHEA-S (mg/dl)	148.3 [103.1-300.1]	184.3 [113.6-236.8]	0.661
Prolactin (ng/ml)	9.8 [7.1-14.7]	8.3 [5.2-12.8]	0.149
TSH (µIU/ml)	1.8 [1.4-3.1]	1.8 [1.4-2.7]	0.648
Testosterone (ng/dl)	30.3 [23.3-36.7]	42.1 [31.7-72.6]	<0.001
Cholesterol (mg/dl)	166.3±30.3	176.1±44.6	0.257
LDL (mg/dl)	85.6±29.5	91.7±26.2	0.344
HDL (mg/dl)	51.1±8.3	46.7±13.1	0.079
Triglyceride (mg/dl)	141.7±80.1	151±75.6	0.574
Hemoglobin (g/dl)	12.5±1.5	13.1±1.8	0.08
Glucose (mg/dl)	92.2±11.5	89.7±11.4	0.348

BMI= body mass index, DBP= diastolic blood pressure, DHEA-S= dehydroepiandrosterone sulfate, FSH= follicular stimulant hormone, HDL= high density lipoprotein, LDL= low density lipoprotein, LH= luteinizing hormone, SBP= systolic blood pressure, TSH= thyroid stimulating hormone.

Table 2 summarizes the electrocardiographic findings of the study population. The QRS interval was significantly longer in the PCOS group compared to the control group (81.1±9.5 vs. 88.4±8.8, $p=0.001$). Although not statistically significant, QT, and QTc were found to be shorter in the patients with PCOS compared to the control group (365.1±37.5 vs. 352.6±17.3 ms, $p=0.067$, 415.4±18.1 vs. 406.5±25.6, $p=0.081$). Lastly, iCEB and iCEBc values were found to be significantly shorter in patients with PCOS compared to the control group (4.6±0.6 vs. 4.0±0.4, $p<0.001$, 5.2±0.6 vs. 4.6±0.5, $p<0.001$)

Table 2: Electrocardiographic findings of the study population

	Control	PCOS	P
Heart rate (beats/min)	80.8±13.9	83.5±9.7	0.332
PR interval (ms)	149.6±15.6	152.3±30.5	0.639
QRS interval (ms)	81.1±9.5	88.4±8.8	0.001
QT (ms)	365.1±37.5	352.6±17.3	0.067
QTc (ms)	415.4±18.1	406.5±25.6	0.081
iCEB (QT/QRS)	4.6±0.6	4.0±0.4	<0.001
iCEBc (QTc/QRS)	5.2±0.6	4.6±0.5	<0.001

iCEB= index of cardio-electrophysiological balance, iCEBc= corrected index of cardio electrophysiological balance

In the univariate correlation analysis, a negative correlation was found between serum testosterone and iCEB ($r=-0.372$, $p=0.002$), and iCEBc ($r=-0.332$, $p=0.005$) (Figure 1 and 2).

Figure 1: Correlation between testosterone levels and iCEB.

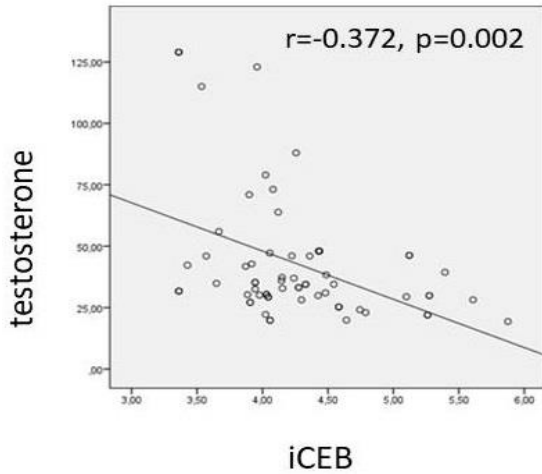
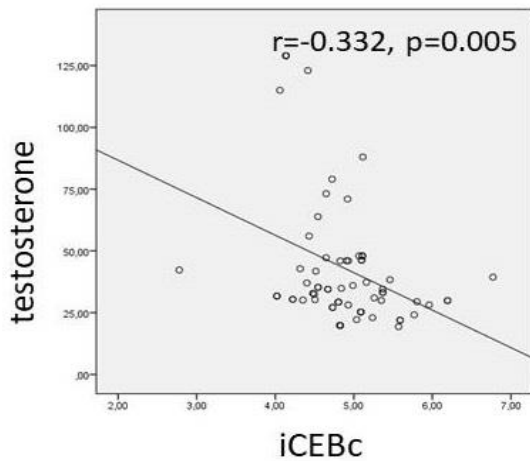


Figure 2: Correlation between testosterone levels and iCEBc.



Discussion

The present study showed that iCEB and iCEBc were shorter in patients with PCOS compared to control subjects. Moreover, testosterone levels were correlated to iCEB and iCEBc.

PCOS is the most common endocrine disorder found in women of reproductive age and, previous studies have shown that the risk of cardiovascular disease increases due to accompanying obesity, hyperinsulinemia, impaired glucose tolerance, and hyperlipidemia (1,2). Increased cardiovascular risk factors have been demonstrated in PCOS patients with subclinical atherosclerosis and endothelial dysfunction parameters such as increased carotid-intima media thickness, increased vascular calcification, and decreased flow mediated dilatation (12,13).

In addition, although increased frequency of atrial and ventricular arrhythmias has not been clearly demonstrated in PCOS patients, some ECG parameters indicating an increased risk of arrhythmias have been shown in many studies (6,7). Although there are differences between findings of the studies, many have shown increased P wave dispersion and QT dispersion. It has been emphasized that the arrhythmic risk may increase in PCOS patients with these parameters that show heterogeneity in atrial and ventricular conduction. Several differences are observed between the findings of these studies. Alparslan et al. reported that QT dispersion did not vary between women with PCOS and controls, but in their study there was no information about the levels of hormones such as estradiol (14). In a study conducted by Akdag et al., it was found that both P dispersion and QT dispersion increased in PCOS patients compared to the control group, and this increase was correlated with serum estradiol and testosterone levels (7). Supporting these findings, in our study, it was observed that iCEB, which is one of the ventricular repolarization parameters, was found to be significantly different in PCOS patients compared to the control group.

iCEB emerges as one of the important ECG parameters indicating the potential arrhythmic risk, which has been defined more recently than other parameters. Although iCEB is defined as a non-invasive biomarker for drug-induced ventricular arrhythmias at first (15), its efficacy has been demonstrated in studies performed in many cardiovascular and non-cardiovascular pathologies. This index, measured by dividing the QT interval by the QRS duration, represents the balance of depolarization and repolarization (8). For this reason, it is thought that its imbalance, namely its increases and decreases, shows the proarrhythmic effect (8). iCEB has been studied in many different pathologies such as acute pulmonary embolism, myocardial bridge, coronary artery calcification, drug-related arrhythmias, stroke and end-stage renal failure(16-20). These studies have shown that it may be a potential biomarker in identifying patients at increased arrhythmic risk. Many different ECG parameters have been investigated in PCOS patients, but the relationship between iCEB and PCOS has not been studied. In this study, we detected statistically significantly shorter iCEB and iCEBc values in PCOS patients compared to the control group, and we found a correlation between serum testosterone levels and iCEB. As is known, as an advantage iCEB can support recognition of repolarization dispersion and conduction velocity abnormalities. In PCOS patients, depolarization and conduction abnormalities as well as repolarization abnormalities, have been well-defined in previous studies (21,22). In their study, Huang et al. found that the QRS duration was wider in the PCOS group, and they observed that the QRS duration tended to prolong (21).

Supporting this, in our study, QRS duration was longer in the PCOS group compared to the control group. Considering that PCOS patients may have both depolarization and repolarization abnormalities, as mentioned above, iCEB may be a stronger arrhythmic risk indicator than other ventricular repolarization markers in PCOS patients by representing the balance of depolarization with repolarization.

The relationship between PCOS and ventricular repolarization parameters differs among in previous studies. Vrtovec *et al* found that the QTc interval in PCOS patients was significantly shorter than in healthy controls and inversely related to testosterone levels (23). In their study, Alpaslan *et al.* did not observe a significant difference of QT intervals or QT dispersion in PCOS patients (14). Akdag *et al.* observed that in PCOS patients, QTc max significantly increased and QTc min and QTc mean values significantly decreased compared to the controls, QT dispersion prolonged and QT dispersion values were correlated with serum testosterone and estrogen levels (7). In PCOS patients, the relationship between serum testosterone, which is an indicator of hyperandrogenism, and repolarization abnormality has been demonstrated as we mentioned above. In our study, we found that iCEB, another repolarization abnormality, was correlated with serum testosterone levels, as in parameters such as QT and QT dispersion in previous studies (24,25). The pathophysiological mechanisms between hyperandrogenism and ventricular repolarization parameters have been demonstrated in animal-based studies in which testosterone has been shown to modulate cardiac repolarization through potassium and calcium channels, resulting in shorter QTc.

In our study, similar mechanisms might have potentially contributed to the relationship between the iCEB and testosterone levels in patients with PCOS.

This study has several limitations. It was a single-center study with a limited number of patients. Our findings must be supported by further large prospective studies. Another limitation is that ECG analyzes were performed by the same researcher, even if he/she was blind to the clinical data. Therefore, an interobserver correlation could not be analyzed. Because of the cross-sectional design, the lack of arrhythmia documentation was another limitation. Therefore, clinical follow-up studies are needed to show relationships and causality regarding our findings.

In conclusion, our findings indicate decreased iCEB values in PCOS patients compared to the healthy controls, suggesting that PCOS patients may be prone to increased risk of malignant arrhythmias and sudden death. iCEB may be a more useful parameter in explaining the arrhythmic risk, as other parameters provide information only about the repolarization of the action potential.

References

1. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(9):3078-3082.
2. Cooney LG, Dokras A. Cardiometabolic Risk in Polycystic Ovary Syndrome: Current Guidelines. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021;50(1):83-95.
3. Rashid A, Masood A, Wani IA, Hafeez I, Parvez T, Zagar MA, et al. Left ventricular myocardial mass index and its correlates as an early marker of cardiovascular risk among nonobese normotensive Indian women with polycystic ovary syndrome: lessons from a cross-sectional study. *Fertil Steril.* 2020;113(6):1299-1307.
4. Yarali H, Yildirim A, Aybar F, Kabakçi G, Bükülmez O, Akgül E, et al. Diastolic dysfunction and increased serum homocysteine concentrations may contribute to increased cardiovascular risk in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2001;76(3):511-516.
5. Arpacı D, Gurkan Tocoglu A, Yilmaz S, Ergenc H, Tamer A, Keser N, et al. The relationship between epicardial fat tissue thickness and visceral adipose tissue in lean patients with polycystic ovary syndrome. *J Ovarian Res.* 2015;8:71.
6. Bayır PT, Güray Ü, Duyuler S, Demirkan B, Kayaalp O, Kanat S, et al. Assessment of atrial electromechanical interval and P wave dispersion in patients with polycystic ovary syndrome. *Anatol J Cardiol.* 2016;16(2):100-105.
7. Akdag S, Cim N, Yildizhan R, Akyol A, Ozturk F, Babat N. Two markers in predicting the cardiovascular events in patients with polycystic ovary syndrome: increased P-wave and QT dispersion. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(18):3508-3514.
8. Robyns T, Lu HR, Gallacher DJ, Garweg C, Ector J, Willems R, et al. Evaluation of Index of Cardio-Electrophysiological Balance (iCEB) as a New Biomarker for the Identification of Patients at Increased Arrhythmic Risk. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2016;21(3):294-304.
9. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004;19(1):41-47.
10. Haarmark C, Graff C, Andersen MP, Hardahl T, Struijk JJ, Toft E, et al. Reference values of electrocardiogram repolarization variables in a healthy population. *J Electrocardiol.* 2010;43(1):31-39.
11. Charbit B, Samain E, Merckx P, Funck-Brentano C. QT interval measurement: evaluation of automatic QTc measurement and new simple method to calculate and interpret corrected QT interval. *Anesthesiology.* 2006;104(2):255-260.
12. Karthik S, Vipin VP, Kapoor A, Tripathi A, Shukla M, Dabadghao P. Cardiovascular disease risk in the siblings of women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2019;34(8):1559-1566.
13. Calderon-Margalit R, Siscovick D, Merkin SS, Wang E, Daviglus ML, Schreiner PJ, et al Prospective association of polycystic ovary syndrome with coronary artery calcification and carotid-intima-media thickness: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Women's study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(12):2688-2694.
14. Alpaslan M, Onrat E, Yilmazer M, Fenkci V. QT dispersion in patients with polycystic ovary syndrome. *Jpn Heart J.* 2002;43(5):487-493.
15. Lu HR, Yan GX, Gallacher DJ. A new biomarker--index of cardiac electrophysiological balance (iCEB)--plays an important role in drug-induced cardiac arrhythmias: beyond QT-prolongation and Torsades de Pointes (TdPs). *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2013;68(2):250-259.
16. Alsancak Y, Sahin AT, Gurbuz AS, Sertdemir AL, Icli A, Akilli H, et al. Index of cardiac-electrophysiological balance and the effects of thrombolytic therapy on the electrocardiogram of patients with pulmonary embolism. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2020;66(12):1657-1665.
17. Nafakhi H, Al-Mosawi AA, Hassan MB, Hameed F, Alareedh M, Al-Shokry W. ECG changes and markers of increased risk of arrhythmia in patients with myocardial bridge. *J Electrocardiol.* 2019;56:90-93.
18. Nafakhi H, Al-Mosawi AA, Alareedh M, Al-Nafakh HA. Index of cardiac electrophysiological balance and transmural dispersion of the repolarization index relationships with pericardial fat volume and coronary calcification. *Biomark Med.* 2018;12(4):321-328.
19. Ozturk U, Ozturk O. Relation between index of cardioelectrophysiological balance and stroke severity in patients with acute ischemic stroke. *Niger J Clin Pract.* 2020;23(6):768-774.
20. Sivri S, Çelik M. Evaluation of index of cardiac-electrophysiological balance before and after hemodialysis in patients with end-stage renal disease. *J Electrocardiol.* 2019;54:72-75.
21. Huang JH, Tsai JC, Hsu MI, Chen YJ. Cardiac conductive disturbance in patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2010;26(12):883-888.
22. Orio F, Palomba S, Cascella T, Manguso F, Vuolo L, Tafuri D, et al. Lack of electrocardiographic changes in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;67(1):46-50.
23. Vrtovec B, Meden-Vrtovec H, Jensterle M, Radovancevic B. Testosterone-related shortening of QTc interval in women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2008;31(7):653-655.
24. Bai CX, Kurokawa J, Tamagawa M, Nakaya H, Furukawa T. Nontranscriptional regulation of cardiac repolarization currents by testosterone. *Circulation.* 2005;112(12):1701-1710.
25. Fülöp L, Bányász T, Szabó G, Tóth IB, Bíró T, Lőrincz I, et al. Effects of sex hormones on ECG parameters and expression of cardiac ion channels in dogs. *Acta Physiol (Oxf).* 2006;188(3-4):163-171.

Üst Ve Alt Gastrointestinal Sistem Kanamalı Hastalarda Hastalık Şiddetini Belirlemede Yaş Şok İndeksinin Rolü

The Role of Age Shock Index in Determining Disease Severity in Patients with Upper and Lower Gastrointestinal System Bleeding

Birdal GÜLLÜPINAR*0000-0002-6657-5654

Pınar Hanife ÇETİNBİLEK*0000-0003-1261-4272

Serhat KORAN**0000-0003-2641-3965

E. Erol ÜNLÜER*0000-0003-0334-7440

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, İzmir

**Medipol Üniversitesi, Aile Hekimi Kliniği, İstanbul

Yazışma Adresi: Birdal GÜLLÜPINAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Acil Tıp Kliniği, Karabağlar/İzmir

E mail: birdalg@yahoo.com

Öz

Giriş: Şok indeksi, modifiye şok indeksi ve yaş şok indeksi acil serviste hastaların hemodinamik stabilitelerini değerlendirmede ve mortaliteyi öngörmede kullanılan parametrelerdir. Bu çalışmada; acil servise gastrointestinal kanama ile başvuran hastaların triyajında şok indeksi, modifiye şok indeksi ve yaş şok indeksinin klinik ciddiyetin belirleyicileri olarak kullanılabilirliğini ve birbirlerine göre üstünlüklerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma Ocak 2019-Aralık 2020 tarihleri arasında üçüncü basamak eğitim ve araştırma hastanesi acil servisinde retrospektif olarak yapıldı. Acil serviste gastrointestinal kanama tanısı alan hastaların semptom, vital bulguları (kan basıncı, nabız), laboratuvar parametreleri (kan üre nitrojen, kreatinin, hemoglobin, hematokrit), endoskopi kolonoskopi müdahaleleri ve klinik sonuç verileri kullanılarak şok indeksi, modifiye şok indeksi ve yaş şok indeksi, olumsuz sonuçlar, kan transfüzyonu ile yoğun bakım ihtiyaçları, klinik sonuç ve mortaliteyi tahmin güçleri karşılaştırmalı değerlendirildi.

Bulgular: Bu çalışmaya 56'sı (% 57,7) erkek olmak üzere 97 gastrointestinal kanamalı hastalar alındı. Olumsuz sonuç kriterleri (endoskopik-kolonoskopik müdahale, yoğun bakım yatışı, hastane içi mortalite, kan transfüzyonu) için şok indeksi, modifiye şok indeksi ve yaş şok indeksinin eğri altında kalan alan değerleri sırasıyla 0.650 ($p=0.018$), 0.671 ($p=0.007$) ve 0.725 ($p=0.000$) idi. Yaş şok indeksi, olumsuz sonuçları belirlemede şok indeksi ve modifiye şok indeksine göre daha üstün bulundu.

Sonuç: Yaş şok indeksi, acil servise başvuran kritik gastrointestinal kanamalı hastaları ayırt etmede kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Acil servis; Gastrointestinal kanama; Modifiye şok indeksi; Şok indeksi; Yaş şok indeksi

Abstract

Introduction: Shock index, modified shock index and age shock index are parameters used in the emergency department to evaluate the hemodynamic stability of patients and to predict mortality. In this study; We aimed to investigate the usability of shock index, modified shock index and age shock index as predictors of clinical severity in the triage of patients admitted to the emergency department with gastrointestinal bleeding and their superiority over each other.

Materials and methods: This study was carried out retrospectively in the emergency department of a tertiary education and research hospital between January 2019 and December 2020. Shock index, modified shock index, and age shock index using symptoms, vital signs (blood pressure, pulse), laboratory parameters (blood urea nitrogen, creatinine, hemoglobin, hematocrit), endoscopy colonoscopy interventions, and clinical outcome data of patients diagnosed with gastrointestinal bleeding in the emergency department. , adverse outcomes, blood transfusion and intensive care needs, their predictive power of clinical outcome and mortality were compared.

Geliş Tarihi: 11/10/2021

Kabul Tarihi: 02/01/2022

Results: A total of 97 patients with gastrointestinal bleeding, 56 (57.7%) male, were included in this study. The area under the curve of the shock index, modified shock index, and age shock index for the negative outcome criteria (endoscopic-colonoscopy intervention, intensive care hospitalization, in-hospital mortality, blood transfusion) was 0.650 ($p=0.018$), 0.671 ($p=0.007$), respectively. and 0.725 ($p = 0.000$). Age shock index was found to be superior to shock index and modified shock index in determining negative outcomes.

Conclusion: The age shock index can be used to distinguish patients with critical gastrointestinal bleeding presenting to the emergency department.

Keywords: Emergency department; Gastrointestinal bleeding; Modified shock index; Shock index; Age shock index

Giriş

Gastrointestinal (Gİ) kanamalar akut ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir olaydır. Her yıl sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 800.000 başvuru vardır ve bunların yaklaşık yarısının hastaneye yatırılması gerekmektedir (1). Kanama yerine göre; treitz ligamanının proximalinde olan kanamalara üst Gİ kanamalar, treitz ligamanının distalinde olan kanamalara alt Gİ kanamalar denilmektedir. Üst Gİ kanama insidansı her yıl 100.000 yetişkin başına 67-103 olarak bildirilmiştir ve ölüm oranları son yıllarda % 2-8 arasındadır (2,3). Akut alt Gİ kanamanın tahmini insidansı yılda 100.000 yetişkin başına 33'tür (4). Alt Gİ kanama; üst Gİ kanamaya göre daha düşük hemostatik müdahale ihtiyacı ve daha düşük mortalite ile seyreder (5). Üst ve alt Gİ kanamada endoskopik ve kolonoskopik tedavilerdeki gelişmeler ve asit baskılayıcı ajanlar (proton pompası inhibitörleri) gibi farmakolojik tedavilerdeki gelişmeler, Gİ kanamayla ilişkili mortaliteyi biraz azaltmıştır (6-8). Birçok kılavuz, acil servise başvuran bu hastalarda yüksek ve düşük riskli hastaları ayırt etmek için risk sınıflandırmalarını önermektedir. Bu risk sınıflamasıyla kan transfüzyonu ihtiyacı olup olmadığı, endoskopi zamanlaması ve yoğun bakım veya servis yatış kararı verilebilir.

Mortalite, müdahale ihtiyacı, tekrar kanama veya hastanede kalış süresi gibi klinik olarak ilgili sonuçları tahmin etmek için birçok risk değerlendirme skoru geliştirilmiştir. Bunlar arasında en yaygın olarak kullanılanlar AIMS65, Glasgow Blatchford skoru (GBS) ve Rockall skorları (RS) ve ABC skorudur (9-12). Ancak bu skorlama sistemleri acil servis şartlarında hem karmaşık hem de kullanımı zordur. Ayrıca laboratuvar bulguları ve endoskopi ihtiyacı da gereklidir. Bu nedenle acil serviste yüksek riskli hastaların erken tespiti için kolaylıkla hesaplanabilen daha basit ve ucuz yöntemlere ihtiyaç vardır.

Acil serviste hastaların ciddiyetini belirlemede kan basıncı ve nabız ölçümü ayrıca bu vital bulguların takibi sıklıkla yapılır. Kalp hızının sistolik kan basıncına (SKB) oranı olarak tanımlanan şok indeksinin (SI) normal değeri 0,5–0,7 arasındadır (13).

SI, hem hipovolemik şok şiddetinin tahmininde ve hem de mortalite belirteci olarak kullanılır (14,15). Kalp hızının ortalama arter basıncına (MAP) oranı olan modifiye şok indeksi (MSI), hemodinamik stabiliteyi değerlendirmek için kullanılır (16). MSI acil serviste artan mortalite ile ilişkilidir ve tek başına kalp hızı, SKB, diyastolik kan basıncı (DKB) veya SI'dan önemli ölçüde daha etkilidir (17). Artan yaş ile birlikte hastalarda fizyolojik rezerv azalır ve mortalite oranı artış gösterir. Bu bağlamda hasta yaşının SI ile çarpılmasıyla hesaplanan yaş SI geliştirilmiştir. Yaş SI, özellikle yaşlı hastalarda kalp hızı, SBP ve SI ile karşılaştırıldığında 48 saatlik mortaliteyi daha iyi tahmin ettiği gösterilmiştir (18). Literatürde Gİ kanamalı hastalarda prognozu tahmin etmede bu üç indeksi birbiriyle karşılaştıran çok az çalışmaya rastladık. Bu çalışmada; acil servise Gİ kanama ile başvuran hastaların triyajında şok indeksi, modifiye şok indeksi ve yaş şok indeksinin hastalık şiddetinin belirleyicileri olarak kullanılabilirliğini ve birbirlerine göre üstünlüklerini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod:

Tek merkezli, retrospektif gözlemsel olarak tasarlanmış bu çalışma yıllık ortalama 150.000 hasta kabul edilen, 700 yatak kapasiteli üçüncü basamak Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesinin Ocak 2019-Aralık 2020 tarihleri arasında acil servise başvuran, 18 yaş üstü, akut üst ve alt gastrointestinal kanama tanısı alan hastalar tarandı. Acil servise hematemez, melena ve hematokezya semptomları olup kanamanın üzerinden 24 saatten az bir süre geçmiş olan ve üst ve alt gastrointestinal kanama tanısı endoskopi ve/veya kolonoskopi ile doğrulanan tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya 18 yaşından küçük hastalar, gebeler, dosya ve laboratuvar verilerine ulaşamayan hastalar, hastaneye yatıştan önceki 24 saat içinde kan transfüzyonu yapılan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bu amaçla hastane bilgi yönetim sistemi veri tabanını kullanarak akut üst ve alt GİK tanılı hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), acil servis triajında ilk yaşamsal bulguları (SKB, DKB ve kalp hızı), acil başvuru semptomları, Gİ kanama tipi, acil servise başvuru anında laboratuvar parametreleri (hemoglobün, hematokrit, üre ve kreatinin), kan transfüzyon durumu, endoskopi veya kolonoskopi yapıp yapılmadığı, yapılmışsa acil servis sonuçları (taburcu, servis ve yoğun bakım), hastanede kalış süresi ve mortalite. kaydedildi. Endoskopi/kolonoskopi sırasında aktif kanaması olan hastalarda yapılan embolizasyon, bant ligasyonu, skleroterapi, hemoklips uygulamaları endoskopik/kolonoskopik (E/C) girişimler olarak tanımlandı. Hastalar acil servisteki sonuçlara göre taburculuk, servis ve yoğun bakım yatışları ve exitus olmak üzere sınıflandırıldı. Acil servis triyajında ölçülen hastaların vital bulgularından (SBP, DBP, nabız) SI (nabız/SBP), MSI (nabız/MAP) ve yaş SI (yaşxSI) puanları hesaplandı. Çalışmamızda SI, MSI ve yaş SI ile yoğun bakım, E/C tedavisi, kan transfüzyonu, mortalite ve olumsuz sonuç arasındaki ilişkiler ayrı ayrı karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Statics Version 26 programında yapıldı. SI, MSI ve yaş SI değişkenlerinin normal dağılım özelliğine göre olumsuz sonuçların gruplar arasında karşılaştırılmasında Mann Whitney U ve Independent sample t test istatistiksel analizleri kullanıldı. SI, MSI ve yaş MSI değerlerinin klinik sonuçları tahmin güçleri ROC analizi ile değerlendirildi. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. Sonuçlar

Ocak 2019-Aralık 2020 tarihleri arasında çalışma için 183 hasta belirlenmiş olup 141 hasta uygun bulunmuştur. Dosya taraması sonucu bilgilerine eksiksiz ulaşılan ve endoskopi ve/veya kolonoskopi ile akut Gİ kanama tanısı alan 97 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmada 41'i (% 42,3) kadın ve 56'sı (% 57,7) erkek hasta olup ortalama yaş 71 (min-maks: 20-98) idi. Hastaların %52.6'sı hematemez, %32'si melen ve %15.4'ü ise hematokezya belirtileri ile başvurmuştur. Çalışmaya dahil edilen hastaların 85'i (%87,6) üst Gİ kanamalı hastalar iken 12'si (%12,4) alt Gİ kanamalı hastalardan oluşuyordu. Hastaların 67'sinde (%69,0) en az bir olumsuz sonuç vardı. 97 hastanın 25'i (%25,8) yoğun bakım ünitesine yatırıldı, 29'una (%29,9) E/C girişim uygulandı, 52 hastaya (%53,6) kan transfüzyonu uygulandı. Ayrıca bu hastaların 9'u (%9,3) öldü (Tablo 1).

Tablo 1: Olguların temel özellikleri ve sonuçları

	Descriptive statistics	n (%)
Cinsiyet (erkek)		56 (57,7)
Yaş	71 (20-98)	
Semptom		
Hematemez		51 (52,6)
Melena		31 (32)
Hematokezya		15 (15,4)
Gİ tipi		
Üst		85 (87,6)
Alt		12 (12,4)
SKB	114 (64-203)	
DKB	67 (40-164)	
MAP	83,33 (49,33-177)	
Nabız	95 (52-165)	
SI	0,84 (0,26-1,68)	
MSI	1,22±0,37	
Yaş SI	50,08 (15,83-139,03)	
Hemoglobin	9,19±2,4	
Hemotokrit	30 (11,7-44)	
Üre	74 (17-265)	
Kreatinin	1,06 (0,58-17)	
Endoskopi		85 (87,6)
Kolonoskopi		14 (14,4)
Olumsuz sonuç		67 (69,0)
E/C girişim		29 (29,9)
Kan transfüzyonu		52 (53,6)
Yoğun bakım		25 (25,8)
Ex		9 (9,3)

Olumsuz sonucu olmayan hastalar ile en az bir olumsuz sonucu olan hastalar arasında SI, yaş SI ve MSI açısından anlamlı bir fark vardı. Hastaların en az bir olumsuz sonucu olduğu grupta SI, yaş SI ve MSI anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 2).

Tablo 2: Olumlu-olumsuz sonuca göre MSI, SI ve yaş SI değerleri ortalama dağılımı

	Oluumlu sonuç		Olumsuz sonuç		t / Z	p
	Ort.±SS	Median (Min.-Max.)	Ort.±SS	Median (Min.-Max.)		
SI	0,77±0,23	0,76 (0,26-1,17)	0,91±0,29	0,86 (0,36-1,68)	-2,361	0,018
MSI	1,07±0,34	1 (0,29-1,81)	1,29±0,37	1,23 (0,56-2,21)	-2,786	0,006
Yaş SI	44,5±15,86	44,68 (18,19-87,75)	64,1±26,87	59,4 (15,83-139,03)	-3,532	0,000

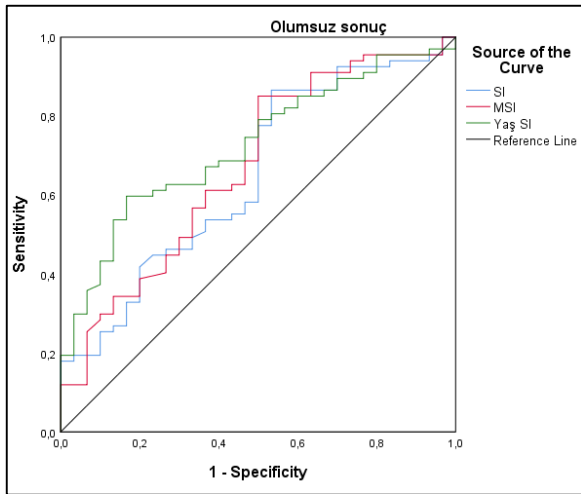
Independent sample t test, Mann Whitney U analizi

Olumsuz sonuçları tahmin etmek için SI, MSI ve yaş SI'nin tanısallı performanslarını değerlendirmek için ROC eğrisi analizleri yapıldı. Her üç indeks için de önemli tanısallı performanslar elde edildi. Yaş SI için olumsuz sonuçları öngörmeye AUC (eğrinin altındaki alan) değerleri en yüksekti (AUC = 0.725, $p=0.000$). Yaş SI için AUC değeri, E/C müdahalesini tahmin etmede istatistiksel olarak anlamlıydı (AUC = 0.634, $p=0.037$). Kan transfüzyonunu öngörmeye yaş SI ve MSI önemli belirleyicilerdi ($p=0.004$, $p=0.030$). Kan transfüzyonunu öngörmeye en iyi belirteç yaş SI idi. MSI ve yaş SI için AUC değerleri de yoğun bakım ünitesine kabulü öngörmeye istatistiksel olarak anlamlıydı. Mortaliteyi öngörmeye yaş SI'inde istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (Tablo 3, Şekil 1 ve 2).

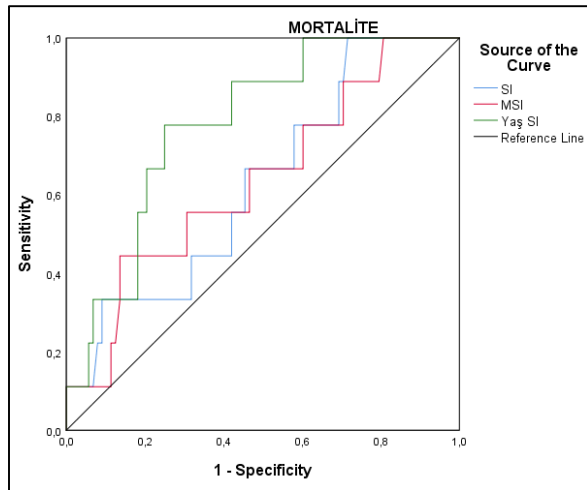
Tablo 3: SI değerlerinin klinik sonuçları tahmin gücü için yapılan ROC analizi sonuçları

	AUC (95% CI)	P
Olumsuz sonuç		
SI	0,650 (0,532-0,769)	0,018
MSI	0,671 (0,553-0,789)	0,007
Yaş SI	0,725 (0,623-0,828)	0,000
E/C girişim		
SI	0,608 (0,49-0,726)	0,092
MSI	0,556 (0,431-0,68)	0,388
Yaş SI	0,634 (0,518-0,751)	0,037
Kan transfüzyonu		
SI	0,615 (0,502-0,727)	0,053
MSI	0,628 (0,517-0,74)	0,030
Yaş SI	0,672 (0,565-0,78)	0,004
YB yatış		
SI	0,607 (0,469-0,744)	0,113
MSI	0,646 (0,516-0,777)	0,030
Yaş SI	0,663 (0,536-0,791)	0,015
Mortalite		
SI	0,629 (0,451-0,807)	0,205
MSI	0,638 (0,448-0,827)	0,175
Yaş SI	0,782 (0,65-0,913)	0,006

Şekil 1: Olumsuz sonuçları tahmin etmede puanlama indeksleri için EAA değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 2: Mortaliteyi tahmin etmede puanlama indeksleri için EAA değerlerinin karşılaştırılması



Tartışma

Bu çalışmamızda; acil servise Gİ kanama şikayetiyle başvuran ve endoskopi-kolonoskopi ile tanısı doğrulanan hastaların triajında kullanılan yaş SI'nin hastalık şiddetini belirlemede etkili olduğunu bulduk. Ayrıca yaş SI'nin yoğun bakım yatış kararı, E/C tedavi, kan transfüzyonu ihtiyacı ve mortaliteyi öngörmeye etkili olduğunu gösterdik. Bu sonuçlar, acil hekimlerine Gİ kanaması ile başvuran hastalardan kritik hastaları belirlemede yardımcı olabileceğini; böylece erken müdahale, yakın takip ve yoğun bakım yatış kararları aldirabilmesi açısından önemlidir.

Dünya genelinde acil servis başvuru sıklığının arttığı düşünüldüğünde; acil servis triajında kritik hastaları belirlemede SI, MSI ve yaş SI'leri kolaylıkla kullanılabilir parametrelerdir.

Bu parametreler hipovolemi, sepsis, miyokard infarktüsü, pnömoni hastalarında prognoz tahmini, travma hastalarında masif transfüzyon ihtiyacı ve entübasyon sonrası hipotansiyon tahmininde kullanılmıştır (15,19-23). Ancak Gİ kanamalı hastaların prognozunu tahmin etmedeki etkinliği konusunda çelişkili çalışmalar bulunmaktadır. Rassameehiran ve ark. üst Gİ kanaması olan 214 hastada şok indeksinin 0.7'den büyük olduğunu ve yoğun bakım ihtiyacı, kan transfüzyonu, endoskopik tedavi gibi olumsuz sonuçları öngörmeye etkili olduğunu gösterdiler (24). Ciddi Gİ kanamayla ilgili 2015 yılında yayınlanan Birleşik Krallık Ulusal Gizli Hasta Sonucu ve Ölüm Araştırma raporu, kanamanın ciddiyeti için SI kullanmış olup SI ile ölüm arasında bir ilişki olduğunu vurgulamışlardır (25). Ancak Saffauri ve ark. 3012 hasta üzerinde yaptığı prospektif çalışmada SI'nin majör transfüzyon ihtiyacı, endoskopik tedavi veya mortalite dahil olmak üzere klinik olarak son noktaları tahmin etmede kötü performans gösterdiği ve üst Gİ kanama ile başvuran hastaların sonuçlarını tahmin etmede yararlı olmadığı gösterilmiştir (26). Yine Jung ve ark 1233 hasta üzerinde yaptıkları prospektif çalışmada SI ve MSI'nin üst Gİ kanamada olumsuz sonuçları tahmin etme yeteneğinin düşük olduğunu bulmuşlardır (27). Bizim çalışmamızda da SI'nin kan transfüzyon ihtiyacı, E/C tedavi, yoğun bakım yatışı ve mortalite gibi olumsuz sonuçları öngörmeye yararlılığı gösterilememiştir.

Gİ kanamalar erkeklerde daha sık görülmektedir. Benzer çalışmalarda Gİ kanama görülen erkeklerin oranı % 58-68 arasında bildirilmiştir (26-29). Bizim çalışmamızda da erkeklerde Gİ kanama oranı % 57,7 olup literatürle uyumluydu.

Jung ve ark. stabil üst Gİ kanamalı 1233 hasta üzerinde yaptıkları prospektif çalışmada; olumsuz sonuç görülen 165 hasta (%13.4) bildiriler. Olumsuz sonuç kriterleri embolizasyon, cerrahi, yoğun bakım ünitesine kabul, hastane içi mortalite veya tekrar kanamaydı. Olumsuz sonuçları tespit etmek için SI ve MSI'nin AUC değerleri sırasıyla 0.569 ve 0.565 idi (27). Bizim çalışmamızda 97 hastanın 67'sinde (%69.0) olumsuz sonuç kriterleri saptanmıştır. Bu farklılığın sebebi olarak hem olumsuz sonuç kriterlerimizin farklılığı hem de covid pandemi sürecine bağlı olarak hastaların acil bir durum olmadıkça acil servise başvurmamaları olduğunu düşünüyoruz. Olumsuz sonuçlar için SI, MSI ve yaş SI'nin AUC değerleri sırasıyla 0.650, 0.671 ve 0.725 idi. Yaş SI, olumsuz sonuçları belirlemede SI ve MSI'ye göre daha üstün bulundu.

Saffauri ve ark üst Gİ kanaması olan hastalarda sonuçları tahmin etmede SI ile mevcut endoskopik risk skorlarının karşılaştırmalı çalışmasında; endoskopik tedavi ihtiyacının öngörülmesi için AUC değerini 0.606 olarak saptamışlardır (26). Jung ve ark. stabil üst Gİ kanaması olan hastalarda yaptığı çalışmada embolizasyon ihtiyacında SI ve MSI'nin AUC değeri sırasıyla 0.588 ve 0.562 olarak bulmuşlardır (27). Bizim çalışmamızda ise E/C müdahale için SI, MSI ve Yaş SI'nin AUC değerleri sırasıyla 0.608, 0.556 ve 0.634 idi. Yaş SI, E/C müdahale öngörmeye diğer indekslere göre anlamlıydı (p=0.037).

Saffuori ve ark üst GI kanaması olan hastalarda yaptığı çalışmada; majör kan transfüzyon (4 ünite eritrosit süspansiyonu) ihtiyacının öngörülmesi için AUC değerinin 0.655 olduğunu bildirmişlerdir (26). Bizim çalışmamızda ise, kan transfüzyon ihtiyacı için SI, MSI ve Yaş SI'nin AUC değerleri sırasıyla 0.615, 0.628 ve 0.672 idi. Kan transfüzyon ihtiyacı tespitinde SI anlamlı değilken ($p=0.053$) MSI ve yaş SI anlamlıydı ($p=0.030$, $p=0.004$). Bu sonuca göre kan transfüzyon ihtiyacının tespitinde yaş SI'i diğer indekslere göre anlamlı derecede üstündü.

Jung ve ark stabil üst GI kanaması olan hastalarda yaptığı çalışmada SI ve MSI'yi skoreleme sistemleriyle karşılaştırmışlar ve yoğun bakım ihtiyacını belirlemek için SI ve MSI'nin AUC değeri sırasıyla 0.544 ve 0.552 olarak bulmuşlardır (27). Bizim çalışmamızda yoğun bakım ihtiyacı için SI, MSI ve Yaş SI'nin AUC değerleri sırasıyla 0.607, 0.663 ve 0.646 ($p=0.113$, $p=0.015$ ve $p=0.030$) idi. Buna göre yoğun bakım ihtiyacını belirlemede SI anlamlı değilken MSI ve yaş SI istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Saffuori ve ark üst GI kanaması olan hastalarda sonuçları tahmin etmede SI ile mevcut endoskopik risk skorlarının karşılaştırmalı çalışmasında; 30 günlük mortalite tahmini için AUC değeri 0.611 olarak belirtmişlerdir (26). Jung ve ark stabil üst GI kanaması olan hastalarda yaptığı çalışmada hastane içi mortalite için SI ve MSI'nin AUC değerlerini sırasıyla 0.601 ve 0.585 olarak bulmuşlardır (27). Semerci ve ark (28). 150 GI kanamalı hasta üzerinde yaptığı retrospektif çalışmada SI'nin hastane içi mortaliteyi öngörmede yetersiz kaldığını bildirmişlerdir ($AUC = 0.519$, $p = 0.72$). Çalışmamızda mortaliteyi öngörmede SI, MSI ve Yaş SI'nin AUC değerleri sırasıyla 0.629, 0.638 ve 0.782 ($p=0.205$, $p=0.175$ ve $p=0.006$) idi. SI ve MSI literatürle uyumlu olarak mortaliteyi öngörmede yetersiz bulunmuş olup yaş SI ise istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Lee ve ark. acil serviste yapılan acil entübasyon sonrası hipotansiyonu öngörmede SI, MSI ve yaş SI'nin bağımsız öngörücü olduğunu, yaş SI'nin SI ve MSI'dan üstün olduğunu gösterdiler (23). Kim ve ark. acil servislerde 45,880 geriatrik travma hastası üzerinde yaptıkları çalışmada yaş SI'nin hastane içi mortalite için öngörücü gücünün, SI (AUROC: 0.740'a karşı 0.674, $P < 0.001$) ve MSI'dan (0.682, $P < 0.001$) daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (30). Torabi ve ark. acil şiddet indeksi 3 olan 3375 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada mortaliteyi öngörmede yaş SI'nin SI ve MSI'dan daha iyi olduğunu gösterdiler (31). Yu ve ark. perkutan koroner girişim (PKG) uygulanan 1864 akut miyokard enfarktüsü (AMI) olan hasta üzerinde yaptıkları retrospektif bir kohort çalışmada mortalitenin öngörülmesi için her üç indeks karşılaştırılmış olup yaş SI'nin SI ve MSI'den daha anlamlı olduğunu ve yaş SI, PKG uygulanan AMI hastalarında yüksek ölüm riski taşıyan hastaları tek başına belirleyebileceğini göstermişlerdir (32). Literatürde GI içermeyen birçok çalışmada yaş SI ile ilgili çalışmalar incelendiğinde, mortaliteyi öngörmede yaş SI'nin SI ve MSI'ye göre daha üstün olduğu bulunmuştur (23,30-32).

Ancak, bu çalışmanın birkaç sınırlaması vardı. Öncelikle veriler geriye dönük olarak toplanmış ve araştırma tek merkezli bir çalışmadır. Bu nedenle sonuçlar GI kanamalı diğer tüm hastalara genellenemeyebilir. İkinci olarak, çalışma popülasyonu nispeten küçüktü, daha fazla hasta üzerinde ve ileriye dönük araştırmalar yapılması gerekli olacaktır.

Sonuç olarak çalışmamız, yaş SI'nin acil servise başvuran kritik GIS kanamalı hastaları ayırt etmede umut verici bir gösterge olabileceğini gösterdi. Tek başına kullanımı veya yeni bir skoreleme sistemine dahil edilmesi durumunda yüksek riskli hastaları daha güçlü bir şekilde tanımlamaya yardımcı olabilir.

Kaynaklar

1. Peery AF, Crockett SD, Barritt AS, et al. Burden of gastrointestinal liver and pancreatic diseases in the United States. *Gastroenterology*. 2015;149(7):1731–41.
2. Wuerth BA, Rockey DC. Changing epidemiology of upper gastrointestinal hemorrhage in the last decade: a nationwide analysis. *Dig Dis Sci* 2018;63:1286–93.
3. Ahmed A, Armstrong M, Robertson I, et al. Upper gastrointestinal bleeding in Scotland 2000-2010: improved outcomes but a significant weekend effect. *World J Gastroenterol* 2015;21:10890–7
4. Lanas A, García-Rodríguez LA, Polo-Tomás M, et al. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1633–41.
5. Oakland K, Guy R, Uberoi R, et al. Acute lower GI bleeding in the UK: patient characteristics, interventions and outcomes in the first nationwide audit. *Gut* 2018;67:654–62.
6. Baradarian R, Ramdhaney S, Chapalamadugu R, et al. Early intensive resuscitation of patients with upper gastrointestinal bleeding decreases mortality. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: pp. 619-622.
7. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; Cd002094
8. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, et. al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010; 152: pp. 101-113.
9. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet*. 2000; 356: pp. 1318-1321.
10. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut*. 1996; 38: pp. 316-321.
11. Kim MS, Choi J, Shin WC. AIMS65 scoring system is comparable to Glasgow-Blatchford score or Rockall score for prediction of clinical outcomes for non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *BMC Gastroenterol* 2019; 19: pp. 136.
12. Laursen SB, Oakland K, Laine L, et al. ABC score: a new risk score that accurately predicts mortality in acute upper and lower gastrointestinal bleeding: an international multicentre study. *Gut*. 2021 Apr;70(4):707-716.
13. Rady MY, Smithline HA, Blake H, Nowak R, Rivers E. A comparison of the shock index and conventional vital signs to identify acute, critical illness in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1994; 24: pp. 685-690.
14. Rady MY, Nightingale P, Little RA, Edwards JD. Shock index: a re-evaluation in acute circulatory failure. *Resuscitation* 1992; 23: pp. 227-234.
15. Birkhahn RH, Gaeta TJ, Terry D, Bove JJ, Tloczkowski J. Shock index in diagnosing early acute hypovolemia. *Am J Emerg Med* 2005; 23: pp. 323-326.
16. Liu YC, Liu JH, Fang ZA, et al. Modified shock index and mortality rate of emergency patients. *World J. Emerg. Med.* 2012;3:114–117
17. Singh A, Ali S, Agarwal A, Srivastava RN. Correlation of shock index and modified shock index with the outcome of adult trauma patients: A prospective study of 9860 patients. *N. Am. J. Med. Sci.* 2014;6:450–452.
18. Zarzaur BL, Croce MA, Fischer PE, Magnotti LJ, Fabian TC. New vitals after injury: shock index for the young and age x shock index for the old. *J Surg Res* 2008 Jun 15; 147: pp. 229-236.
19. Jayaprakash N, Gajic O, Frank RD, Smischney N. Elevated modified shock index in early sepsis is associated with myocardial dysfunction and mortality. *J Crit Care*. 2018;43:30-35
20. Zhou J, Shan PR, Xie QL, et al. Age shock index and age-modified shock index are strong predictors of outcomes in ST-segment elevation myocardial infarction patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis*. 2019 Sep;30(6):398-405.
21. Sankaran P, Kamath AV, Tariq SM, et. al. Are shock index and adjusted shock index useful in predicting mortality and length of stay in community-acquired pneumonia?. *Eur J Intern Med* 2011 Jun; 22: pp. 282-285.
22. Wang JJ, Bae BK, Park SW, et al. Pre-hospital modified shock index for prediction of massive transfusion and mortality in trauma patients. *Am J Emerg Med*. 2020 Feb;38(2):187-190
23. Lee K, Jang JS, Kim J, Suh YJ. Age shock index, shock index, and modified shock index for predicting postintubation hypotension in the emergency department. *Am J Emerg Med*. 2020 May;38(5):911-915.
24. Rassameehiran S, Teerakanok J, Suchartlikitwong S, Nugent K. Utility of the Shock Index for Risk Stratification in Patients with Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. *South Med J*. 2017 Nov;110(11):738-743.
25. National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death (NCEPOD). Time to Get Control? A review of the care received by patients who had a severe gastrointestinal haemorrhage. 2015. <http://www.ncepod.org.uk/2015gih.html>. Accessed May 10, 2017.
26. Saffouri E, Blackwell C, Laursen SB, et al. The Shock Index is not accurate at predicting outcomes in patients with upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 Jan;51(2):253-260.
27. Jung DH, Ko BS, Kim YJ, Kim WY. Comparison of risk scores and shock index in hemodynamically stable patients presenting to the emergency department with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jul;31(7):781-785.
28. Semerci E, Durukan P, Yıldırım S, Baykan N, Yakar Ş, İpekten F. Gastrointestinal sistem kanamalı hastalarda şok indeksi ve hematokrit düzeylerinin mortalite üzerine etkisi. *Akad Gastroenterol Dergisi*. 2018;17(2):85–9.
29. Robertson M, Majumdar A, Boyapati R, et al. Risk stratification in acute upper GI bleeding: comparison of the AIMS65 score with the Glasgow-Blatchford and Rockall scoring systems. *Gastrointest Endosc*. 2016 Jun;83(6):1151–60
30. Kim SY, Hong KJ, Shin SD, et al. Validation of the shock index, modified shock index, and age shock index for predicting mortality of geriatric trauma patients in emergency departments. *J Korean Med Sci*. 2016 Dec;31(12):2026–32.
31. Torabi M, Moeinaddini S, Mirafzal A, Rastegari A, Sadeghkhani N. Shock index, modified shock index, and age shock index for prediction of mortality in emergency severity index level 3. *Am J Emerg Med*. 2016 Nov;34(11):2079–83.
32. Yu T, Tian C, Song J, He D, Sun Z, Sun Z. Age shock index is superior to shock index and modified shock index for predicting long-term prognosis in acute myocardial infarction. *Shock*. 2017 Nov;48(5):545–50

Fertilite Prezervasyonu Sonuçlarını Öngörmeye Antimüllerian Hormon Ve Antral Follikül Sayısının Yeri, Retrospektif Tarama

The Value of Antimullerian Hormone and Antral Follicle Count in Prediction of Fertility Preservation Results, Retrospective Screening

Öz

Amaç: Fertilite prezervasyon (FP) siklusu sonuçlarını tahmin etmek için henüz uygun bir strateji belirlenmemiştir. Amacımız, letrozol ve gonadotropinler (LG) ile gerçekleştirilen kontrollü ovaryan stimülasyona yanıt olarak elde edilecek oosit sayısı tahmininde antimüllerian hormon (AMH) ölçümleri ve antral follikül sayılarının (AFC) değerini belirlemektir.

Gereç ve yöntem: Oosit ve/veya embriyo kriyoprezervasyonu için letrozol ve gonadotropinlerin kombine protokolü ile over stimülasyonu uygulanan meme kanserli yüz elli iki kadın hastanın verileri geriye dönük olarak tarandı. Siklusun ilk 3 gününde serum AMH ölçümü ve ultrasonografi ile AFC sayımı yapıldı. ≤ 4 oosit veya ≤ 2 embriyo elde edilen hastalar düşük yanıtı olarak kabul edildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması $34,9 \pm 4,5$ idi. AMH, elde edilen oosit sayısı ve dondurularak saklanan embriyo sayısını öngörmeye AFC'den daha iyi korelasyon gösterdi (oosit sayısı için $r=0,625$; $p<0,001$ vs. $r=0,38$; $p<0,001$ ve embriyo sayısı için $r=0,422$; $p<0,001$ vs $r=0,280$ $p<0,001$). ROC eğrisi analizi sonuçlarında, AMH ve AFC normal yanıtı hasta grubunda elde edilen oosit sayısını (AMH; AUC=0.896 ve AFC=0.815; $p=0.223$) ve elde edilen embriyo sayısını (AMH için AUC=0.847 ve AFC=0.721; $p=0.143$) öngörmeye benzerdi. AMH cut-off 1,1 kabul edildiğinde, düşük ovaryen yanıt için pozitif (PPV) ve negatif prediktif değerler (NPV) sırasıyla %100 ve %20,2 idi. AFC<6 için PPV ve NPV sırasıyla %90,9 ve %50 idi.

Sonuç: AMH, AFC'ye göre; meme kanseri tanısı alan, letrozol ve gonadotropin ile fertilite prezervasyonu uygulanacak hastalarda düşük ovaryen yanıtı öngörmeye daha güçlü bir belirteçtir. Bu sonuç, kemoterapi öncesi oosit veya embriyo kriyoprezervasyonu uygulanan kadınlara rehberlik etmede faydalı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Anti-müllerian hormon (AMH), meme kanseri, doğurganlığın korunması, antralfolikül sayısı

Abstract

Aim: No suitable strategy has yet been established to predict fertility preservation (FP) cycle outcomes. Our aim was to determine the value of anti-mullerian hormone measurements (AMH) and antral follicle counts (AFC) in estimating the number of oocytes to be obtained in response to controlled ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins.

Materials and methods: The data of one hundred and fifty-two female patients with breast cancer who underwent ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins protocol for oocyte and/or embryo cryopreservation were retrospectively reviewed. Serum AMH measurement and AFC count by ultrasonography were performed on the 2nd-3rd day of the cycle. Patients with ≤ 4 oocytes or ≤ 2 embryos were considered low-response.

Ferruh ACET* 0000-0003-0628-0368

Volkan EMİRDAR0000-0003-4973-2563**

* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

** İzmir Ekonomi Üniversitesi, Medical Park Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, İzmir, Türkiye

Yazışma Adresi: Ferruh ACET

E-mail: acetferruh@hotmail.com

Adres: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Bu çalışma, 17-21 Ekim 2015 tarihlerinde Baltimore, ABD' de düzenlenen Amerikan Üreme Tıbbı Cemiyeti Kongresi' nde poster olarak sunulmuştur.

Geliş Tarihi: 01/11/2021

Kabul Tarihi: 02/02/2022

Results:The mean age of the patients was 34,9±4,5. AMH correlated better than AFC in predicting the number of oocytes retrieved and cryopreserved embryos (for number of oocytes $r=0,625$; $p<0,001$ vs. $r=0,38$; $p<0,001$ and for embryo count $r=0,422$; $p<0,001$ vs. $r=0,280$; $p<0,001$). In the ROC curve analysis results, AMH and AFC were similar in prediction to determine the number of oocytes obtained (AMH; AUC=0,896 and AFC= 0,815; $p=0,223$) and the number of embryos obtained (AUC=0,847 and AFC= 0,721 for AMH; $p= 0,143$). When the AMH cut-off was accepted as 1,1; positive (PPV) and negative predictive values (NPV) for low ovarian response were 100% and 20,2%, respectively. For AFC<6, PPV and NPV were 90,9% and 50%, respectively.

Conclusions: When compared to AFC; AMH is a stronger marker in predicting low ovarian response in patients with breast cancer who undergo fertility preservation with letrozole and gonadotropin. This result may be useful in guiding women undergoing oocyte or embryo cryopreservation before chemotherapy.

Keywords: Anti-müllerian hormone (AMH), breast cancer, fertility preservation, antral follicle count

Giriş

Meme kanseri görülme insidansı ilerleyen yaşla artmakla birlikte halen doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık teşhis edilen malignitedir (1). Tedavide kullanılan kemoterapötik ilaçlar ve sonrasında hormon reseptör pozitifliği olan hastalarda kullanılan hormonoterapi uygulamaları fertilitiyi olumsuz yönde etkilemektedir. Gelişen radyolojik görüntüleme teknikleri ve tedavi seçenekleri ile sağkalım süreleri uzayan bu hasta grubunda fertilitate prezervasyonu önemli bir konu haline gelmiştir.

Embriyo/oosit kriyoprezervasyonu, over dokusunun kriyoprezervasyonu ve kemoterapi sırasında gonadotropin salgılayıcı hormon analogları ile geçici ovaryen baskılanmanın kullanılması meme kanseri hastalarında doğurganlığı korumak için mevcut seçeneklerdir (2).

Kanser teşhisi sırasında genç meme kanseri hastalarının yaklaşık %50'si tedaviyi tamamladıktan sonra hamile kalmaya isteklidir. Bununla birlikte, meme kanseri hastaları, genel popülasyondan yaklaşık %67 daha düşük oranda, kanserden kurtulan kadınlar arasında da hamilelik şansı en düşük olan gruptur (3). Hormon reseptörü pozitif meme kanserli kadınlarda sıklıkla gonadotoksik kemoterapi ihtiyacı ve adjuvan hormonoterapi ile tanıdan sonra 10 yıla kadar uzayan tedavi süreleri bu bulguların olası açıklamalarıdır. Ayrıca, doktorlar arasında hormonal nedenlerle ilişkilendirilen bir hastalık olan meme kanserli hastalarda gebeliğin olası olumsuz prognostik etkisi ve önceki antikanser tedavilerinin gebelik sonuçları üzerindeki olası olumsuz etkileri hakkında hala genel bir bilgi eksikliği ve yanlış yorumlar bulunmaktadır. Konuyla ilgili mevcut veriler bu endişeyi desteklememektedir ve meme kanseri sonrası gebelik prensip olarak caydırılmamalı ve yakından izlenmelidir.

Bugüne kadar, yaş, folikül stimulan hormon (FSH) ve inhibin B gibi bir dizi over yanıt belirteçleri kullanılmış ve değerlendirilmiştir; bununla birlikte, antral folikül sayısı (AFC) ve anti-müllerian hormon (AMH), gonadotropinlere ovaryen yanıtı tahmin etme açısından en iyi performansı sağlayan iki biyobelirteçtir (4).

Gonadotropin salgılatıcı hormon(GnRH) agonist protokolleri ile tedavi edilen in vitro fertilizasyon(IVF)/intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) hastalarında yapılan bir çalışmada elde edilen oosit sayısını tahmin etmede antral folikül sayısının AMH ile benzer değeri olduğu gösterilmiştir (5). Bir başka metaanaliz; AMH ve AFC'nin hem zayıf hem de aşırı yanıtı tahmin etmede benzer doğruluk seviyelerine ve klinik değere sahip olduğunu göstermiştir (6). Bu raporların aksine, çok merkezli başka bir çalışma, AMH'nin over yanıtını öngörmeye GnRH agonisti ve antagonist sikluslarda AFC' den daha iyi bir belirteç olduğu sonucuna varmıştır (7).

Yapmış olduğumuz bu çalışmada amacımız, meme kanserli olgularda fertilitate prezervasyonu için letrozol ve gonadotropinler (LG) ile gerçekleştirilen kontrollü ovaryen stimülasyona yanıt olarak elde edilecek oosit sayısı tahmininde anti-müllerian hormon ölçümleri (AMH) ve antral folikül sayılarının (AFC) değerini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif kohort çalışmada, İzmir Medikal Park Tüp Bebek Merkezi'ne fertilitate prezervasyonu için başvuran 152 kadın hastanın verileri tarandı.

Dahil edilme kriterleri; 18 – 45 yaş arası, onkolojik tedavilerden önce oosit/embriyo kriyoprezervasyonu yapılmış, yeni tanı almış Evre 0 – 3 meme kanseri hastaları idi. İleri evre ve/veya metastatik hastalık dışlama kriterleriydi. Ovaryen stimülasyon öncesi tüm hastalardan onkoloji konsültasyonu istendi. Fertilitate prezervasyonu için ilk konsültasyondan sonra, ilgilenen hastalara oosit veya embriyo kriyoprezervasyonu için kontrollü ovaryen hiperstimülasyon uygulandı. Tüm hastalar onkolojik tedavilerinden önce fertilitate prezervasyonu prosedürleri için ve ayrıca bu retrospektif çalışma için bilgilendirilmiş onam verdi. Bu çalışma Ege Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (15.10.2021 21-10T/6). Kontrollü ovaryen stimülasyon, over rezervine göre 150 - 375 IU dozlarında rekombinant FSH (rFSH) ile yapıldı. Letrozol, meme kanseri östrojen reseptör durumundan bağımsız olarak stimülasyon boyunca kullanıldı. Siklus boyunca serum estradiol seviyeleri ve foliküler boyutlar ölçüldü. GnRH antagonisti, folikül çapı 12 mm'ye ulaşır ulaşmaz başlandı ve ovulasyon tetiklenene kadar devam edildi. İki folikülün çapı >18 mm'ye ulaştığında rekombinant hCG enjeksiyonu ile ovulasyon tetiklendi.

Siklusun 2.-3 gününde serum AMH ölçümü ve ultrasonografi ile AFC sayımı yapıldı. ≤ 4 oosit veya ≤ 2 embriyo elde edilen hastalar düşük yanıtı olarak kabul edildi.

Tüm istatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) v.22.0 for Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Hasta gruplarının temel özelliklerini tanımlamak ve karşılaştırmak için tanımlayıcı istatistikler kullanıldı.

Sürekli değişkenlerin normallik varsayımını kontrol etmek için Shapiro-Wilk Normallik testi kullanıldı. Veri dağılımının normalliğine göre bağımsız örnek t testi veya Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. ,05'ten küçük bir p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

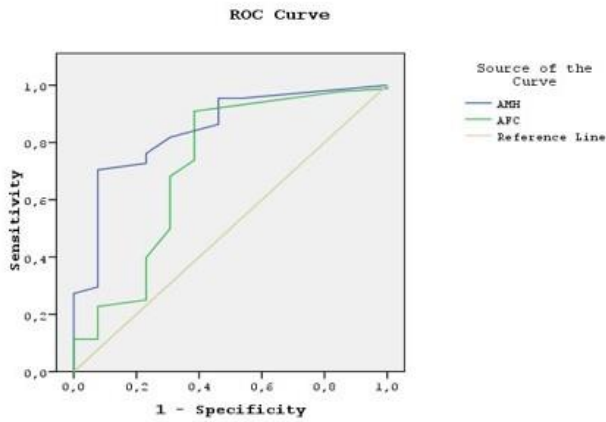
Bulgular

Hastaların ortalama yaşı 34,9±4,5 idi. Tablo 1 de elde edilen oosit sayısı ve dondurulan embriyo sayısı ile AMH VE AFC' nin korelasyonları görülmektedir. AMH, elde edilen oosit sayısı ve dondurularak saklanan embriyo sayısında AFC' den daha iyi korelasyon gösterdi (Tablo 1).

Tablo 1 - Korelasyon oranları			
n=152	AMH*	AFC*	pvalue
Elde edilen oosit sayısı	0,625	0,348	0,001
Dondurulan embriyo sayısı	0,422	0,280	0,001
* AMH: Anti-müllerian hormon			
**AFC: Antralfolikül sayısı			

ROC eğrisi analizlerinde, AMH ve AFC, elde edilen oosit sayısı için normal yanıtı ve elde edilen embriyo sayısını tahmin etmede benzerdi (Tablo 2).

Grafik 1. Normal yanıtı hastalarda AMH ve AFC için ROC eğrisi analizi



Tablo 2 - Oosit ve embriyo sayısı için ROC eğrileri			
n=152	AMH	AFC	p değeri
AUC oosit	0,896	0,815	0,223
AUC embriyo	0,847	0,721	0,143
AUC: Eğri altında kalan alan AMH: Anti mullerian hormon AFC: Antralfolikül sayısı			

Tablo 3 de her iki belirtecin düşük over yanıtı hastada prediktivite değerleri görülmektedir. AMH cut-off 1,1 için, düşük ovaryen yanıtta pozitif (PPV) ve negatif prediktif değerleri (NPV) sırasıyla %100 ve %20,2 idi. AFC<6 için, PPV ve NPV aynı için sırasıyla %90,9 ve %50 idi (Tablo 3).

Tablo 3 : Düşük ovaryen yanıtı öngörmede prediktivite değerleri		
n=152	PPV*	NPV**
AMH: 1,1 ng/mL	100%	20,2%
AFC<6	90,9%	50%
PPV: Pozitif prediktivite değeri, NPV: Negatif prediktivite değeri AMH: Anti mullerian hormon AFC: Antralfolikül sayısı		

Tartışma ve Sonuç

Kontrollü ovaryen stimülasyondan önce stimülasyon sonuçlarının tahmini, meme kanseri hastalarına danışmanlık yaparken klinik olarak anlamlı ve yararlıdır. Biyolojik ve/veya biyofiziksel belirteçler kullanılarak fertilite prezervasyon sonuçlarının öngörülmesi mümkünse, doktorlar ve hastalar, doğurganlığın korunmasının seçimi, türü ve kemoterapinin ertelenip ertelenmeyeceği konusunda daha bilinçli kararlar vereceklerdir.

IVF tedavisi gören kadınlarda AMH ve AFC'nin ovaryen yanıtı öngörmede benzer düzeyde doğruluk ve klinik değere sahip olduğunu ileri süren çalışmalar vardır (8,9). Bununla birlikte, ovaryen rezervin değerlendirilmesinde bu iki belirtecin benzer performansa sahip olduğu varsayımı, yakın zamanda yapılan üç büyük, çok merkezli çalışma tarafından sorgulanmıştır (10,12). Bu çalışmalar AFC'nin tek başına ovaryen stimülasyona yanıtı öngörmede AMH'den daha zayıf bir prediktivite değeri olduğunu göstermiştir.

Meme kanseri nedeniyle fertilite prezervasyonu yapılan ve ovulasyon indüksiyonu için letrozol ve gonadotropin kullandığımız bu çalışmamızda AMH'nin ovaryen yanıtı öngörmede AFC'den daha güçlü bir biyobelirteç olduğu bulgusu doğrulandı. AMH, elde edilen oosit sayısı ve dondurularak saklanan embriyo sayısını öngörmede AFC' den daha iyi korelasyon gösterdi. Ayrıca düşük ovaryen yanıtı hastalarda prediktivite değeri AMH için daha yüksek saptandı.

Ultrasonografi ile AFC sayımı, toplam sayıma atretik foliküllerin dahil edilmesi olasılığı nedeniyle gonadotropin stimülasyonuna duyarlı olacak folikül sayısını olduğundan fazla tahmin edebilir (13). Klinik uygulamada, AFC ölçümünün, operatörler arası önemli değişiklik gösterdiği bilinmektedir. Ayrıca, ultrasonografi ekipmanının teknik yönleri (örneğin çözünürlük) ve farklı cihazlar AFC ölçümlerinin performansını etkileyebilir (14).

AMH ölçümünün tek merkezi laboratuvarında yapılmış olması çalışmanın gücünü arttıran bir unsurdu. Halen AMH, infertilite hastalarında en iyi over rezerv belirteci olarak kabul edilmektedir. AMH serum seviyeleri nispeten stabil ve tutarlıdır, bu da hiperstimulasyona ovaryen yanıtın adet döngüsünden bağımsız bir belirteci olarak kullanılabileceğini düşündürür.

Çalışmaların büyük çoğunluğu, AMH ve AFC'nin her ikisinin de over stimülasyonuna düşük yanıtı öngörmeye benzer değere sahip olduğunu bulmuştur (15,17). AMH'nin oosit kalitesini öngörmeye değeri tartışmalı olmasına rağmen, birçok yazar tarafından AMH seviyeleri ile oositlerin kalitesi ve miktarı arasında anlamlı bir pozitif korelasyon bulunmuştur (18,21). Guerif ve arkadaşları serum AMH'nin nicelik açısından değil, nitelik açısından over rezervinin nispeten iyi bir öngörücü göstergesi olduğunu bildirmiştir (22). Bizim çalışmamızda ise bu çalışmaların aksine AMH'nin prediktivite değeri AFC'ye göre daha yüksek saptandı.

Bir meta-analizde AMH'nin infertilite hastalarında AFC ile kötü yanıtı öngörmeye en az aynı doğruluk ve klinik değere sahip olduğunu bildirdi. Ek olarak, veriler AMH seviyeleri ile IVF gebelik oranları arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir (24).

Çalışmamızın retrospektif dizaynı sınırlıdır.

Yapmış olduğumuz çalışmamız fertilite prezervasyonu sikluslarında AMH'nin over stimülasyonuna iyi yanıtı öngörmeye yararlı bir belirteç olduğunu gösterirken, gelecekte AMH'nin fertilite koruma başarısının bir göstergesi olarak duyarlılığını değerlendirmek için daha geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulacaktır.

References

1. National Cancer Institute – Surveillance, Epidemiology and End Results Program. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>. Accessed 7 May 2017
2. Lambertini M, Goldrat O, Barragan-Carrillo R, Viglietti G, Demeestere I, Villarreal-Garza C. Viable options for fertility preservation in breast cancer patients: a focus on Latin America. *Rev Invest Clin*. 2017;69:103–13
3. Stensheim H, Cvancarova M, Møller B, Fosså SD. Pregnancy after adolescent and adult cancer: a population-based matched cohort study. *Int J Cancer*. 2011;129:1225–36
4. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Arsenio AC, et al. Antimüllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update* 2010;16:113–30.
5. Muttukrishna S, McGarrigle H, Wakim R, Khadum I, Ranieri DM, Serhal P. Antral follicle count, antimüllerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology? *BJOG* 2005;112:1384–90.
6. Broer SL, Mol BW, Hendriks D, Broekmans FJ. The role of antimüllerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril* 2009;91:705–14.
7. Anckaert E, Smits J, Schiettecatte J, Klein B, Arce JC. The value of antimüllerian hormone measurement in the long GnRH agonist protocol: association with ovarian response, dose adjustments, embryo quality and pregnancy. *Hum Reprod* 2012;27:1829–39.
8. Broer SL, Mol BW, Hendriks D, Broekmans FJ. The role of antimüllerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril* 2009;91:705–14.
9. Broer SL, Dolleman M, Opmeer BC, Fauser BC, Mol BW, Broekmans FJ. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011;17:46–54.
10. Anckaert E, Smits J, Schiettecatte J, Klein B, Arce JC. The value of antimüllerian hormone measurement in the long GnRH agonist protocol: association with ovarian response, dose adjustments, embryo quality and pregnancy. *Hum Reprod* 2012;27:1829–39.
11. Arce JC, La Marca A, Klein BM, Andersen AN, Fleming R. Antimüllerian hormone in GnRH antagonist cycles: prediction of ovarian response and cumulative treatment outcome in good prognosis patients. *Fertil Steril* 2013;99:1644–53.
12. Nyboe Andersen A, Witjes H, Gordon K, Mannaerts B, Xpect investigators. Predictive factors of ovarian response and clinical outcome after IVF/ICSI following a rFSH/GnRH antagonist protocol with or without oral contraceptive pre-treatment. *Hum Reprod* 2011;26:3413–23.
13. Gougeon A. Dynamics of follicular growth in the human: a model from preliminary results. *Hum Reprod* 1986;1:81–7
14. Deb S, Campbell BK, Clewes JS, Raine-Fenning NJ. Quantitative analysis of antral follicle number and size: a comparison of two-dimensional and automated three-dimensional ultrasound techniques. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35:354–60.
15. Jayaprakasan K, Campbell B, Hopkisson J, Johnson I, Raine-Fenning N. Prospective, comparative analysis of anti-müllerian hormone, inhibin B, and three-dimensional ultrasound determinants of ovarian reserve in the prediction of poor response to controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril*. 2010;93(3):855–64.
16. Lekamge DN, Barry M, Kolo M, Lane M, Gilchrist RB, Tremellen KP. Anti-müllerian hormone as a predictor of IVF outcome. *Reprod Biomed Online*. 2007;14(5):602–10.
17. Kwee J, Schats R, McDonnell J, Themmen A, de Jong F, Lambalk C. Evaluation of anti-müllerian hormone as a test for the prediction of ovarian reserve. *Fertil Steril*. 2008;90:737–43.
18. Hazout A, Bouchard P, Seifer DB, Aussage P, Junca AM, Cohen-Bacrie P. Serum antimüllerian hormone/müllerian-inhibiting substance appears to be a more discriminatory marker of assisted reproductive technology outcome than follicle stimulating hormone, inhibin B, or estradiol. *Fertil Steril*. 2004;82:1323–9.
19. Silberstein T, MacLaughlin DT, Shai I, Trimarchi JR, Lambert-Messerlian G, Seifer DB, et al. Müllerian inhibiting substance levels at the time of HCG administration in IVF cycles predict both ovarian reserve and embryomorphology. *Hum Reprod*. 2006;21:159–63.
20. Cupisti S, Dittrich R, Mueller A, Strick R, Stiegler E, Binder H, et al. Correlations between anti-Müllerian hormone, inhibin B, and activin A in follicular fluid in IVF/ICSI patients for assessing the maturation and developmental potential of oocytes. *Eur J Med Res*. 2007;12:604–8.
21. Nelson SM, Yates RW, Lyall H, Jamieson M, Traynor I, Gaudoin M, et al. Anti-Müllerian hormone-based approach to controlled ovarian stimulation for assisted conception. *Hum Reprod*. 2009;24:867–75.
22. Guerif F, Lemseffer M, Couet ML, Gervereau O, Ract V, Royere Serum antimüllerian hormone is not predictive of oocyte quality in vitro fertilization. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2009;70(4):230–4
23. Nelson SM, Yates RW, Lyall H, Jamieson M, Traynor I, Gaudoin M, et al. Anti-Müllerian hormone-based approach to controlled ovarian stimulation for assisted conception. *Hum Reprod*. 2009;24:867–75
24. Broer SL, Mol BW, Hendriks D, Broekmans FJ. The role of antimüllerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril*. 2009;91:705–14.

Yaşlı Kadınlarda Vajinal Kaf Prolapsusu için Uygulanan Komplett Le Fort Kolpoplekzis Operasyonu Etkin Midir?

Is Complete Le Fort Colpocleisis an Efficient Operation for Vaginal Cuff Prolapse in the Elderly Women?

Aslıhan ALP ÖZTÜRK *0000-0003-1656-1761

Ahmet Akın SİVASLIOĞLU *0000-0003-3711-0118

* Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

**Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Yazışma Adresi: Aslıhan ALP ÖZTÜRK

Kaleardı Mahallesi Muhittin Fisunoğlu Caddesi Ali
Şevki Erek Yerleşkesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları
ve Doğum Ana bilim Dalı Merkez/TOKAT

Email: draslihanalp@gmail.com

Geliş Tarihi: 15/12/2021

Kabul Tarihi: 28/02/2022

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı, yaşlı kadınlarda vajinal kaf prolapsusu için uygulanan komplett Le Fort kolpoplekzis operasyonuna bağlı anatomik ve semptomatik iyileşmenin değerlendirilmesidir.

Gereç ve yöntem: İleri evre vajinal kaf prolapsusu nedeniyle cinsel olarak aktif olmayan komplett Le Fort kolpoplekzis uygulanan hastalar retrospektif olarak taranmıştır. Kriterlere uyan 27 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar tam bir klinik öykü, pelvik muayene, pelvik ultrason, doğrulanmış bir pelvik taban etki anketi-kısa form 7 (PFIQ-7) ve pelvik organ prolapsus evreleme sistemi (POP-Q) ile değerlendirildi. Ayrıca hastalara operasyona bağlı pişmanlığı ve memnuniyeti ile bir arkadaşına bu operasyonu önerip önermeyeceği soruldu. Birincil sonuç ölçütü, POP-Q evreleme sistemine göre operasyondan sonra C noktasının değeri idi. İkincil sonuç ölçütlerimiz ise; postoperatif alt üriner ve GIS semptomlarındaki değişiklikler olmuştur.

Bulgular: Preoperatif ortalama C noktası değeri $7,1 \pm 2,4$ cm idi. Ortalama C noktası değeri -1.6 ± 0.5 cm'ye düşmüştür. Postoperatif hastaların %55.6'sı, %40.7'si ve %3.7'si sırasıyla iki, bir ve üç cm olarak vajinal derinlik uzunluğuna sahipti. Preoperatif ve postoperatif C noktası değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Anatomik başarı oranımız %100 idi. Preoperatif üriner sistem semptomları %89 oranında olup postoperatif bu oran %18.5'a gerilemiştir. Preoperatif GIS semptomları %70 oranında olup postoperatif tüm semptomlar iyileşmiştir. Preoperatif PFIQ-7 ortalaması 90.47 iken, postoperatif bu skor 23.8'e düşmüştür.

Sonuç: Komplett Le Fort kolpoplekzis, yaşlı kadınlarda vajinal kaf prolapsusu için etkili, güvenli ve uygulaması kolay bir ameliyattır.

Anahtar Kelimeler: Le Fort kolpoplekzis, komplett, vajinal kaf prolapsusu, yaşlı kadın

Abstract

Introduction: The aim of this study was to determine the efficiency of complete Le Fort colpocleisis regarding anatomical and symptomatic healing for vaginal cuff prolapse in the elderly women.

Material and Methods: Patients with complete Le Fort colpocleisis who were not sexually active for their advanced stage vaginal vault prolapse were retrospectively screened.

27 patients who met the criteria were included in the study. The patients were evaluated with a full clinical history, pelvic examination, pelvic ultrasound, a validated pelvic floor impact questionnaire-short form 7 (PFIQ-7) and pelvic organ prolapse quantification system (POP-Q). Moreover, the patients were asked whether they would suggest this operation to a friend with the regret and satisfaction of the operation.

Primary outcome measure was the value of point C after the operation according to the POP-Q. Secondary outcome measures were the rate of changes at lower urinary tract symptoms and gastrointestinal symptoms.

Results: The mean value of C point before the operation was 7.1 ± 2.4 cm. The mean value of C point was decreased to -1.6 ± 0.5 cm. Concerning the postoperative vaginal length; 55.6%, 40.7% and 3.7% of cases had two, one and three cm vaginal depth lengths, respectively. The difference between the preoperative and postoperative values of C point was statistically significant ($p < 0.05$). The anatomic success rate was 100%. Preoperative urinary system symptoms were 89%, and this rate decreased to 18.5% postoperatively. Preoperative GIS symptoms were at a rate of 70%, and all postoperative symptoms improved. The preoperative PFIQ-7 of the group was 90.47 and it decreased to 23.8 after the operation.

Conclusion: Complete Le Fort colpcleisis is an efficient, safety and easy-to-perform operation for vaginal cuff prolapse in the elderly women.

Keywords: Complete, elderly women, Le Fort colpcleisis, vaginal cuff prolapse.

Giriş

Pelvik organ prolapsusu (POP) cerrahisinde; sakrokolpopeksi, sakrospinöz fiksasyon veya transvajinal meş cerrahisi (TVM) gibi kompleks pelvik rekonstrüktif yöntemlerin önemli risk ve komplikasyonları olduğu ve özel bir eğitim gerektirdiği kabul edilmektedir (1). Pelvik rekonstrüktif cerrahilerin, özellikle yüksek evre ve nüks POP'u olan yaşlı kadınlarda uygulanması da yine zorlu olacaktır (2). Yaşlı kadınların çoğunda eşlik eden komorbid hastalıklar vardır ve bu da cerrahi müdahale sırasında ve sonrasında olumsuz sonuçların insidansını arttırmaktadır (3).

Kolklezi ilk olarak 1877'de Le Fort tarafından artık koital fonksiyon istemeyen yaşlı kadınlar için önerilerek tariflenen etkili bir cerrahi prosedürdür (4). Vajinal obliteratif bir prosedür olan kolklezi basitliği, kısa ameliyat süresi bildirilen iyi anatomik sonuçları ve rekonstrüktif prosedürlere kıyasla daha az kan kaybı nedeniyle POP'u olan yaşlı kadınlarda başarı ile uygulanmıştır (4,5,6). Kolklezin sadece yüksek dereceli POP'u iyileştirmekle kalmayıp aynı zamanda yaşam kalitesini arttırdığı da gösterilmiştir (3,5,6). Le Fort kolklezisi, uterus varlığında veya yokluğunda uygulanabilmektedir. Teknik uterus varlığında yapılırsa 'parsiyel kolklezi', uterus yokluğunda uygulanıp kolpektomi de eklenirse 'komplet kolklezi' olarak adlandırılmaktadır (5).

Bu çalışma, vajinal kaf prolapsusu saptanan hastalarda Le Fort kolklezi operasyonu sonrası anatomik sonuçlar ile tedavi sonuçlarına bağlı hasta yaşam kalitesi ve memnuniyetini değerlendirmeyi amaçlamıştır. Hipotezimiz; komplet Le Fort kolklezi operasyonunun ileri evre vajinal kaf prolapsusunda yaşam kalitesini arttıran, uygulanabilir, etkili, güvenli ve memnun edici bir cerrahi yöntem olduğudur.

Gereç ve Yöntem

Lokal etik kuruldan kurumsal inceleme onayı alındıktan sonra, ileri derecede vajinal kaf prolapsusu tanısı ile opere edilen hastalar retrospektif olarak taranmıştır. Dahil edilme kriterleri; geçirilmiş histerektomi öyküsü, postmenopozal, cinsel olarak aktif olmayan veya cinsel olarak aktif olma arzusu olmayan, prolapsusa bağlı gastrointestinal sistem (GİS) ve stres üriner inkontinans (SÜİ) semptomları olan, postoperatif altı ay ve üzeri takipli olan Pelvik Organ Prolapsus evreleme (POP-Q) sistemine göre evre 3-4 olan hastalardan oluşmaktadır. Seksüel olarak aktif, parsiyel kolklezi uygulanan, jinekolojik malignitesi olan, geçirilmiş pelvik rekonstrüktif cerrahi öyküsü olan, psikiyatrik ve organik nedenlere bağlı patolojisi olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Dahil edilme kriterlerine uygun olan ve son kontrol muayenesine gelen 27 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların şikayetleri; pelvik ağrı, vajinal basınç hissi ile herhangi bir alt üriner (işeme güçlüğü, ani sıkışma hissi ve nokturi) ve alt GİS (konstipasyon ve obstrüktif defekasyon) bozuklukları şeklinde kategorize edilerek kayıt altına alınmıştır. Hastalar tam bir klinik öykü ile yaş, parite, vücut kitle indeksi (VKİ), sistemik hastalıklar (hipertansiyon, diyabet, tiroid, kardiyovasküler, pulmoner ve nörolojik hastalıklar), daha önce geçirdiği operasyonlar, geçirilmiş histerektomi operasyonunun yöntemi açısından değerlendirilmiştir. Preoperatif SÜİ varlığı açısından ise pelvik muayene, ultrasonografi (USG) ile preoperatif değerlendirme yapılmıştır. Tüm hastalara POP-Q evreleme sistemi ile prolapsusun derecesi ve pelvik taban etki anketi-kısa form 7 (PFIQ-7) ile preoperatif değerlendirmeler yapılmıştır (7,8). Tüm operasyonlar tek bir cerrah tarafından uygulanmıştır (AAS). Bunun yanında operasyon ile ilgili; operasyon süresi, postoperatif transfüzyon ihtiyacı ile varsa komplikasyonlar yine retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Cerrahi teknik ve postoperatif takip (9)

Prolabe olan vajinal kafa mesane boynu seviyesinden (eksternal üretral meatus 3 cm) başlayan ve posterior fourchette kadar uzanan vertikal bir insizyon uygulandı. Anteriorda puboservikovajinal fasya ve posteriorda rektovajinal fasya vajinal epitel dokudan diseke edildi. Tüm soyulmuş vajinal cilt, arkada posterior fourchette önde mesane boynu seviyesinde dairesel olarak kesildi.

Kafın kenarına 3 cm proksimalden başlayan emilmeyen bir sütür dairesel olarak yerleştirildi (çanta ipi sütür) ve sütür ipleri düğümlemlenirken kaf içeriği bir asistan tarafından kaudale itilirken sütür bağlandı. Aynı işlem, prolabe olan kafın uzunluğuna göre iki veya üç kez tekrarlandı. Daha sonra insizyon mesane boynu seviyesinden başlayarak posterior fourchette kadar dikey olarak kapatıldı. Hiçbir zaman levator miyografi ve perineorafiye birlikte yapmadık. Ancak SÜİ'ni olan hastalarda prolabe kaf üzerindeki vertikal insizyon dışında midütretradaki ikinci bir insizyondan minisling cerrahisi (SIMS) uyguladık. Ameliyattan 24 saat sonra idrar sondası çekildi. 48 saat sonra ek komplikasyonu olmayan hastalar taburcu edildi.

Postoperatif klinik değerlendirme

Hastalar postoperatif 1, 3, 6. aylar ve yıllık olarak kontrole çağrılmıştır. Hastalar son kontrol muayenesinde PFIQ-7 ile değerlendirilmiştir. Bunun yanında hastaların operasyona bağlı pişmanlığı ve memnuniyeti ile etrafındaki insanlara veya bir arkadaşına bu operasyonu önerip önermeyeceği sorulmuştur (10). Birincil sonuç ölçütümüz; POP-Q evreleme sistemine göre C noktası değeridir. Anatomik olarak, C noktası değeri 0 veya 0'dan küçük olduğunda 'komplet' iyileşme, C noktası 0'dan büyük olduğunda ise 'inkomplet' iyileşme olarak kabul edilmiştir (2,7). İkincil sonuç ölçütlerimiz ise; postoperatif alt üriner ve GIS semptomlarındaki değişiklikler olmuştur.

İstatistiksel analiz

Verilerin dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler yapıldı. Ortalama±SD ve medyan (IQR) olarak belirtildi. Bağımlı kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Wilcoxon-T testi, karşılaştırılmasında ise Mc-nemar testi kullanıldı. Tüm testlerde p< 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hastaların demografik bulguları tablo 1'de verilmiştir. Hastaların medeni hali olarak 16 hasta dul, 11 hasta ise halen evli idi. Histerektomi sonrası kolpoplezis operasyonuna kadar geçen ortalama süre 61.8 aydır (aralık; 33- 90). Hastaların %15'inde ek hastalık yok iken %44'de bir, %30'unda iki, %11'in de ise üç veya daha fazla ek hastalık mevcuttu. Preoperatif üriner sistem semptomları %89 oranında olup postoperatif bu oran %18.5'a gerilemiştir. Preoperatif GIS semptomları ise hastaların %70'inde mevcut olup, postoperatif GIS semptomlarında %100 iyileşme sağlanmıştır (Tablo 2). Preoperatif %37 (10 olgu) oranında ek olarak SÜİ tanısı konulmuştur. Bu hastalara profilaktik tek insizyon mini aski operasyonu ek olarak uygulandı. Postoperatif takiplerde %7.4 (2 olgu) oranında ürodinamik olarak kanıtlanmış SÜİ devam etmekte idi. Bu hastalar bilinen yan etkilerinden dolayı antikoagüler ilaçları kullanmayı kabul etmemiş ve ekstra korporal manyetik innervasyon tedavisini tercih etmiştir.

Preoperatif ve postoperatif PFIQ-7 ile ortalama C noktası değerleri tablo 3'de verilmiştir. Postoperatif hastaların %55.6'sı, %40.7'si ve %3.7'si sırasıyla iki, bir ve üç cm olarak vajinal derinlik uzunluğuna sahipti. POP-Q evreleme sistemine göre postoperatif; %59 (16 olgu) evre 0 iken, %41 (11 olgu) hasta evre 1 olup anatomik başarı oranımız %100 idi.

Perioperatif ve erken postoperatif dönemde hiçbir hastada ek yara komplikasyonu ve üriner retansiyon saptanmadı. Hemoglobini düşüklüğü nedeniyle iki hastaya da iki ünite eritrosit transfüzyonu uygulanmıştır. Operasyondan sonra bir hastaya postoperatif 21. günde genel cerrahi tarafından parolitik ileus tanısı konulmuştur. Parolitik ileus laparotomi uygulanmadan konservatif olarak takip edilmiştir. Gelişen ileus ile kolpoplezis operasyonu arasında net bir ilişki gösterilememiştir. Hiçbir hasta operasyondan sonra pişman değildi. SÜİ'ni devam eden ve ileus tanısı olan üç (%11) hasta hariç diğer tüm hastalar operasyondan sonra memnun olup, bu ameliyatı etrafındaki insanlara veya bir arkadaşına önerceklerini belirtmişlerdir.

Tablo 1. Demografik bulgular

	N = 27
Yaş (yıl)	69.5 ± 5.5
VKİ (kg/m ²)	25.2 ± 3.7
Takip süresi (ay)	24 ± 10.1
Ortalama ameliyat süresi (dakika)	66 ± 21
Gravida*	4 (3-5)
Parite*	3 (3-4)
Total abdominal histerektomi cerrahi öyküsü	10 olgu (%37)
Laparoskopik histerektomi cerrahi öyküsü	9 olgu (%33.3)
Vajinal histerektomi cerrahi öyküsü	8 olgu (%29.6)
Prolapsus evresi (POP-Q)	
• Evre 3	13 olgu (%48)
• Evre 4	14 olgu (%52)
Tanımlayıcı istatistik, *Ortalama±SD ve Medyan (IQR)	

Tablo 2. Üriner ve GIS semptomları

	Preoperatif	Postoperatif	p
Üriner semptomlar			
• İşeme güçlüğü	5 olgu (%18.7)	-	p< 0.05
• Ani sıkışma hissi	11 olgu (%40.7)	3 olgu (%11.2)	p< 0.05
• Noktüri	8 olgu (%29.6)	2 olgu (%7.5)	p< 0.05
GIS semptomları			
• Konstipasyon	11 olgu (%40.7)	-	p< 0.05
• Zorlu defekasyon	8 olgu (%29.6)	-	p< 0.05
Mc-nemar testi			

Tablo 3. Anatomik ve fonksiyonel iyileşmenin değerlendirilmesi

	Preoperatif	Postoperatif	p
C noktası	7.1 ± 2.4 cm	-1.6 ± 0.5 cm	p< 0.05
PFIQ-7	90.47	23.8	p< 0.05
Wilcoxon T testi			

Tartışma

Yaşla birlikte artan komorbid hastalıklar nedeniyle, pelvik taban disfonksiyonunu tedavi etmek için yapılan pelvik rekonstrüktif cerrahiler hastalar için büyük zorluk teşkil edebilmektedir (1,3). Le Fort kolkplezisin belirgin vajinal prolapsusu olan bazı çalışmalara göre ortalama 81 yaş gibi hayli yüksek yaşlardaki hastalara dahi uygulanabilen etkili, güvenilir hasta memnuniyetinin yüksek olduğu bir cerrahi tedavi olduğu gösterilmiştir (3,11-13).

Hullfish ve ark., kolkplezis operasyonu ile vajinal basınç (%100), idrar kaçırma (%84.9), mesane boşalması (%76,4), idrar sıklığı / ani sıkışma hissi (%91.2), fiziksel aktivite (% 88) ve kolorektal semptomlarda (%65) yüksek düzeyde düzelme olduğunu bildirmiştir (14). Bizim çalışmamızda preoperatif olarak hastaların %89'unun üriner sistem, %70'inin ise GİS semptomlarının olduğu postoperatif ise literatürdeki birçok çalışmadan daha iyi olarak GİS semptomlarının tamamen düzeldiği, üriner sistem semptomlarının ise sadece %18.5 oranında devam ettiği değerlendirilmiştir. GİS ve üriner sistem semptomlarındaki bu iyileşmenin çalışmamızdaki tam anatomik iyileşme ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz. Hastalarımızın %37'inde ise preoperatif SÜİ semptomları mevcut olup, literatürde %50 oranında gizli SÜİ oranı bildirilmiş ve inkontinans cerrahisinin de rutin uygulanması gerekliliği bildirilmiştir (3,15-18). Neimark ve ark., kolkplezis uyguladıkları hastaların %69'una tension-free vaginal tape (TVT) prosedürü eklemiştir (9). Çalışmalarında SÜİ ve işeme sonrası rezidüel semptomlarda anlamlı derecede azalma olduğunu fakat konstipasyon ile irritatif işeme semptomlarında değişiklik olmadığını bildirmişlerdir (9). Fitzgerald ve ark., çalışmalarında preoperatif %54 olan SÜİ oranının postoperatif olarak %15'e düştüğünü bildirmiştir (11). Başka bir çalışmada ise preoperatif %42.5 olan SÜİ oranı postoperatif %20 oranına gerilemiştir (13). Biz sadece preoperatif SÜİ saptadığımız hastalara inkontinans cerrahisi uyguladık. Çalışmamızda postoperatif sadece iki hastada SÜİ devam etmekte idi. Postoperatif de novo SÜİ önlemek için profilaktik inkontinans cerrahisinin uygulanması gerekliliği tam olarak bilinmemekle birlikte, semptomların çoğunlukla hafif olduğu ve kolkplezis cerrahisi sonrası birçok hastanın üriner semptomlarının iyileştiği düşünülecek olursa bu çalışmanın sonuçları ile ilişkili olarak da profilaktik inkontinans cerrahisini önermiyoruz.

Kolkplezis operasyonuna bağlı değişik hasta memnuniyet ve pişmanlık ölçütleri ile değerlendirme yapan birçok çalışmada kısa ve orta vadeli olarak yüksek hasta memnuniyet oranlarının (%90-98.6 aralığında) arttığı bildirilmiştir (3,5,10,19-23). POP-Q evreleme sistemini, objektif olarak cerrahi başarı oranını değerlendirmek için kullandık (7). Literatürde anatomik olarak başarı oranları %98'lere kadar yüksek oranlarda bildirilmiştir (3,5,14,10,22). Bizim çalışmamızda anatomik olarak başarı oranımız %100 olup vajinal kaf prolapsusu tamamen ortadan kalkmıştır. Bu nedenle de hastaların %89'unda operasyona bağlı memnuniyet bildirilmiştir (3,5,10,19). Bazı otörler; kolkplezis sonrası pişmanlık oranını %0-5 arasında bildirmekle birlikte, hastaların %4,3'ünün ise operasyonu bir başkasına önermek istemediğini belirtmiştir (6,10,14,18). Anatomik olarak %100 başarılı olmamıza rağmen memnun olmayan üç hasta sorgulandığında memnuniyetsizlik sebeplerinin operasyonun kendisiyle ilgili olmayıp postoperatif devam eden SÜİ ve postoperatif paralitik ileus ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bu da hastalar için fonksiyonel iyileşmenin anatomik iyileşmeden daha ön planda olduğunu göstermiştir. Zaten kolkplezis sonrası pişmanlığın en sık nedeni devam eden veya yeni ortaya çıkabilen üriner semptomlar olarak bildirilmiştir (5,10,18,20).

Cerrahi morbiditeyi artıran faktörler uzun ameliyat süresi, kan kaybı ve anesteziye bağlı komplikasyonlardır (5,6,20). Ortalama yaşı 69.5 olan kohortumuzdaki hastaların %85'inin en az bir tıbbi komorbidite ile başvurduğu düşünülecek olursa, kaf prolapsusu sonrası tekrarlayan cerrahi müdahale uygulamaları ve uygulanacak olan cerrahi yöntemin doğru seçimi için dikkatli düşünülmelidir (3,10,19,23). Ghezzi ve ark. çeşitli pelvik rekonstrüktif cerrahi yöntemleri karşılaştırmış ve obliteratif kolkplezisin kolporafili veya kolporafisiz vajinal histerektomi içeren cerrahiye kıyasla daha kısa ameliyat süresi ve daha az kan kaybı içerdiğini bildirmiştir (23). Literatürde ortalama operasyon süreleri eşlik eden ek cerrahi girişimlerle birlikte 49, 78, 108, 110 dakika ve ortalama kan kaybı 50, 54, 65, 153.8 ml olarak bildirmişlerdir (6,19,20,22). Bizim çalışmamızda ortalama operasyon süresi deneyimli bir ürojinekolog tarafından operasyonların yapılması nedeniyle ortalama 66 dakika olup, retrospektif olarak değerlendirme yapıldığı için kan kaybı açısından net değerlendirme yapılamamıştır. Fakat postoperatif olarak sadece iki hastaya transfüzyon ihtiyacı gerekliliği göz önüne alındığında semptomatik bir kan kaybı yaşanmadığı da ortadadır. Çalışmamızda histerektomi sonrası ortalama 61.8 ay sonra vajinal kaf prolapsusu nedeniyle operasyon uygulanmış olup bu süre literatür ile uyumlu olmuştur (24,25). Kolkplezis operasyonuna bağlı erken dönemde kardiyak, tromboembolik, pulmoner ve serebrovasküler majör komplikasyonlar ile %15 oranında üriner sistem enfeksiyonları, vajinal hematoma, ateş ve tromboflebit dahil minör komplikasyonlar bildirilmiştir (11). Çalışmamızda deneyimli bir ürojinekolog tarafından operasyonların yapılması nedeniyle ek komplikasyon saptanmamıştır.

Tüm operasyonların tek bir cerrah tarafından standart aynı cerrahi teknik ile uygulanması çalışmamızın güçlü yönleridir. Hastalarımız en az altı ay takipli olup takip süremiz; tam anatomik iyileşme ve hasta memnuniyetini değerlendirebilecek uzunluktadır. Literatürdeki diğer çalışmaların aksine telefon yerine hastaların ileri yaş ve ek morbiditelerine rağmen poliklinik kontrolüne gelmeleri ile değerlendirilerek nispeten orta dönem sonuçlarımızı bildirdik. Aynı zamanda literatürdeki diğer çalışmalara göre tüm hastaların geçirilmiş histerektomi öyküsü olması ve dar dahil edilme kriterleri ile, ilgili cerrahi tekniği değerlendirebilecek kadar yeterli hasta sayısına sahip olduğunu düşünüyoruz. Komorbid faktörlerin sonuca doğrudan etkisini değerlendiren bir risk faktörü sınıflaması kullanılamamıştır (3). Fakat tam ve doğru olarak semptom iyileşmesini değerlendirmek için hastalar preoperatif veya postoperatif olarak onaylanmış anketleri doldurmuştur.

Çalışmamızın sınırlamaları, retrospektif bir çalışmanın doğal zayıflığına bağlanabilir. Karşılaştırma grubumuzun olmaması en büyük kısıtlılığımız olup pelvik rekonstrüktif cerrahiler ile yapılabilecek olan randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Cinsel olarak aktif olmayan ileri yaş hastalarda vaginal kaf prolapsusu için Le Fort kolpoklezis operasyonu etkili, kolay uygulanabilir, güvenli bir cerrahi yöntemdir. Düşük pişmanlık oranları ile birlikte hastaya ait komorbid hastalıklar ve eşlik eden üriner ile GIS patolojilerinin varlığı hasta memnuniyetini azaltabilecek faktörlerdir.

Referanslar

1. Siddiqui NY, Edenfield AL. Clinical challenges in the management of vaginal prolapse. *International journal of women's health*. 2014;6:83.
2. Wang X, Hu C, Chen Y, Hua K. LeFort colpocleisis for recurrent pelvic organ prolapse. *International urogynecology journal*. 2020;31(2):381–4.
3. Zebede S, Smith AL, Plowright LN, Hegde A, Aguilar VC, Davila GW. Obliterative LeFort colpocleisis in a large group of elderly women. *Obstetrics & Gynecology*. 2013;121(2 part 1):279–84.
4. LeFort L. Nouveau procede pour la fuerison du prolapsus uterin. *Bull Gen Ther*. 1877;92:237.
5. FitzGerald MP, Richter HE, Siddique S, Thompson P, Zyczynski H. Colpocleisis: a review. *International Urogynecology Journal*. 2006;17(3):261–71.
6. Petcharopas A, Wongtra-Ngan S, Chinthakanan O. Quality of life following vaginal reconstructive versus obliterative surgery for treating advanced pelvic organ prolapse. *International urogynecology journal*. 2018;29(8):1141–6.
7. Persu C, Chapple C, Cauni V, Gutue S, Geavlete P. Pelvic Organ Prolapse Quantification System (POP–Q)—a new era in pelvic prolapse staging. *Journal of medicine and life*. 2011;4(1):75.
8. Barber M, Walters M, Bump R. Short forms of two condition-specific quality-of-life questionnaires for women with pelvic floor disorders (PFDI-20 and PFIQ-7). *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005;193(1):103–13.
9. Neimark M, Davila GW, Kopka SL. Le Fort colpocleisis: a feasible treatment option for pelvic organ prolapse in the elderly woman. *Female Pelvic Medicine & Reconstructive Surgery*. 2003;9(2):83–9.
10. Song X, Zhu L, Ding J, Xu T, Lang J. Long-term follow-up after LeFort colpocleisis: patient satisfaction, regret rate, and pelvic symptoms. *Menopause*. 2016;23(6):621–5.
11. Fitzgerald M, Richter H, Bradley CS, Ye W, Visco A, Cundiff G, et al. Pelvic support, pelvic symptoms, and patient satisfaction after colpocleisis. *International Urogynecology Journal*. 2008;19(12):1603–9.
12. DeLancey JO, Morley GW. Total colpocleisis for vaginal eversion. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1997;176(6):1228–35.
13. Glavind K, Kempf L. Colpectomy or Le Fort colpocleisis—a good option in selected elderly patients. *International Urogynecology Journal*. 2005;16(1):48–51.
14. Hullfish KL, Bovbjerg VE, Steers WD. Colpocleisis for pelvic organ prolapse: patient goals, quality of life, and satisfaction. *Obstetrics & Gynecology*. 2007;110(2 Part 1):341–5.
15. Chaikin DC, Groutz A, Blaivas JG. Predicting the need for anti-incontinence surgery in continent women undergoing repair of severe urogenital prolapse. *The Journal of urology*. 2000;163(2):531–4.
16. Groutz A, Gold R, Pauzner D, Lessing JB, Gordon D. Tension-free vaginal tape (TVT) for the treatment of occult stress urinary incontinence in women undergoing prolapse repair: A prospective study of 100 consecutive cases. *Neurourology and Urodynamics: Official Journal of the International Continence Society*. 2004;23(7):632–5.
17. Abbasy S, Lowenstein L, Pham T, Mueller ER, Kenton K, Brubaker L. Urinary retention is uncommon after colpocleisis with concomitant mid-urethral sling. *International Urogynecology Journal*. 2009;20(2):213–6.
18. Vij M, Bombieri L, Dua A, Freeman R. Long-term follow-up after colpocleisis: regret, bowel, and bladder function. *International urogynecology journal*. 2014;25(6):811–5.
19. Ng SC, Chen GD. Obliterative LeFort colpocleisis for pelvic organ prolapse in elderly women aged 70 years and over. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016;55(1):68–71.
20. Wang Y, Zhang K, Wang H, Yang J, Ying Y, Han J. Long-term efficacy and patient satisfaction of Le Fort colpocleisis for the treatment of severe pelvic organ prolapse. *International urogynecology journal*. 2021;32(4):879–84.
21. Koski ME, Chow D, Bedestani A, Togami JM, Chesson RR, Winters JC. Colpocleisis for advanced pelvic organ prolapse. *Urology*. 2012;80(3):542–6.
22. Deffieux X, Thubert T, Donon L, Hermieu J, Le Normand L, Trichot C. Colpocleisis: guidelines for clinical practice. *Progres en Urologie: Journal de L'association Francaise D'urologie et de la Societe Francaise D'urologie*. 2016;26:S61-72.
23. Ghezzi F, Uccella S, Cromi A, Bogani G, Candeloro I, Serati M, et al. Surgical treatment for pelvic floor disorders in women 75 years or older: a single-center experience. *Menopause*. 2011;18(3):314–8.
24. Hur H-C, Guido RS, Mansuria SM, Hacker MR, Sanfilippo JS, Lee TT. Incidence and patient characteristics of vaginal cuff dehiscence after different modes of hysterectomies. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2007;14(3):311–7.
25. Uccella S, Zorzato PC, Kho RM. Incidence and Prevention of Vaginal Cuff Dehiscence after Laparoscopic and Robotic Hysterectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2021

COVID-19 ve Acil Servislerde Yarattığı Etik Sorunlar

COVID-19 and Ethical Problems in Emergency Departments

Çağdaş CAN* 0000-0003-4920-3637

Aydın SARIHAN** 0000-0002-7489-0734

Birdal GÜLLÜPINAR*** 0000-0002-6657-5654

Serhat KORAN**** 0000-0003-2641-3965

Emre BÜLBÜL***** 0000-0003-2574-376X

E. Erol ÜNLÜER*** 0000-0003-0334-7440

¹ Merkezefendi Devlet Hastanesi, Acil Tıp Kliniği,
Manisa, Türkiye

² Manisa Şehir Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Manisa,
Türkiye

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, İzmir

⁴ İstanbul Medipol Üniversitesi Hastanesi, Aile
Hekimliği, İstanbul, Türkiye

⁵ Erciyes Üniversitesi Hastanesi, Acil Tıp Kliniği,
Kayseri, Türkiye

Yazışma Adresi: Birdal GÜLLÜPINAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, İzmir

E mail: birdalg@yahoo.com

Geliş Tarihi: 27/12/2021

Kabul Tarihi: 05/02/2022

Öz

Giriş: Tıbbın temel etik ilkeleri otonomi, fayda, zarar vermemek, adalet, dayanışma, görev bilinci, güven ve karşılıklıdır. Biz bu çalışmada COVID-19 şüphesi veya tanısıyla acil servise başvuran hastalarda pandemi ilişkili en sık görülen etik sorunları anket formu aracılığıyla sorgulayarak yorumlamayı hedefledik.

Materyal-Metod: Çalışmanın evrenini 15 Nisan 2021-15 Mayıs 2021 tarihleri arasında Manisa Merkezefendi Devlet Hastanesi Acil COVID-19 polikliniğine başvuran ateş, boğaz ağrısı, nefes darlığı ve ishal gibi semptomları olan hastalar oluşturdu. Bu hastalara anket formu dağıtılarak veri analizi yapıldı. Araştırma verileri SPSS 23.0 programı aracılığıyla değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında pearson ki-kare testi ve fisher'in kesinlik testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak belirtildi.

Bulgular: Çalışmaya katılanların yaş ortalaması 45.05 ± 18.1 aralığında olup 134'ü erkek (% 51.0) ve 129'u bayan (%49.0) idi. Çalışmaya katılan 150 (%57.0) hasta COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçlar hakkında bilgisi olmadığını söylerken, 113 (%43.0) hasta ilaçlar hakkında yeterli bilgisi olduğunu ifade etti. Çalışmaya katılan hastaların 106'sı (%40.3) COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçların faydasız olduğunu ifade ederken, 19'u (%7.2) çok faydalı olduğunu vurguladı. Çalışmaya katılan 162 (%61.6) hasta COVID-19 tanısı/şüphesiyle takip edildiği süre içinde yakınlarına ulaşma konusunda zorluk çekmediğini ifade ederken, 90 (%34.2) hasta aynı konuda zorluk çektiklerini vurguladı. Cinsiyet ve COVID-19 aşısı yaptıрма, hastaneye yatış oranları ve ertelenen hastalık varlığı arasında kadın cinsiyet lehine anlamlı istatistiksel oran saptandı.

Sonuç: Pandemi döneminde tıp etiğini bilmek acil serviste görülebilecek olası etik sorunların saptanmasında ve yönetiminde kolaylık sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Acil servis, covid-19, tıbbi etik

Abstract

Aim: The basic ethical principles of the medicine are autonomy, benefit, do no harm, justice, solidarity, sense of duty, trust and reciprocity. We aimed to interpret the most common ethical problems associated with the pandemic who admitted to emergency department with the suspicion or diagnosis of COVID-19 disease by using the survey form.

Materials and Method: The population of the study consisted of patients with fever, sore throat, shortness of breath and diarrhea who admitted to the emergency COVID-19 clinic between 15 April 2021-15 May 2021. Statistical analyses were conducted using statistical package for social sciences software version sciences (SPSS) software (version 23.0, SPSS Chicago, USA). Descriptive statistical methods and the person chi-square test were used in the analysis of the data analyses. Statistical significance level was determined as $p < 0.05$.

Results: The mean age of the patients was between 45.05 ± 18.1 , 134 (51.0%) were male and 129 (49.0%) were female. While 150 (57.0%) patients who participated to the study stated that they did not have any knowledge about the drugs which were used in the treatment of COVID-19 but 113 (43.0%) patients emphasized that they had sufficient information about these drugs. Of the 106 (40.3%) patients who involved in this study underlined that the drugs which were used in the treatment of COVID-19 were useless but 19 (7.2%) patients thought that these drugs were very useful. Although 162 (61.6%) patients who participated in the study stated that they had no difficulty in reaching their relatives during their COVID-19 follow-up period but 90 (34.2%) of the patients keynoted that they had some difficulties in the same issue. A statistically significant ratio was found in the favour of female gender between vaccination, hospitalization rates and presence of delayed chronic diseases due to COVID-19 pandemic.

Conclusion: Knowing medical ethics during the pandemic period will facilitate the detection and management of possible ethical problems that can be seen in the emergency departments.

Keywords: Covid-19, emergency department, medical ethics

Giriş

Tıbbın temel etik ilkeleri otonomi, fayda, zarar vermemek, adalet, dayanışma, görev bilinci, güven ve karşılıklıdır (1). Salgınlar gibi küresel insan sağlığını etkileyen durumlarda sağlık çalışanları tıbbın etik ilkelerini bilmek ile yükümlüdür. Bunun en önemli nedeni kısıtlı kaynaklarla henüz tedavisi bilinmeyen bir virüse karşı hastalar için maksimum fayda minimum zarar gözeterek müdahale etme gerekliliğidir (1). Bu nedenle kimlerin nasıl tedavi edileceği, tedavisi ertelenmiş kronik hastalıkların yönetimi, yeni koronavirüse (COVID-19) karşı uygulanan ilaçlar hakkındaki bilgilerin yeterliliği, alınan önlemlerin etkinliği, tıbbi kaynakların adil kullanımı, triaj kararları, acil servis çalışanlarına ve hastalara yönelik bulaş önlemlerinin risk yönetimi ve kişinin özerkliği gibi kavramların pandemi zamanında nasıl yönetilebileceği gibi önemli sorulara ivedilikle doğru yanıtlar verme gerekliliği bulunmaktadır (2).

COVID-19 salgını insanlığı birçok yönden olumsuz etkilemekte, beraberinde getirdiği belirsizlikle hayatı durma noktasına taşımaktadır. COVID-19 salgınındaki bu geniş tehdit genişliği; sonuçlarının sadece tıbbi boyutlarla sınırlı kalmayacağını, özellikle sosyoekonomik, etik ve ahlak değerler açısından da sağlık sistemi üzerinde büyük yük oluşturacağını göstermektedir (3). Acil servisler toplum sağlığını küresel olarak etkileyen salgınlarda ilk tıbbi bakım hizmeti sağlayan ünitelerdir. Bu önem beraberinde hızlı ve doğru tedavi gerekliliğini getirmektedir. Bu bağlamda sadece aşı ile koruyucu tedavi verilen, sağaltıcı etkinliği olan bir ilacı henüz bulunmayan COVID-19 pandemisinin yönetiminde acil servislerin önemi giderek artmaktadır (4).

Bütün bunların yanında tanı testlerinin yanlış kullanımı COVID-19 pandemisinin insidansı ve mortalitesi hakkında yanıltıcı olabilmektedir. Örneğin test sayısını gereğinden az sayıda yapmak hastalığın mortalitesini yanlış yüksek gösterebilmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinin salgının başlarındaki az test politikası COVID-19 pandemisinin mortalitesini %33'e kadar taşımış, zaten kaotik olan pandemi sürecinin yönetilmesini güçleştirmiştir. Bu tip yaklaşım hataları bilgi kirliliği oluşturmakta, salgına karşı önlem alınmasında hangi parametrelerin ne kadar doğru olduğu konusunda insanlar arasında güvensizlik yaratmaktadır (5-7). Bütün bu bilgiler ışığında COVID-19 pandemisinin doğru yönetilmesi için tıbbi parametre dışında birçok etik faktöre hâkimiyet gerekmektedir (8).

Biz bu çalışmada COVID-19 şüphesi veya tanısıyla acil servise başvuran hastalarda dünya genelinde pandemi ilişkili en sık görülen etik sorunları anket formu aracılığıyla sorgulayarak etik bakış açısıyla yorumlamayı hedefledik.

Materyal ve Metod

Bu çalışmanın evrenini 15 Nisan 2021-15 Mayıs 2021 tarihleri arasında Manisa Merkezefendi Devlet Hastanesi Acil COVID-19 polikliniğine başvuran ateş, boğaz ağrısı, nefes darlığı ve ishal gibi semptomları olan hastalar oluşturmaktadır. Çalışmaya 263 hasta dahil edildi. On sekiz yaşın altındaki olan, COVID-19 şüphesi/tanısıyla başvurmamayan ve onam vermeyen hastalar çalışma dışında bırakıldı. COVID-19 tanı kriterlerine uyan hastalardan COVID-19 PCR boğaz sürüntüsü alındı. Bu hastalara anket formu dağıtılarak veri analizi yapıldı. Çalışma için sağlık bakanlığı etik komitesinden (2021-03-11T01-09-42) ve İstanbul Medipol Üniversitesi Etik kurulundan (E-10840098-772.02-1177) izin alındı.

İstatistiksel analiz: Araştırma verileri SPSS 23.0 programı aracılığıyla değerlendirildi. Tanımlayıcı bulgular kısmında kategorik değişkenler sayı, yüzde ve sürekli değişkenler ise ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (en küçük, en büyük değer) ile sunuldu. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında pearson ki-kare testi ve fisher'in kesinlik testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak belirlendi.

Tablo-1. Anket Formu

Covid-19 salgını sebebiyle tedavisi ertelenmiş hastahğiniz oldu mu?	Evet ☐ Hayır ☐
Covid-19 ilaçları hakkında yeterli bilginiz olduğunu düşünüyor musunuz?	Evet ☐ Hayır ☐
Acil servislerde kullanılan Covid-19 ilaçlarının faydalı olduğunu düşünüyor musunuz?	Evet ☐ Hayır ☐ Evet ise; Çok faydalı ☐ Faydalı ☐ Biraz faydalı ☐ Faydasız ☐
Sizce Covid-19 hastasının tedavisi/hastaneye yatmayı red hakkı var mıdır?	Evet ☐ Hayır ☐
Covid-19 hastahğı acil tedavi edilmesi gereken hastahklardan biri midir? (örn: kalp krizi, apandisit gibi)	Evet ☐ Hayır ☐
Sizce Covid-19 virüsü insanlığa zarar vermek amacıyla laboratuvarda mı üretildi?	Evet ☐ Hayır ☐
Acil servislere mi yoksa polikliniklere mi Covid-19 tanı/tedavisinde (daha çok) güveniyorsunuz?	Acil servis ☐ Poliklinik ☐
Covid-19 tanısı/süphesiyle takip edildığınız süre içinde yakınlarınıza ulaşma konusunda zorluk çektiniz mi?	Evet ☐ Hayır ☐

Sonuçlar

Çalışmaya katılanların yaş ortalaması 45.05 ± 18.1 aralığında olup, 134'ü erkek (% 51.0) ve 129'u kadındı (%49.0). Bu hastaların 222'sinin (%84.4) COVID-19 sebebiyle hastaneye yatış öyküsü yok iken 41'inin (%15.6) hastaneye yatış öyküsü bulunmaktaydı. 199 (%75.7) hastanın ailesinde COVID-19 sebebiyle hastaneye yatış öyküsü yok iken 64 (%24.3) hastanın ailesinde COVID-19 sebebiyle hastaneye yatış öyküsü vardı.

Çalışma katılan 247 (%93.9) hastanın ailesinde COVID-19 sebebiyle hayatını kaybeden yok iken, 16 (%6.1) tanesinde hayatının kaybeden vardı. PCR sonucuna ulaşılan hastaların 116'sında (%44.1) pozitif ,147'sinde (%55.9) negatif sonuç saptandı. Çalışma evrenini oluşturan hastaların 183'ü (%69.6) en az bir kez COVID-19 aşısı olmuş iken, 79'u (%30) hiç aşı olmamıştı. Toplam 171 (%65.0) hastada COVID-19 pandemisi sebebiyle tedavisi ertelenmiş kronik hastalık öyküsü yok iken, 92 (%35.0) hastada tedavisi ertelenmiş kronik hastalık öyküsü vardı. Çalışmaya katılan 150 (%57.0) hasta COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçlar hakkında bilgisi olmadığını söylerken, 113 (%43.0) hasta ilaçlar hakkında yeterli bilgisi olduğunu ifade etti. Çalışmaya katılan hastaların 106'sı (%40.3) COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçların faydasız, 63'ü (%24.0) biraz faydalı, 75'i (%28.5) faydalı ve 19'u (%7.2) çok faydalı olduğunu vurguladı. 132 (%50.2) hasta COVID-19 tanısı alan bir hastanın hastaneye yatmayı/tedaviyi red hakkı olmadığını düşünürken, 131 (%49.8) tanesi hastaneye yatmayı/tedaviyi red hakkı olduğunu düşünmekteydi. Hastalara COVID-19 acil tedavi edilmesi gereken bir hastalık mıdır diye sorduğumuzda; 69 (%26.2) hasta COVID-19 için acil tedavi gerektirmeyen bir hastalık derken, 194 (%73.8) hasta COVID-19 için acil tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır dedi. Çalışma grubuna COVID-19 virüsü insanlığa zarar vermek için laboratuvarda üretilmiş olabilir mi diye sorduğumuzda; 105 (%39.9) hasta virüsün laboratuvarda üretilmiş olduğunu düşünmediğini, 158 (%60.1) hasta ise virüsün insanlığa zarar vermek için laboratuvarda üretildiğini düşündüğünü ifade etti. Acil servise COVID-19 semptomları ile başvuran 86 (%32.7) hasta COVID-19 tanı/tedavisinde acil servislere güvenirken, aynı oran polikliniklerde uygulanan tedavilere güvenenlerde 177 (%67.3) olarak saptandı. Çalışmaya katılan 162 (%61.6) hasta COVID-19 tanısı/süphesiyle takip edildiği süre içinde yakınlarınıza ulaşma konusunda zorluk çekmediğini ifade ederken, 90 (%34.2) hasta aynı konuda zorluk çektiklerini vurguladı. Cinsiyet ve COVID-19 aşısı yaptıрма/hastaneye yatış oranları/ertelenen hastalık varlığı arasında kadın cinsiyet lehine anlamlı istatistiksel oran saptandı (Tablo-2, 3, 4).

Tablo-2: Cinsiyet ve aşı oranları					p
		Kadın n, %	Erkek n, %	Toplam n	
COVID-19 aşı durumu	Yok	28 (35,4%)	51 (64,6%)	79	p<0,05
	Var	101 (55,2%)	82 (44,8%)	183	

Tablo-3: Cinsiyet ve hastaneye yatış oranları					p
		Kadın n, %	Erkek n, %	Toplam n	
COVID-19 sebebiyle hastaneye yatış	Yok	102 (45,9%)	120 (54,1%)	222	p<0,05
	Var	27 (65,9%)	14 (34,1%)	41	

Tablo-4: Cinsiyet ve COVID-19 sebebiyle ertelenen hastalık oranları					p
		Kadın n, %	Erkek n, %	Toplam n	
Cinsiyet ve COVID-19 sebebiyle ertelenen hastalık oranları	Yok	76 (44,4%)	95 (55,6%)	171	p<0,05
	Var	53 (57,6%)	39 (42,4%)	92	

Tartışma

Tıp etiği denildiğinde akla otonomi, fayda, zarar vermemek, adalet, dayanışma, görev bilinci, güven ve karşılıklılık gibi tanımlamalar gelir. Etik değerleri olmayan bir insanın zincirlerinden kurtulmuş canavara benzediği söylenebilir (9). Züccaciye dükkânına girmiş bir fil gibi çevresindeki bütün değerleri parçalayan bir çeşit yıkım makinasına dönüşen bu insan, hem kendisine hem de çevresindekilere zarar verecektir (10). Bu nedenle, COVID-19 pandemisi gibi herkesin faydasına yönelik hızlı klinik yaklaşım yapılması gereken durumlarda tıbbın temel etik ilkelerine hâkimiyet küresel sağlık için mutlak gereklerden biridir.

Temel etik prensiplerini değerlendirdiğimizde karşımıza otonomi ilkesi çıkmaktadır. Anlam olarak hastanın kendisi için aldığı kararlara saygı duymak ve kabul etmek vurgusunu içeren bu ilke pandemi süresince aksaklıklara uğramıştır. Çalışmaya katılan 90 (%34.2) hasta COVID-19 tanısı/şüphesiyle takip edildiği süre içinde yakınlarına ulaşma konusunda zorluk çektiğini vurgulamıştır. İletişimin insanlığın en temel hakkı ve ihtiyacı olduğunu düşünürsek bu temel gereksinimin salgın süresince karşılanamadığını görmekteyiz (11, 12). Hastaların yakınlarla ulaşamama veya ulaşma konusunda güçlük çekmesi otonomi ilkesiyle çelişmektedir. Hastanın yakınlarıyla iletişim kurma isteği COVID-19 tanısı/şüphesi sebebiyle göz ardı edilmiş, bu durum yakınlarıyla yüz yüze görüşememekle karakterize olmuştur.

Bu tip bir engellenme telefon, canlı video gibi uygulamaları kapsamayıp yüz yüze iletişim ile sınırlı olsa da bu hak kaybı uzun vadede suiistimal odakları için zemin oluşturabilir. Diğer bir değişle çoğunluğun faydası için azınlığın haklarının elinden alınması daha büyük hak ihlalleri için temel oluşturacaktır. Bu durum için verilebilecek en doğru örnek belli küçük bir grubun üzerinde daha kalabalık insan gruplarının faydası için insan sağlığına zarar verici deneylerin yapılmasıdır. Özetle; ilk küçük hak kaybı sonraki büyük hak kayıplarının gerekçesi olma potansiyelini taşıyacaktır. Diğer temel etik prensip ise yararlı olmadır (13, 14). Sağlıkçıların herkese en faydalı tedaviyi sunma yükümlülükleri vardır. Bunlar resüsitasyon, aşılama, tıbbi eğitim ve danışmanlık hizmetleri olarak sınıflandırılabilir. Çalışmaya katılan hastaların 106'sı (%40.3) COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçların faydasız, 63'ü (%24.0) biraz faydalı, 75'i (%28.5) faydalı ve 19'u (%7.2) çok faydalı olduğunu ifade etmiştir. COVID-19 şüphesi veya tanısıyla acil servise başvuran hastaların 106'sı (%40.3) pandemi tedavisinde kullanılan ilaçların faydasız olduğunu düşünmekteydi. Çok faydalı diyen grubun sayısı ise sadece 19 (%7.2) idi. Bu noktada sağlık sistemi-hasta ilişkisi arasında bir güvensizlik saptanmaktadır. Kişi kendisine iyi gelmeyeceğini düşündüğü bir ilacı, ücretsiz olarak tedarik edilse bile, kullanmayacaktır. Sağlık kurumlarının ve medyanın bu eksikliği gidermek için daha fazla güvenilir kanıt unsurunu halka açık ve anlaşılır bir biçimde açıklama zorunluluğu vardır. Güncel literatürü incelediğimizde salgın kontrolünde kullanılan koruyucu tedavi olan aşı dışında COVID-19 virüsüne spesifik herhangi bir tedavi biçimi bulunmamaktadır. Ancak bu bilginin kabulü sonrasında COVID-19 hastalarına neden ilaç yazılması gerektiği sorusu akla gelmektedir. Sağlık etiğinin temel prensibi olan fayda sağlama ilkesinin bu noktada göz ardı edildiğini söyleyebiliriz. COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçların faydaları hakkında tek kaynaktan çıkan anlaşılır bilgi içeriği hasta/ilaç güvensizliği sarmalına çözüm oluşturabilir.

Etkisiz veya zarar veren tedaviden kaçınmak tıp etiğinin diğer bir parametresidir (15, 16). Çalışma grubuna COVID-19 virüsü insanlığa zarar vermek için laboratuvarda üretilmiş olabilir mi diye sordumuzda; 105 (%39.9) hasta virüsün laboratuvarda üretilmiş olduğunu düşünmediğini, 158 (%60.1) hasta ise virüsün insanlığa zarar vermek için laboratuvarda üretildiğini düşündüğünü söylemiştir. İnsanların bilinmezliğe gösterdiği duygu durum çoğunlukla korku ile karakterizedir. Bilmemek bir çeşit zihinsel boşluk yaratmakta, bu boşluk ise genel olarak kötücül senaryolarla doldurulmaktadır. Virüsün ilk olarak Çin Wuhan'daki canlı hayvan pazarında görüldüğü resmi makamlarca kanıtlanmıştır. Bu bildiriminin herhangi bir noktasında insanlığa zarar veya laboratuvar ortamında insan eliyle üretim gibi bir vurgu bulunmamaktadır. Buna rağmen çalışmamıza katılan hastaların çoğu COVID-19 virüsünün kendilerine zarar vermek için başka bir insan/insan grubu tarafından laboratuvar ortamında üretildiğini düşünmekteydi.

Tıbbın temel etik ilkelerinden biri olan zarar verme sloganı insan zihinlerinde çoktan, bana zarar vermek için laboratuvarlarda üretilen virüs, aforizmasına dönüşmüştür. Alman düşünür Nietzsche, Ahlakın Soykütüğü Üstüne: Bir Kavga Yazısı adlı yapıtında iyi ve kötünün kaynağının önyargılar olduğunu ifade etmiştir (17). İnsanlardaki ön yargıları yok etmeden pandemi sürecini sağlıklı yönetmek mümkün olmayacaktır.

Tıbbi etiğin diğer temel kodlarından biri ise adalet kavramıdır (18). Bu kavram farklı kişilerdeki aynı hastalığı aynı tedavi biçimleriyle tedavi etmek anlamına gelmektedir. Acil servise COVID-19 semptomları ile başvuran 86 (%32.7) hasta COVID-19 tanı/tedavisinde acil servislere güvenirken, aynı oran polikliniklerde verilen tedavilere güvenenlerde 177 (%67.3) olarak saptandı. Bu farkın en önemli nedenlerinden biri COVID-19 salgınının tedavisinde henüz güvenilir ve bütün tıbbi bölümlerce kullanılan sabit bir tedavi protokolünün olmamasıdır. Aylar içinde farklılaşan tedavi protokolleri hastalarda hangi tedavinin faydalı olduğu konusunda soru işaretleri oluşturmaktadır. Biz bu karmaşanın nedeninin farklı ve yeni tedavi protokollerinin dünya genelinde özensiz bir biçimde denenmesiyle ilişkilendirmekteyiz.

Çalışmamızdaki cinsiyetler arası aşılama/hastaneye yatış/ertelenen hastalık yüzdelerinin kadın cinsiyette erkeklere oranla istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek olduğunu saptadık. Bu durum kadınların aile yönetiminde pivot rol oynamaları ve anne olma/olma potansiyeli taşımalarıyla ilişkili olduğunu düşünüyoruz (19, 20). Bu farkındalık düzeyinin aşı ile korunma, hastaneye yatış ile erken sağaltım sonrası hızla topluma/aileye karışma ve fonksiyonel olma bilinci ile açıklayabiliriz. Bu bilinç kendini erkek cinsiyete göre kadınlarda daha çok aşılama oranı ile göstermiş olabilir. Üstelik çocuk bakımında erkeklere göre daha büyük sorumluluk alan kadınlar, uzaktan çalışma seçeneğiyle evde daha fazla vakit geçirmiş, hastalığı bulaştırma ve yayma konusunda erkek cinsiyete göre aile için daha çok risk alan konumda olmuştur. Literatürü incelediğimizde erkeklerde COVID-19 hastalığının kadınlara göre daha mortal seyrettiğini görüyoruz. Bunun nedeni fizyopatolojik olarak erkeklerdeki COVID-19/ACE2 reseptör yatkınlığı ile açıklansa da erkeklerdeki artmış mortalite kadınlardaki yüksek sağlık bilinciyle ilişkili olabilir (20, 21). Bu çalışma verilerinin ışığında; kadınların daha çok aşılama, göreceli artmış hastaneye yatış oranı ile erken tedaviye ulaşması ve ertelenen hastalıklarının bilincinde olup buna yönelik hızlı sağaltıcı önlem almalarıyla karakterize yüksek sağlık bilinci, dünya genelindeki pandemiden daha çok etkilenen tarafın erkek cinsiyet olmasıyla sonuçlanmış olabilir.

İyi Samaritan Yasası COVID-19 kliniklerinde çalışan tüm hekimleri ilgilendiren bir konudur (19). Çalışmaya katılan 247 (%93.9) hastanın ailesinde COVID-19 sebebiyle hayatını kaybeden yok iken, 16 (%6.1) tanesinde hayatının kaybeden olduğunu görüyoruz..

İnsanlar direkt olarak olmasa da indirekt olarak pandemi nedeniyle yakın kaybı yaşamıştır. Benzer bir örneğin klinisyenler içinde de yaşandığını düşünüyoruz. İyi Samaritan Yasanın maddeleri 1) Acil durum içermesi 2) Müdahalenin iyi niyet ile yapılması 3) Başka ve daha yetkin biri gelinceye kadar tıbbi yaklaşıma devam edilmesi 4) Major ihmalin bulunmamasıdır. COVID-19 yoğun bakımlarında çalışan ama yoğun bakım hakkında sadece ilgili olduğu uzmanlık kadar bilgi ve beceri sahibi olan hekimlerin hemen hepsi İyi Samaritan Yasası kapsamında çalışmaya gönüllü olmuştur. Acil servis hekimleri tarafından yapılan ve yoğun bakım hastası takibi ile ilgili bütün tıbbi prosedürler İyi Samaritan Yasası kapsamında düşünülebilir. Bu yasa kapsamında COVID-19 yoğun bakımlarında çalışan acil servis doktorları, kendilerine ve ailelerine bulaş riskini göze alıp, elinden gelen en iyi tedavi biçimlerini hastalarına uygulamıştır. Peki, bundan sonraki süreçte toplumu hangi sorunlar beklemektedir. Pandemi dönemindeki zorunlu sosyal izolasyon bize, yan yana durmadan ama yine de beraber olarak var olmanın zorunluluğunu kanıtlamıştır. Bu durum insanları daha yoğun bir gerekçe kurgusal evrene yönlendirmiştir. Sanal dünyanın sentetik ve steril ortamı tıbbın etik ilkelerine bağlı kalarak verimli ve anlamlı bir şekilde sağlık kurumlarından faydalanmamıza olanak sağlayacak mıdır? Belki de uzaktan tıp hizmetlerini mümkün kılmak için bir şeyler yapmanın zamanı pandemi süreciyle birlikte gelmiştir. Bu ve bunun gibi sorunlara ileriki süreçte yapılacak yeni çalışmalarla çözüm aranacağını düşünüyoruz.

Çalışmamızda bir takım sınırlılıklar vardır. En büyük sınırlılıklardan biri çalışma evreninin dar oluşudur. Bu çalışma kısa sürede tamamlanmış ve tek merkezli yürütülmüştür. Bu açıdan bakıldığında daha çok hastanın katılımıyla oluşturulmuş benzer çalışmalar gerekliliğini sürdürmektedir. Anket formundaki kapalı uçlu sorular verilebilecek olası yanıtları iki sıklıkla indirgemiş, bu durum veri dağılımındaki anlam zenginliğini azaltmıştır. Ankete katılım gönüllülük esasına dayandığından bazı hastalar çalışmaya katılma konusunda isteksiz davranmıştır. Bütün bu değişkenler olası yorum farklarını engellemiştir. Daha geniş katımlı çalışmalar sayılan çelişkilerin giderilmesini sağlayacaktır.

Sonuç

Tıp etiğinin kodları olan; otonomi, fayda, zarar vermemek, adalet, dayanışma, görev bilinci, güven ve karşılıklık gibi tanımlamaları bilmek COVID-19 pandemisi yönetiminde klinisyenlere kolaylık sağlayacaktır. Salgınlar sadece tıbbi sınırlılıklarıyla değil sosyolojik, tıbbi ve etik çelişkileriyle de hasta yönetimini zorlaştırmaktadır. Acil servisler gibi hızlı, doğru ve bedel etkin kararların ivedilikle alınması gereken birimlerde çalışan klinisyenlerin etik değerlere hâkimiyeti kararlarındaki doğruluk payını arttıracaktır.

Kaynaklar

- 1) [Jeffrey](#) DI. Relational ethical approaches to the COVID-19 pandemic. J Med Ethics 2020;46(8):495-498.
- 2) [Robert](#) R, [Nancy KB](#), [Boyer](#) A, [Laurent](#) A, [Azoulay](#) E, [Reignier](#) J. Ethical dilemmas due to the Covid-19 pandemic. [Ann Intensive Care](#). 2020;17(10): 84.
- 3) [Raus](#) K, [Mortier](#) E, [Eeckloo](#) K. Ethical issues in managing the COVID-19 pandemic. Bioethics 2021;35(6):581-588.
- 4) [Silverman](#) M, [Sibbald](#) R, [Stranges](#) S. Ethics of COVID-19-related school closures. Can J Public Health 2020;111(4):462-465.
- 5) [Shalowitz](#) DI, [Lefkowitz](#) C, [Landrum](#) LM, [Gruenigen](#) VEV, [Spillman](#) MA. Principles of ethics and critical communication during the COVID-19 pandemic. Gynecol Oncol 2020;158(3):526-530.
- 6) [Baines](#) P, [Draper](#) H, [Chiumento](#) A, [Fovargue](#) S, [Frith](#) L. COVID-19 and beyond: the ethical challenges of resetting health services during and after public health emergencies. J Med Ethics 2020;46(11):715-716.
- 7) [Druml](#) C. COVID-19 and ethical preparedness? [Wien Klin Wochenschr](#) 2020; 132(13): 400-402.
- 8) [Morley](#) G, [Grady](#) C, [McCarthy](#) J, [Ulrich](#) CM. Covid-19: Ethical Challenges for Nurses Hastings Cent Rep 2020;50(3):35-39.
- 9) Ruderman C, Tracy CS, Bensimon CM, ve ark. On pandemics and the duty to care: whose duty? who cares? BMC Med Ethics 2006;7(1):E5.
- 10) Gierueld JDJ. Tilburg TV. Dijkstra PA. Loneliness and Social Isolation. The Cambridge Handbook of Personal Relationships 2006;485-500.
- 11) Emanuel EJ, Persad G, Upshur R, ve ark. Fair allocation of scarce medical resources in the time of Covid-19. N Engl J Med 2020;382(21):2049-2055.
- 12) Haward MF, Moore GP, Lantos J, Janvier A. Paediatric ethical issues during the COVID-19 pandemic are not just about ventilator triage. Acta Paediatr 2020;109(8):1519-1521.
- 13) [Curtis](#) JR, [Kross](#) EK, Curtis RDS, Kross EK, Stapleton RD. The importance of addressing advance care planning and decisions about do-not-resuscitate orders during novel coronavirus 2019 (COVID-19). JAMA 2020;323(18):1771-1772.
- 14) Cohen J, Kupferschmidt K. Labs scramble to produce new coronavirus diagnostics. Science 2020;367(6479):727.
- 15) Meagher KM, Cummins NW, Bharucha AE, Badley AD, Chlan LL, Wright RS. COVID-19 Ethics and Research. [Mayo Clin Proc](#) 2020; 95(6):1119-1123.
- 16) [Biddison](#) ELD, [Faden](#) R, [Gwon](#) HS, ve ark. Too Many Patients...A Framework to Guide Statewide Allocation of Scarce Mechanical Ventilation During Disasters. Chest 2019;155(4):848-854.
- 17) Pearson KA. Friedrich Nietzsche, On The Genealogy of Morality and Other Writings, ed., çev. Carol Diethe. 2008 New York: Cambridge University Press.
- 18) Huxtable R. COVID-19: Where is the national ethical guidance? BMC Med Ethics 2020;21(1):32.
- 19) Wenham C, Smith J, Morgan R. COVID-19: the gendered impacts of the outbreak. The Lancet 2020;395(10227):846-848.
- 20) Voo TC, Clapham H, Tam CC. Ethical implementation of immunity passports during the COVID-19 pandemic. J Infect Dis 2020;222(5):715-718.
- 21) Çalık M, Soyudoğru S, Başpınar MM, Basat O. COVID 19 Salgınında Gaziosmanpaşa EAH'nde Enfekte Sağlık Çalışanlarının Tanı ve Tedavi Süreci. Ege Klin Tıp Dergisi 2021;59(3)321-326.

Trombolitik Tedavi Alan Akut İskemik İnmeli Hastalarda Yeni Periferik Kan Hücresi Oranları İle 90 Günlük Mortalite Arasındaki İlişki

The Relationship Between Novel Peripheral Blood Cell Ratios And 90-Day Mortality In Patients With Acute Ischemic Stroke Receiving Thrombolytic Therapy

Birdal GÜLLÜPINAR* 0000-0002-6657-5654

Serhat KORAN** 0000-0003-2641-3965

Kübra Nur VAROL* 0000-0003-1324-076X

Gülşen ÇETİNKAYA ÜNAL* 0000-0001-6410-5440

Pınar ORTAN*** 0000-0002-0847-2358

E. Erol ÜNLÜER* 0000-0003-0334-7440

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, İzmir

**Medipol Üniversitesi, Aile Hekimi Kliniği, İstanbul

***Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İzmir

Yazışma Adresi: Birdal GÜLLÜPINAR

E-mail: birdalg@yahoo.com

Adres: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, İzmir

Öz

Giriş: İnme, dünya çapında nörolojik morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Akut iskemik inme (AIS) serebral dokuda inflamasyon meydana gelmektedir. Bu çalışmanın amacı, intravenöz tromboliz (IVT) sonrası AIS hastalarının kısa dönem klinik sonuçları ile inflamatuvar biyobelirteçler arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: IVT alan AIS 126 hasta retrospektif olarak tarandı. Hastalardan IVT öncesi ve IVT'den sonraki ilk 24 saat içerisinde inflamatuvar parametreler olan lökosit sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, nötrofil-lenfosit oranı (NLO) ve trombosit-lenfosit oranları (TLO) kaydedildi. Birincil sonuç, 3. ayda iyi fonksiyonel iyileşme (Modifiye Rankin Skoru (MRS) 0-2) idi. İkincil sonuçlar ise semptomatik intrakraniyal hemoraji (IKH) ve 3 aylık mortaliteydi. İnflamatuvar biyobelirteçler ile 3 aylık klinik sonuçlar arasındaki ilişkileri değerlendirmek için çok değişkenli bir analiz gerçekleştirildi.

Bulgular: Çalışmamızda MRS<3 olan hastalar %51.6 ve MRS 3-5 arasında olanlar %38.9 olarak bulundu. Hasta popülasyonunda 5 hastada IKH saptanmış olup 12 hasta ex olmuştur. İnme risk faktörlerinden en sık hipertansiyon tespit edildi. Tüm hastalarda trombosit değerleri dışındaki lökosit, nötrofil, lenfosit, NLO ve TLO başlangıç ile 24 saat içindeki laboratuvar değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Sonuç: Çalışmamız IVT ile tedavi edilen AIS hastalarında artmış inflamatuvar biyobelirteç seviyelerinin 3. ayda kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut iskemik inme, intravenöz tromboliz, inflamasyon, prognoz.

Abstract

Introduction: Stroke is the leading cause of neurological morbidity and mortality worldwide. Inflammation occurs in the cerebral tissue in acute ischemic stroke (AIS). The aim of this study to evaluate the relationship between short-term clinical outcomes and inflammatory biomarkers in AIS patients after intravenous thrombolysis (IVT).

Material and Method: 126 patients with AIS who received IVT were screened retrospectively. Inflammatory parameters such as leukocyte count, neutrophil count, lymphocyte count, neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) nad platelet- lymphocyte ratios (PLR) were recorded before IVT and in the first 24 hours after IVT. The primary outcome was good functional improvement (Modified Rankin Score-MRS 0-2) at three months. Sekondary outcomes were symptomatic intracranial hemorrhage (ICH) and three month mortality rate. A multivariate analysis was performed to evaluate associations between inflammatory biomarkers and three month clinical outcomes

Results:In our study, %51.6 of patients with MRS<3 and %38,9 of patients with MRS between 3-5 were found. In our patient population, ICH was detected in 5 patients and 12 patients died. Hypertension was the most common risk factor for stroke. In all patients, laboratory values of leukocyte, neutrophil, lymphocyte, NLR and PLR, except for platelet values, were found to be statistically significant(p<0,005).

Conclusion:Our study shows that increased levels of inflammatory biomarkers in AIS patients treated with IVT are associated with poor outcomes at three months.

Keywords: Acute ischemic stroke, intravenous thrombolysis, inflammation, prognosis.

Giriş

İnme, dünya çapında nörolojik morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (1). Akut iskemik stroke (AIS), ABD’de beşinci ölüm nedeni ve sakatlığın birinci nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri’nde insidansı yılda yaklaşık 800.000 kişidir (2). Bu hastalık, dünya çapında her yıl yaklaşık 15 milyon insanı etkilemekte olup bunun 1/3 ‘ü mortal seyrederken diğer 1/3’ü ise sakatlığa yol açmaktadır (3). Tüm dünyada ciddi bir ekonomik yük getiren büyük bir halk sağlığı sorunudur. İnmelerin yaklaşık %85'i iskemik iken geri kalanı hemorajiktir (4). Kadınlarda yaşam boyu inme riski daha yüksektir (2). Büyük damar aterosklerozuna bağlı tedavi edilmeyen iskemik inmede dakikada iki milyona yakın nöronun öldüğü bildirilmiştir (5). Bu yüzden morbidite ve mortaliteyi önlemek veya en aza indirmek için inmeyi erken dönemde tanımak ve hızla tedavi etmek çok önemlidir. AIS revaskülarizasyon tedavileri olarak uygun hastalarda 4,5 saate kadar intravenöz tromboliz (IVT) ve 6 saate kadar mekanik trombektomi kullanılır (6,7). Bununla birlikte, kısa terapötik tedavi süresi, kesin uygunluk kriterleri ve çok sayıda kontrendikasyon dahil olmak üzere çeşitli sınırlamaları da vardır (8). Ayrıca %2-7 arasında görülebilen semptomatik intraserebral kanama, IVT'nin en çok korkulan komplikasyonudur (9). Bu nedenle, yararlı biyobelirteçlerin saptanması, trombolizden sonra erken bir risk değerlendirmesi ve etkili tedavi için esastır.

AIS dahil olmak üzere beyin birçok akut patolojisinde serebral dokuda inflamatuvar reaksiyonun meydana geldiği gösterilmiştir (10). Nötrofiller ve lenfositler gibi lökositler hayati inflamatuvar hücrelerdir, ateroskleroz gelişimi ve ilerlemesinde önemli rol oynarlar (11). Trombositler, normal hemostatik sürecin yanı sıra tromboz olaylarında da rol oynarlar (12). Nötrofil lenfosit oranı (NLO), inflamasyon göstergesi olduğu ve akut iskemik inmeli hastalarda klinik sonuçları öngördüğü bildirilmiştir (11,13). Akut iskemik inmede intravenöz trombolizden sonra, yüksek trombosit lenfosit oranı (TLO) kötü sonuçlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (12). Rutin tam kan sayımlarıyla kolayca elde edilen kan belirteçleri olup, hastaya çok az risk veya yük getirirler.

IVT ile tedavi edilen akut iskemik inme hastalarında hematolojik parametrelerin prognoz üzerindeki etkilerini gösteren az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmanın amacı; IVT sonrası iskemik inme hastalarında ilk başvuru ve tedavi sonrası bu kan belirteçleri ve oranlarının tanısallık performansını araştırmak ve kısa vadeli sonuçları tahmin edip etmediğini araştırmaktır.

Materyal ve Yöntem

Tek merkezli, retrospektif olarak tasarlanmış bu çalışma, yıllık ortalama 150.000 hasta kabul edilen 500 yatak kapasiteli üçüncü basamak Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesinin acil servisine başvuran, Ocak 2018-Ocak 2020 tarihleri arasında, 18 yaş ve üstü arasında akut iskemik inme tanısı alan hastaların verileri tarandı. İskemik inmenin ilk 4,5. saatine kadar IVT olarak Alteplaz alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Dışlama kriterleri ise; endovasküler tedavi alanlar, iskemik semptomların başlama zamanı belirsiz olanlar, akut iskemik inme harici patoloji saptananlar, otoimmün hastalığı olanlar, başka bir hastaneye nakil veya tedavi reddi verenler, hematolojik ve immünolojik hastalığı olanlar, kemoterapi alanlar, laboratuvar verilerine ulaşılamayan hastalar, steroid tedavisi görenler ve 3. ayda izlemi kaybedilen hastalardı. Tüm hastalara standart IVT protokolü uygulandı. (Alteplaz, 0.9 mg / kg, maksimum toplam 90 mg / kg). Başlangıçta toplam dozun %10'u bolus, kalanı ise bir saat içinde infüzyon şeklinde verildi. Bu amaçla hastane bilgi yönetim sistemi veri tabanını kullanarak yaş, cinsiyet, inme risk faktörleri (hipertansiyon, diyabet, önceki iskemik inme / geçici iskemik atak, koroner kalp hastalığı ve atriyal fibrilasyon), acil servise başvuru anında ve tedavi sonrası tam kan sayımı (lökosit, nötrofil, lenfosit ve trombosit sayıları) parametrelerini, tedavi başlangıcına kadar geçen süre ve Ulusal Sağlık İnme Ölçeği (NIHSS) puanına göre başvuru sırasındaki inme şiddeti kaydedildi. Tüm hematolojik parametreler başlangıçta ve IVT tedavisinden sonraki 24 saat içinde ölçülen değerler alındı. AIS tedavisi için alteplaz uygulaması sırasında ve sonrasında, kan basıncı sıklıkla kontrol edildi. NIHSS skoru hastaneye yatış sırasında, IVT tedavisinden sonra ve taburculuktan önce olmak üzere değerlendirildi. Modifiye Rankin Skalası (MRS) inme hastalarını izleminde kullanılan, inmenin şiddetini belirleyen, bağımlılığı saptamak ve fonksiyonel iyileşmeyi değerlendirmek için kullanılan bir ölçektir. Hastanın durumuna göre sıfır ile altı arasında bir puan verilir. Bu ölçeğe göre düşük (0-2) puan alanlar bağımsız olarak yaşamlarını sürdürürken yüksek (3 ve üzeri) puan alanlar bağımlı olarak yaşamlarını sürdürürler. Yüksek puanlar inme sonucu ciddi sakatlık veya ölüm anlamına gelmektedir. Birincil sonuç, 3. ayda MRS'nin 0-2 arasında olması yani bağımsız olarak yaşamlarını sürdürmesiydi. İkincil sonuç ise semptomatik intrakraniyal kanama (IKH) ve 3 aylık mortaliteyi içermesiydi. Bu amaçla tüm taranan hastaların verileri bir nöroloji uzmanı tarafından değerlendirilerek tedavi öncesi ve sonrası MRS skorları hesaplandı.

İstatistiksel yöntem

Verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Statics Version 26 programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılım özelliğinde olmamasından dolayı (Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilks $p<0,05$) iki grup arasındaki karşılaştırmalarda Mann Whitney U, başlangıç ile 24. saat değişimlerinde Wilcoxon Signed Ranks istatistiksel analizleri kullanıldı. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuç

Bu çalışmada dahil edilme kriterini karşılayan toplam 126 hasta çalışmaya alındı. Bu hastaların 65'i (%51.6) erkek ve 61'i (%48.4) kadındı. Çalışmamızda erkek hastalarda yaş ortalaması $66,31\pm12,92$ iken kadın hastalarda $73,18\pm10,6$ idi. Kadın hastaların yaşı erkek hastaların yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu ($p=0,002$) (tablo-1).

Tablo 1: Olguların cinsiyet ve yaş ortalama dağılımı

Cinsiyet	Sıklık	Yüzdelik	Yaş		Z	P
			Ort.±SS	Min.-Max.		
Erkek	65	% 51.6	66,31±12,92	36-91	-	0,002
Kadın	61	% 48.4	73,18±10,6	36-89	3,165	
Total	126	% 100	69,63±12,3	36-91		

Mann Whitney U analizi

İnme risk faktörlerinin dağılımına bakıldığında ilk üç sırada sırayla HT (%80.2), KAH (%29.4) ve DM (%22.2) olarak bulundu. MRS<3 olan iyi fonksiyonel grupta 65 hasta (% 51.6) tespit edilmişken MRS ≥ 3 olan kötü fonksiyonel grupta 49 hasta (% 38.9) mevcuttu. Hasta popülasyonumuzda 5 hasta (% 4) İKH geçirmişken 12 hasta (% 9.5) öldü (tablo-2).

Tablo 2: İnme risk faktörleri, Modifiye Rankin Skoru ve İntrakraniyal Hemoraji dağılımı

		Sıklık	Yüzdelik
İnme risk faktörü		115	91,3
	Hipertansiyon	101	80,2
	Diabet	28	22,2
	Koroner arter hastalık	37	29,4
	Atriyal fibrilasyon	13	10,3
	Eski SVO/TİA	15	11,9
MRS	1	37	29,4
	2	28	22,2
	3	13	10,3
	4	25	19,8
	5	11	8,7
	6	12	9,5
MRS	İyi	65	51,6
	Kötü	49	38,9
İntrakraniyal Kanama	Yok	121	96,0
	Var	5	4,0

SVO/TİA: Serebrovasküler hastalık/Geçici İskemik Atak, MRS: Modifiye Rankin Skoru

MRS'e göre iyi ve kötü gruplar kıyaslandığında 24. saatte ölçülen nötrofil, lenfosit, NLO, trombosit ve TLO değerleri 2 grup arasında istatistiksel fark saptandı ($p<0,05$). Bu 2 grubun ilk 24 saatte hesaplanan NIHSS skoru da anlamlı bulundu. Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Yine MRS iyi ve ölü gruplarda başlangıç ile 24. saat laboratuvar değerleri değişimleri karşılaştırıldığında 24. saatte ölçülen lökosit, nötrofil, lenfosit, NLO, trombosit değerleri arasında istatistiksel olarak fark saptandı ($p<0,05$). Bu 2 grubun ilk 24 saatte hesaplanan NIHSS skoru da anlamlı bulundu. Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Kanama durumuna göre 24. saatte TLO değerleri açısından gruplar arasında ve NIHSS puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (tablo-3).

Tablo 3: MRS ve Intrakraniyal Kanama durumuna göre başlangıç-24. saat laboratuvar değerleri ile NHISS puanları ve tedavi başlangıç süreleri ortalama dağılımı

	Ort.±SS	Ort.±SS	P
	MRS İyi	MRS Kötü	
Başlangıç Lökosit	9,91±3,61	8,96±3,25	0,137
Başlangıç Nötrofil	6,63±3,22	6,23±3,05	0,487
Başlangıç Lenfosit	2,4±1,12	2,1±0,97	0,147
Başlangıç NLO	3,42±2,61	3,68±2,57	0,531
Başlangıç Trombosit	258,15±64,18	247,18±92,66	0,102
Başlangıç TLO	126,81±57,23	142,83±88,21	0,589
NHISS puan	6,46±2,88	13,69±4,14	<0,001
24. Lökosit	10,96±3,78	11,96±3,85	0,099
24. Nötrofil	7,69±3,67	9,5±3,55	0,001
24. Lenfosit	2,02±1,04	1,34±0,66	<0,001
24. NLO	5,63±8,11	9,14±7,82	<0,001
24. Trombosit	256,6±62,96	246,22±119,82	0,015
24. TLO	167,21±125,43	234,12±190,66	0,003
Tedavi başlangıç süresi	179,69±63,97	172±52,4	0,339

	MRS İyi	MRS Ölü	
Başlangıç Lökosit	9,91±3,61	8,75±2,55	0,354
Başlangıç Nötrofil	6,63±3,22	6,21±2,7	0,763
Başlangıç Lenfosit	2,4±1,12	1,87±0,89	0,216
Başlangıç NLO	3,42±2,61	4,86±4,56	0,444
Başlangıç Trombosit	258,15±64,18	221,5±49,87	0,059
Başlangıç TLO	126,81±57,23	159,19±109,36	0,784
NHISS puan	6,46±2,88	19±5,44	<0,001
24. Lökosit	10,96±3,78	13,07±3,45	0,028
24. Nötrofil	7,69±3,67	10,4±3,28	0,005
24. Lenfosit	2,02±1,04	1,22±0,6	0,005
24. NLO	5,63±8,11	10,48±5,69	<0,001
24. Trombosit	256,6±62,96	211,42±55,77	0,009
24. TLO	167,21±125,43	209,91±100,38	0,058
Tedavi başlangıç süresi	179,69±63,97	185±68,39	0,662

	Kanama Yok	Kanama Var	
Başlangıç Lökosit	9,47±3,43	8,4±2,4	0,520
Başlangıç Nötrofil	6,46±3,13	5,84±2,26	0,807
Başlangıç Lenfosit	2,25±1,06	1,88±0,7	0,549
Başlangıç NLO	3,66±2,86	3,65±2,41	0,745
Başlangıç Trombosit	248,88±75,96	287,2±67,24	0,156
Başlangıç TLO	134,54±75,86	174,36±87,73	0,183
NHISS puan	10,12±5,59	18,8±0,84	0,002
24. Lökosit	11,6±3,84	10,37±2,94	0,472
24. Nötrofil	8,69±3,75	7,88±2,79	0,698
24. Lenfosit	1,7±0,94	1,12±0,55	0,107
24. NLO	7,41±8,09	8,57±5,45	0,314
24. Trombosit	246,88±90,25	281,6±60,9	0,121
24. TLO	193,24±154,83	295,46±125,67	0,045
Tedavi başlangıç süresi	178,5±59,12	146±76,03	0,273
MRS	2,82±1,7	3,6±0,55	0,203

Tüm hastalarda, kanaması olan ve olmayan, MRS iyi, kötü ve ölü grubu hastalarda trombosit değerleri dışındaki tüm değişkenlerdeki başlangıç ile 24. saat laboratuvar değerleri değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05) (tablo-4).

Tablo 4: Kanama durumuna göre başlangıç ve 24. saat laboratuvar değerleri ile NHISS puanları ve tedavi başlangıç süreleri ortalama dağılımı

	Başlangıç	24. saat	p		Başlangıç	24. saat	p
	Tüm olgular				MRS İyi		
Lökosit	9,43±3,4	11,55±3,81	<0,001		9,91±3,61	10,96±3,78	<0,001
Nötrofil	6,44±3,09	8,66±3,71	<0,001		6,63±3,22	7,69±3,67	<0,001
Lenfosit	2,23±1,05	1,68±0,94	<0,001		2,4±1,12	2,02±1,04	<0,001
NLO	3,66±2,83	7,46±7,99	<0,001		3,42±2,61	5,63±8,11	<0,001
Trombosit	250,4±75,77	248,26±89,35	0,573		258,15±64,18	256,6±62,96	0,638
TLO	136,12±76,36	197,3±154,66	<0,001		126,81±57,23	167,21±125,43	<0,001
	Kanama yok				MRS Kötü		
Lökosit	9,47±3,43	11,6±3,84	<0,001		8,96±3,25	11,96±3,85	<0,001
Nötrofil	6,46±3,13	8,69±3,75	<0,001		6,23±3,05	9,5±3,55	<0,001
Lenfosit	2,25±1,06	1,7±0,94	<0,001		2,1±0,97	1,34±0,66	<0,001
NLO	3,66±2,86	7,41±8,09	<0,001		3,68±2,57	9,14±7,82	<0,001
Trombosit	248,88±75,96	246,88±90,25	0,637		247,18±92,66	246,22±119,82	0,283
TLO	134,54±75,86	193,24±154,83	<0,001		142,83±88,21	234,12±190,66	<0,001
	Kanama Var				MRS Ölü		
Lökosit	8,4±2,4	10,37±2,94	0,043		8,75±2,55	13,07±3,45	0,002
Nötrofil	5,84±2,26	7,88±2,79	0,043		6,21±2,7	10,4±3,28	0,002
Lenfosit	1,88±0,7	1,12±0,55	0,043		1,87±0,89	1,22±0,6	0,002
NLO	3,65±2,41	8,57±5,45	0,043		4,86±4,56	10,48±5,69	0,002
Trombosit	287,2±67,24	281,6±60,9	0,416		221,5±49,87	211,42±55,77	0,530
TLO	174,36±87,73	295,46±125,67	0,043		159,19±109,36	209,91±100,38	0,005

Wilcoxon Signed ranks analizi

NLO: nötrofil lenfosit oranı, TLO: trombosit lenfosit oranı MRS: Modifiye Rankin Skoru

Mann Whitney U analizi

NLO: nötrofil lenfosit oranı, TLO: trombosit lenfosit oranı MRS: Modifiye Rankin Skoru

Tartışma

Bu çalışmamızda; IVT uygulanan AIS hastalarında daha yüksek NLO ve TLO'ların 3 aylık kötü fonksiyonel sonuçlarla ($MRS \geq 3$) ilişkili olduğunu bulduk. Ayrıca yüksek NLO ve TLO'larının intraserebral hemoraji üzerine etkili olduğunu gösterdik. Bu sonuçlar, hekimleri IVT sonrası kötü fonksiyonel sonuçları belirlemede yardımcı olabilir ve böylece hasta için uygun önlemler alınabilir.

Sonuçlarımız, hem başvuru anında NLO ve TLO'nun hem de IVT sonrası NLO ve TLO'nun 3. ayda kötü fonksiyonel sonuçla ilişkili olduğunu ve IVT'den sonraki NLO ve TLO'nun, başvuru anındaki NLO ve TLO'dan kötü sonuçlarla daha güçlü bir ilişkiye sahip olduğunu ortaya koydu.

İskemik inme gelişiminde nötrofil, trombosit ve lenfositlerin rolleri vazgeçilmezdir. Nötrofiller, serebral enfarktüslerden sonra periferik damardan beyin iskemik bölgesine göç eden ilk hücrelerdir. Nötrofiller hızla iskemik alana toplanır, iskemik hasarı ve beyin ödemi artırarak için çeşitli inflamatuvar mediatörleri salgılar (14). Trombositler, inme meydana geldiğinde aterosklerotik plak erozyonu veya rüptür sonrası intravasküler tromboz oluşturlar (15). Böylece aktive olan trombositler, beyne zarar vermek için farklı inflamatuvar mediatörleri serbest bırakır (16). Lenfositler ise iskemik beyin dokusunun koruyucu mekanizmasında önemli bir rol oynar (17). Ancak beyin ve bağışıklık sistemi arasındaki etkileşim, serebral enfarktüsün akut fazında sistemik immüno-supresyona yol açabilir (18). AIS sürecinde, inflamatuvar yanıt ve intravasküler trombozun nedeniyle nötrofil sayısında artış, lenfosit ve trombosit sayısında azalma olabilir. Nötrofillerin, AIS hastalarının trombolizden sonraki 3 aylık sonuçlarıyla bağlantılı olduğu gösterilmiştir (19). Yang ve ark. trombosit sayısı normal aralıkta olan iskemik inme hastalarında trombosit sayısının kötü fonksiyonel sonuç ile uyumlu olabileceğini gösterdi (20). Kim ve ark 3. ayda AIS hastalarında düşük lenfosit sayısının kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu doğrulamıştır (21). Çalışmamızda, kötü fonksiyonel sonuç grubu, iyi fonksiyonel sonuç grubundan daha yüksek nötrofil sayısına ancak daha düşük lenfosit sayısına sahipti. Bununla birlikte, olumsuz sonuçları olan hastalarda trombosit sayısı, olumlu olanlara göre anlamlı derecede yüksek değildi. NLO ve TLO; nötrofiller, lenfosit ve trombositlerdeki değişiklikleri yansıtan, hücrelerin immünolojik aktivitelerini daha iyi belirleyen ve tek başına nötrofiller, lenfositler veya trombositlerden daha fazla bilgi sağlayan ucuz bir inflamatuvar biyobelirteçtir. Wang ve ark. yaptığı meta-analiz sonucuna göre; artmış NLO değerinin IVT tedavisi alan AIS'li hastalarda, hem IKH hem de 3 aylık kötü fonksiyonel sonuçları öngörebildiğini bildirmişlerdir (19). NLO'nun neden kötü sonuçlarla ilişkili olduğunun altında yatan mekanizma, inflamasyonun aşırı aktivasyonu ve immüno-supresyon durumu ile ilgili olabilir. Daha yüksek NLO, daha fazla stres yanıtı, daha ağır klinik tablo, daha büyük enfarktüs dokusu ve daha kötü prognoza işaret edebilir (19).

Yu ve ark. AIS hastalarında NLO'nun erken klinik sonuçlarla ilişkili olduğunu bulmuşlardır (22). Cheng ve ark. NLO ve hipergliseminin eşzamanlı yüksekliği 3 aylık kötü sonuçları ve tromboliz sonrası mortaliteyi arttırdığını bulmuşlardır (23). Zhang ve ark. yaptığı meta-analiz sonucuna göre yüksek NLO AIS hastalarında hemorajik dönüşüm ve 3 aylık mortaliteyi öngörebileceğini belirtmişlerdir (24). Pektezel ve ark AIS hastalarında ilk 24 saatte artan NLO'nun kötü prognoz kriteri olduğu ve tedavi öncesi NLO'nun IVT yanıtını öngörmediğini göstermişlerdir (25). Suh ve ark sağlıklı erişkinlerde yüksek NLO'nun iskemik inme insidansı açısından bağımsız bir risk faktörü olduğunu ileri sürmüşlerdir (26). Itowitonska ve ark başvuru sırasındaki NLO'nun IVT uygulanan AIS hastalarında semptomatik hemorajik dönüşümü doğru bir şekilde öngörebileceğini söylemektedirler (27). Xu ve ark. yüksek TLO düzeylerinin kısa vadeli olumsuz bir sonuç ve ölümlerle ilişkili olduğunu göstermiştir (12). Huang ve ark yüksek TLO'nun inme sonrası depresyon gelişimini öngörmek için önemli ve bağımsız bir biyobelirteç olduğunu belirtmişlerdir (28). Tek ve ark yaptığı çalışmada karotis arter hastalığı olan hastalarda yüksek TLO'nun tüm nedenlere bağlı mortalite artışı ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (29). Altıntaş ve ark, AIS'li hastalarda artmış TLO ve artmış enfarktüs hacmi ile kötü prognoz insidansı arasında bir ilişki göstermiştir (30). Gong ve ark NLO ve TLO'nun tromboliz sonrası kötü prognozu öngörebileceğini söylemişlerdir (31). Hu ve ark yaptığı çalışmada daha yüksek NLO ve TLO'nun inmeden 6 ay sonra depresyon ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (32). Özgen ve ark AIS tanısı alan ve mekanik trombektomi uygulanan hastalarda 90 gün sonra NLO ve TLO'nun klinik sonuçlarla ilişkili olduğunu bulmuşlardır (33). Chen ve ark yaptığı çalışmada hem NLO hem de TLO'nun AIS'in 3 aylık fonksiyonel sonuçlarının bağımsız öngörücüleri olduğunu göstermiştir (34). NLO ve TLO'nun AIS hastalarında klinik sonuçlarla korele olduğuna dair bulgularımız önceki çalışmalarla tutarlıydı ve AIS'nin patolojik seyrinin önceden bilinmesinde önemli olduğunu destekliyordu. Lim ve arkadaşları, AIS ve geçici iskemik atak (TIA) olan hastalarda hastalığın şiddetini göstermede NLO ve TLO'nun prediktif değerini araştırmış ve bunların önemli prediktif belirteçler oldukları sonucuna varmışlardır (35). NLO ve TLO'nun AIS prognozu üzerindeki ortak etkisine ilişkin mevcut araştırmalar sınırlı olduğundan, NLO ve TLO'nun birlikte değerlendirilmesinin yüksek riskli hastaları daha etkili bir şekilde tanımlayabildiğini bulduk. Sağlıklı popülasyonlarda NLO'nun normal değeri ortalama 1.65 olup 0.78 ile 3.53 arasında değişmektedir (36).

Çalışmamızda NLO değeri kötü fonksiyonel sonuç olan hastalarda 9.14 iken IKH olan hastalarda 8.57 olarak bulundu. İskemik inmelerden sonra 4.8 veya 5,9'un üzerindeki NLO, kötü prognozun bir göstergesidir (37,38). Wang ve ark yaptığı meta-analiz sonucu NLO değerleri 2.2 ile 10.59 arasında değişiyordu (19). Bizim sonuçlarımızda bu çalışmalardaki sonuçlara benzerdi. İnme risk faktörleri arasında hipertansiyon, diyabet, önceki iskemik inme / geçici iskemik atak, koroner kalp hastalığı ve atriyal fibrilasyon olup çalışmamızda en sık görülen risk faktörü hipertansiyon (%80.2) idi.

Çalışmamızda IVT sonrası AIS hastalarında iyi fonksiyonel sonuç (MRS<3) prevalansı % 51.6 iken kötü fonksiyonel sonuç (MRS ≥ 3) prevalansı % 38.9 olarak bulundu. 3 aylık izlem boyunca 5 hastada IKH (% 4) saptanmış ve 12 hastamızda ölmüştür (% 9.5). Maestrini ve ark. IVT sonrası semptomatik intraserebral kanama oranını % 6.4 olarak bildirmişlerdir (38). Bu prevalanslar önceki çalışmalarla uygundu.

Ancak, bu çalışmanın birkaç sınırlaması vardı. Öncelikle veriler geriye dönük olarak toplanmış, araştırma tek merkezli bir çalışmadır ve bu nedenle sonuçlar iskemik inmeli diğer tüm hastalara genellenemeyebilir. İkinci olarak, çalışma popülasyonu nispeten küçüktü, daha fazla hasta üzerinde ve ileriye dönük araştırmalar yapılması gerekli olacaktır. Üçüncü olarak NLO ve TLO'yu etkileyebilecek birçok klinik durum göz önünde bulundurmak gerekir. Ayrıca diğer trombosit belirteçleri ve inflamatuvar belirteçler çalışmada değerlendirilmedi.

Sonuç olarak çalışmamız, hem NLO'nun hem de TLO'nun AIS hastalarında 3 aylık fonksiyonel prognozunu tahmin etmek için umut verici göstergeler olabileceğini öne sürdü. Bir araya getirildiklerinde yüksek riskli hastaları daha güçlü bir şekilde tanımlamaya yardımcı olabilirler. Bu uygun ve kolay elde edilen parametreler, erken nörolojik sonuçlarla ilgili bu sonuçları doğrulamak için daha fazla araştırma yapılması gereklidir.

References

1. GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurology*. 2019;18(5):439-58. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30034
2. Krishnamurthi RV, Moran AE, Feigin VL, Barker-Collo S, Norrving B, Mensah GA et al. GBD 2013 Stroke Panel Experts Group. Stroke Prevalence, Mortality and Disability-Adjusted Life Years in Adults Aged 20-64 Years in 1990-2013: Data from the Global Burden of Disease 2013 Study. *Neuroepidemiology*. 2015;45(3):190-202. doi: 10.1159/000441098
3. McKay J, Mensah GA, Mendis S, Greenlund K, World Health Organization. *The Atlas of Heart Disease and Stroke*. WHO; Geneva, Switzerland: 2004.
4. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146-e603. doi: 10.1161/CIR.0000000000000485
5. Zafar F, Tariq W, Shoaib RF, Shah A, Siddique M, Zaki A et al. Frequency of Ischemic Stroke Subtypes Based on Toast Classification at a Tertiary Care Center in Pakistan. *Asian J Neurosurg*. 2018;13(4):984-9. doi: 10.4103/ajns.AJNS_365_16.
6. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K et al. American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49(3):e46-e110. doi: 10.1161/STR.0000000000000158.
7. Turc G, Bhogal P, Fischer U, Khatri P, Lobotesis K, Mazighi M et al. European Stroke Organisation (ESO)- European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) guidelines on mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg*. 2019;11(6):535-538. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014568.
8. Menon BK, Al-Ajlan FS, Najm M, Puig J, Castellanos M, Dowlatshahi D et al. INTERSeCT Study Investigators. Association of Clinical, Imaging, and Thrombus Characteristics With Recanalization of Visible Intracranial Occlusion in Patients With Acute Ischemic Stroke. *JAMA*. 2018;320(10):1017-26. doi: 10.1001/jama.2018.12498.
9. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014;384(1):1929-35. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60584-5.
10. Jin R, Yang G, Li G. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells. *J Leukoc Biol*. 2010;87(5):779-89. doi: 10.1189/jlb.1109766.
11. Tokgoz S, Kayrak M, Akpinar Z, Seyithanoğlu A, Güney F, Yürüten B. Neutrophil lymphocyte ratio as a predictor of stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22(7):1169-74. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.01.011.
12. Xu JH, He XW, Li Q, Liu JR, Zhuang MT, Huang FF et al. Higher Platelet-to-Lymphocyte Ratio Is Associated With Worse Outcomes After Intravenous Thrombolysis in Acute Ischaemic Stroke. *Front Neurol*. 2019;10:1192. doi: 10.3389/fneur.2019.01192.
13. Duan Z, Wang H, Wang Z, Hao Y, Zi W, Yang D et al. ACTUAL Investigators. Neutrophil-Lymphocyte Ratio Predicts Functional and Safety Outcomes after Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2018;45(5-6):221-227. doi: 10.1159/000489401.
14. Kim JY, Park J, Chang JY, Kim SH, Lee JE. Inflammation after Ischemic Stroke: The Role of Leukocytes and Glial Cells. *Exp Neurobiol*. 2016;25(5):241-51. doi: 10.5607/tr.2016.25.5.241.
15. Greisenegger S, Endler G, Hsieh K, Tentschert S, Mannhalter C, Lalouschek W. Is elevated mean platelet volume associated with a worse outcome in patients with acute ischemic cerebrovascular events? *Stroke*. 2004;35(7):1688-91. doi: 10.1161/01.STR.0000130512.81212.a2.
16. Shi G, Morrell CN. Platelets as initiators and mediators of inflammation at the vessel wall. *Thromb Res*. 2011;127(5):387-90. doi: 10.1016/j.thromres.2010.10.019.
17. Liesz A, Suri-Payer E, Veltkamp C, Doerr H, Sommer C, Rivest S et al. Regulatory T cells are key cerebroprotective immunomodulators in acute experimental stroke. *Nat Med*. 2009;15(2):192-9. doi: 10.1038/nm.1927.
18. Liu DD, Chu SF, Chen C, Yang PF, Chen NH, He X. Research progress in stroke-induced immunodepression syndrome (SIDS) and stroke-associated pneumonia (SAP). *Neurochem Int*. 2018;114(3):42-54. doi: 10.1016/j.neuint.2018.01.002.
19. Wang C, Zhang Q, Ji M, Mang J, Xu Z. Prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in acute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2021;21(1):191. doi: 10.1186/s12883-021-02222-8.
20. Ni H, Yang S, Siaw-Debrah F, Hu J, Wu K, He Z et al. Exosomes Derived From Bone Mesenchymal Stem Cells Ameliorate Early Inflammatory Responses Following Traumatic Brain Injury. *Front Neurosci*. 2019;24(1):13-4. doi: 10.3389/fnins.2019.00014.
21. Kim J, Song TJ, Park JH, Lee HS, Nam CM, Nam HS et al. Different prognostic value of white blood cell subtypes in patients with acute cerebral infarction. *Atherosclerosis*. 2012;222(2):464-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.042.
22. Yu S, Arima H, Bertmar C, Clarke S, Herkes G, Krause M. Neutrophil to lymphocyte ratio and early clinical outcomes in patients with acute ischemic stroke. *J Neurol Sci*. 2018 Apr 15;387:115-118. doi: 10.1016/j.jns.2018.02.002.
23. Cheng Y, Ying A, Lin Y, Yu J, Luo J, Zeng Y et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, hyperglycemia, and outcomes in ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *Brain Behav*. 2020 Sep;10(9):e01741. doi: 10.1002/brb3.1741
24. Zhang R, Wu X, Hu W, Zhao L, Zhao S, Zhang J et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts hemorrhagic transformation in ischemic stroke: A meta-analysis. *Brain Behav*. 2019 Sep;9(9):e01382. doi: 10.1002/brb3.1382.
25. Pektezel MY, Yilmaz E, Arsava EM, Topcuoglu MA. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Response to Intravenous Thrombolysis in Patients with Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019 Jul;28(7):1853-1859. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.04.014.
26. Suh B, Shin DW, Kwon HM, Yun JM, Yang HK, Ahn E et al. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio and ischemic stroke risk in generally healthy adults. *PLoS One*. 2017 Aug 22;12(8):e0183706. doi: 10.1371/journal.pone.0183706.
27. Światońska M, Piekus-Słomka N, Słomka A, Sokal P, Żekanowska E, Lattanzi S. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Symptomatic Hemorrhagic Transformation in Ischemic Stroke Patients Undergoing Revascularization. *Brain Sci*. 2020 Oct 23;10(11):771. doi: 10.3390/brainsci10110771.
28. Huang G, Chen H, Wang Q, Hong X, Hu P, Xiao M et al. High platelet-to-lymphocyte ratio are associated with post-stroke depression. *J Affect Disord*. 2019 Mar 1;246:105-111. doi: 10.1016/j.jad.2018.12.012.
29. Tek M, Çetin MS, Diker E, Çelebi S, Amasyalı B, Berkalp B. Platelet to lymphocyte ratio predicts all-cause mortality in patients with carotid arterial disease. *Rom J Intern Med*. 2019 Jun 1;57(2):159-165. doi: 10.2478/rjim-2018-0040.
30. Altintas O, Altintas MO, Tasal A, Kucukdagli OT, Asil T. The relationship of platelet-to-lymphocyte ratio with clinical outcome and final infarct core in acute ischemic stroke patients who have undergone endovascular therapy. *Neurol Res* 2016;38 (9): 759-65. doi: 10.1080/01616412.2016.1215030.
31. Gong P, Liu Y, Gong Y, Chen G, Zhang X, Wang S et al. The association of neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, and lymphocyte to monocyte ratio with post-thrombolysis early neurological outcomes in patients with acute ischemic stroke. *J Neuroinflammation*. 2021 Feb 20;18(1):51. doi: 10.1186/s12974-021-02090-6.
32. Hu J, Zhou W, Zhou Z, Han J, Dong W. Elevated neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios predict post-stroke depression with acute ischemic stroke. *Exp Ther Med*. 2020 Apr;19(4):2497-2504. doi: 10.3892/etm.2020.8514.
33. Ozgen E, Guzel M, Akpinar CK, Yucel M, Demir MT, Baydin A. The relationship between neutrophil/lymphocyte, monocyte/lymphocyte, platelet/lymphocyte ratios and clinical outcomes after ninety days in patients who were diagnosed as having acute ischemic stroke in the emergency room and underwent a mechanical thro. *Bratisl Lek Listy*. 2020;121(9):634-639. doi: 10.4149/BLL-2020-102.
34. Chen C, Gu L, Chen L, Hu W, Feng X, Qiu F et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio as Potential Predictors of Prognosis in Acute Ischemic Stroke. *Front Neurol*. 2021 Jan 25;11:525621. doi: 10.3389/fneur.2020.525621.
35. Lim HH, Jeong IH, An GD, Woo KS, Kim KH, Kim JM et al. Early prediction of severity in acute ischemic stroke and transient ischemic attack using platelet parameters and neutrophil-to-lymphocyte ratio. *J Clin Lab Anal*. 2019;33(3):e22714. doi: 10.1002/jcla.22714.
36. Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latine D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes*. 2017;10(1):12. doi: 10.1186/s13104-016-2335-5.
37. Brooks SD, Spears C, Cummings C, VanGilder RL, Stinehart KR, Gutmann L et al. Admission neutrophil-lymphocyte ratio predicts 90 day outcome after endovascular stroke therapy. *J Neurointerv Surg*. 2014;6(8):578-83. doi: 10.1136/neurintsurg-2013-010780.
38. Maestrini I, Strbian D, Gautier S, Haapaniemi E, Moulin S, Sairanen T et al. Higher neutrophil counts before thrombolysis for cerebral ischemia predict worse outcomes. *Neurology*. 2015;85(16):1408-16. doi: 10.1212/WNL.0000000000002029.

Sjögren Sendromu Olan Kuru Göz Olgularının %0,05 Siklosporin Kullanımı Sonrası Kısa ve Uzun Dönem Oküler Yüzey Değişiklikleri

Short and Long-Term Ocular Surface Alterations in Dry Eye Patients with Sjögren's Syndrome After 0.05% Cyclosporine Use

Cem ŞİMŞEK* 0000-0001-8003-745X

Cansu KAYA* 0000-0002-2230-3008

Murat KAŞIKÇI** 0000-0002-2748-9702

Aylin KARALEZLİ* 0000-0003-1316-4656

* Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Muğla

** Muğla Eğitim Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları
Anabilim Dalı, Muğla

Yazışma Adresi: Cem ŞİMŞEK

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi,
Tıp Fakültesi Hastanesi, Göz Hastalıkları Bölümü,
Muğla, Türkiye.

E-mail: cemsimsek1@hotmail.com

Öz

Amaç: Primer Sjögren sendromu olgularında %0,05 siklosporin tedavisi sonrası oküler yüzey değişikliklerini değerlendirmek.

Yöntem: Sjögren sendromu tanılı 30 olguda Schirmer testi, gözyaşı kırılma zamanı, flöresein boyanma puanı, strip meniskometri değeri ve oküler yüzey hastalıkları indeksi değerlendirildi. İn vivo konfokal mikroskopi kullanılarak dendritik hücre yoğunluğu ve subbazal sinir yoğunluğu değerlendirildi. Topikal %0,05 siklosporin tedavisi sonrası, olgular 6. ayda tekrar değerlendirilerek tedavi öncesi ve sonrası bulgular kıyaslandı. Primer Sjögren sendromu olmayan ve kuru göz hastalığı bulunmayan 20 sağlıklı birey kontrol grubu olarak belirlendi.

Bulgular: Sjögren sendromlu olgularda tedavi sonrası Schirmer testi değeri, gözyaşı kırılma zamanı, flöresein boyanma puanı, strip meniskometri değeri ve Oküler Yüzey Hastalıkları İndeksi' nde anlamlı bir iyileşme gözlemlendi. ($p<0,001$) Dendritik hücre yoğunluğu tedavi öncesi $38,3\pm11,3$ hücre/mm² iken, tedavi sonrası $17,2\pm9,6$ hücre/mm² ($p<0,001$) idi. Subbazal sinir yoğunluğu ise tedavi öncesi $14,8\pm5,1$ piksel/resim iken, tedavi sonrası $15,7\pm5,2$ piksel/resim ($p>0,05$) idi. Sağlıklı olgularda ise, Schirmer testi değeri $15,4\pm6,1$ mm, gözyaşı kırılma zamanı $12,3\pm3,2$ saniye, flöresein boyanma puanı $0,6\pm0,2$, strip meniskometri değeri $5,8\pm2$ mm, Oküler Yüzey Hastalıkları İndeksi $4,5\pm2,4$, dendritik hücre yoğunluğu $8,4\pm2,6$ hücre/mm² ve subbazal sinir yoğunluğu ise $25,4\pm3,6$ piksel/resim idi.

Sonuç: Sjögren sendromlu hastalarda %0,05 siklosporin tedavisi sonrasında oküler yüzey bulgularında anlamlı derecede iyileşme görüldü. Subbazal sinir yoğunluğunda anlamlı değişiklik görülmedi. Bu durumun dejenere olan sinirlerin rejenere olmamasına bağlı olduğu düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Siklosporin, Sjögren sendromu, İn vivo konfokal mikroskopi

Abstract

Purpose: To evaluate the ocular surface changes after 0.05% cyclosporine treatment in patients with primary Sjögren's Syndrome.

Material and Methods: Schirmer test, tear film break-up time, fluorescein staining, strip meniscometry, ocular surface diseases index were evaluated in 30 patients with Sjögren's syndrome. Dendritic cell density and subbasal nerve density were evaluated using in vivo confocal microscopy. After topical 0.05% cyclosporine treatment, the cases were reevaluated at 6 months and the findings were compared before and after treatment. Twenty healthy individuals without Sjögren's syndrome and dry eye disease were determined as the control group.

Results: A significant improvement was observed in Schirmer test value, tear film break-up time, fluorescein staining score, strip meniscometry value and Ocular Surface Disease Index after treatment in patients with Sjögren's syndrome. ($p<0.001$) Dendritic cell density was 38.3 ± 11.3 cells/mm² before treatment and 17.2 ± 9.6 cells/mm² after treatment. ($p<0.001$) Subbasal nerve density was 14.8 ± 5.1 pixels/image before treatment and 15.7 ± 5.2 pixels/image after treatment. ($p>0.05$) In healthy group, Schirmer test value was 15.4 ± 6.1 mm, tear film break-up time was 12.3 ± 3.2 seconds, fluorescein staining score was 0.6 ± 0.2 , strip meniscometry score was 5.8 ± 2.0 mm, Ocular Surface Disease Index was 4.5 ± 2.4 , dendritic cell density was 8.4 ± 2.6 cells/mm² and subbasal nerve density was 25.4 ± 3.6 pixel/frame.

Conclusion: Ocular surface findings improved significantly after 0.05% cyclosporine treatment in patients with Sjögren's syndrome. There was no significant change in subbasal nerve density. This situation was thought to be due to the lack of regeneration of degenerated nerves.

Keywords: Cyclosporine, Sjögren' s syndrome, In vivo confocal microscopy

Giriş

Kuru göz hastalığı (KGH) klinik oftalmolojide en sık karşılaşılan hastalıklardan biri olup 50 yaş üstü bireylerin %5-30 kadarı KGH' den etkilenmektedir.¹ 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.² İnflamasyon, KGH patofizyolojisinde açıkça rol oynamaktadır ve geleneksel suni gözyaşı damlaları ile birlikte anti-inflamatuvar tedaviler giderek daha sık kullanılmaktadır. Kuru gözü olan hastalarda, kornea subbazal sinir yoğunluğunda azalma, tortousite ve dendritik hücre yoğunluğunda artış olduğu daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.³ Kornea sinirleri, kornea duyarlılığının sağlanmasının yanında kornea epitel hücrelerinin proliferasyonu ve devamlılığı için gerekli olan besleyici nöropeptillerin sağlanmasında kritik bir rol oynar.⁴ Siklosporin A (SsA), kalsinörin inhibitörü ailesinin üyesi bir immünsupresiftir ve oküler yüzeyin inflamasyonla giden hastalıklarında T hücre bağımlı bağışıklık yanıtı ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimi üzerinde inhibe edici etkisi vardır. Klinik çalışmalar, KGH belirti ve semptomlarının iyileştirilmesinde %0,05 ve %0,1 SsA oftalmik solüsyonların etkinliğini göstermiştir.⁵ Yapılan in vivo konfokal mikroskopi (İVKM) tabanlı çalışmalarda, Sjögren sendromu (SS) hastalarında ve vernal konjonktivitli hastalarda %0,05 SsA göz damlası ile tedaviyi takiben dendritik hücre yoğunluğunda belirgin azalma olduğu gösterilmiştir.⁶

Bununla birlikte, SsA göz damlasının kornea innervasyonu üzerine olan etkileri hala tam olarak bilinmemektedir. Birkaç in vitro ve in vivo deneysel hayvan modeli oluşturulan çalışmada, SsA' nın siyatik, yüz ve trigeminal sinirlerdeki hücrelerin büyümesini uyaran nörotrofik etkiye sahip olabileceği öne sürülmüştür.⁷ Bununla birlikte, daha önce yapılan klinik çalışmalarda KGH' ye sahip olgularda ve laser in situ keratomileusis (LASIK) cerrahisi geçiren hastalarda SsA' nın korneal duyarlılığı arttırdığı gösterilmiştir.⁸ Biz bu çalışmada, SS' li hastaların, %0,05 topikal SsA tedavisi öncesi ve sonrasında oküler yüzeyinde meydana gelen değişiklikleri, Oküler Yüzey Hastalıkları İndeksi (OYHI), gözyaşı kırılma zamanı (GKZ), Schirmer testi, Strip Meniskometri (SM) tüp skoru, korneal flöresein boyanma skoru ve İVKM yardımı ile sağlıklı bireylerle karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Bu prospektif çalışma için Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırma Etik Kurulu' ndan 13/XV sayılı karar numarası ile 11/11/2020 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, yarıık lamba mikroskopisi ve indirekt oftalmoskopi dahil olmak üzere rutin oftalmolojik muayeneler eksiksiz tamamlandı.

Çalışma Grubu

Çalışmaya, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi göz hastalıkları polikliniğine başvuran, primer Sjögren sendromu (pSS) tanısı bulunan 18-70 yaş arası 30 hastanın 30 sağ gözü ve aynı yaş, cinsiyet özelliklerine sahip 20 sağlıklı katılımcının 20 sağ gözü kontrol grubu olarak dahil edilmiştir.

Sjögren sendromu tanısı, ACR/EULAR sınıflaması kriterleri: anti-SSA(RO) pozitifliği, labial tükürük bezinde lenfositik sialadenit varlığı ve fokus skorunun ≥ 1 foci/mm² olması, en az bir gözde oküler boyanma skorunun ≥ 5 mm (veya van Bijsterveld skoru ≥ 4), en az bir gözde Schirmer testinin 5 dakika sonunda 5mm' den az olması ve uyarılmış tüm tükürük akış hızı $\leq 0,1$ ml/dk baz alınarak konulmuştur.⁹ Hastalara suni gözyaşı ile birlikte topikal %0,05 SsA solüsyonu günde 2 defa bir damla olacak şekilde DEWS II raporunda tavsiye edildiği şekilde verilmiştir. Ölçümler ilk muayenede tedavi öncesinde ve tedavinin 6. ayında tekrarlanmıştır. Sağlıklı gönüllüler ise herhangi bir göz hastalığı öyküsü olmayan ve biyomikroskop muayenesinde herhangi bir oftalmolojik patoloji saptanmayan bireylerden seçilmiştir.

Çalışmamızın dışlama kriterleri; SS dışında oküler yüzeyi etkileyebilecek sistemik hastalık öyküsü olan, geçirilmiş oküler cerrahi öyküsü bulunan, kontakt lens kullanım öyküsü olan, topikal antiglokmatöz, NSAİİ ve steroid damla kullanan, kuru gözle ilişkili olmayan oküler yüzey inflamasyonu veya enfeksiyonu bulunan bireyler olarak belirlenmiştir. Katılımcılarda, OYHİ puanı, GKZ, Schirmer testi, SM tüp skoru, korneal flöresein boyanma skoru sonuçları kaydedilmiş ve İVKM kullanılarak kornea dendritik hücre yoğunluğu ve subbazal sinir morfolojisi değerlendirilmiştir.

Oküler Yüzey Hastalık İndeksi (OYHİ)

Oküler yüzey hastalıkları indeksi anketi¹⁰, kuru göze bağlı oküler irritasyon semptomlarını ve bunların görme ile ilgili fonksiyonlarını değerlendiren 12 sorudan oluşan bir ankettir. Çalışmamıza dahil 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, $OYHİ = [(cevaplanan\ tüm\ soruların\ toplam\ skoru) \times 100] / [(cevaplanan\ toplam\ soru\ sayısı) \times 4]$ formülü kullanılarak hesaplanmıştır.

Schirmer testi, Gözyaşı Kırılma Zamanı, Korneal Flöresein Boyanma, Strip Meniskometri

Schirmer testi, steril Schirmer kağıdının (Tearflo; Alcon Laboratories, Inc., Fort Worth, TX, USA) alt göz kapağının dış 1/3' lük kısmına yerleştirilmesinin ardından 5 dakika beklenilerek 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. GKZ, 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 kadar derecelendirme ölçeği (0- boyanma yok, 1-hafif boyanma, 2-orta boyanma ve 3-geniş boyanma) kullanılarak toplam 9 puan üzerinden değerlendirildi.¹¹ Strip meniskometri tüp (SM tüp) skoru, gözyaşı menisküsünde biriken gözyaşı miktarını değerlendirmek amacı ile SM şeritleri ile değerlendirilmektedir. Strip alt kapakta gözyaşı menisküsüne göz yüzeyine temas olmadan dokundurulup 5 saniye sonra stripteki ıslanma miktarı üzerindeki skala ile milimetre (mm) 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 dahili olarak monte edilen lazer kaynağı, 670 nm' lik kırmızı dalga boylu bir diyet 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 µm² lik bir alanı temsil ediyor). Korneal morfolojik analiz için her korneanın örtüşmeyen üç temsili görüntüsü seçildi. Konfokal mikroskopi görüntüleri 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 alındı. 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 plexusunda, ImageJ yazılımı kullanılarak manuel olarak sayıldı. Sinir tortuosite ve reflektivite derecesi, Oliveira-Soto ve Efron tarafından bildirilen ölçeğe (0-4) göre değerlendirildi.¹²

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. Tedavi öncesi ve sonrası parametreleri değerlendirilmek için Student' s t-test kullanıldı. Gruplar arasında ölçümler bağımsız örneklem t-testi ile değerlendirildi. Tukey testi, çoklu karşılaştırma testi olarak gerçekleştirildi. %5' in altındaki P değeri istatistiksel anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi göz hastalıkları polikliniğine başvuran 16 kadın ve 14 erkek olmak üzere 30 pSS' li olgu ve 9 kadın 11 erkek olmak üzere 20 sağlıklı kontrol grubundan oluşan toplam 50 kişi dahil edildi. Çalışmaya katılanların yaş ortalaması 65±3,5 yıldır ve gruplar arasında yaş açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (p>0,05). Ortalama takip süreleri 6 aydı. Çalışma sırasında takipten çıkan hasta olmadı.

Oküler yüzey bulguları sonuçları

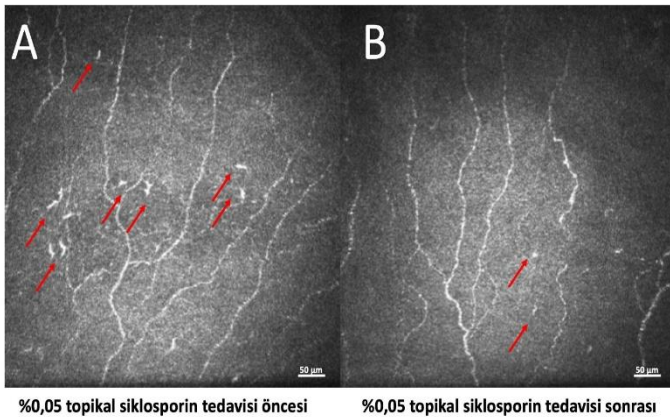
Kontrol grubu ile SS' li hastalar arasında gözyaşı fonksiyonlarının, oküler yüzey bulgularının ve İVKM değerlerinin karşılaştırılması tablo 1'de gösterilmiştir. Primer Sjögren sendromlu olgularda gözlemlenen bulgular; tedavi öncesi Schirmer testi 2,7±1,0 mm iken, tedavi sonrası Schirmer testi 5,6±1,1 mm (p<0,001), tedavi öncesi GKZ 3,2±0,8 saniye iken, tedavi sonrası GKZ 6,4±0,8 saniye (p<0,001), tedavi öncesi flöresein boyanma skoru 4,2±2,2 iken, tedavi sonrası flöresein boyanma skoru 2,2±1,6 (p<0,001), tedavi öncesi strip meniskometri değeri 1,9±0,7 mm iken, tedavi sonrası strip meniskometri değeri 3,3±1,0 mm (p<0,001), tedavi öncesi OYHİ 22,3±11,5 puan iken, tedavi sonrası OYHİ 13,3±10,6 puan (p<0,001) idi. Sağlıklı olgular değerlendirildiğinde ise, Schirmer testi 15,4±6,1 mm, GKZ 12,3±3,2 saniye, flöresein boyanma skoru 0,6±0,2, strip meniskometri değeri 5,8±2,0 mm, OYHİ 4,5±2,4 olarak gözlemlendi (tablo 1).

Tablo 1. Gözyaşı fonksiyonlarının, oküler yüzey vital boyama skorlarının ve lazer tarayıcı in vivo konfokal mikroskop sonuçlarının karşılaştırılması. OYHI: Oküler yüzey hastalıkları indeksi, GKZ: Göz yaşı kırılma zamanı.

	Sağlıklı Bireyle r (n=20) (1. Grup)	Tedavi Öncesi Sjögren Sendromlu Hastalar (n=30) (2. Grup)	Tedavi Sonrası Sjögren Sendromlu Hastalar (n=30) (3. Grup)	P Değeri (2. ve 3. Grup)	P Değeri (1. ve 2. Grup)
OYHI değeri	4,5±2,4	22,3±11,5	13,3±10,6	(p < 0,001)	(p < 0,001)
Schirmer Test (mm)	15,4±6,1	2,7±1,0	5,6±1,1	(p < 0,001)	(p < 0,001)
GKZ (sn)	12,3±3,2	3,2±0,8	6,4±0,8	(p < 0,001)	(p < 0,001)
Florescein Boyanma Puanı	0,6±0,2	4,2±2,2	2,2±1,6	(p < 0,001)	(p < 0,001)
SM Tüp (mm)	5,8±2,0	1,9±0,7	3,3±1,0	(p < 0,001)	(p < 0,001)
Dendritik Hücre Yoğunluğu (hücre/mm ²)	8,4±2,6	38,3±11,3	17,2±9,6	(p < 0,001)	(p < 0,001)
Kornea Subbazal Sinir Yoğunluğu (piksel/resim)	25,4±3,6	14,8±5,1	15,7±5,2	(p > 0,05)	(p < 0,001)

İn vivo konfokal mikroskopi (İVKM) sonuçları

Primer Sjögren sendromlu olgularda, tedavi öncesi dendritik hücre yoğunluğu 38,3±11,3 hücre/mm² iken (Şekil 1a), tedavi sonrası 17,2±9,6 hücre/mm² (Şekil 1b) (p<0,001), tedavi öncesi subbazal sinir yoğunluğu 14,8±5,1 piksel/resim iken, tedavi sonrası 15,7±5,2 piksel/resim (p>0,05) idi. Sağlıklı olgularda ise dendritik hücre yoğunluğu 8,4±2,6 hücre/mm² ve subbazal sinir yoğunluğu ise 25,4±3,6 piksel/resim idi (tablo 1).



Şekil 1: A) Sjögren sendromlu bir hastanın tedavisi öncesinde yapılan in vivo konfokal mikroskopi (İVKM) görüntüsünde kornea subbazal sinirleri ve yoğun miktardaki dendritik hücreler görülmektedir. **B)** %0,05 topikal siklosporin tedavisi sonrası 6. ayda Sjögren sendromlu aynı hastanın İVKM ile dendritik hücre yoğunluğundaki azalma gösterilmiştir. Dendritik hücreler kırmızı oklar ile gösterilmiştir. Beyaz bar 50 µm' yi göstermektedir

Tartışma

Sjögren sendromu, esas olarak gözyaşı ve tükürük bezlerindeki lenfosit infiltrasyonu ve ilerleyici yıkımla seyreden genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu çok faktörlü otoimmün bir hastalıktır. Başta korneal ve konjonktival dokularda epitel hasarına neden olan aköz gözyaşı eksikliğine bağlı ciddi KGH' ye neden olur. Literatürde bildirilen SS görülme sıklığı 4/100 ile 1/1000 arasında değişmekle birlikte en sık yaşamın dördüncü ve beşinci dekadında görülür ancak her yaştan insanı etkileyebilmektedir.¹³ Kadınlarda erkeklere oranla 9 kat daha sık görüldüğü bildirilmiştir. 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.¹⁴ Sjögren sendromunda görülen lakrimal gland disfonksiyonu, gözyaşı film tabakasının aköz bileşenini etkileyerek KGH' ye neden olabilmektedir. 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. Ayrıca, Sjögren hastalığı klasik olarak aköz yetmezlik ile giden KGH ile bilinse de yapılan çalışmalar meibomian glandlar dahil birçok komponentin ve gözyaşı filminin tümünü etkileyen bir inflamasyonun olduğunu göstermiştir.¹⁵ 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.¹⁶ Bu nedenle de SS' deki oküler değişikliklerin araştırılması hasta morbiditesini önlemek, hastalığın tanısının daha erken dönemde belirlenebilmesi, gelişecek komplikasyonların önlenmesi açısından önem taşımaktadır. Bu çalışmada, SS' li hastalarda oküler yüzeyde meydana gelen morfolojik değişikliklerin değerlendirilmesi ve sağlıklı olgularla karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu nedenle Schirmer testi değerleri, OYHI skoru, GKZ, korneal florescein boyanma skoru, SM tüp değerleri, dendritik hücre yoğunluğu ve subbazal sinir hücre yoğunluğu sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. İn vivo konfokal mikroskopi; inflamatuvar hücre yoğunluğu, konjonktival ve korneal epitel hücre yoğunluğu, kornea sinir değişiklikleri ve konjonktival skuamöz metaplazi dahil olmak üzere kuru gözün etkisini hücresel düzeyde göstermek için daha önce de kullanılmıştır.¹⁷ Sjögren hastalığı, oküler yüzeyi etkileyen inflamatuvar otoimmün bir hastalıktır. Genellikle SS' nin ilk bulgusu KGH' dir ve erken dönemde hayat kalitesini bozan en önemli nedenlerden birisi olarak gösterilir.¹⁶ 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' li hastaların oftalmolojik muayenelerinin yapılması, KGH tanısı olan hastaların bu açıdan dikkatli incelenmesi önemlidir. Literatürde bizim çalışmamıza benzer çalışmalar incelendiğinde, Benitez-del-Castillo ve ark.¹⁸ nın İVKM ile yaptıkları bir çalışmada korneadaki yüzeysel 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. Aktive keratositler, Sjögren hastalarında subbazal sinir pleksusunun aktivasyon süreciyle ilişkili olarak bazı büyüme faktörleri üretip salgılayabilmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda SS' li hastalardaki korneadaki dendritik hücre yoğunluğunun sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterilmiştir.¹⁹ Biz de bu çalışmada daha önceki yapılan çalışmalara paralel olarak SS' li hastalarda dendritik hücre yoğunluğun 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 stimülasyona yanıt olarak aktifleşir. Sjögren sendromunun eşlik ettiği KGH' de dendritik hücrelerin oküler yüzey inflamasyonu ile ilişkili olduğunu düşünülmektedir. 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. Ayrıca dendritik (bağışıklık) hücrelerin, yaralanmadan sonra intraepitelyal kornea bazal sinirlerinden aksonal enkazın temizlenmesine aracılık ettiği de bildirilmiştir.²⁰ Başka bir deyişle, dendritik hücreler, nöronal akson kaybını indükleyen sitokinleri salgılayarak, akson artıklarının uzaklaştırılmasında da rol oynayabilirler. Bu, artan dendritik hücreler ile azalmış intraepitelyal korneal bazal sinirler arasındaki pozitif korelasyonun başka bir açıklamasıdır.²¹ Benitez ve ark.²¹ daha önceki yaptıkları çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırdıkları SS' li hastalarda korneal subbazal hücre yoğunluğunda belirgin bir azalma tespit ederken, Tuominen ve ark.²² ise herhangi bir değişiklik gözlemlememişlerdir. Biz de bu çalışmada, SS hastalarında sağlıklı kontrollere göre kornea subbazal 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. 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. Literatürde daha önce SS' si olan kuru göz hastalarında topikal SsA damla kullanımının değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur. Namavari ve ark., %0,05 SsA göz damlası ile 6 haftalık tedavinin, lamellar keratoplastinin bir fare modelinde inflamatuvar hücrelerin girişini, sitokin ayrışmasını ve sinir rejenerasyonunu önemli ölçüde yavaşlattığını gösterdi.²³ Başka bir çalışmada ise Kang ve ark. SS' ye bağlı gelişen kuru göz hastalarında 12 haftalık bir topikal SsA tedavisinin oküler semptom ve bulguları iyileştirdiğini, oküler yüzey boyanma skorlarını azalttığını ve inflamasyonun gerilemesini sağladığını göstermişlerdir.²⁴ Bu çalışmaların sonuçlarından yola çıkacak olursak sinir rejenerasyonunun sağlanması için inflamatuvar sürecin baskılanması gerektiği ve SsA' nın immünmodülasyon etkisinin faydalı olabileceği şeklinde düşünülebilir. Öte yandan, bazı çalışmalar inflamasyonun sinir rejenerasyonunu destekleyebileceğini göstermiştir. Örneğin; kornea yaralanmasını takiben, korneal subbazal sinir yıkımından sonra, sinir rejenerasyonu için, T-hücre aktivasyonunun, polinükleer nötrofillerin ve trombositlerin akışının, IL-17 ve VEGF' nin salgılanmasının gerektiği de literatürde gösterilmiştir.²⁵

Sonuç

Primer Sjögren sendromlu hastalarda görülen KGH' de 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. Topikal SsA gibi KGH' de çok sık tercih edilen bir tedavi yönteminin ve diğer tedavi seçeneklerinin oküler yüzey üzerinde olan etkilerinin çeşitli testlerle ve İVKM ile kornea üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi patofizyolojik sürecin doğru anlaşılması ve tedavi planlaması açısından önem taşımaktadır. Topikal SsA kullanımı oküler yüzey testlerinde iyileşmeye ve dendritik hücre yoğunluğunda azalmaya yol açar, subbazal sinir yoğunluğunda ise herhangi bir değişikliğe yol açmaz. Bunun sebebi, subbazal hücre rejenerasyonunun uzun zaman alması ve/veya bazen hiç olmamasıdır. Sonuç olarak, pSS hastalarında topikal SsA kullanımı klinik bulguların iyileşmesini sağlamaktadır.

Kaynakça

1. Wan KH, Chen LJ, Young AL. Efficacy and Safety of Topical 0.05% Cyclosporine Eye Drops in the Treatment of Dry Eye Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ocul Surf.* 2015;13:213-225. PMID: 26045239.
2. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf.* 2017;276-283. PMID: 28736335.
3. Simsek C, Kojima T, Nagata T, Dogru M, Tsubota K. Changes in Murine Subbasal Corneal Nerves After Scopolamine-Induced Dry Eye Stress Exposure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60:615-623. PMID: 30735229.
4. Patel DV, McGhee CNJ. In vivo confocal microscopy of human corneal nerves in health, in ocular and systemic disease, and following corneal surgery: a review. *Br J Ophthalmol.* 2009;93:853-860. PMID: 19019923.
5. Foulks GN. Topical cyclosporine for treatment of ocular surface disease. *Int Ophthalmol Clin.* 2006;46:105-122. PMID: 17060797.
6. Liu M, Gao H, Wang T, Wang S, Li S, Shi W. An essential role for dendritic cells in vernal keratoconjunctivitis: analysis by laser scanning confocal microscopy. *Clin Exp Allergy.* 2014; 44: 362-370. PMID: 24372712.
7. Steiner JP, Hamilton GS, Ross DT, Valentine HL, Guo H, Connolly MA et al. Neurotrophic immunophilin ligands stimulate structural and functional recovery in neurodegenerative animal models. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94:2019-2024. PMID: 9050897.
8. Peyman GA, Sanders DR, Batlle JF, Féliz R, Cabrera G. Cyclosporine 0.05% ophthalmic preparation to aid recovery from loss of corneal sensitivity after LASIK. *J Refract Surg.* 2008; 24: 337-343. PMID: 18500081.
9. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM et al; International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69:35-45. PMID: 27785888.
10. Büyükbaş Z, Gündüz MK, Bozkurt B, Zengin N. Bilgisayar Kullanıcılarında Görülen Oküler Yüzey Değişikliklerinin Değerlendirilmesi. *Türk J Ophthalmol.* 2012;42;190-196.
11. Toda I, Tsubota K. Practical double vital staining for ocular surface evaluation. *Cornea.* 1993;12:366-367. PMID: 7687944.
12. Oliveira-Soto L, Efron N. Morphology of corneal nerves using confocal microscopy. *Cornea.* 2001;20:374-384. PMID: 11333324.
13. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. The geoepidemiology of Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev.* 2010;9:305-10. PMID: 19903539.
14. 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. PMID: 31022578.
15. Goto E, Matsumoto Y, Kamoi M, Endo K, Ishida R, Dogru M et al. Tear evaporation rates in Sjögren syndrome and non-Sjögren dry eye patients. *Am J Ophthalmol.* 2007;144:81-85. PMID: 17509507.
16. Akpek EK, Mathews P, Hahn S, Hessen M, Kim J, Grader-Beck T et al. Ocular and systemic morbidity in a longitudinal cohort of Sjögren's syndrome. *Ophthalmology.* 2015;122:56-61. PMID: 25178806.
17. Lee OL, Tepelus TC, Huang J, Irvine AG, Irvine C, Chiu GB, Sadda SR. 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;18:309. PMID: 30514255.
18. Benítez 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;45:3030-3035. PMID: 15326117.
19. Lin H, Li W, Dong N, Chen W, Liu J, Chen L et al. Changes in corneal epithelial layer inflammatory cells in aqueous tear-deficient dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:122-128. PMID: 19628746.
20. Parlanti P, Pal-Ghosh S, Williams A, Tadvalkar G, Popratiloff 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;194:107998. PMID: 32209319
21. 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, 930-934.
22. 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. PMID: 12766055
23. Namavari A, Chaudhary S, Chang JH, Yco L, Sonawane S, Khanolkar et al. Cyclosporine immunomodulation retards regeneration of surgically transected corneal nerves. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:732-40. PMID: 22205605
24. Kang MJ, Kim YH, Chou M, Hwang J, Cheon EJ, Lee HJ et al. Evaluation of the Efficacy and Safety of A Novel 0.05% Cyclosporin A Topical Nanoemulsion in Primary Sjögren's Syndrome Dry Eye. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;28:370-378. PMID: 30986119.
25. Guaiquil VH, Pan Z, Karagianni N, Fukuoka S, Alegorik, Rosenblatt MI. VEGF-B selectively regenerates in-jured peripheral neurons and restores sensory and tro-phic functions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:17272-17277. PMID: 25404333

Triple Negatif Meme Kanseri Hücre Dizilerinde Nrf2 Yolağı İnhibitörü ML385 ve İmidazol Kombinasyonunun Hücre Canlılığı Üzerine Olan Etkileri

Effects of Combination of Nrf2 Pathway Inhibitor ML385 and Imidazole on Cell Viability in Triple Negative Breast Cancer Cell Lines

Erkan KAHRAMAN*0000-0003-0051-416X

Erdem GÖKER** 0000-0001-6180-713X

* Ege Üniversitesi, Atatürk Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, İzmir, Türkiye,

** Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye,

Yazışma Adresi: Erkan KAHRAMAN

Atatürk Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Ege Üniversitesi, İzmir

e-mail: erkan.kahraman@ege.edu.tr

Öz

Amaç: Meme kanseri türleri içerisinde triple negatif meme kanseri en agresif türlerdendir. Günümüzde hala etkili bir sistemik tedavi seçeneği bulunmamaktadır. Son yıllarda antifungal ajan olarak kullanılan imidazolün kanser tedavisinde etkili olabileceği gösterilmiştir. Ancak imidazolün antioksidan yolları baskılayan bir ajanla kombine edilmesinin triple negatif hücre dizilerindeki antikanser etkinliğini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir. Çalışmamızda, antioksidan savunmada rol alan kritik bir molekül olan Nrf2'nin inhibitörü ML385 ile imidazol kombinasyonunun triple negatif meme kanseri hücre dizilerindeki antikanser etkinliğini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmamızda MDA-MB-231 (ER-/PR-/HER2-) triple negatif meme kanseri hücre dizileri kullanıldı. Kombinasyonel uygulama için ML385 1, 2 ve 4 µM, imidazol 1, 5, 10 ve 20 mM dozlarında hücrelere uygulandı. İmidazol ve ML385'in tek başına ve kombine bir şekilde uygulamasının hücre canlılığı üzerine etkisi 72. saatte MTT analizi ile belirlendi. Kombinasyonel uygulamanın hücre morfolojisi üzerine etkileri ışık mikroskobu kullanılarak incelendi

Bulgular: MDA-MB-231 hücre dizilerinde tek başına 5 mM ve üzerindeki dozlarda imidazol uygulaması 72. saatte istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde hücre canlılığını azalttı(p<0.05). Benzer bir şekilde ML385'de 1 µM ve üzerindeki dozlarda doz bağımlı bir şekilde hücre canlılığını istatistiksel olarak azalttı (p<0.05). Tek başına ML385 ve tek başına imidazol uygulanan gruplarla kıyaslandığında, 1 µM ML385 ile 5 mM ve üzeri dozlarda imidazol kombinasyonların uygulandığı gruplarda hücre canlılığının daha fazla azaldığı görüldü (p<0.05). Benzer etki 2 µM ML385 ile 5 mM ve üzeri dozlarda imidazol kombinasyonların uygulandığı gruplarda da görüldü (p<0.05). Tek başına uygulamalarda hücre morfolojisi 20 mM gibi yüksek dozlarda etkilenirken, kombinasyonel uygulamada hücre morfolojisinin 5 mM'lık dozdan itibaren değiştiği gözlemlendi.

Sonuç: Bulgularımız ML385'in imidazol ile kombinasyonunun, triple negatif meme kanseri hücre dizilerinde imidazolün antikanser etkisini güçlendirdiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: İmidazol, ML385, Nrf2

Abstract

Aim: Triple negative breast cancer is one of the most aggressive types of breast cancer and there is still no effective systemic treatment option. Recently years, it has been shown that imidazole, which was initially developed as an antifungal antibiotic, might be effective for cancer treatment. However, it is unknown whether the combination of imidazole with an agent, which suppresses antioxidant pathways, affects the anticancer activity in triple negative cell lines. In this study, we aimed to investigate of anticancer effect of combination of imidazole with ML385, which an inhibitor of Nrf2 that have critical role in antioxidant defence, in triple negative breast cancer cell lines.

Geliş Tarihi: 15/02/2022

Kabul Tarihi: 16/03/2022

Methods: MDA-MB-231 (ER-/PR-/HER2-) triple negative breast cancer cell lines were used in our study. For combinational treatment, ML385 and imidazole were treated to cells at doses 1, 2, 4 µM and 1, 5, 10, 20 mM, respectively. Effect of imidazole alone or in combination with ML385 on cell viability was determined using MTT analysis at 72 hours. Effects of combinational treatment on cellular morphology were examined under bright field microscope.

Results: Alone treatment of imidazole significantly decreased cell viability at 5 mM and above doses at 72 hours ($p<0.05$). When compared to the groups treated with ML385 alone and imidazole alone, it was observed that cell viability decreased more in the groups which 1 µM ML385 with 5 mM and above doses of imidazole combinations were treated ($p<0.05$). Similar effect was observed in combinational treatment of ML385 (2 µM) with imidazole (5mM and above doses) ($p<0.05$). While cell morphology was affected at high doses such as 20 mM in alone treatments, it was observed that cell morphology changed at 5mM and above doses in combination treatments.

Conclusion: Our results indicate that combination of ML385 with imidazole enhances anticancer effect of imidazole in triple negative breast cancer cell lines.

Keywords: Imidazole, ML385, Nrf2

Giriş

Kadınlarda en çok görülen kanser türü olan meme kanseri, son yıllarda akciğer kanserini de geride bırakarak tüm kanser türleri içerisinde en fazla görülen kanser türü olmuştur. Dünya genelinde her yıl 2.3 milyon yeni olgu teşhis edilmekte ve kanser nedenli ölümler içerisinde ise 5. sırada yer almaktadır (1). Metastatik bir kanser türüdür ve sıklıkla kemik, karaciğer, akciğer ve beyin gibi uzak organlara yayılır (2). Hormon reseptörlerinin (HR) varlığı ya da insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 proteininin (HER2) aşırı ekspresyonuna göre meme kanseri dört majör moleküler alt tipe sınıflandırılır. Bunlar; ER+/PR+/HER2-, ER+/HER2+, ER-/HER2+ ve ER-/PR-/HER2- alt tipleridir. Bu alt tiplerin her biri insidans, terapötik yanıt, prognoz, tercihli organ metastazı açısından farklı risk faktörüne sahiptirler(3).

Meme kanseri alt tipleri içerisinde iyi tanımlanmış moleküler hedefler olmaması nedeniyle triple negatif meme kanseri (ER-/PR-/HER2-) en az terapötik seçeneğe sahiptir. Diğer alt tiplerle kıyaslandığında ise daha agresif ve daha fazla nüks yapma eğilimindedir (4). Son on yılda meme kanserinin önlenmesinde büyük ilerlemeler kaydedilmiş olmasına rağmen hala triple negatif meme kanserine karşı etkili tedaviler bulunmamaktadır. Bu nedenle yeni terapötik hedeflerin belirlenmesi ve etkili, hedefli ajanların geliştirilmesine acilen ihtiyaç duyulmaktadır (5).

İmidazol 3 karbon ve 2 tane nitrojen atomundan oluşan beş üyeli heterosiklik bir halka sistemidir ve imidazol ailesinin en basit üyesi $C_3H_4N_2$ formülüyle ifade edilen imidazol çekirdeğinin kendisidir (6). Son yıllarda, başlangıçta bir anti-fungal ajan olarak keşfedilen imidazol türevlerinin antikanser etkileri gösterilmiş ve kanser tedavisi için umut verici sonuçlar ortaya koyduğu bildirilmiştir (7). imidazol'un bu halkası kullanılarak birçok yeni bileşik sentezlenmiştir ancak imidazol çekirdeğinin triple negatif meme kanseri hücrelerindeki antikanser etkinliği bilinmemektedir.

Oksidatif stres birçok kanser türünde olduğu gibi meme kanseri progresyonunda da önemli bir rol oynamaktadır (8). Meme kanseri gelişiminde yüksek düzeyde serbest oksijen radikali yapımının arttığı ve katalaz aktivitesinin azaldığı bu durumun meme kanseri progresyonunda oksidatif stres hipotezini desteklediği ileri sürülmektedir (9). Kanser progresyonu başlama, gelişme ve ilerleme olmak üzere temelde üç aşamaya ayrılmaktadır ve oksidatif stres bu aşamaların hepsinin altında yatan moleküler mekanizmalarla ilişkili olabilir (10). Hücrel oksidatif stres ile mücadele de en önemli yollardan biri Nrf2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2) yolağıdır (11). Bu yolağın çeşitli inhibitörlerle baskılanması kanser hücrelerini oksidan hasara karşı duyarlı hale getirebilmektedir (12). Bununla birlikte selektif bir Nrf2 inhibitörü olan ML385'in antikanser özellikle olan ilaçlarla birlikte kombine uygulamasının kanser hücrelerinde sinerjistik etki gösterdiği böylece uygulanan inhibitör ile birlikte verilen antikanser ajanında etkinliğinin arttığı belirlenmiştir(13). Bu nedenle antioksidan moleküller ile konvansiyonel terapilerin kombinasyonu meme kanserinde direnç gelişiminin üstesinden gelinmesi ve tedavi etkinliğini artırılması için yararlı olabilir (14). Ancak ML385 ve kanser tedavisinde umut vadeden bir ajan olarak tanımlanan imidazol çekirdeğinin kombinasyonunun triple negatif hücre dizilerinde nasıl bir etki gösterdiği bilinmemektedir. Tüm bu verilerin ışığı altında, yapmış olduğumuz çalışma ile imidazol ve ML385 kombinasyonlarının triple negatif meme kanseri hücre dizilerinde antikanser etkinliklerini değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal Metod

Hücre kültürü

Çalışmamızda kullanılan triple negatif meme kanseri hücre dizileri olan MDA-MB-231 (ER-/PR-/HER2-) hücre dizileri Amerikan Tıp Hücre Kültür Koleksiyonundan (ATCC) ticari olarak satın alındı. MDA-MB-231 hücre dizileri %10 Fetal bovine serum (Biol. Ind. Kat.No: 01-121-1A), %1 L-glutamin (Biol. Ind. Kat.No: 03-020-1B), %1 100 µg/ml Penisilin/Streptomisin (Biol. Ind. Kat.No: 03-031-1B), içeren L-15 (Leibovitz's, Wisent Bio. Kat. No:323-050-CL) medyumunda 37°C'de, CO_2 'siz inkübatörde kültüre edildi. İki günde bir besiyeri, taze besiyeri ile değiştirildi. Hücreler %80-90 konfluense ulaştığında pasajlanarak kültür sürdürüldü.

ML385 ve imidazol uygulaması

Imidazol (AppliChem, Kat. No: A1378) distile su içerisinde çözündürüldü. 0,22'lik membran filtreden geçirilerek sterilize edildi ve 1, 5, 10 ve 20 µM dozlarında uygulandı. ML385 (Selleckchem, Kat. No: S8790) 20 mM stok solüsyon olacak şekilde DMSO (AppliChem, Kat. No: A3672) içerisinde çözündürüldü. Hücrelere 1, 2 ve 4 µM dozlarında uygulandı. Kombinasyon analizi için, 24 saatliğine ML385 uygulamasını takiben hücrelere imidazol ile ML385 kombine bir şekilde uygulandı ve 72 saat süresince inkübe edildi.

Hücre canlılığı analizi

Hücre canlılığının tayini için MTT analizi gerçekleştirildi. MDA-MB-231 hücre dizileri 96 kuyulu mikrolakalara 2000 hücre/kuyu olacak şekilde ekildi. Hücreler imidazol ve ML385 ile hedeflenen süre boyunca kültüre edildikten sonra her bir kuyuya 15 µl MTT (Sigma, Kat. No: M5655) solüsyonu (5 mg/ml) eklendi ve 96 kuyulu hücre kültürü plakaları 4 saatliğine kültüre edildi. İnkübasyon sonunda her bir kuyu içerisindeki içerik çekilerek atıldı. Her bir kuyu içerisine 100 µl DMSO eklendi. Mikrolakalar 570 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak mikrolaka okuyucuda (DTX 880 Multimode Detector, Beckman Coulter Inc.) okutuldu. Hücre canlılıkları aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$\text{Hücre canlılığı (\%)} = \frac{\text{Uygulama yapılmış örnek absorpsiyon değeri} - \text{blank}}{\text{Uygulama yapılmamış örnek absorpsiyon değeri} - \text{blank}} \times 100$$

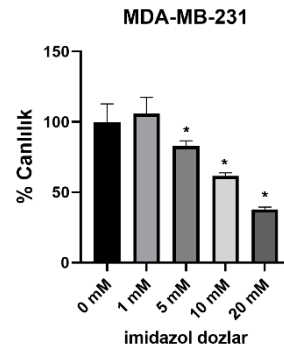
İstatistik

Tüm istatistiksel analizler GraphPad Prism 8.4 istatistik yazılımında gerçekleştirildi. İki grup arasındaki farkın anlamlılık analizi için Student's t testi yapıldı. Üç ya da daha fazla grup arasındaki farkın anlamlılık analizi için One-Way ANOVA (tek yönlü varyans analizi) analizi kullanıldı. Post hoc testi olarak Tukey analizi gerçekleştirildi. Tüm veriler üç test ortalaması ± Standart sapma olarak verilmiştir.

Bulgular

İmidazol çekirdeği doz bağımlı bir şekilde MDA-MB-231 hücre dizilerinde hücre canlılığını azaltır.

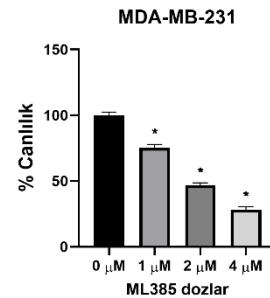
MDA-MB-231 hücre dizilerinde imidazol çekirdeğinin 72. saatte 5 mM dozdan itibaren hücre canlılığını istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalttığı belirlendi ($p < 0.05$) (Figür 1). Hücre canlılığı 5, 10 ve 20 mM imidazol dozunda sırasıyla $82,99 \pm 3,58$, $61,39 \pm 2,43$ ve $37,87 \pm 1,55$ 'lere kadar düştüğü, diğer taraftan 1 mM'lık dozun hücreler üzerine mitojenik etkisi olduğu, ancak bu etki istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p > 0.05$). Sonuç olarak imidazol çekirdeğinin triple negatif meme kanseri hücre dizilerinde doz bağımlı bir şekilde hücre canlılığını azalttığı belirlendi.



Figür 1. İmidazol'un MDA-MB-231 hücre dizilerinde hücre canlılığına olan etkileri. İmidazol meme kanseri hücrelerine 72 saat süresince uygulandı. MDA-MB-231 hücre dizilerinde hücre canlılığı üzerine olan etkileri MTT analizi ile değerlendirildi. Hata Barları: ± SD. * $p < 0.05$

ML385 doz bağımlı bir şekilde MDA-MB-231 hücre dizilerinde hücre canlılığını azaltır.

72 saatlik inkübasyon süresince, MDA-MB-231 hücre dizilerinde, Nrf2 sinyal yolağı inhibitörü olan ML385'in doz bağımlı olarak hücre canlılığını istatistiksel anlamlı bir şekilde azalttığı belirlendi ($p < 0.05$). Hücre canlılığı 1, 2 ve 4 µM ML385 dozunda sırasıyla $75,15 \pm 2,69$, $46,65 \pm 2,05$ ve $28,15 \pm 2,47$ 'lere kadar indiği görüldü (Figür 2).

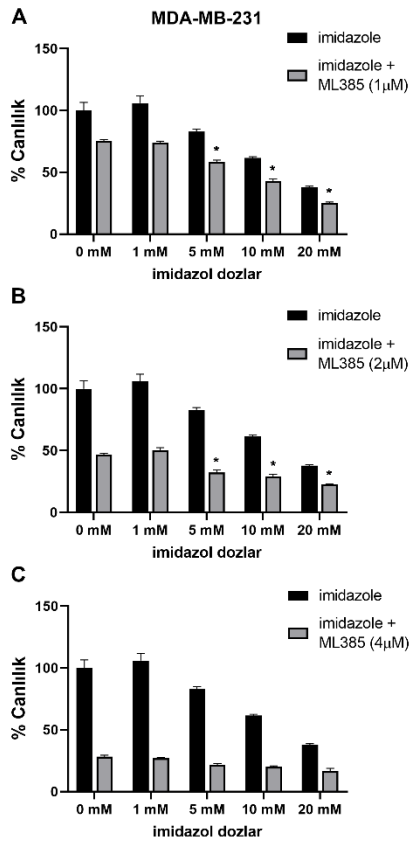


Figür 2. ML385'in meme kanseri hücre dizilerinde hücre canlılığına olan etkileri. ML385 meme kanseri hücrelerine 72 saat süresince uygulandı. MTT analizi ile MDA-MB-231 hücre dizilerinde hücre canlılığı üzerine olan etkileri belirlendi. Hata Barları: ± SD. * $p < 0.05$

ML385 doz bağımlı bir şekilde imidazol çekirdeğinin antikanser etkisini artırır.

24 saatlik ML385 inkübasyonu sonrası imidazol ve ML385 kombine bir şekilde hücrelere 72 saatliğine uygulandı. Kombinasyon dozları tek başına imidazol ve tek başına ML385 dozları ile karşılaştırıldı. Kombinasyon dozları ile karşılaştırmada tek başına hem ML385 hem de imidazol'un ikisinin birden anlamlı bir şekilde hücre canlılığını etkilediği dozlar değerlendirildi.

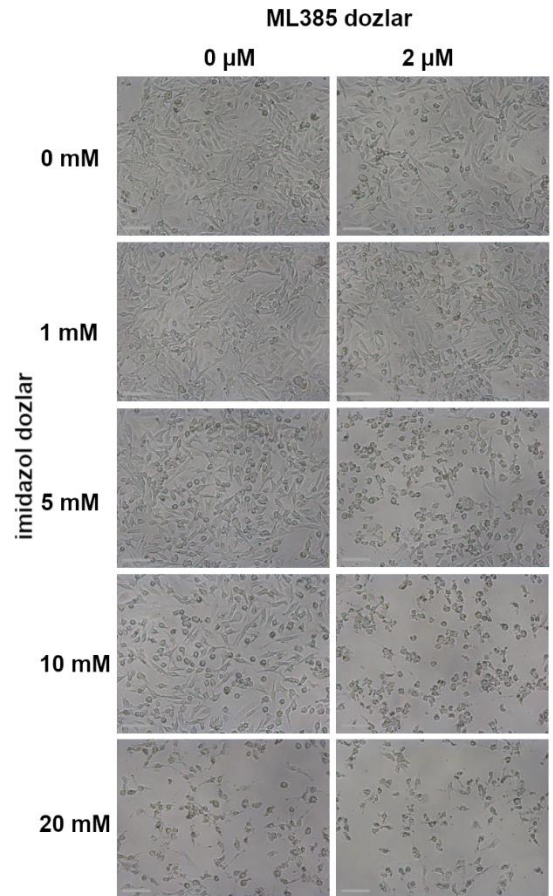
1 μ M ML385 + 1 mM imidazol kombinasyonu ile tek başına ML385'in hücre canlılığının azalması üzerine etkileri kıyaslandığında, hücre canlılığındaki azalma değerleri ortalamaları arasında anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$). Ancak 1 μ M ML385 ile 5, 10 ve 20 mM imidazol kombinasyonunun, tek başına hem ML385 hem de tek başına imidazol uygulamasından istatistiksel olarak daha anlamlı bir şekilde hücre canlılığını azalttığı belirlendi ($p<0.05$) (Figür3A). Benzer etkinin 2 μ M ML385 ile 5, 10 ve 20 mM imidazol dozlarının kombinasyonlarında da meydana geldiği görüldü (Figür3B). Diğer taraftan 4 μ M ML385'in tek başına uygulamasının hücre canlılığını %28'lere kadar indirmesi nedeniyle, ML385'in imidazol dozları ile olan kombinasyonlarının hücre canlılığına olan etkileri değerlendirilemedi (Figür3C). Sonuç olarak ML385'in MDA-MB-231 hücre dizilerinde doz bağımlı bir şekilde imidazol'un hücre canlılığı üzerine toksik etkisini güçlendirdiği belirlenmiştir.



Figür 3. İmidazol ve ML385'in kombine uygulamasının hücre canlılığı üzerine olana etkileri. MDA-MB-231 hücre dizilerinde imidazol dozları ve ML385'in 1 μ M (A), 2 μ M (B) ve 4 μ M (C) dozlarında kombine bir şekilde 72 saat uygulamasıyla hücre canlılıklarında meydana gelen değişimler MTT analizi ile değerlendirildi. Hata Barları: $\pm$ SD. * $p<0.05$

ML385, imidazol'un hücre morfolojik değişimler üzerine olan etkisini güçlendirir.

MDA-MB-231 hücre dizileri imidazol ve ML385 (2 μ M) uygulaması sonrasında ışık mikroskobu altında incelenerek meydana gelen morfolojik değişiklikler değerlendirildi. Buna göre tek başına 1, 5 ve 10 μ M imidazol uygulanan grupta hücre morfolojisinin kontrol grubu ile benzer olduğu görüldü. Diğer taraftan 20 μ M imidazol uygulanan gruptaki hücrelerin hücre morfolojilerinin etkilenecek atasal morfolojiden uzaklaştığı, hücre-hücre kontaklarının yok olduğu, sitoplazmik volümlerinin azaldığı ve doz bağımlı bir şekilde sağlıksız bir görünüm aldığı belirlendi. Ancak imidazol ile kombine bir şekilde 2 μ M dozunda ML385 uygulamasında ise bu etki 5 μ M gibi çok daha düşük dozlardan itibaren görülmeye başlandı. Diğer taraftan ise tek başına ML385 uygulamasının hücre morfolojisini etkilemediği görüldü. Sonuç olarak ML385'in imidazol'un hücre morfolojik değişimler üzerine olan etkilerini güçlendirdiği belirlenmiştir.



Figür 3. İmidazol ve ML385'in kombine uygulamasının hücre morfolojisi üzerine olan etkileri. MDA-MB-231 hücre dizilerinde tek başına imidazol (A) ve ML385 (2 μ M) kombinasyonunun (B) hücre morfolojisine olan etkileri ışık mikroskobu altında değerlendirildi.

Tartışma

Günümüzde triple negatif meme kanseri tedavisi için önerilen spesifik bir sistemik tedavi rejimi yoktur ve tedavi seçeneklerini belirlemek için çok az veri bulunmaktadır. Sekansiyel ya da kombine tedavi rejimlerinin uygulanması daha mantıklı bir seçenek olarak görünmektedir (15). Bu çalışma kombine bir şekilde de ML385 ve imidazol uygulamasının triple negatif meme kanseri hücre dizilerinde hücre canlılığı üzerine olan etkilerini gösterdik.

Antikanser etkileri sergilemesi ve terapötik bir ajan olması nedeniyle imidazol içeren antikanser ilaçların geliştirilmesi büyük ilgi görmektedir (16). Çeşitli çalışmalarda imidazol nükleusu içeren bileşiklerin antikanser etkileri belirlenmiş ve umut vadeden bir molekül olabileceği ileri sürülmüştür(17). Ayrıca *in vitro*'da imidazol nükleusunun HEC-1B hücre dizilerinde 50mM dozun 12 saatten sonra hücre canlılığını azalttığı gösterilmiştir (18). Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hücre dizilerinde ise doz ve zaman bağımlı bir şekilde hücre canlılığını baskıladığı belirlenmiştir (19). Çalışmamızda da benzer bir şekilde doz bağımlı olarak imidazol'ün MDA-MB-231 hücre dizisinde hücre canlılığını azalttığı tespit edilmiştir.

Meme kanseri gelişimi ve progresyonunda oksidatif stres önemli bir yer almaktadır. Kanser progresyonunda oksidatif koşullarda sağ kalmayı başaran hücrelerin tümörojenik potansiyeli ve antikanser ilaçlara karşı direnç geliştirme kabiliyeti de artmaktadır (20). Oksidan miktarlarının eliminasyonda görev alan en önemli yollardan biri Nrf2 yolağıdır ve bu yolağın inhibitörü olan ML385'in kanser hücre dizilerine uygulanması antioksidan yolu baskılayarak hücrel oksidan miktarını arttırmaktadır. Çeşitli kanser hücre dizilerinde ML385'in doz bağımlı bir şekilde hücre canlılığını azalttığı bildirilmiştir(21). Çalışmamızda da benzer bir şekilde triple negatif meme kanseri hücre dizilerinde ML385'in doz bağımlı bir şekilde hücre canlılığını azalttığı belirlenmiştir. Hücrel oksidatif yolların baskılanması antikanser ilaçların etkinliklerini arttırabilir (22).

Meme kanseri tedavisinde dikkatli bir şekilde seçilen ve uygulanan kombinasyonel tedaviler hastalara nüks, ilaç direnci ve toksik etkileri en aza indirirken veya ortadan kaldırırken aynı zamanda hastaların iyi bir yaşam kalitesine sahip olarak tedaviden maksimum fayda elde etme fırsatı sunar (23). Bununla birlikte imidazol'ün sekansiyel bir şekilde tamoksifenle kombinasyonunun östrojen ve progesteron reseptör pozitif meme kanseri hücre dizilerinde tamoksifenin antikanser etkisini güçlendirdiği bildirilmiştir (24). Ayrıca küçük hücre dışı akciğer kanseri hücrelerinde ML385'in paklitaksel ve karboplatinin sitotoksik etkisini arttırdığı da gösterilmiştir (25).

Çalışmamızda MDA-MB-231 hücre dizilerinde ML385 ile birlikte kombine bir şekilde imidazol uygulamasının etkilerini gösterdik. İmidazol ve ML385'in kombine bir şekilde uygulamasının, her iki ajanında tek başına uygulamasından daha etkili bir şekilde hücre canlılığını azalttığını belirledik. Ayrıca ML385 uygulanan hücrelerde imidazol'ün daha düşük dozlardan itibaren hücre morfolojisini etkilediğini ortaya koyduk.

Sonuç olarak çalışmamızda ML385'in imidazol ile birlikte uygulanmasının imidazol nükleusunun antikanser etkilerini güçlendirdiği belirlenmiştir. Verilerimiz ML385 ve imidazol kombinasyonunun tedavi seçenekleri sınırlı olan triple negatif meme kanserinde umut verici sonuçlar ortaya koyabileceğini göstermektedir.

Kaynaklar

- 1.Sung H, Ferlay J, Siegel RL ve ark. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209-249.
- 2.Lee YT. Breast carcinoma: pattern of metastasis at autopsy. *J Surg Oncol* 1983;23:175-180.
- 3.Brenton JD, Carey LA, Ahmed AA, Caldas C. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application? *Journal of clinical oncology* 2005;23:7350-7360.
- 4.Dent R, Trudeau M, Pritchard KI ve ark. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clinical cancer research* 2007;13:4429-4434.
- 5.Tong CWS, Wu M, Cho WCS, To KKW. Recent Advances in the Treatment of Breast Cancer. *Frontiers in Oncology* 2018;8:
- 6.Hofmann K Imidazole and its derivatives, Part 1 John Wiley & Sons, 2009
- 7.Refaat HM. Synthesis and anticancer activity of some novel 2-substituted benzimidazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2010;45:2949-2956.
- 8.Devi GR, Allensworth JL, Evans MK, Sauer SJ Chapter 1 - The Role of Oxidative Stress in Breast Cancer San Diego:Academic Press, 2014
- 9.Tas F, Hansel H, Belce A ve ark. Oxidative stress in breast cancer. *Medical Oncology* 2005;22:11-15.
- 10.Weitzman S, Gordon L. Inflammation and cancer: role of phagocyte-generated oxidants in carcinogenesis. *Blood* 1990;76:655-663.
- 11.Ma Q. Role of nrf2 in oxidative stress and toxicity. *Annual review of pharmacology and toxicology* 2013;53:401-426.
- 12.Cai SJ, Liu Y, Han S, Yang C. Brusatol, an NRF2 inhibitor for future cancer therapeutic. *Cell & Bioscience* 2019;9:45.
- 13.Hill KS, McDowell A, McCorkle JR ve ark. KEAP1 Is Required for Artesunate Anticancer Activity in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancers* 2021;13:1885.
- 14.Hecht F, Pessoa CF, Gentile LB, Rosenthal D, Carvalho DP, Fortunato RS. The role of oxidative stress on breast cancer development and therapy. *Tumor biology* 2016;37:4281-4291.
- 15.Cleator S, Heller W, Coombes RC. Triple-negative breast cancer: therapeutic options. *The Lancet Oncology* 2007;8:235-244.
- 16.Ali I, Lone MN, Aboul-Enein HY. Imidazoles as potential anticancer agents. *MedChemComm* 2017;8:1742-1773.
- 17.Ferri N, Cazzaniga S, Mazzarella L ve ark. Cytotoxic effect of (1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-methanamine and its derivatives in PtII complexes on human carcinoma cell lines: A comparative study with cisplatin. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2013;21:2379-2386.
- 18.Liu Z, Wang Y, Zhao S, Zhang J, Wu Y, Zeng S. Imidazole inhibits autophagy flux by blocking autophagic degradation and triggers apoptosis via increasing FoxO3a-Bim expression. *International journal of oncology* 2015;46:721-731.
- 19.Kahraman E, Goker E. Antifungal imidazole: Potential new antineoplastic agent-cytotoxic effects on non-small cell lung cancer cell lines (A549). *Journal of clinical oncology* 2021;39:e21037-e21037.
- 20.Mahalingaiah PKS, Singh KP. Chronic Oxidative Stress Increases Growth and Tumorigenic Potential of MCF-7 Breast Cancer Cells. *PLOS ONE* 2014;9:e87371.
- 21.Singh A, Venkannagari S, Oh KH ve ark. Small Molecule Inhibitor of NRF2 Selectively Intervenes Therapeutic Resistance in KEAP1-Deficient NSCLC Tumors. *ACS Chemical Biology* 2016;11:3214-3225.
- 22.Radharani NNV, Kundu IG, Yadav AS, Kundu GC Oxidative Stress Singapore:Springer Singapore, 2020
- 23.Fisusi FA, Akala EO. Drug combinations in breast cancer therapy. *Pharmaceutical nanotechnology* 2019;7:3-23.
- 24.Inci T, Kahraman E, Goker E. Sequential usage of imidazole followed by tamoxifen to enhance the anticancer effect of tamoxifen in estrogen receptor-positive breast cancer cell lines. *Journal of clinical oncology* 2021;39:e15057-e15057.
- 25.Singh A, Venkannagari S, Oh KH ve ark. Small molecule inhibitor of NRF2 selectively intervenes therapeutic resistance in KEAP1-deficient NSCLC tumors. *ACS Chemical Biology* 2016;11:3214-3225

Demographic Analysis of Occupational Accidents Admitted to the Emergency Department

Acil Servise Başvuran İş Kazalarının Demografik Analizi

Gökben ORAL SÖNMEZ* 0000-0001-9148-8344
Salim SATAR* 0000-0001-6080-4287
Ahmet SÖNMEZ* 0000-0001-9175-0509
Müge GÜLEN* 0000-0002-5080-3501
Selen ACEHAN* 0000-0003-4390-6593
Cem İŞIKBER* 0000-0002-9904-018
Mustafa Sencer SEĞMEN* 0000-0001-8998-9211
Erdem AKSAY* 0000-0001-5269-2318
Arif AKSU* 0000-0001-8987-0640
Adem KAYA* 0000-0001-9529-1354

* Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Adana

Yazışma Adresi: Müge GÜLEN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi,

Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp
Anabilim Dalı, Adana

E-mail: muge-gulen@hotmail.com

Geliş Tarihi: 15/02/2022

Kabul Tarihi: 30/03/2022

Öz

Amaç: Bu çalışmada acil servise iş kazaları nedeniyle başvuran hastaların; demografik özelliklerini ve yaralanma mekanizmalarını belirleyip, iş kazası sonucunda gelişen iş görmezlik süresini, ortalama maliyet değerini ve acilde sonlanım durumunu açığa çıkarmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma retrospektif gözlemsel vaka serisi olarak yapıldı. Hastaların demografik verileri, yaralanma bulguları, cerrahi tedavi ve hastaneye yatış gereksinimleri, hastanede yatış gün süreleri kayıt altına alındı. Hastaların acil serviste sonlanımı, ortalama maliyet değeri ve iş görmezlik durumu değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 2540 hastanın %88.4'ü erkek, %11.6'i kadındı. Hastaların yaş ortalaması 34.4±9.6 idi. En sık görülen lezyon tipi %43.2 (n=1097) yumuşak doku travmaları iken, en sık yaralanmalar %69 (n=1744) ile ekstremitelerde gerçekleşti. Hastaların cinsiyetlere göre ortalama maliyet değerleri incelendiğinde erkekler (149.3±5.1) ile kadınlar (128.2±13.1) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.135). Hastaların %39.6'sında iş gücü kaybı (mean: 33.9±57.3 gün) gelişti. Erkeklerin iş gücü kaybı (34.3±57.3 gün) ile kadınlar (28.7±53.3 gün) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.397). Hastaların %19,5'inin (n=495) yaralanmalarının basit tıbbi müdahale ile giderilemeyeceği ve %1.2'sinin (n=31) hayatı tehlikesinin olduğu tespit edildi. Hastaların % 88.5'i (n=2248) acil servisten taburcu edilirken, %1.1' i (n=28) yoğun bakıma, % 5.8'i (n=148) servise yatırıldı ve % 0.2'si (n=5) acil serviste öldü.

Sonuç: İş kazaları en sık genç erkeklerde ve ekstremiteler yaralanması şeklinde görülmektedir. Acil servise başvuran iş kazalarının önemli bir kısmının ayaktan tedavi edilerek taburcu edilmesi, hayatı tehdit eden yaralanmaların az olması; iş kazalarının gerçek sebeplerinin tespit edilerek, iş yerinde alınabilecek önlemlerle bu kazaların önüne geçilebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Acil, iş gücü kaybı, iş kazaları, maliyet

Abstract

Aim: In this study, we aimed to determine the demographic characteristics and injury mechanisms of patients who admitted to the emergency department due to occupational accidents and to identify the loss of limbs, duration of disabilities, average cost values and the emergency outcomes caused by work related accidents.

Material and Methods: The study was conducted as a retrospective observational case series. Demographic data of the patients, signs of injury, surgical treatment and hospitalization requirements, and the length of hospital stay were recorded. Outcome status, mean cost value and disability status of the patients in the emergency department were evaluated.

Results: Of the 2540 patients included in the study, 88.4% were male and 11.6% were female. The mean age of the patients was 34.4±9.6 years. While the most common lesion type in the patients was soft tissue trauma with 43.2% (n=1097), the most common injuries occurred in the extremities with 69% (n=1744). When the mean cost values of the patients by gender were examined, no statistically significant difference was found between male (149.3±5.1) and female (128.2±13.1) (p=0.135). Labor loss (mean: 33.9±57.3 days) developed in 39.6% of the patients. There was no statistically significant difference between male labor loss (34.3±57.3 days) and females (28.7±53.3 days) (p=0.397). It was determined that the injuries of 19.5% (n=495) of the patients required further medical evaluation and injuries of 1.2% (n = 31) were life-threatening. While 88.5% (n=2248) of the patients were discharged, 1.1% (n=28) were admitted to the intensive care unit and 5.8% (n=148) to the service and 0.2% (n=5) of the cases died in the emergency department.

Conclusion: Occupational accidents are most common in young male patients with extremity injuries. Majority of the occupational accidents admitted to the emergency department are discharged after being treated as an outpatient, life-threatening injuries are rare. It is thought that these accidents can be prevented by determining the real causes of work accidents and taking precautions in the workplace.

Keywords: Cost, emergency, labor loss, occupational accidents

Giriş ve Amaç

İş kazaları Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından “planlı olarak gerçekleşmeyen, genellikle kişisel yaralanmalarla sonuçlanan, makine, araçlar ve gereçlerin zarar görmesine, üretimin engellenmesine neden olan bir olay” şeklinde tanımlamıştır (1). İş kazaları, insan sağlığının herhangi bir nedenle bozulmasına, iş gücü kaybına veya maluliyete neden olarak bireylerin çalışma hayatlarını olumsuz yönde etkilemekte ve ekonomik bir yük oluşturmaktadır. Günümüzde üretimin ve rekabetin artması, teknolojiye hızlı gelişmelerin sonucu olarak hem çalışanların sağlığına hem de iş güvenliğine yönelik tehlikeleri daha da arttırmaktadır. Sanayileşmenin sonucu olarak birçok iş kolunda kimyasal, fiziksel ve toksikolojik nedenler çalışanlara zarar vermekte ve ölümlerine neden olmaktadır. Çalışma şartlarında yeterli güvenlik tedbirlerinin alınmaması, yanlış davranışlar, kişisel beceri, teknik aksaklıklar gibi birçok nedenlerle oluşan iş kazaları yaralanma, sakatlanma, iş gücü kaybı ya da ölümlerle sonuçlanmaktadır (2,3).

İş kazalarının kişide ve toplumda meydana getirdiği maddi ve manevi kayıplardan dolayı iş kazalarının engellenmesine yönelik yapılacaklar üzerinde hassasiyetle durulması gerekmektedir. İş kazaları, işçi ve ailelerini, işverenleri, işverenin bağlı olduğu sosyal güvenlik kurumu ve devlet yapısını olumsuz etkilemekte ve zarar vermektedir (4).

Sosyal Güvenlik Kurumunun (SGK) iş kazaları ile ilgili verileri incelendiğinde Türkiye’de 2018 yılında 431.276 iş kazası meydana geldiği, 1542 çalışanın hayatını kaybettiği, toplam iş göremezlik süresinin 2.488.414 gün olduğu bildirilmiştir. 2019 yılında da 422.463 iş kazası meydana geldiği, 1147 kişi hayatını kaybettiği, toplam iş göremezlik süresinin 3.627.934 gün olduğu belirlenmiştir (5). Yıllara göre kaza ve mortalite sayılarında sınırlı sayıda düşüş olsa da, morbidite göstergesi olabilecek iş göremezlik süresi önemli oranda artmıştır.

Bu çalışmada acil servise iş kazaları nedeniyle başvuran hastaların; demografik özelliklerini ve yaralanma mekanizmalarını belirleyip, iş kazası sonucunda gelişen iş göremezlik süresini, ortalama maliyet değerini ve acilde sonlanım durumunu belirlemeyi amaçladık.

Materyal ve Metod

Çalışmaya 3. basamak bir hastanenin erişkin acil servisine 1 Temmuz 2019-30 Haziran 2020 tarihleri arasında iş kazası nedeniyle başvuran hastalar dahil edildi. Çalışma sırasında gerçekleşen kazalar, işe ulaşım esnasında gerçekleşen kazalar ve hastane otomasyon sisteminde iş kazası olarak adli kaydı olan hastalar iş kazası olarak belirlendi. İş kazası olup, 18 yaş altında olan hastalar ve dosya bilgilerine ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya yerel etik kurul onayı alındıktan sonra başlandı (Toplantı Tarihi: 04.11.2020, Toplantı No: 69, Karar No: 1121).

Çalışma retrospektif gözlemsel vaka serisi olarak yapıldı. Hastaların takip dosyaları ve acil serviste hazırlanan adli vaka formları geriye doğru incelendi. Olguların; yaş, cinsiyet gibi demografik verilerinin yanı sıra yaralanma bölgesi (baş-boyun, toraks, batin, vertebra, göz, ekstremiteler) değerlendirildi. Ayrıca; hastanın başvuru sebebi (yüksekten düşme, çarpma, kendi seviyesinden düşme, sıkışma, kafaya sert cisim düşmesi, gözde yabancı cisim, ağır cisim altında kalma, yanık, elektrik çarpması, trafik kazası, toksik madde inhalasyonu, kesici-delici alet yaralanması), lezyon tipi (yumuşak doku travması, yanık, laserasyon, parçalanma, organ yaralanması, tendon yaralanması, kas-sinir yaralanması, kırık-çıkık), acil serviste sonlanım durumu (taburcu, yatış, sevk, izinsiz terk, ölüm), hastaneye yatırıldı ise yattığı klinik (ortopedi, göz, genel cerrahi, göğüs cerrahi, beyin cerrahisi, yanık, diğer), hastane yatış gün sayısı ve yattığı klinikte sonlanım şekli (taburcu, devir, ölüm) kayıt altına alındı. Ayrıca hastaların tanı ve tedavilerinin maliyet değerleri ve mevcut yaralanmaları nedeniyle gelişen iş gücü kayıpları (işe gidilemeyen gün) hastane bilgi işlem sisteminden belirlendi. Acil serviste hazırlanan adli raporun hayatı tehlike içerip içermediği ve mevcut yaralanmanın basit tıbbi müdahale ile giderilip giderilmeyeceği de veri toplama formuna kaydedildi.

Çalışmanın primer sonlanımı acil servise iş kazası ile başvuran hastaların acil servisteki sonlanım durumlarının tespiti. Sekonder sonlanım yapılan müdahaleler sonucu oluşan ortalama maliyet değeri ve hastaların iş kazasına ikincil gelişen iş göremezlik durumunun tespit edilmesidir.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesinde SPSS 21 paket programı kullanıldı (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA). Sürekli veriler ortalama, standart sapma şeklinde özetlenirken, kategorik veriler sayı ve yüzde cinsinden özetlendi. Kategorik veriler Chi square testi ile karşılaştırıldı. Bakılan parametrelerin ortalamalarının karşılaştırılmasında Kolmogorov-Smirnov testi ve histogram ile yapılan değerlendirmelerde değişkenlerin normal dağıldığı durumlarda iki grup karşılaştırmalarda student t test, normal dağılmadığı durumlarda Mann Whitney U testi kullanıldı. Parametrik iki nümerik değişken arasındaki ilişkiyi açıklamak için Pearson Korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ değeri alındı.

Bulgular

Çalışmaya 1 Temmuz 2019 ile 30 Haziran 2020 tarihleri arasında acil servise iş kazası nedeniyle başvuran 2540 hasta dahil edildi. Vakaların %88,4' ü ($n=2245$) erkek, %11,6' sı ($n=295$) kadındı. Hastaların yaş ortalaması $34,4 \pm 9,6$ (min=18 max=70) idi. Vakaların %93,3'nün ($n=2372$) sosyal güvencesi varken, %6,7 ($n=168$) hastanın sosyal güvencesi yoktu.

Hastaların yaralanmalarının oluş mekanizmasına göre dağılımı incelendiğinde; en sık başvuru nedeninin kesici-delici alet yaralanması (%24,8), en az başvuru nedeninin elektrik çarpması (%1) nedeniyle olduğu tespit edildi. Diğer etyolojiler incelendiğinde; kendi seviyesinden düşme (%12,9), çarpma tarzı yaralanma (%10,8), sıkışma (%9,5), gözde yabancı cisim (%8,1), ağır cisim altında kalma (%8), yüksekten düşme (%6), yanık (%4), trafik kazası (%3,4), kafaya sert cisim düşmesi (%2,4), toksik madde inhalasyonu (%1,7) ve sınıflandırılmayan diğer yaralanmalar nedeniyle (%7,4) hastanın başvurduğu tespit edildi.

Hastaların cinsiyetlerine göre yaralanma mekanizmaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$) (Tablo 1).

Tablo 1. Yaralanma mekanizmasının cinsiyet ile ilişkisi

Yaralanma mekanizması	CİNSİYET		X ²	P
	Erkek n (%)	Kadın n (%)		
Kesici delici alet	528(23.5)	103 (34.9)	48.9	<0.001
Kendi seviyesinden düşme	279 (12.4)	49 (16.6)		
Çarpma tarzı	251 (11.2)	23 (7.8)		
Sıkışma	220 (9.8)	22 (7.5)		
Gözde yabancı cisim	190 (8.5)	15 (5.1)		
Ağır cisim altında kalma	193 (8.6)	10 (3.4)		
Yanık	92 (4.1)	10 (3.4)		
Trafik kazası	69 (3.1)	16 (5.4)		
Kafaya sert cisim düşmesi	54 (2.4)	7 (2.4)		
Toksik madde inhalasyonu	38 (1.7)	5 (1.7)		
Elektrik çarpması	25 (1.1)	1 (0.3)		
Diğer	160 (7.1)	27 (9.2)		
TOPLAM	2245 (100)	295 (100)		

Hastaların yaralanmalarının lezyon tipi incelendiğinde; hastalarda %43.2 ($n=1097$) sıklıkla en fazla yumuşak doku travması olduğu görüldü. Bunu %19.4 ($n=494$) ile cilt laserasyonu, %12 ($n=305$) ile kemik kırıkları ve/veya çıkıkları ve %4.8 ($n=122$) ile yanık hastaları izledi. Hastaların %2.3 ($n=59$) amputasyon, %1.6 ($n=41$) tendon kesisi, %1.3 ($n=33$) kas doku yaralanması, %1.2 ($n=31$) organ yaralanması, %1.1 ($n=27$) crush yaralanma, %0.5 ($n=14$) zehirlenme, %0.4 ($n=11$) sinir kesisi tespit edildi. Hastaların %6.3'ünde ($n=160$) iş yerinde meydana gelen travma ile ilişkiz medikal aciller (ör: konjunktivit, bulantı/kusma, ishal, göğüs ağrısı, senkop, karın ağrısı, sırt ağrısı vb.) görüldü. Hastaların % 5.7'sinde ($n=146$) travmaları olmasına rağmen lezyon tespit edilmedi.

Vakaların yaralanma bölgeleri incelendiğinde en sık yaralanmaların % 69 ($n=1744$) ile ekstremiteler yaralanmaları olduğu, en az yaralanmaların ise % 2 ($n=54$) ile pelvis travmaları olduğu görüldü. Ekstremiteler yaralanmalarının dağılımına bakıldığında en fazla yaralanmanın %35,4 ($n=617$) ile sağ üst ekstremitede, ikinci sıklıkta ise %33,7 ($n=588$) ile sol üst ekstremitede olduğu görüldü. Sağ alt ekstremiteler yaralanmalarının oranının %17,1 ($n=298$) ve sol alt ekstremiteler yaralanmalarının oranının ise % 13,8 ($n=241$) olduğu görülmüştür. Tüm vakaların %2.2' sinde ($n=59$) uzuv kaybı olduğu saptandı. Vakalar incelendiğinde en sık uzuv kaybının sağ üst ekstremiteler distal falanks % 54 ($n=31$) olduğu ve en sık 2. ve 3. parmak distal falanksta % 37 ($n=21$) olduğu görülmektedir.

Çalışmaya dahil edilen olguların % 80,5'inin ($n=2045$) yaralanması basit tıbbi müdahale ile giderilebilirken, %19,5'inin ($n=495$) basit tıbbi müdahale ile giderilemez olduğu tespit edildi. Hastaların cinsiyetlerine göre yaralanmalarının basit tıbbi müdahale ile giderilebilme durumu karşılaştırıldığında; istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$). Vakaların %88,8'inin ($n=2509$) hayati tehlikesinin olmadığı, %1,2'sinin ($n=31$) hayati tehlikesinin olduğu tespit edildi. Hastaların cinsiyetlerine göre hayati tehlike durumları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,426$) (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların yaralanmalarının basit tıbbi müdahale ile giderilip giderilemeyeceği ve hayati tehlike durumu

		Erkek n (%)	Kadın n (%)	p değeri
Basit tıbbi müdahale ile	Giderilebilir	1776 (79)	269 (91)	<0.001
	Giderilemez	469 (21)	26 (9)	
Hayati tehlike durumu	Var	26 (1)	5 (2)	0.426
	Yok	2219 (99)	290 (98)	

Çalışmaya dahil edilen hastaların % 88.5'i (n=2248) taburcu edildi, %6.9'u (n=176) yatırıldı. Yatan hastaların % 15.9'u (n=28) yoğun bakıma, % 84.1'i (n=148) servise yatırıldı. Tüm hastaların %3.2'si (n= 81) sevk edildi, %1.2'si (n=30) acil servisi izinsiz terk etti ve %0.2'si (n=5) ise acil serviste ölüm ile sonlandı. Hastaların cinsiyetlerine göre acil serviste sonlanım durumları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.008) (Tablo 3).

Tablo 3. Acil serviste sonlanım ve cinsiyet arasındaki ilişki

Acil Serviste Sonlanım	Cinsiyet			X ²	P değeri
	Kadın	Erkek	Toplam		
Taburculuk n (%)	280 (94.9)	1968 (87.7)	2248 (88.5)	13.8	0.008
Yatış n (%)	8 (2.7)	168 (7.5)	176 (6.9)		
Sevk n (%)	5 (1.7)	76 (3.4)	81 (3.2)		
İzinsiz terk n (%)	2 (0.7)	28 (1.2)	30 (1.2)		
Ölüm n (%)	0 (0)	5 (0.2)	5 (0.2)		
Toplam n (%)	295 (100)	2245 (100)	2540 (100)		

Hastaların yattığı kliniğe göre dağılımları incelendiğinde, hastaların %58 (n=145) ile en sık ortopedi kliniğine, %11 (n=28) ile beyin cerrahi, %9 (n=23) ile yanık, %6 (14) göğüs cerrahisi, %4 (n=9) genel cerrahi, %3 (n=8) ile göz, %3 (n=7) ile plastik cerrahi, %2 (n=6) ile en az reanimasyon yoğun bakıma yattığı ve %4 (n=9) ile diğer kliniklere yattığı görüldü.

Hastaların başvuru maliyetleri incelendiğinde ortalama maliyet değerinin 146.8±241.9 olduğu tespit edildi. Erkek hastaların başvurularına ait ortalama maliyet değeri 149.3±5.1 iken, kadın hastaların başvurularının ortalama maliyet değeri 128.2±13.1 olup istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.135). Hastaların yaşları ile ortalama maliyet değerleri arasında korelasyon varlığına bakıldığında yaş ile maliyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ancak zayıf korelasyon saptandı (r=0.100, p<0.001).

Hastaların iş kazası sonrası iş gücü kaybı incelendiğinde %39.6 (n=1007) hastada iş gücü kaybı geliştiği tespit edildi. Hastaların çalışılmayan gün sayısının ortalamasının 33.9±57.3 gün olduğu (median=12 gün) (min=1 gün max=430 gün) tespit edildi. Erkek hastaların ortalama iş gücü kaybı 34.3±57.3 gün iken, kadın hastaların ortalama iş gücü kaybı 28.7±53.3 olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.397).

Tartışma

Çalışmamızda acil servise iş kazası ile başvuran hastaların yaralanmalarının %19.5'nin basit tıbbi müdahale ile giderilemediğini, %39.6'sında iş gücü kaybı geliştiği ve başvuru maliyetleri incelendiğinde ortalama maliyet değerinin 146.8±241.9 olduğunu saptadık.

SGK' nın 2019 yılı iş kazası istatistiklerine bakıldığında Türkiye genelinde vakaların % 79.8' inin erkek, % 20.2' sinin kadın olduğu, Adana ilinde ise vakaların % 86.8'inin erkek, %13.2'sinin kadın olduğu tespit edilmiştir (5). Çalışmamızın verileri de ülke ve il genelindeki verilerle uyumludur. Ülkemizde iş kazası ile ilgili yapılan çalışmalarda erkek/kadın oranının yüksek olduğu görülmüş (6). Bunun nedeni olarak da erkeklerin çalışma hayatında daha aktif ve bedensel güç gerektiren ağır ve zorlu işlerde tercih edilmesi, kadın işçilerin daha hafif işlerde görev verilmesi ve daha dikkatli çalışmalarından kaynaklandığı düşünülebilir.

Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması literatürdeki çalışmalarla benzer saptanmıştır (7, 8). İş kazalarının genç erişkinlerde daha sık görülmesi; çalışan genç erişkin kişi sayısının daha fazla olmasından ve güç gerektiren zorlu işlerde genç çalışanların tercih edilmelerinden kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca genç işçilerin tecrübesizlikleri nedeniyle daha dikkatsiz çalışmaları ve vardiyalı sistemle çalıştırılmalarından (gece vardiyası) kaynaklı iş kazalarına daha sık maruz kalmalarına neden olabilir (3, 8).

İş kazası nedeniyle acil servise başvuran 1048 iş kazasının dahil edildiği bir çalışmada çalışmamıza benzer oranda vakaların %91.9'nun sağlık güvencesi olduğu görülmektedir (8). İş kazası geçiren çalışanların hala yaklaşık % 10 oranında sağlık güvencesi olmadan çalışmasının işveren ve işçi kaynaklı nedenleri olabileceğini düşünüyoruz. Bunlar arasında; işverenin sigortasız işçi çalıştırarak maliyeti düşürmek istemesi, işçilerin iş akdinde daha fazla ücret karşılığında sigortasız çalışmayı kabullenmesi, çalışanın işini kaybetme korkusu, Suriye'deki savaş nedeniyle sığınmacı olan kişilerin ucuz iş gücü olarak görülüp sigortasız çalıştırılması gibi çeşitli sosyoekonomik nedenler olabileceği görüşündeyiz.

Çalışmaya dahil olan olgular incelendiğinde yaralanma mekanizmasının sıklık sırasına göre kesici-delici alet yaralanması, düşme, çarpma ve sıkışma olduğu görülmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada acil servise başvuran iş kazaları olgularında oluşan yaralanmalarda; kesici delici aletle yaralanma %40.6, düşme tipi yaralanma %16.7, ağır cisim altında kalarak yaralanma %11.4, göze yabancı cisim kaçması sonucu yaralanma %9.1 olduğu tespit edilmiş (9). Yapılan birçok çalışmaya bakıldığında kesici delici alet yaralanması, düşme, ağır cisim altında kalma en sık karşılaşılan iş kazası nedenleri olduğu görülmektedir (6). Kesici delici alet yaralanmasının diğer yaralanmalardan daha sık görülmesinin nedeni uygun koruyucu ekipman kullanmama ve dikkatsizlik sonucu kişilerin kendine zarar vermesinden kaynaklı olabilir.

İş kazaları sonucunda vakaların yaralanma bölgelerinin incelendiği çalışmalardan; Artar ve ark. yaptığı çalışmada en sık yaralanmanın % 63.3 ile ekstremiteler yaralanmalarında (üst ekstremiteler yaralanması %39.6, alt ekstremiteler %13.7) olduğu, bunu %17.3 ile baş-boyun bölgesi yaralanmalarının takip ettiği görülmektedir (8). Çelik ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise; üst ekstremiteler yaralanmalarının %53.7, alt ekstremiteler yaralanmalarının %15.3, baş-boyun yaralanmalarının ise %13,3'lük oranda olduğu saptanmıştır (10).

Çalışmamızda vücudun etkilenen bölgesi ile ilgili veriler ülkemizdeki yapılan iş kazası çalışmalarıyla benzer sonuçlar göstermektedir. Birçok iş kolunda özellikle üst ekstremitelerin; daha fazla kullanılıyor olması, dikkat ve beceri gerektiren işlerde kullanılması, iş kazalarında üst ekstremiteler yaralanmalarının daha fazla görüldüğünü düşündürmektedir.

Gaziantep Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada amputasyonla sonuçlanan iş kazalarının ekstremiteler amputasyon seviyelerine göre dağılımı incelenmiştir (6). Buna göre en çok ekstremiteler amputasyonlarının elin baş parmak harici diğer el parmaklarında total (%33,3) ve subtotal (%32,0) olarak gerçekleştiği tespit edilmiştir. Çalışmamızda amputasyon en sık sağ üst ekstremitelerde olduğu ve bunların en sık 2. ve 3. Parmak distal falanksta olduğu görülmektedir. Amputasyonların bu parmakta sık olmasının sebebi olarak da makine ve alet vb. malzemelerin kullanımında bu parmakların en sık kullanılmalarından (uzunlukları ve işlevleri olduğu) kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmaya dahil edilen olguların %19,5'inin basit tıbbi müdahale ile giderilemediği tespit edildi. Erkek hastaların yaralanmalarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla basit tıbbi müdahale ile giderilemediği tespit edildi. Bunun nedeni olarak erkeklerin daha çok riskli ağır işlerde çalışması olabileceğini düşünmekteyiz. 2015'de yapılan bir çalışmada olguların %57,5 basit tıbbi müdahaleyle giderilemeyecek yaralanmaları olduğu ve iş kazaları için acilde düzenlenen adli raporlarda % 20,6'sına hayati tehlike verildiği tespit edilmiştir (6). Retrospektif yapılan bir çalışmada iş kazası geçiren olgulara düzenlenen adli raporlarda vakaların % 28,57'sinin basit tıbbi müdahaleyle giderilemez yaralanmaları olduğu ve % 14,53'ünde hayati tehlike taşıdığı görülmektedir (1). Çalışmamızda hayati tehlike oranı %1,2 olarak bulunmuş olup benzer çalışmalara göre düşük olduğu görülmektedir. Çalışmamızda basit tıbbi müdahale ile giderilme oranının yüksek çıkması ve hayati tehlike durumlarının düşük olmasının nedeni çalışmamızın gerçekleştiği 3. basamak hastanenin şehir merkezinde konumlanması nedeniyle birçok basit travma hastasının ayakta tarafımıza başvurmamasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Yapılan bazı çalışmalarda bu oranların daha yüksek çıkma nedeninin hekimlerin başvuran olguların hayati tehlike durumunu ve basit tıbbi müdahaleyle giderilebilir durumlarını belirtirken yatış ya da sevk gerektiren yaralanmaları göz önünde bulundurmalarından kaynaklandığını düşündürmektedir (1).

İş kazalarının sonlanımının değerlendirildiği 2016 yılında yapılan bir çalışmada hastaların % 92,1'i ayakta tedavi edilirken, %6' sı yatırılarak tedavi edildiği tespit edildi (7). Literatürde yapılan çalışmada acil serviste tedavisi yapılarak taburcu olanların oranı % 71,9, hastaneye yatışı yapılanların oranı ise % 28,1 olarak tespit edildi (9). Ülkemizde yapılan çalışmalarda; çalışmamızda olduğu gibi iş kazası vakalarının acil serviste tedavileri sonrasında taburcu edildiği görülmektedir.

Bu veriler alınabilen basit önlemlerle iş kazalarının önlenebileceğinin önemli bir belirtisidir (6, 7, 8). Bunun yanı sıra yüksek taburculuk oranı, hastanemiz acil servisinde birçok müdahalenin yapılabildiğinin, yatış oranının düşüklüğü acil cerrahi gerektirmeyen hastaların cerrahi branşlar tarafından ayakta takip önermelerinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Çalışmamızda sevk edilen hastalar incelendiğinde tamamının el cerrahisi branşı ihtiyacı nedeniyle sevk edildiği görülmektedir. Hastanemizde sürekli görev yapan bir el cerrahisi hekimi olmadığından; mikro cerrahi tedavi gerektiren el travmalarının başka merkezlere sevkı gerçekleşmiştir. Bir üniversite hastanesinde 1048 iş kazası ile yapılan bir çalışmada olgular yatırılarak tedavi gördükleri kliniklere göre incelendiğinde; çoğunluğunun ortopedi kliniğinde (%47,6), bunu takiben plastik cerrahi kliniğinde (%13,2) ve acil tıp kliniğinde (%9,3) tedavi gördükleri tespit edilmiştir (8). Üçüncü basamak bir hastanede yapılan bir diğer çalışmada iş kazası sonucu acil serviste değerlendirilen olguların % 41,9' u ortopedi ve travmatoloji, % 15,2'si yanık, % 14,3'ü beyin cerrahi kliniğine yatırılmıştır (1). Çalışmamızda olguların % 58,2' si ortopedi ve travmatoloji, % 11,2' sinin beyin cerrahisi, % 9,2' sinin yanık, % 5,6' sının göğüs cerrahisi, % 3,6'sının genel cerrahi kliniğine yatış yapıldığı görülmektedir. Literatürde benzer çalışmalarda ve yaptığımız çalışmada ekstremiteler travmalarının fazla olması sonucu ortopedi kliniğine yatış oranlarının yüksek çıkması beklediğimiz bir sonuçtur. Yanık nedeni ile yatış oranının yüksek olması yanık ünitesinin ve 3. basamak yanık yoğun bakım ünitesinin ilimizdeki ve çevre illerdeki tek merkez olmasından kaynaklanmaktadır. İş kazalarının maliyetlerinin değerlendirildiği Demir ve ark yaptığı çalışmada, erkek hastaların daha fazla maliyetli olduğu belirtilmiştir (11). Artuk ve ark. çalışmasında, cinsiyet ve maliyet arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (7). Bizim çalışmamızda cinsiyetle maliyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Çalışanların benzer işlerde görev yapmaları sırasında oluşan kazaların, benzer maliyetler oluşturduğunu düşünmekteyiz. Gaziantep Üniversitesi'nde yapılan çalışmada iş kazasına bağlı ortalama geçici iş gücü kaybı 15,7±39,3 gün olarak bulunmuş (6). Çalışmamızda iş kazası sonrası ortalama iş gücü kaybı 33,9±57,3 gün saptandı. Türkiye İstatistik Kurumu 2013 yılındaki iş kazası istatistiklerine göre ise iş kazası geçirenlerin % 63,7'si geçirmiş olduğu iş kazası nedeniyle belirli sürelerde işinden uzak kalmıştır (12). Çalışmamızda iş kazası geçirenlerin % 60,3'nün geçirmiş olduğu iş kazası nedeniyle belirli sürelerde işinden uzak kalmıştır. Ülkemizdeki geçici iş göremezlik sürelerinin uzun olması ülke ekonomisine de şüphesiz ki daha fazla yük getirmektedir.

Sonuç

İş kazaları sağlığın bozulması, geçici veya kalıcı iş gücü kaybı, ekonomik kayıplar ve can kayıpları ile sonuçlanabilen, bireylerin ve ailelerin yaşamını etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Acil servisler iş kazaları açısından gerek tıbbi gerekse de hukuki açıdan oldukça önemli yere sahiptir. Acil servis de görevli hekimlerin iş kazası ile ilgili görev ve sorumlulukları, etik ve adli sorunlarla karşılaşmasından dolayı normal olgulardan daha fazladır. Hastaların ihtiyaçları olan acil tıbbi bakıma zaman kaybeden hızlıca ulaşabilmeleri sakatlıkların ve iş gücü kayıplarının en aza indirilmesi açısından önem arz etmektedir.

Kaynaklar

- 1.Karakurt Ü, Satar S, Bilen A, Açıklan A, Gülen M. Acil Tıp ve İş kazaları. *Journal of Academic Emergency Medicine*, 2012;11(4):227-37.
- 2.Can M, Bütün C, Yılmaz R, Beyaztaş FY. İş Yerinde Beklenmedik Bir Ölüm: Olgu Sunumu. *Van Tıp Dergisi*, 2009;16(1):40-2.
- 3.Türkmen N, Şenel B, Şam B, Üzün İ. İstanbul'da İş Kazasına Bağlı Ölümler. *Adli Tıp Dergisi Journal of Forensic Medicine*, 2005;19(3):29-36.
- 4.Perry MJ, Sun BX, Zhang HX, Wang X, Christiani D. Emergency Department Surveillance Of Occupational Injuries In Shanghai's Putuo District, People's Republic of China. *Ann Epidemiol*, 2005;15:351-7.
- 5.2018-2019 Yılı İş Kazası ve Meslek Hastalıkları İstatistikleri, http://www.sgk.gov.tr/wps/portal/sgk/tr/kurumsal/istatistik/sgk_istatistik_yilliklari
6. Asılbaş MK. İş Kazası Nedeniyle Acil Servise Başvuran Olguların Adli Tıp Açısından Değerlendirilmesi, Gaziantep Üniversitesi, Uzmanlık Tezi, Gaziantep, 2015.
7. Artuk H. Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Acil Servisine İş Kazası Nedeniyle Başvuran Hastaların Özellikleri ve Maliyet Analizi, Başkent Üniversitesi, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2016.
- 8.Artar A. Cumhuriyet Üniversitesi Hastanesi Acil Servise 2011-2015 Yılları Arasında İş Kazası Nedeniyle Başvuran Adli Olguların Değerlendirilmesi, Cumhuriyet Üniversitesi, Uzmanlık Tezi, Sivas, 2017.
- 9.Sayhan MB, Sayhan ES, Yemenici S, Oğuz S. Occupational Injuries Admitted to The Emergency Department. *J Pak Med Assoc*. 2013;63(2):179-184.
- 10.Çelik K, Yılmaz F, Kavalcı C, Özlem M, Demir A, Durdu T, Sönmez BM, Yılmaz MS, Karakılıç ME, Arslan ED, Yel C. Occupational Injury Patterns of Turkey. *World Journal of Emergency Surgery*. 2013;8(57):1-6.
11. Demir O. Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Erişkin Acil Servisinin 2013 Yılı Mali Gelir-Gider Analizi (Uzmanlık Tezi) Başkent Üniversitesi, Ankara, 2014.
- 12.TUİK İş Kazaları ve İşe Bağlı Sağlık Problemleri Araştırma Sonuçları, http://www.tuik.gov.tr/jsp/duyuru/upload/yayinrapor/2013_iskazalari_ve_saglik_problemleri_raporu.pdf .

Retrospective Analysis of Patients Presenting to the Emergency Department With Poisoning After Oral Drug Ingestion

Acil Servise Oral İlaç Alımı Sonrası Zehirlenme ile Başvuran Hastaların Retrospektif İncelenmesi

Oya GÜVEN* 0000-0002-6389-4561

Bedriye Feyza KURT** 0000-0001-8379-7681

* Kırklareli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kırklareli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Servis, Kırklareli

** Kırklareli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Servis, Kırklareli

Yazışma Adresi: Oya GÜVEN

Kırklareli Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kırklareli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Servis,
Kırklareli,

E-mail adresi: oyaguven@klu.edu.tr

Bu makalenin telif hakkı; çalışma, basım için kabul edilmesi koşuluyla Ege Klinikleri Tıp Dergisi'ne devredilir.

Geliş Tarihi: 21/02/2022

Kabul Tarihi: 30/03/2022

Öz

Amaç: Oral yolla alınan ilaçlarla zehirlenmelerde, özellikle özkıyım amaçlı yapıldığı zaman, hasta çok yüksek dozda ilaç almakta ve çoğu zaman hayati tehlike olmaktadır. Bu durum acil servis başvurularında önemli bir yer tutmaktadır. Bu çalışmamızda; acil servisimize 2 yıl süreyle başvuran, kasıtlı ya da kasıtsız oral yolla ilaç alıp zehirlenen hastaların tedavileri, prognozu incelenmeye çalışılmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmamızda; Ocak 2018-Aralık 2020 tarihleri arasında, kazayla ya da suikid amaçla, oral yolla zehirlenme şikayeti ile Acil Servis'imize başvurup, intoksikasyon tanısı almış 257 hasta dosyası geriye dönük taranmıştır. Bu hastaların demografik özellikleri, alınan ilaçlar, semptom, uygulanan tedavi ve prognoz incelenmeye çalışılmıştır.

Bulgular: Çalışmamıza 257 dosya dahil edilmiştir. Acil Servis'e en sık 16:00-00:00 saatleri arasında ve Temmuz (%12) ayında başvuru olduğu tespit edilmiştir. En fazla kadınların (%54,9) suikid girişiminde bulunduğu ve en çok analjezik türevi ilaç (%32,2) olarak suikid girişiminde bulundukları görülmüştür. Hastaların %51,8'inin asemptomatik olduğu, %30,8'inin Acil Servis'te tedavi aldığı, başka bir hastaneye sevk olan 27 hastadan 2'sinin (%0,8) ex olduğu öğrenildi.

Sonuç: Her ne kadar intoksikasyon vakaları belirsizliklerle dolu olsa da, çalışmamız sonuçlarına göre oral ilaç alımı sonrası zehirlenmeler sıklıkla iyi prognozla seyretmektedir.

Anahtar Kelimeler: Acil servis, Epidemiyoloji, İntoksikasyon

Abstract

Aim: In cases of intoxication with oral medication, especially for suicide, the patient takes very high doses of medication, and often a life-threatening situation occurs. This situation is an important part of emergency department (ED) admissions. In this study, we tried to examine the treatment and prognosis of patients who were poisoned by taking oral drugs intentionally or accidentally and applied to our emergency department for 2 years.

Methods: In our study, we retrospectively reviewed the files of 257 patients who applied to our ED with the complaint of accidentally or intentionally taking oral drugs between January 2018 and December 2020 and were diagnosed with intoxication. The demographic characteristics of these patients, the medications they took, their symptoms at admission, the treatments applied, and their prognosis were evaluated.

Results: In our study, archiving data were analysed retrospectively and 257 records were included. It was determined that the most frequent admissions to the ED were between 16:00 and 00:00 and in July (12%).

It was observed that women (54.9%) most often attempted suicide and that they did so mainly by taking analgesic drugs (32.2%). 51.8% of the patients were asymptomatic, 30.8% were treated in the ED, and 2 (0.8%) of 27 patients who were referred to another hospital died.

Conclusions: Although intoxication cases are full of uncertainties, according to the results of our study, poisonings after oral drug intake often progress with a good prognosis.

Keywords: Emergency Department, Epidemiology, Intoxication

Introduction

Poisoning is when a substance negatively impacts the functioning of any system in the body. If exposure is high, each substance can become poison. Although poisoning usually occurs orally, it can also occur through many routes such as inhalation, breathing, skin, mucous membranes, or injection. The primary referral center for these patients is generally the Emergency Department (ED). The nature and quantity of the substance taken, the time elapsed between exposure and admission to hospital, is of great importance for the first intervention and treatment in hospital. Although the rate of ED visits due to poisoning varies widely around the world, it typically accounts for 5-10% of all patients admitted to the ED (1). While admission due to accidental intoxication is more prevalent in children and older people, it is more prevalent in adolescence and adulthood due to suicidal intoxication.

The first symptoms of an oral poisoned patient are usually in the form of vomiting caused by irritation caused by gastrointestinal disruption (GIS). The aim of interventions in the emergency department should be to ensure that as few toxic substances as possible, remain in the body and reduce GI absorption, similar to the physiology. Gastric lavage and activated charcoal are usually used first. Excretion should be accelerated by hydration, a symptomatic approach should be taken based on the type of toxic substance taken, and an antidote should be applied where appropriate.

In this study, we tried to analyse the demographic characteristics, treatments and, prognosis of patients who applied to our ED with the complaint of poisoning after accidental or deliberate oral drug intake.

Materials and Methods

The Ethics Committee of the Institute of Health Sciences of Kırklareli University (klusabe-PR0306R01/1) has approved our study. In our study, we included patients who had signs of intoxication after oral medications and entered the X44 ICD (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) code in the system between 2018 and 2020 in the ED of our hospital.

Patient files have been analysed retrospectively from the archive. In the files, we examined demographic characteristics of the patients, type of exposure (accidental or suicidal), admission complaint, time and duration of admission to the ED, amount and type of taken drugs, vital signs at admission, treatment method applied, duration of treatment, outcomes, mortality, etc. Complete case analysis method was used.

Statistical analytics were performed using SPSS 19.0 for Windows. Descriptive criteria are presented as mean and standard deviation, percentage distribution. The Kolmogorov-Smirnov test verified that the data conformed to the normal distribution. Student t-test was used to compare continuous variables, and chi-square analysis was used to examine distributions among groups, $p < 0.05$ level of significance.

Results

In our study, which included patients who took drugs orally and had signs of intoxication, 265 emergency room patient files were scanned. Since we could not access the information in any files, we included 257 patient files in the study. 116 (45.1%) patients were male, 141 (54.9%) were female. 74 patients (28.7%) were under the age of 18 years old (Figure-1). The mean age of all patients was 25.8 ± 17.3 years. It was determined that patients applied to our ED most frequently between 16:00 and 00:00 and within an average of 2.43 ± 3.23 hours after taking the drug. 180 (70.1%) of the patients were admitted for suicidal purposes, 77 (29.9%) of the patients were admitted with accidental drug intake. Adults constituted 24 (13.5%) of those who took drugs accidentally, and children constituted 53 (66.2%). 19 (7.4%) patients stated that they took alcohol with the drug (Table-1).

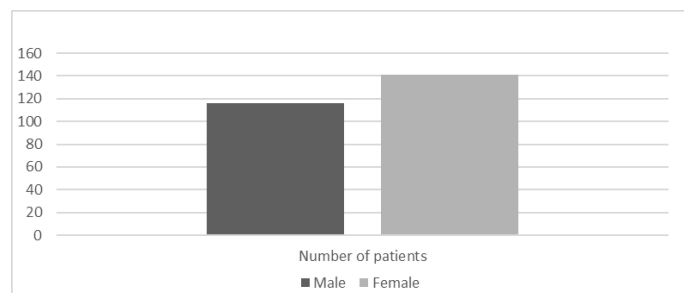


Figure 1. Distribution of patients by gender

Table 1. Distribution of patients' admission times, reasons for taking medication, amounts of drugs taken, and alcohol use histories

	Number of patients (n)	Ratio (%)
Admission Time		
08:01-16:00	68	26.5
16:01-00:00	132	51.3
00:01-08:00	57	22.2
Type of exposure		
Accidental	77	29.9
Suicidal	180	70.1
Drugs taken		
Single	164	63.8
Multiple	93	36.2
Taken with alcohol		
No	238	92.7
Yes	19	7.3

According to the application times, the most frequent applications were in summer (n=79, 31%) (Figure-2). As a result of the analysis, it was determined that those who took drugs for the purpose of suicide were statistically higher in patients over the age of 18 and in the female gender (p<0.001) (Table-2) The mean age of those who took drugs for suicidal purposes was statistically significantly higher than the average age of those who took drugs by accident (p<0.001) (Table-3).

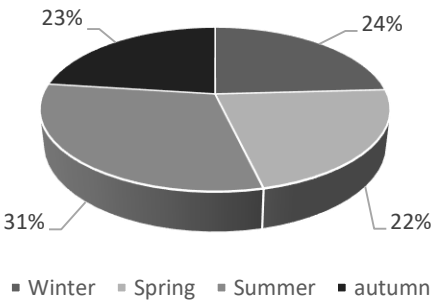


Figure 2. Distribution by seasons

Table 2. The relationship between the type of exposure and age, gender

	Type of exposure		p value
	Accidental n (%)	Suicidal n (%)	
<18 years old	53 (68.8)	21 (11.7)	0.001
18 ≥ years old	24 (31.2)	158 (88.3)	
Male	48 (62.3)	67 (37.4)	0.001
Female	29 (37.7)	112 (62.6)	

n: Patient number

Table 3. Comparison of the mean age of those who took drugs accidentally and for suicidal purposes

	Accidental Mean±SD	Suicidal Mean±SD	p value
Age	15.8±20,4	30.0±13,8	0.001

SD: Standard Deviation

GCS (Glasgow Coma Scale) of 233 (90.7%) patients was 15. It was found that blood pressure was normal in 237 (92.2%) patients, respiration was normal in 254 (98.4%), and pulse was normal in 246 (95.7%) patients (Table-4).

Table 4. Distribution of patients, according to examination findings

	Number of patients (n)	Ratio (%)
Consciousness		
Awake	233	90,7
Confused	21	8,2
Coma	3	1,2
Blood pressure		
Hypotensive	9	3,5
Normotensive	237	92,2
Hypertensive	11	4,3
Respiration		
Bradypnea	0	0
Normal	254	98,4
Tachypnea	3	1,1
Pulse		
Bradycardia	2	0,8
Normal	246	95,7
Tachycardia	9	3,5
Fever		
No	249	96,9
Yes	8	3,1

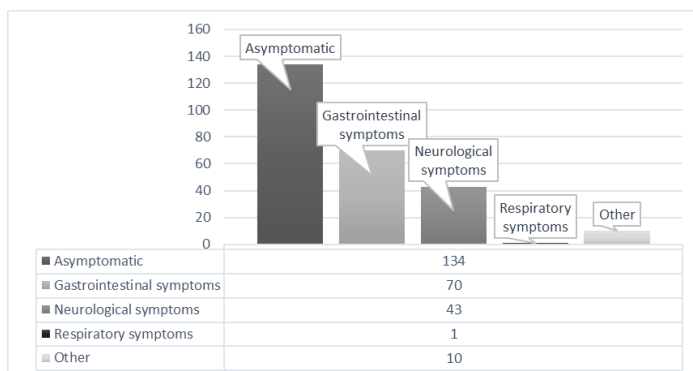
When classification was made according to the type of drug, analgesics were the most common cause of drug poisonings (32.3%), and neuropsychiatric drugs (27.6%) were in the second place (36.2% of the patients took more than one type of drug). In some patient files, it was noted that the patient did not know the name of the drug he/she took or, the package was not brought from his/her relatives (n = 9, 3.5%) (Table-5). One of the 2 patients who died took a chemical agent (age 15) and, the other took an antidepressant (age 54).

Table 5. Distribution by type of drugs

Type of drug	Number of patients (n)	Ratio (%)
Analgesic drugs	83	32.3
Neuropsychiatry drugs	71	27.6
CVS drugs	34	13.2
Antibiotics	34	13.2
GIS drugs	16	6.2
Endocrine drugs	11	4.3
Chemical agents	24	9.3
Unknowns	9	3.5
Others	11	4.3

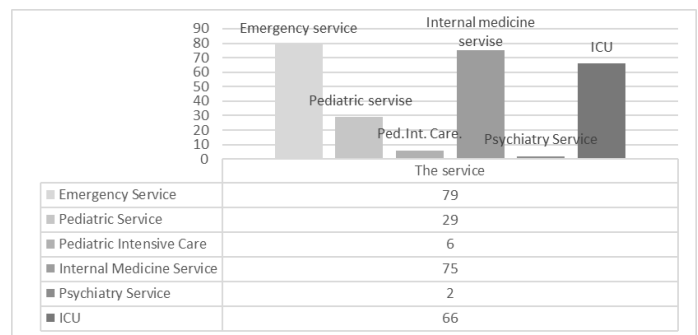
CVS: Cardiovascular System, GIS: Gastrointestinal system, Others: Supplements, herbal ingredients, narcotic, iron complexes, pesticide, cigarette, detergent

Gastrointestinal symptoms such as nausea, vomiting, stomach ache, etc. Were found as the most common occurred, symptoms (27.1%, n=70) but, a large part of the patient was asymptomatic (51.9%, n=134) (Figure-3).



Symptoms such as weakness, sore throat, itching, rash are stated under the heading 'other'.

It was noted that gastric lavage and activated charcoal (1gr/kg) were administered in %58 (n=149) of patients who applied within one hour after taking the drug. Most of the patients (98.1%) received symptomatic treatment and, the patients, mostly (30.8%, n=79) received treatment in the ED (Figure-4). 109 of all patients (42.4%) were administered psychiatric consultation during their follow-up in the ED. 185 patients (72%) were discharged with recovery, and 2 (0.8%) of 27 patients who were referred to other centers died. It was determined from the records that there were 12 (4.7%) patients with recurrent admissions to the ED, and 25% of these patients attempted suicide with the drugs they used in their own treatment (Table-6).



Ped. Int. Care: Pediatric Intensive Care, ICU: Intensive Care Unit

Table 6. Treatment modalities and patient outcome

	Number of patients (n)	Ratio (%)
Activated charcoal and gastric lavage		
No	108	42.0
Yes	149	58.0
Intubation		
No	255	99.2
Yes	2	0.8
Psychiatric consultation		
No	148	57.6
Yes	109	42.4
Treatment modality		
Symptomatic	252	98.1
Further treatment	5	1.9
Mortality		
No	252	98.0
Yes	2	0.7
Not known	3	1.3
Outcome		
Recovery	185	72.0
Referral to other centres	27	10.5
Left against medical advice	45	17.5
Repetitive admission		
No	245	95.3
Yes	12	4.7

Discussion

Intoxicated patients constitute an important part of emergency department admissions. In the studies conducted in our country, this rate ranged from 0.46% to 1.57% (2). In the two-year period, we conducted our study, it was determined that 471,461 patients were admitted to our ED and the rate of cases of intoxication was 0.05%. There were 7,011 patients followed as inpatients, and 178 (2.5%) of these inpatients were diagnosed as intoxicated. Contrary to the literature, we attribute this low rate of intoxication cases to our province's low population rate. We attribute the high rate of hospitalization in our hospital, as it is the largest hospital in our province and the only one in the city centre.

Health care professionals are responsible for both determining the need for emergency response and ensuring that the judicial process is initiated. If the patient is brought to the emergency room by ambulance, the ambulance team should inform the emergency doctor if there is any suspicious situation in the environment where the patient is taking. Especially intoxicated patients who attempt suicide may not want to give an accurate and sufficient anamnesis. In this case, the emergency physician may need to go for an exam for a diagnosis, just like a detective.

In the literature, it was determined that suicidal intoxicated patients generally took the drugs orally, and it was observed in the female patient group at a higher rate. In a study conducted by Çetin et al., 46% of ED patients were found to be taking suicidal oral drugs, 73.9% of whom were female (3). In a study by Kaya et al., 100% of patients with suicidal intoxication had oral medicines, and 70% of these patients were female (4). In our study, 100% of cases of intoxication were poisoned by oral, and patients who took drugs to commit suicide were more numerous than the group of patients who took drugs accidentally. These patients were mostly women. We think the most important reason why the level of oral intoxication is so high is the low level of rational drug use in our country. For this reason, the patient does not continue the current treatment and stores a lot of drugs at home, thus making it easier for the person with suicidal ideation to access drugs at home. In addition, we believe that women's social status problems and the fact that women are more burdened by the traditional family structure have increased attempts to commit suicide (5).

It was found that 4.7% of the patients in our study had recurrent emergency service admissions for the same reason, and all of these patients were followed up by a psychiatrist. In addition, most of these patients took the drugs that they used in their treatment also for suicide attempts and apply to ED. Christodoulou et al. Analysed articles written over 30 years and found that the suicidal trend increased in the spring and autumn. Based on this result, sunlight is thought to reduce depression, but serotonin receptors can be acute and rapidly affected during long sunny hours (6).

In the study where Salib examined fatal suicide attempts in patients under the age of 65; it was determined that 45% of the patients attempted suicide during the summer period (7). In our study, we found that patients were more likely to apply in the summer. In addition, considering the application time in our study, we observed that suicidal thoughts were intense between 16:00 and 00:00. We think that the reason for this is that patients choose a time period when they try to be alone and do not want their relatives to reach them.

In cases of drug intoxication, there is multiple use of drugs, particularly when taking drugs for suicide. Analgesics and antibiotics are among these drugs. In a study by Yılmaz et al., it was seen that 52% of patients who took drugs for suicidal purposes took analgesics and antibiotics (8). In our study, contrary to the literature, the number of patients who took a single drug was higher than the number of patients who took multiple drugs. Similarly, the number of patients who took analgesic drugs was relatively higher. We think that the most important factor behind this situation may be the excessive use of non-prescription drugs (especially analgesics) in our society (9).

Cases of accidental oral intoxication are most commonly seen in children. In a study by Kondolot et al., 5.8% of patients under 5 years old with poisoning were poisoned by analgesics. In this age group, accidental intoxication is common due to increased hand-to-mouth activity with curiosity about research and learning. Furthermore, negligent and unconscious family members who leave drugs in easily accessible areas and keep them out of their packaging can also cause these situations (10, 11). There is not enough data in the literature on which drug is poisoned more by adult patients. The drugs specific to chronic diseases were examined one by one and it was found that people using anticoagulant, digital antiarrhythmic or synthetic drugs experienced poisoning due to drug metabolism (12). In our study, we observed that the patients who were poisoned by accident were mostly in the pediatric age group. Furthermore, cases of accidental poisoning have been poisoned by substances which we have classified under the other heading (supplements, herbal ingredients). The mean age of these patients was 15.8±20.4 years.

The faster the poisoning cases are intervened, the better the prognosis. In the study conducted by Yeşil et al., the duration of admission to the ED after the oral drug intake was found to be 4.77±4.34 hours (13). In the study of Deniz et al., it was determined as 2.51±2.43 hours (14). No patients died in these studies. The early application time was found to be effective in this regard, but the generally good condition of the patient over the follow-up period also affected this situation. In our study, we found a result consistent with the literature in terms of admission time. There were no deaths at the hospital (referrals excluded).

Our study found that 79 (30.8%) patients were followed at the ED and 45 (17.5%) refused treatment and left the hospital. The number of patients monitored in internal medicine (29.2%) and ICU (28%) was higher than in other departments (inpatient services other than the emergency department).

In the study of Ersoy et al., they suggested that intensive care follow-up is necessary and advanced treatment should be performed in the intensive care unit because of the possibility of developing multiorgan failure in intoxication cases (15). In our study, most of the patients had stable vital signs and good general condition. Therefore, not all patients were followed up in the intensive care unit. Since there is no psychiatry service in our hospital, patients with continuing suicidal thoughts were followed in the intensive care unit, which is a closed service, until they became metabolically stable. Patients without active suicidal thoughts were followed in the service. Therefore, we think that the number of hospitalizations in the internal service and adult intensive care unit may be close to each other. In our study, it was observed that 98.1% of the patients were treated with symptomatic treatment and 1.9% with advanced treatment. In further treatment, if available, the antidote of the drug is applied. If there is no response, treatments for the removal of metabolic toxins such as hemodialysis or hemofiltration, intravenous lipid emulsion are performed. In our study 2 (%0. 8) patients died. On arrival, these patients were conscious and, their vitals were stable. The general condition of these patients, who were referred to an external center, deteriorated during their intensive care follow-up and died. According to this result, we think that the vital signs and GCS level on admission are not prognostic indicators. Also, we think that the number of drugs taken, the physiology of the patient and, the care during the follow-up is effective. Since these patients died in the place of referral, we can claim that there was no mortality in our hospital in our study. We can say that the prognosis of the patients has progressed well due to many reasons such as the high level of symptomatic treatment and adequateness, the low average age of our patients, the absence of underlying organ dysfunction, and the low amount of medication taken. Consistent with the literature, the low mortality rate is definitely pleasing.

Poisoning cases in our country are reported to 114 Poison Information Centers (PIC, ZDM in Turkish) and recorded. The recommendations of the authorized health personnel in this unit are taken according to the Ministry of Health Intoxication Guide, the symptoms that may develop are learned, the antidotes that can be applied, and the patient follow-up period is tried to be determined. If there is an antidote and the application period of the drug taken in the literature, it is applied. If there is an unknown substance or a history of drug intake that has not been reported in the literature, symptomatic treatment is usually applied and at least 24 hours of asymptomatic follow-up is recommended in addition to the treatment period. For this reason, it is of great importance to report, especially rare cases of poisoning to PIC and to share the experience. In this way, perhaps we can follow up in the hospital for a shorter time, prevent unnecessary patient hospitalizations, and reduce the loss of workforce.

In a study conducted by Satar et al. For 6 years in a city with a large population in our country, the duration of hospitalization was found to be 2.9 ± 1.8 days (16). In our study, we found this rate to be 1.8 ± 0.9 days in our hospital. We can attribute this to the fact that, for a while, the intensive care unit of our hospital only serves Covid patients and some patients were referred to an external center, since the time included in the study coincided with the pandemic period.

We found that the majority of the patients in our study did not describe symptoms at the ED admission. In a study by Burillo-Putze et al. In which they recorded data from 14 emergency departments, they stated that 44.6% of the patients did not have any symptoms at presentation. In our study, the majority of patients (51.8%) were asymptomatic. The development of symptoms related to the drug that patients take can give us a clue about the drug, especially for patients who do not want to talk about the drug they are taking (17). In addition, we think that patients who take drugs for suicidal purposes do not want to talk about their current symptoms (such as headache, dizziness, abdominal pain) if they do not have visible symptoms (such as vomiting, impaired consciousness). However, the fact that the prognosis is so good also raises doubts about whether the drug was actually taken. When the psychiatry consultation notes are examined, it is seen that the patients generally use sentences such as 'in a moment of anger, because I want to punish those who upset me'. The opinion of psychiatrists that patients do not have active suicidal thoughts supports our opinion.

Conclusion

Although intoxication cases are full of uncertainties, according to the results of our study, poisonings after oral drug intake often progress with a good prognosis. However, while the clinician is following the patient closely, they should also consider that there may be a need for intensive care at any time. Since our study is the largest hospital in the city and the only hospital in the center, we think that the data obtained is important and should be included in the literature. In addition, we think that these data to be obtained can be a guide for emergency service health workers working with similar facilities in our province.

Study Limitations

There were some limitations in our study. First of all, we could not reach the records in some files, as it was a work in the form of archive scanning. In addition, if the patient was accidentally poisoned, the diagnosis of his/her symptoms may have been entered into the system instead of the diagnosis of "poisoning". In this case, we think that the number of patients obtained in our study did not meet the actual data, but most of them were recorded.

During our study, we determined that some of the patients who came with poisoning were transferred out of the province for a while since the intensive care and services of our hospital only serve Covid patients. Therefore, the prognosis of some patients could not be determined. If the patients who were discharged after their treatment was readmitted to our hospital, they were detected in the system and were considered to be non-mortal. For patients who do not reapply to our hospital;

The prognosis was recorded as uncertain. In addition, it could not be determined whether the symptoms of the patients who left the hospital with treatment refusal continued or whether there were sequels. The mortality of these patients was estimated by looking at the recurrent hospital admissions on the system.

Thanks

We would like to thank The Archive Staff of Kırklareli Training and Research Hospital for their help.

References

1. Linden CH, Burns JM. Poisoning and drug overdosage. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. Harrison TR, et. al (eds). McGraw-Hill, 16 th ed, 2581- 2593, 2006.
2. Akköse, Ş., Fedakar, R., Bulut, M., & Çebiçi, H. (2003). Zehirlenme olgularının beş yıllık analizi. *Acil Tıp Dergisi*, 3(1), 8-10.
3. Çetin, N. G., Beydilli, H., & Tomruk, Ö. (2004). Acil servise başvuran intoksikasyon olgularının geriye dönük analizi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 11(4).
4. Kaya, E., Yılmaz, A., Saritas, A., Colakoglu, S., Baltacı, D., Kandis, H., & Kara, I. H. (2015). Acute intoxication cases admitted to the emergency department of a university hospital. *World journal of emergency medicine*, 6(1), 54.
5. Mete, B., Söyler, V., & Pehlivan, E. (2020). Psikiyatrik bozukluklar ile özkiyim arasındaki ilişkinin incelenmesi: 2013-2018 yılları için kayıtlara dayalı geriye dönük bir araştırma. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 23(1).
6. Christodoulou, C., Douzenis, A., Papadopoulos, F. C., Papadopoulos, A., Bouras, G., Gournellis, R., & Lykouras, L. (2012). Suicide and seasonality. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 125(2), 127-146.
7. Salib, E. (1997). Elderly suicide and weather conditions: is there a link? *International journal of geriatric psychiatry*, 12(9), 937-941.
8. Yılmaz, A., Guven, F. M. K., Korkmaz, İ., & Karabulut, S. (2006). Acil serviste akut zehirlenmelerin retrospektif analizi. *CÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 28(1), 21-26.
9. ÖZÇELİKAY, G. (2001). Akılcı ilaç kullanımı üzerinde bir pilot çalışma. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 30(2), 9-18.
10. Kondolot, M., Akyıldız, B., Görözen, F., Kurtoğlu, S., & Patroğlu, T. (2009). Çocuk acil servisine getirilen zehirlenme olgularının değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 52(2), 68-4.
11. Sarıkayalar F. Çocuklarda zehirlenmeler. *Katkı Pediatri Dergisi* 2001;22(4):377-95
12. Ozturk, M., Ipekci, A., Kiyak, S. K., Akdeniz, Y. S., Aydın, Y., İkizceli, I., & Sogut, O. (2019). Bleeding complications in warfarin-treated patients admitted to the emergency department. *Journal of clinical medicine research*, 11(2), 106.
13. Yeşil, O., Akoğlu, H., Özge, O. N. U. R., & Güneysel, Ö. (2008). ACİL SERVİSE BAŞVURAN ZEHİRLENME OLGULARININ GERİYE DÖNÜK ANALİZİ. *Marmara Medical Journal*, 21(1), 26-32.
14. Deniz, T., Kandış, H., Saygun, M., Büyükoçak, Ü., Ülger, H., & Karakuş, A. (2009). Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi acil servisine başvuran zehirlenme olgularının analizi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, 11(2), 15-20.
15. Ersoy, A., Kara, D., Cangir, C. C., Erdoğan, E., Ali, A., & Büyükyıldırım, A. (2013). Yoğun Bakımda İntoksikasyon Olgularının Değerlendirilmesi. *Med J Okmeydanı Train Res Hosp*, 29, 72-5.
16. Satar, S., & Seydaoglu, G. (2005). Analysis of acute adult poisoning in a 6-year period and factors affecting the hospital stay. *Advances in therapy*, 22(2), 137-147.
17. Burillo-Putze, G., Munne, P., Duenas, A., Pinillos, M. A., Naveiro, J. M., Cobo, J., ... & Spanish Society of Emergency Medicine (SEMESTOX. (2003). National multicentre study of acute intoxication in emergency departments of Spain. *European journal of emergency medicine*, 10(2), 101-104.

Is Glycated Hemoglobin Lower in SARS-CoV-2 Patients with Diabetes Mellitus?

Diyabetik SARS-CoV-2 Hastalarında Glikolize Hemoglobin Daha Düşük mü Saptanıyor?

Yusuf ÜZÜM * 0000-0001-5027-1827

Zeynep Zehra GÜMÜŞ*0000-0001-6667-1921

Orhan BALIKCI*0000-0001-9498-1265

Uğur Bayram KORKMAZ*0000-0001-7115-2130

Süleyman GÜNAY**0000-0002-1159-1577

*Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Arş. Hastanesi,
İç Hastalıkları Kliniği, İZMİR

**Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Arş. Hastanesi,
Gastroenteroloji Kliniği, İZMİR

Yazışma Adresi: Yusuf ÜZÜM

Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Arş. Hastanesi,

İç Hastalıkları Kliniği, İZMİR

E-mail: yusufuzum@gmail.com

Geliş Tarihi: 15/02/2022

Kabul Tarihi: 30/03/2022

Öz

Amaç: Diyabetik hastaların COVID-19 enfeksiyonu öncesi ve enfeksiyon sırasındaki glisemik durumlarını karşılaştırmak ve HbA1c (Glikolize hemoglobin) düzeylerinin doğruluğunu değerlendirmek.

Gereç ve Yöntemler: Mart 2020 ile Temmuz 2020 arasında hastaneye yatırılan COVID-19 olduğu PCR testi ile doğrulanmış 25 yetişkin diyabetik COVID-19 hastası çalışmaya dahil edildi. Dahil edilen hastaların tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Son 6 aydaki ve hastaneye yatıştaki HbA1c ve hemoglobin düzeyleri kaydedildi ve karşılaştırıldı. Hastaneye kabulde ölçülen HbA1c'ye göre, tahmini ortalama glikoz (eAG) seviyesi, Nathan regresyon denklem formülü ile hesaplandı ve ölçülen ortalama kan şekeri ile (AG) karşılaştırıldı. Ayrıca son 6 ayda bakılan HbA1c önceki HbA1c (p-HbA1c) olarak ve önceki hemoglobin değeri ise hemoglobin (p-Hemoglobin) olarak kaydedildi, bunların düzeyleri hastaneye yatıştaki HbA1c ve Hemoglobin düzeyleri ile karşılaştırıldı.

Bulgular: AG değerleri (176.44 mg/dl), eAG değerlerinden (151.34 mg/dl) daha yüksek bulundu ancak istatistiksel bir farklılık göstermedi ($p=0.250$). Önceki HbA1c değerlerinin ortalaması mevcut HbA1c değerlerinin ortalamasından anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla %8.08 ve %6.80 ve $p=0.020$).

Sonuç: Diyabetik COVID-19 hastalarında HbA1c değerleri olması gerekenden düşük olabilir ve bu sonuçlar hastanın glisemik durumunu doğru yansıtmayabilir. Bu nedenle COVID-19 hastalarında kan şekeri düzeylerinin düzenlenmesi sırasında sadece HbA1c değerlerini değerlendirerek klinik bir karar vermek uygun olmayabilir.

Anahtar Kelimeler: Glikolize hemoglobin, Diyabetes Mellitus, COVID-19

Abstract

Objectives: To compare the glycemic status of diabetic patients before and during COVID-19 and to evaluate the accuracy of HbA1c levels.

Material and Methods: Confirmed 25 adult COVID-19 diabetic patients hospitalized between March 2020 and July 2020 were included in the present analysis. Medical records of the included patients were retrospectively reviewed. HbA1c and hemoglobin levels in the last 6 months and at the hospital admission were recorded and compared. According to measured HbA1c at hospital admission, estimated average glucose (eAG) was calculated by Nathan regression equation formula and compared the measured average blood glucose (AG). Also, documented HbA1c called previous HbA1c (p-HbA1c) and hemoglobin called previous hemoglobin (p-Hemoglobin) levels in the last 6 months was compared with the level of HbA1c and Hemoglobin in hospital admission.

Results: The AG values (176.44 mg/dl) were found higher than eAG values (151.34 mg/dl) but did not show any statistical difference ($p=0.250$). Previous HbA1c values were significantly higher than current HbA1c (8.08% and 6.80%, respectively, and $p=0.020$).

Conclusion: HbA1c values may be lower than they should be in diabetic COVID-19 patients and these results may not accurately reflect the patient's glycemic status. For this reason, it would be inappropriate to make a clinical decision by only evaluating HbA1c values during the regulation of blood glucose levels in COVID-19 patients.

Keywords: Glycated hemoglobin, Diabetes Mellitus, COVID-19

Introduction

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an acute respiratory infection caused by the positive-sense RNA virus called SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2). The clinical spectrum of the disease ranges from flu-like symptoms to ARDS (Acute respiratory distress syndrome) and death. Older age, the presence of diabetes mellitus (DM), and other comorbidities have been reported as poor prognostic factors (1,2). The whole world has been dealing with COVID-19 infection. Currently, more than 100 million people have been infected with the disease (3). Little is known about this new infection. Many researchers have been trying to prevent and treat the infection. Chronic diseases, and especially DM and hypertension (HT), play essential roles in the prognosis (4). The prevalence of COVID-19 in diabetic patients is 17%. In patients with severe pneumonia, DM prevalence is higher than those with moderate pneumonia (OR 2.49) (5). A study by Zhu et al. showed that well-controlled DM and lower HbA1c correlate with improved outcomes in infected patients (6). A better understanding of DM in COVID-19 patients is essential. As the mortality rate increases two-fold in diabetic patients compared to non-diabetics (7). New researches about the pathogenesis of SARS-CoV-2 also provides questioning about the current clinical management of COVID-19. A recent study demonstrated that some of the SARS-CoV-2 proteins, such as ORF1ab, ORF10, and ORF3a, can attack the heme on the beta-1 chain of hemoglobin. This causes the iron to dissociate from the porphyrin (8). Compatible with this information, beta-thalassemia heterozygote population prevalence has been shown to be correlated to immunity against COVID-19 in Italy (9). These results suggest that COVID-19 might affect the beta chain of hemoglobin.

Increased blood glucose makes hemoglobin glycated, and this effect provides us to diagnose and monitor diabetic patients by measuring glycated hemoglobin, HbA1c. HbA1c is used to get overall information regarding the average blood glucose in the last two to three months, and it is a vital tool to assess glycaemic control (10-11). Considering the findings related to SARS-CoV-2 and hemoglobin one can be hypothesized that glycated hemoglobin levels might not be reliable in the management of COVID-19 patients with DM. Therefore, this study aims to evaluate the accuracy of HbA1c levels in diabetic COVID-19 patients.

Material and Methods

Patient Selection:

Confirmed adult COVID 19 patients hospitalized between March 2020 and July 2020 with a positive Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) test who previously diagnosed as type 1 or 2 DM were included in the present analysis. All patients were hospitalized due to mild COVID 19 pneumonia. Medical records of the included patients were retrospectively reviewed. Since this study aims to examine glycemic control, the patients with a length of hospital stay ≥ 7 days were evaluated. The patients who did not have at least 2 intermittent HbA1c levels in the last 6 months were excluded. The patients with hypertriglyceridemia, anemia, hemoglobinopathies including thalassemia, hemolytic anemia, a history of blood transfusion history in the last 6 months, chronic kidney disease, alcohol abuse, and those who received vitamin C and erythropoietin were excluded to prevent misinterpretation of HbA1c levels. This study was approved by the local ethics committee (approval number of 2020/769).

Data Collection and Assessments:

Demographic (age, gender), and laboratory features (serum glucose level follow-up, HbA1c levels, complete blood count, blood biochemical analysis, coagulation tests, and ferritin) were recorded by a structured form. During the hospitalization of the patients, the serum levels of glucose were recorded for 7 days, including at least two fastings and two 2-hour postprandial satiety, and the average blood glucose level of each patient was calculated. HbA1c and hemoglobin levels in the last 6 months and at the hospital admission were recorded. According to measured HbA1c at hospital admission, estimated average glucose (eAG) was calculated by Nathan regression equation formula [estimated average glucose= $(28.7 \times A1C) - 46.7$]. Finally, the eAG and the measured average blood glucose (AG) levels were compared. Also, documented HbA1c called previous HbA1c (p-HbA1c) and hemoglobin called previous hemoglobin (p-Hemoglobin) levels in the last 6 months was compared with the level of HbA1c and Hemoglobin in hospital admission. Fasting blood glucose was measured using an automated chemistry analyzer and determined using the glucose oxidase method. HbA1c determination was based on the turbidometric inhibition immunoassay using an automatic analyzer. CBC measurements was based on impedance-based cell counting operates on the Coulter principle. Hemoglobin was measured using a flow cytometry and semiconductor diode laser systems on a fully-automated hematology analyzer. The other biochemical parameters were determined using an turbidometric method.

Statistical Analysis

Categorical variables were summarized as frequencies and percentages and continuous variables as mean ($\pm$ standard deviation). A Chi-square test was used to compare categorical variables. The data were normally distributed and t-test was used for parametric data. $P < 0.05$ was accepted as statistically significant.

Results

A total of 25 diabetic patients (3 patients with type 1 and 22 patients with type 2 DM) diagnosed as COVID-19 were included in this study. The mean age of the patients was 65.4 ($\pm$ SD) years, and the majority (64%) of them were older than 65 years. About half (48%) of the patients were male. Eleven patients were on intensive insulin therapy, whereas the remaining 14 patients were using oral antidiabetic agents (Table 1).

Table 1: Demographic and disease characteristics of the study population (n=25)

	n (%)	Age, years (STD)
Gender		
Female	13 (52)	64.9 (13.2)
Age, years		
≤65	9 (36)	53.33 (11.1)
>65	16 (64)	72.44 (3.3)
Diabetes Mellitus		
Type 1	3 (12)	41 (7.9)
Type 2	22 (88)	68 (7.2)
Smoking status		
Never smoked	12 (48)	63.5 (11.7)
Former smoker	11 (44)	70.7 (6.7)
Current smoker	2 (8)	49.5 (20.5)
Medication status		
OAD	14 (56)	62.4 (14.3)
Insulin*	11 (44)	69.55 (5.2)

OAD: oral antidiabetic drug
*: intensive insulin therapy

The laboratory findings of our study group were summarized in Table 2. The last HbA1c levels of the patients were detected in 92-155 days before admission with an average of 117.52 ± 16.48 days. The mean hemoglobin values (p-Hemoglobin) measured in the last 6 months and the values measured at hospital admission were found to be similar (13.00 ± 0.86 g / L and 13.53 ± 0.99 g / L, respectively and p= 0.160). The AG values were found to be 176.44 ± 45.56 mg/dl. The eAG values were calculated as 151.34 ± 47.56 mg/dl.

Table 2: The laboratory features of the participants

Parameters	Unit	n=25
p-HbA1c*	%	8.08 $\pm$ 1.86
Mean p-HbA1c measurement time	day	117.52 $\pm$ 16.48
Admission HbA1c level	%	6.80 $\pm$ 1.65
AG*	mg/dl	176.44 $\pm$ 45.56
eAG*	mg/dl	151.34 $\pm$ 47.56
Neutrophil	$\times 10^9$ cells/L	5.95 $\pm$ 3.04
Lymphocyte	$\times 10^9$ cells/L	1.24 $\pm$ 0.55
Monocyte	$\times 10^9$ cells/L	0.64 $\pm$ 0.33
p-Hemoglobin*	g/L	13.00 $\pm$ 0.86
Hemoglobin	g/L	13.53 $\pm$ 0.99
Platelet	$\times 10^9$ cells/L	257.68 $\pm$ 138.4
AST	U/L	51.40 $\pm$ 73.68
ALT	U/L	29.12 $\pm$ 30.10
CRP	mg/L	67.6 $\pm$ 45.09
LDH	U/L	284.60 $\pm$ 161.24
Ferritin	mcg/L	364.72 $\pm$ 367.15
D-dimer	mcg/L	916.84 $\pm$ 921.89

* P-HbA1c: previous HbA1c, P-Hemoglobin: Previous hemoglobin, AG: average glucose, eAG: estimated average glucose

The comparison of AG and eAG did not show any statistical difference (p= 0.250). However previous HbA1c values were significantly higher than current HbA1c (8.08 ± 1.86% and 6.80 ± 1.65%, respectively and p= 0.020) (Table 3).

Table 3: The comparisons of laboratory features of diabetic COVID-19 patients

Parameters	Unit	Patients n=25	p value
P- HbA1c time	Day	117.52±16.48	
P- HbA1c	%	8.08±1.86	p=0.02
HbA1c	%	6.80±1.65	
AG	mg/dl	176.44 ±45.56	p=0.25
eAG	mg/dl	151.34 ±47.56	
P-Hemoglobin	g/L	13.00 ±0.86	p=0,16
Hemoglobin	g/L	13.53 ±0.99	

* P-HbA1c: previous HbA1c, P-Hemoglobin: Previous hemoglobin, AG: average glucose, eAG: estimated average glucose

Discussion

To our knowledge, this is the first study in the literature that evaluates the direct effect of SARS-CoV-2 on HbA1c levels. During COVID-19 infection, glycemic control is impaired with the increase in blood glucose levels. However, we showed that the COVID-19 patients HbA1c levels were lower than the previous 6 months. Therefore the results of the present study suggest that HbA1c measurement might not be appropriate to estimate blood glucose levels in diabetic patients with COVID-19. Although previous data regarding this decrease in HbA1c levels are lacking, preclinical studies including the study authored by Wenzhong et al. have revealed that the virus affects the hemoglobin beta chain and causes structural changes. This effect is thought to be mediated by some of the proteins on the virus, ORF1ab, ORF10, and ORF3a (8). Similarly, the reason why the HbA1c values of the patients in our study were found to be lower than they should be was most probably associated with SARS-CoV-2 which may have affected glycated hemoglobin by pathophysiological mechanisms that we do not know yet. Hemoglobin levels, one of the factors that may affect the HbA1c measurement, should not be ignored.

HbA1c levels are affected by hemoglobin levels, especially in patients with iron deficiency anemia. In the cross-sectional analysis in which Bae et al. examined the relationship between hemoglobin levels and HbA1c in 87,284 non-anemic patients, a negative linear relationship was found between Hemoglobin and HbA1c (12). In a review by Katwal et al., 18 articles published between 2011-2020 investigating the relationship between HbA1c and hemoglobin amount in patients with anemia were examined; and as a result, a positive correlation was found between HbA1c and hemoglobin levels in most of the studies (13). In the study of Solomon et al., in which 174 diabetic patients were compared between the groups with and without iron deficiency anemia, HbA1c and hemoglobin levels were found to be significantly lower in the group with iron deficiency anemia (14). Similarly, in another study, it was observed that HbA1c levels increased after iron supplementation in patients with iron deficiency anemia (15). In light of these studies, HbA1c levels in anemic or non-anemic patients may be affected by the current hemoglobin levels. As a result of this, it may be difficult to diagnose non-diabetic patients. It is also understood that the glycated hemoglobin we use to determine the follow-up and treatment strategies of diabetic patients does not reflect the actual glycemic status of the patient. In the present study, in which the anemic patients were excluded, hemoglobin values measured simultaneously with HbA1c were compared with each other as it may contribute to the statistical and numerical difference between HbA1c measurements, and it was observed that there was no significant difference between them (p = 0.160). This result suggests that the difference between p-HbA1c and HbA1c occurred independently of the hemoglobin levels that were measured simultaneously.

AG and eAG values were measured and calculated during the hospitalization of the subjects. Considering that the eAG value was calculated with the help of Nathan's regression equation using the measured HbA1c value of the patient, AG, and eAG levels were compared based on the assumption that any factor affecting the HbA1c value would also affect the eAG levels (16). There was a numerical difference between AG and eAG values, but no statistically significant difference was found. It was thought that the lack of statistical difference might be due to the low number of cases. In the study authored by Targher et al., it was found that the high glucose values measured on admission to the hospital were positively correlated with the severity of COVID-19. It has been stated that the presence of diabetes increases the risk of severe COVID-19 disease by four times (4). In the study conducted by Zhu et al., it was emphasized that reducing glycemic variability in diabetic patients may reduce the adverse outcomes and death in the course of COVID-19 disease (6).

Our study has some limitations. First of all, the study included a relatively low number of subjects and, therefore the results may not reflect the general population. Furthermore, fingerstick capillary measurements were performed during the evaluation of AG levels and CGM (continuous glucose monitoring), which can measure continuously and obtain a sharper average AG, was not used. Although it was stated in the study of Nathan et al. that there was no difference between CGM and fingerstick capillary measurements in terms of the relationship between HbA1c and AG, CGM can provide more measurements in a 24-hour period (16).

Consequently, HbA1c values may be lower than they should be in diabetic COVID-19 patients and these results may not accurately reflect the patient's glycemic status. For this reason, it would be inappropriate to make a clinical decision by only evaluating HbA1c values during the regulation of blood glucose levels in COVID-19 patients. Further large-scaled prospective studies are required for a better understanding of the clinical utility of HbA1c in patients with SARS CoV 2.

References

1. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARSCoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;75(7):1730-1741.
2. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;162:108142.
3. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak (<https://covid19.who.int/>).
4. Targher G, Mantovani A, Wang XB, et al. Patients with diabetes are at higher risk for severe illness from COVID-19. *Diabetes & metabolism*. 2020;46(4):335-337.
5. Wang X, Wang S, Sun L, et al. Prevalence of diabetes mellitus in 2019 novel coronavirus: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;164:108200.
6. Zhu L, She ZG, Cheng X, et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell metabolism*. 2020;31(6):1068-1077.
7. Kumar A, Arora A, Sharma P, et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2020;14(4) 535-545.
8. Wenzhong L, Hualan L. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. 2020.
9. Lansiaux E, Pebay PP, Picard JL, et al. COVID-19: Beta-Thalassemia Subjects Immunised?. *Med Hypotheses*. 2020; 2020040349.
10. Guo W, Zhou Q, Jia Y, et al. Increased levels of glycated hemoglobin A1c and iron deficiency anemia: a review. *Med Sci Monit*. 2019; 25:8371-8378.
11. English E, Idris I, Smith G, et al. The effect of anaemia and abnormalities of erythrocyte indices on HbA1c analysis: a systematic review. *Diabetologia*. 2015;58(7):1409-1421.
12. Bae JC, Suh S, Jin SM, et al. Hemoglobin A1c values are affected by hemoglobin level and gender in non-anemic Koreans. *J Diabetes Investig*. 2014; 5(1):60-65.
13. Katwal PC, Jirjees S, Htun ZM, et al. The Effect of Anemia and the Goal of Optimal HbA1c Control in Diabetes and Non-Diabetes. *Cureus*. 2020;12(6):e8431.
14. Solomon A, Hussein M, Negash M, et al. Effect of iron deficiency anemia on HbA1c in diabetic patients at Tikur Anbessa specialized teaching hospital, Addis Ababa Ethiopia. *BMC Hematol*. 2019;19:2.
15. Kalairajan SK, Vijaya D, Malathy AR. A study on influence of iron deficiency anaemia over HbA1c levels. *International Journal of Advances in Medicine*. 2019; 6(4):1095-1100.
16. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, et al. A1c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1473-

İleri Evre Skuamöz Hücreli Larinks Kanserinde Tümör Diferansiyasyonu İle Kıkırdak İnvazyonu İlişkisinin İncelenmesi

Examination Of The Relationship Of Tumor Differentiation And Cartilage Invasion In Advance Stage Larynx Squamous Cell Cancer

Asuman Feda BAYRAK* 0000-0001-8403-3018

Akif İŞLEK ** 0000-0001-7058-3457

Yılmaz ÖZKUL* 0000-0001-6603-3903

*Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları
ABD, İzmir

**Acıbadem Hastanesi, Kulak Burun Boğaz
Hastalıkları Kliniği, Eskişehir

Yazışma Adresi: Asuman Feda BAYRAK

Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ABD, İzmir
E-mail adresi: fedabayrak@gmail.com

Geliş Tarihi: 08/01/2022
Kabul Tarihi: 28/02/2022

Öz

Giriş-Amaç: Skuamöz hücreli larinks kanserinde tedavi planını ve sağkalımı etkileyen bir faktör olan kıkırdak invazyonunu tanımlamak ve bunu etkileyebilecek durumları belirlemek önemlidir. Bu çalışmamızda ileri evre pTNM 3 ve 4 hastalarda tümör diferansiyasyonun ile larinks kıkırdak invazyonunun ilişkisinin incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve yöntem: Çalışmada Ocak 2012 ve Ocak 2018 yılları arasında larinks cerrahisi yapılmış hastaların sonuçlarına retrospektif olarak ulaşıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, tümör diferansiyasyon derecesi, kıkırdak invazyonu varlığı, kanser nüksü, izlem süresi belirlendi. Kıkırdak invazyonu varlığı, cinsiyet ve tümör diferansiyasyonu ile Ki-Kare testi ile karşılaştırıldı. Multivaryant analiz için Lojistik regresyon analizi kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 138 hastanın yaş ortalaması 59.6 ± 9.3 , ve 131'i (%94.9) erkekti. Tümör diferansiyasyonu grupları arasında en sık orta derece diferansiyasyon (n=88, % 63.8) saptandı. 53 (%38.4) hastada kıkırdak invazyonu saptandı. Kıkırdak invazyonu olan hastaların %5.7' sinde iyi diferansiyasyon saptanırken, kıkırdak invazyonu olmayan hastalarda bu oran %20.0 olarak saptandı ($p=0.020$, OR= 4.1, χ^2 testi). Lojistik regresyon analizine göre iyi tümör diferansiyasyonu kıkırdak invazyonu için koruyucu bir faktör olarak tespit edildi ($p=0.026$, EXP(B)= 5.0, 95% CI: 1.2-20.9).

Sonuç: Larinksin skuamöz hücreli karsinomlarında tümör diferansiyasyonunun iyi olması kıkırdak invazyonu için koruyucu bir faktördür. Çalışmanın daha geniş örneklemelerde yapılması, histopatolojik bulgularla desteklenmesi daha güvenilir sonuçlar elde edilmesi için gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Kıkırdak invazyonu, skuamöz hücreli larinks karsinomu, tümör diferansiyasyonu

Abstract

Objectives:

It is important to define the cartilage invasion, which is a factor affecting the treatment plan and survival in squamous cell laryngeal cancer, and to identify the conditions that may affect it. In this study, we aimed to examine the relationship between tumor differentiation and laryngeal cartilage invasion in advanced pTNM 3 and 4 patients.

Material- Methods: In the study, the results of patients who underwent laryngectomy between January 2021 and January 2018 were obtained retrospectively. Age, gender, tumor differentiation degree, presence of cartilage invasion, cancer recurrence and follow up period of the patients were determined. The presence of cartilage invasion, sex and tumor differentiation were compared with the Chi-Square test. Logistic regression analysis was used for multivariate analysis.

Results: The mean age of 138 patients included in the study was 59.6±9.3 years, and 131 of them (%94.9) were male. Moderately differentiation (n=88, 63.8%) was the most common among tumor differentiation groups. Cartilage invasion was detected in 53 (38.4%) patients. Well differentiation was detected in 5.7 % of patients with cartilage invasion, while 20% in patients without cartilage invasion (p=0.020, OR= 4.1, χ^2 test). According to logistic regression analysis, well tumor differentiation was detected as a protective factor for cartilage invasion(p=0.026, EXP(B)= 5.0, 95% CI: 1.2-20.9).

Conclusion: Well tumor differentiation in larynx squamous cell carsinomas is a protective factor for cartilage invasion. It is necessary to carry out the study in larger samples and to be supported by histopathological findings in order to obtain more reliable results.

Keywords: Cartilage invasion, larynx squamous cell carcinoma, tumor differentiation

Giriş

Larinksin skuamöz hücreli karsinomu, birçok ülkede en sık görülen baş ve boyun kanseri olmaya devam etmektedir. Laringeal kanserler, tüm malign tümörlerin% 1 ila% 3'ünü ve tüm baş boyun kanserlerinin de yaklaşık % 50'sini temsil eder. Skuamöz hücreli karsinom, larenks kanserinin en yaygın (yaklaşık % 95) şeklidir. Hastaların yaklaşık% 60'ı tanı sırasında ileri (evre III veya IV) hastalıkla başvurur ve 5 yıllık sağkalım oranları % 63-66 olarak bildirilmektedir (1).

Sağkalım oranları, tümörün yeri, boyutu, histopatolojik tipi, tümör derecelendirmesi, metastaz varlığına ve ayrıca tanı ve tedavinin doğruluğuna bağlıdır (2).

Laringeal skuamöz hücreli karsinomda kıkırdak invazyonunun varlığı tedavi seçimini belirlediği ve prognozu etkilediği için çok önemlidir. Kıkırdak invazyonu laringeal karsinomun klinik ve patolojik evrelendirmesi için önemli bir kriterdir. Bu nedenle, etkili bir tedavi planı sağlamak ve klinik gelişimi öngörmek için görülme sıklığını ve kıkırdak invazyonunu etkileyen faktörleri belirlemek önemlidir (3,4).

Histolojik derecelendirme, rezeke edilen örneklerde Amerikan Patologlar Birliği kılavuzları tarafından zorunlu kılınmıştır. Skuamöz hücreli karsinom derecelendirmesinde kullanılan kriterler; mitotik aktiviteyi, nükleer pleomorfizmi ve normal skuamöz hücrelere benzerlik derecesini (farklılaşma) içerir. İyi, orta veya kötü diferansiye karsinom olarak derecelendirilir (5, 6).

Çalışmamızda skuamöz hücreli larinks kanseri tanısı alan ileri evre (pTNM 3 ve 4) hastalarda tümör diferansiyasyonu ile tiroid kıkırdak invazyonu arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler

Araştırma retrospektif olarak planlandı. Ocak 2012- Ocak 2018 yılları arasında İzmir Katip Çelebi Ü. Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesinde larinks cerrahisi yapılmış hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışma için hastane Katip Çelebi Ü. Etik Kurulu'ndan onay alındı (2021-0080). Çalışmaya skuamöz hücreli larinks kanseri nedeni ile larinks cerrahisi yapılan hastalardan patolojik olarak ileri evre (pTNM 3 ve 4) tespit edilenler dahil edildi. Patoloji raporları incelenerek tiroid kıkırdak invazyonu varlığı ve tümör diferansiyasyon derecesi iyi, orta ve kötü olarak belirlendi. Ayrıca hastaların yaş ve cinsiyetleri, kanser nüksü, izlem süresi belirlendi. Verilerin analizi için Statistical Package for Social Science version 24.0 (SPSS for Windows Inc, Chicago, IL, ABD) kullanıldı. Kıkırdak invazyonu varlığı, cinsiyet ve TD ile Ki-Kare testi ile karşılaştırıldı. Multivaryant analiz için Lojistik regresyon analizi kullanıldı. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Son analize belirlenen 246 hastanın 138'i (%56.1) dahil edildi. Hastaların yaşı ortalama 59.6±9.3 olarak tespit edildi. 131 (%94.9) hasta erkekti. Histolojik diferansiyasyon derecelendirme grupları arasında en sık orta derece diferansiyasyon (n=88, % 63.8) saptandı. Kötü diferansiyasyon 30 hastada ve (%21,7) ve iyi diferansiyasyon 20 hastada (%14,5) saptandı. 53 (%38.4) hastada tiroid kıkırdak invazyonu saptandı. Hastalara uygulanan operasyonlar frontolateral larenjektomi (n=1), horizontal larenjektomi (n=1), krikohyoidopeksi (n=1), near total larenjektomi (n=3), supraglottik larenjektomi (n=21), suprakrikoid parsiyel larenjektomi (n=5), total larenjektomi (n=106) idi. Ortalama 47.7±27.1 aylık izlem süresince 35 (%25.4) hastada kanser nüksü tespit edildi. Bulguların genel özeti tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Bulguların genel özeti

		Count	Column N %
Cinsiyet	E	131	94,9
	K	7	5,1
İyi Diferansiyasyon		20	14,5
Orta Diferansiyasyon		88	63,8
Kötü Diferansiyasyon		30	21,7
pTNM evre	pTNM 3	39	28,3
	pTNM4	99	71,7
Kıkırdak invazyonu	Hayır	85	61,6
	Evet	53	38,4
Larenjektomi	FLL	1	0,7
	HL	1	0,7
	KHEP	1	0,7
	Near TL	3	2,1
	SGL	21	21
	SKPL	5	15,2
	TL	106	76,8
Rekürrens	Hayır	103	74,6
	Evet	35	25,4

FLL: frontolateral larenjektomi, HL: horizontal larenjektomi, KHEP: krikohyoidopeksi, Near TL: near total larenjektomi, SGL: supraglottik larenjektomi, SKPL: suprakrikoid parsiyel larenjektomi, TL: total larenjektomi

İyi diferansiyasyon saptanan hastaların % 5.7'sinde (n=3),orta diferansiyasyon saptanan hastaların % 67.9' unda (n=67) ve kötü diferansiyasyon saptanan hastaların% 26.4' ünde (n= 14) kıkırdak invazyonu saptanmış olup gruplar arasındaki fark Ki-Kare testine göre anlamlı saptanmıştır (p= 0.041, Tablo 2). Ayrıca kötü diferansiyasyon saptanan hastalarda kıkırdak invazyonu riski, anlamlı olarak 4.1 kat daha fazla saptandı. (p=0.020, OR= 4.1, χ^2 testi). Ayrıca cinsiyet, orta ve kötü diferansiyasyon derecesi ile kıkırdak invazyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla p= 0.547, 0.422, 0.493). Ayrıca kıkırdak invazyonu varlığına göre gruplar arasında yaş ortalamaları için anlamlı fark yoktu (p=0.875, t testi). Lojistik regresyon analizine göre iyi tümör diferansiyasyonu kıkırdak invazyonu için koruyucu bir faktör olarak tespit edildi (p=0.026, EXP(B)= 5.0, 95% CI: 1.2-20.9. Kıkırdak invazyonuna göre bulguların dağılımı Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Diferansiyasyon gruplarına göre kartilaj invazyonu olan hastaların dağılımı.

		Diferansiyasyon					
		İyi		Orta		Kötü	
		n	%	n	%	N	%
Kartilaj invazyonu	Hayır	17	20,0%	52	61,2%	16	18,8%
	Evet	3	5,7%	36	67,9%	14	26,4%

Tablo 3. Kıkırdak invazyonuna göre bulguların dağılımı ve Ki Kare istatistiği

		Kıkırdak invazyonu				P
		Hayır=85		Evet=53		
		n	%	N	%	
Cinsiyet	E	81	95,3%	50	94,3%	0,547
	K	4	4,7%	3	5,7%	
İyi Diferansiyasyon	Hayır	68	80,0%	50	94,3%	0,020
	Evet	17	20,0%	3	5,7%	
Orta Diferansiyasyon	Hayır	33	38,8%	17	32,1%	0,422
	Evet	52	61,2%	36	67,9%	
Kötü Diferansiyasyon	Hayır	69	81,2%	39	73,6%	0,293
	Evet	16	18,8%	14	26,4%	
pTNM stage	pTN M3	37	43,5%	2	3,8%	<0.001
	pTN M4	48	56,5%	51	96,2%	
Rekürrens	Hayır	63	74,1%	40	75,5%	0,859
	Evet	22	25,9%	13	24,5%	

Tartışma

Laringeal kanserlerde sağkalım oranları, tümörün yeri, boyutu, histopatolojik tipi, tümör derecesi, metastaz varlığına ve ayrıca tanı ve tedavinin doğruluğuna bağlıdır.

Laringeal skuamöz hücreli karsinomda kıkırdak invazyonunun varlığı tedavi seçimini belirlediği ve prognozu etkilediği için çok önemlidir. Larenks kanserinde kıkırdak invazyonunun varlığı% 26 ila% 75 arasında değişmektedir (3,7,8). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak 53 (%38.4) hastada tiroid kıkırdak invazyonu saptandı.

Görüntüleme tekniklerindeki ilerlemelere rağmen kıkırdak invazyonunu preoperatif olarak saptamak her zaman kolay değildir. Larinks kanseri tanısında giderek daha ileri yöntemlere yer verilmesine rağmen, radyolojik ve histopatolojik değerlendirmeler arasında birçok uyumsuzluk görülebilmektedir. İleri evre laringeal kanser vakalarında BT görüntülemenin özellikle tiroid kıkırdak penetrasyonu ve ekstra laringeal yayılım değerlendirmesinde sınırlamaları vardır (4,9). Kıkırdak invazyonun saptanması evrelemeyi etkilemektedir. TNM sınıflandırmasının son revizyonunda, kıkırdağın iç perikondriumunun infiltrasyonu T3 olarak kabul edilirken, kıkırdaktan geçerek dış perikondriuma kadar yayılım olması T4a olarak sınıflandırılır (10). Bu nedenle kıkırdak invazyonu varlığını destekleyen faktörleri değerlendirmek önemlidir.

Primer tümörün histopatolojik incelemesi, histopatolojik tipin yanı sıra, tümör farklılaşmasının derecesini, peritümöral inflamatuvar infiltratın derecesini, vasküler invazyonu ve perinöral invazyonu içermelidir. Kötü diferansiyasyon kanserler, iyi diferansiyasyon kanserlerle karşılaştırıldığında genellikle daha yüksek bir metastatik hastalık oranına sahiptir, ancak bu korelasyon her zaman geçerli değildir. Ayrıca, diferansiyasyon derecesi, patolojiler tarafından yapılan yorumlamaya dayalı olduğu için özeldir (11). Skuamöz hücreli karsinom derecelendirmesinde kullanılan kriterler genellikle mitotik aktiviteyi, nükleer pleomorfizmi ve normal skuamöz hücrelere benzerlik derecesini (farklılaşma) içerir (5). Bizim çalışmamızda tümör diferansiyasyonu ile kıkırdak invazyonu varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttu. İyi diferansiyasyon tümörlerinde kıkırdak invazyonunun daha az olduğunu tespit ettik. Güncel bir çalışmada laringeal skuamöz hücreli kanserli hastalarda gizli servikal lenf nodu metastazı insidansı ve prediktif parametreleri araştırılmış, iyi diferansiyasyon tümörlerinde lenf nodu metastazı insidansı çok düşük bulunmuş kıkırdak invazyonunun daha kötü sonucu öngördüğü bulunmuştur (12). Bir başka çalışmada histolojik tipin differansiyasyonuna göre boyun diseksiyonu spesmen materyalinde lenf nodu pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (13). Benzer bir çalışmada klinik olarak tümör boyutu ve adenopatilerin varlığı ile kanıtlanan tümör yayılım analizi ile, histolojik farklılaşmanın tipi ve derecesi ile büyük ölçüde tutarlı bulunmuştur (2). Neoplazmların histolojik sınıflandırması ve karakterizasyonu, güvenilir bir prognoz oluşturulması için son derece önemlidir ve hastaların klinik yönetimi için temel sağlayabilir.

Sonuç olarak; larinksin skuamöz hücreli karsinomlarında tümör diferansiyasyonunun kötü olması kıkırdak invazyonu görülme riskini arttırabilir. Ancak çalışmanın daha geniş örneklemelerde yapılması, histopatolojik bulgularla desteklenmesi daha güvenilir sonuçlar elde edilmesi için gereklidir.

Kaynaklar

1. Steuer CE, El-Deiry M, Parks JR, Higgins KA, Saba NF. [An update on larynx cancer](#). CA Cancer J Clin. 2017 Jan;67(1):31-50.
2. Ciolofan MS, Viăescu AN, Mogoantă CA et al. [Clinical, Histological and Immunohistochemical Evaluation of Larynx Cancer](#). Curr Health Sci J. 2017 Oct-Dec;43(4):367-375.
3. Gómez Serrano M, Iglesias Moreno MC, Gimeno Hernández J et al. [Cartilage invasion patterns in laryngeal cancer](#). Eur Arch Otorhinolaryngol. 2016 Jul;273(7):1863-9.
4. Koopmann M, Weiss D, Steiger M, Elges S, Rudack C, Stenner M. Eur Arch Otorhinolaryngol. [Thyroid cartilage invasion in laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma treated with total laryngectomy](#). 2016 Nov;273(11):3789-3794.
5. Sethi S, Lu M, Kapke A, Benninger MS, Worsham MJ. Patient and tumor factors at diagnosis in a multi-ethnic primary head and neck squamous cell carcinoma cohort. J Surg Oncol. 2009;99(2):104.
6. Boxberg M, Bollwein C, Jöhrens K et al. Novel prognostic histopathological grading system in oral squamous cell carcinoma based on tumour budding and cell nest size shows high interobserver and intraobserver concordance. J Clin Pathol. 2019;72(4):285.
7. Obid R, Redlich M, Tomeh C. [The Treatment of Laryngeal Cancer](#). Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2019 Feb;31(1):1-11.
8. Li B, Bobinski M, Gandour-Edwards R, Farwell DG, Chen AM. [Overstaging of cartilage invasion by multidetector CT scan for laryngeal cancer and its potential effect on the use of organ preservation with chemoradiation](#). Br J Radiol. 2011 Jan;84(997):64-9.
9. Weselik L, Majchrzak E, Ibbs M et al. [Assessment of cartilage invasion in case of laryngeal cancer by means of longitudinal sectioning for histopathology - Clinical implications](#). Rep Pract Oncol Radiother. 2019 Sep-Oct;24(5):443-449.
10. The American Joint Committee on Cancer: the 8th edition of the AJCC cancer staging of TNM. (<https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Pages/8EUpdates.aspx>)
11. Bradford CR, Ferlito A, Devaney KO, Mäkitie AA, Rinaldo A. [Prognostic factors in laryngeal squamous cell carcinoma](#). Laryngoscope Investigative Otolaryngology. 2020;5:74-81. (
12. Bayır Ö, Toptas G, Saylam G ve ark. [Occult lymph node metastasis in patients with laryngeal cancer and relevant predicting factors: a single-center experience](#). Tumori. 2021 Jun.
13. Aydın Y, Paltura C, Tetik F, Kınıoğlu E, Külekçi M. The Relationship Between Local Properties and Neck Metastasis. JAREM 2018; 8(3): 191-7.

Can Laboratory Parameters Predict The Prognosis in Patients with Subacute Thyroidit?

Subakut Tiroiditte İnflamatuvar Markerlar Prognozu Öngörebilir mi?

Özden ÖZDEMİR BAŞER* 0000 0001 8368 182

Derya KÖSEOĞLU** 0000 0002 1080 3208

Zeynep ÇETİN*** 0000 0001 7824 4644

Merve ÇATAK**** 0000 0003 2654 3911

* Yozgat Şehir Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bölümü, Yozgat, Türkiye.

** Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bölümü, Çorum, Türkiye.

*** Amasya Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü, Amasya, Türkiye

**** Tokat Devlet Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü, Tokat, Türkiye

Yazışma Adresi: Özden ÖZDEMİR BAŞER

Yozgat Şehir Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bölümü,

Yozgat, Türkiye.

e-mail adresi: ozdemir.oz83@hotmail.com

Geliş Tarihi:27/12/2021

Kabul Tarihi: 07/03/2022

Öz

Amaç: Çalışmamızın amacı subakut tiroidit (SAT) tanılı hastalarda kan parametrelerinden hipotiroidi gelişimini öngörecektir.

Materyal Metod: Çalışmaya 133 SAT tanılı hasta alındı. Hastalar hipotiroidi gelişen ve gelişmeyen olarak iki gruba ayrıldı. Her iki gruptaki hastaların hemogram, albumin ve C-reaktif protein (CRP) seviyeleri ve bunlardan edilen trombosit-albumin oranı (PAO), trombosit -CRP oranı (PCO), CRP-albumin oranı (CAO) karşılaştırıldı.

Bulgular: Hipotiroidi gelişen hasta grubunda serum trombosit düzeyi diğer gruptan istatistiksel anlamlı yüksekken, albumin ve CRP'nin anlamlı düşük olduğu görüldü (sırasıyla $p < 0.001$, $p < 0.001$ ve $p = 0.003$). Trombosit düzeyinin yüksek, CRP ve albumin düzeylerinin düşük olması nedeniyle yapılan PAO, CAO, PCO gibi oransal değerlerde her iki grupta istatistiksel anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p < 0.001$, $p = 0.035$, $p < 0.001$). ROC analizinde PAO 113.51 değerinin SAT tanılı hastalarda kalıcı hipotiroidiye öngörmeye %81 sensitivite ve %93 spesifiteye sahip olduğu, PCO için ise 9.06 değerinin %88 sensitivite ve %69 spesifiteye sahip olduğu görüldü. Regresyon analizinde PAO'nun kalıcı hipotiroidi gelişimini ön görmeye bağımsız risk faktörü olduğu saptandı.

Sonuç: Çalışmamız, SAT tanısında yaygın olarak kullanılan ve inflamasyon göstergesi olan PAO ve PCO'nun hipotiroidi gelişimini öngörebileceğini göstermiştir. Bu özelliği ile SAT tanılı hastalarda kalıcı hipotiroidi gelişimini predikte etmede bağımsız bir risk faktörünü koyan ilk çalışmadır ve literatürde benzer çalışma bulunmamaktadır. Eğer tedavi seçimi gerçekten kalıcı hipotiroidi gelişimini etkiliyorsa hangi hastada hangi tedavinin seçileceği önemlidir. Tedavi seçimine karar vermek için de tanıda bakılan PAO ve PCO değerleri bizi yönlendirebilir.

Anahtar Kelimeler: Subakut tiroidit, hipotiroidi, trombosit-albumin oranı, trombosit-C reaktif protein oranı.

Abstract

Objective: The aim of our study is to obtain markers that will predict the development of hypothyroidism from blood parameters in patients with a diagnosis of subacute thyroiditis (SAT).

Material-Method: A total of 133 patients with SAT diagnosis were included in the study. The patients were divided into two groups as hypothyroid and non-hypothyroid. Hemogram, albumin and C-reactive protein (CRP) levels and platelet-albumin ratio (PAR), platelet-CRP ratio (PCR), CRP-albumin ratio (CAR) of the patients in both groups were compared.

Results: While the serum platelet level was statistically significantly higher in the hypothyroid patient group than in the other group, albumin and CRP were found to be significantly lower ($p < 0.001$, $p < 0.001$ and $p = 0.003$). A statistically significant difference was found in both groups in values such as PAR, CAR, and PCR ($p < 0.001$, $p = 0.035$, $p < 0.001$).

In the ROC analysis, PAR 113.51 value was found to have 81% sensitivity and 93% specificity in predicting permanent hypothyroidism in patients with a diagnosis of SAT. In the regression analysis, it was determined that PAR was an independent risk factor in predicting the development of permanent hypothyroidism.

Conclusion: Our study showed that PAR and PCR, which are indicators of inflammation, can predict the development of permanent hypothyroidism. If the choice of treatment really affects the development of permanent hypothyroidism, it is important which treatment to choose for which patient. PAR and PCR values can guide us to decide on the choice of treatment.

Keywords: Subacute thyroiditis, hypothyroidism, platelet-albumin ratio, platelet-C reactive protein ratio.

Giriş

Subakut tiroidit (SAT) tiroid bezinin inflamatuvar hastalığıdır. Sıklıkla orta yaş grubu kadın hastalarda gözlenmektedir (1). Etiyolojide viral ajanlar sorumlu tutulmaktadır (2). Boyun ön yüzde ağrı, hassasiyet mevcuttur (1). Laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde C reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), serbest T4 (sT4) ve serbest T3 (sT3) artarken, tiroid stimulan hormon (TSH) baskılanmıştır (1). Ultrasonografide ise tutulan tarafta hipoekojenite ve kanlanmada azalma görülür (3). Tedavide non steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİl) ve steroid verilebilir (4).

SAT sıklıkla kendi kendini sınırlasa da %10-15 hastada kalıcı hipotiroidi gelişebilir (1). Ancak hangi hastada kalıcı hipotiroidi gelişeceğine dair yeterli bilgi yoktur. Daha önceki çalışmalarda, tiroid bezi tutulumunun ultrasonografik görüntüsüne, tiroid volümüne, vitamin D düzeyine bakılmış ve kalıcı hipotiroidi gelişimi ile ilişki saptanamamıştır (5, 6). İnflamatuar hastalıkların tanısında ve prognozunda kullanılan ve periferik kan parametreleri ile edilen nötrofil lenfosit oranı (NLO), trombosit lenfosit oranı (PLO) ile kalıcı hipotiroidi arasında da anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (7).

Son zamanlarda sıklıkla kullanılan ve inflamasyonu gösteren diğer parametreler ise CRP, albumin, trombosit düzeyleridir. Bilindiği üzere CRP ve trombosit düzeyleri inflamasyonda artarken, negatif akut faz reaktanı olan albumin düzeyleri ise düşmektedir (8-10). Bu durumdan yola çıkılarak hesaplanan trombosit albümin oranı (PAO), CRP albumin oranı (CAO) gibi oranların malign hastalıklar da dahil olmak üzere birçok hastalık için prognostik önemi olduğu belirtilmiştir.

İnflamatuar bir hastalık olan SAT'ta da trombosit, CRP ve albümin düzeyleri etkilendiği için bu oranlar değişebilir ve tanıda bakılan inflamasyon belirteçleri prognozu öngörebilir. Biz de çalışmamızda bu parametrelerin kalıcı hipotiroidi ile ilişkisini değerlendirdik. Eğer çalışmamızda böyle bir parametre bulabilirsek, bu veriler hipotiroidi açısından yüksek riskli yakın takip gerektiren hastaların belirlenmesini sağlayacak ve tanı zamanında tedavi seçimine yön verebilecektir.

Materyal Metod

Hasta grubu

Çalışmaya 01.02.2017- 30.08.2021 yılları arasında Çorum Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tokat Devlet Hastanesi, Amasya Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine SAT tanısı ile başvuran 133 hasta alındı. SAT tanısı fizik muayene, laboratuvar ve ultrasonografi bulgularına göre konuldu. Tedavide NSAİl ve steroid kullanıldı. Takiplerde SAT tanısından 6 ay sonra levotiroksin (LT4) replasman ihtiyacı olan, ultrasonografik olarak tiroid bez volümü küçülen, ekojenitesi bozulan ve takipte LT4 replasman tedavisi kesilemeyen hastalar kalıcı hipotiroidi kabul edildi. LT4 replasman tedavisi TSH 4-10 mIU/mL arasında olup sT4 düzeyi referans aralığından düşük olan veya TSH>10 mIU/mL olan hastalara başlandı. Tüm hasta grubu hipotiroidi gelişen ve hipotiroidi gelişmeyen olarak iki gruba ayrıldı. Tanı anında tiroid fonksiyon testleri, akut faz reaktanları, hemogram, ultrasonografi sonuçları olmayan hastalar çalışmaya alınmadı. Diğer dışlama kriterleri ise karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, kalp yetmezliği, malignite, tip 2 diabetes mellitus, ağır demir eksikliği anemisi ve otoimmün hastalık gibi ek hastalıkların varlığı, çoklu ilaç kullanımı ve gebelik varlığıydı.

Laboratuvar

Hastaların laboratuvar tetkikleri her hastanenin kendi biyokimya bölümünde yapıldı. Hematolojik parametreler standart hemogram cihazında çalışıldı. Elde edilen sonuçlar ile NLO, PLO hesaplandı. Albumin (3,5-5,2 gr/dL) bromocresol green yöntemi, CRP (0-5 mg/L) nefelometrik yöntem (AU5800 System; Beckman Coulter Inc, Brea, CA, USA), tiroid fonksiyon testleri kemiluminescent immunoassay (Beckman Coulter, CA, USA) yöntemi ile çalışıldı. TSH: 0.38–5.33 uIU/mL, fT4: 0.60–1.25 ng/dL, fT3: 2.28–4 pg/ml referans aralıklarına sahipti. PAO, lenfosit albümin oranı (LAO), CAO, trombosit CRP oranı (PCO) hesaplandı. Tiroid ultrasonografisi, Hitachi EUB 8500 cihazı ve 12-MHz lineer prob ile yapıldı.

Etik Kurul

Çalışmanın etik onayı Çorum Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma hastanesi etik kurulundan alınmıştır (Tarih: 27.10.2021, Karar No: 497).

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc; Chicago, IL, USA) versiyon 20.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişken verilerin dağılımı görsel (histograms, probability plots) ve analitik metodlar (Kolmogrov-Smirnov / Shapiro-Wilk's test) kullanılarak belirlendi. Dağılımı normal olan sayısal veriler Student's t-test, normal dağılmayanlar ise Mann-Whitney U test kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik veriler ki-kare test kullanılarak değerlendirildi. Receiver Operating Characteristic (ROC) curve analizi ile kalıcı hipotiroidiyi saptayabilecek en iyi PAO ve PCR noktaları belirlendi. Kalıcı hipotiroidi gelişimi ile ilişkili bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesi için multivariate lojistik regresyon analizi yapıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan hastalar kalıcı hipotiroidi gelişen (grup-1) ve gelişmeyen (grup-2) hastalar olarak iki gruba ayrıldı. Gruplar arası yaş farkı gözlenmedi. Her 2 grupta da kadın cinsiyet hakimiyeti vardı ancak gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu ($p=0.582$). Her iki grubun laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde kalıcı hipotiroidi olan grupta negatif akut faz reaktanı olan albümin düzeyinin yanında CRP düzeyinin de istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu görüldü (sırası ile $p<0.001$, $p=0.003$). ESH'de gruplar arası fark gözlenmedi ($p=0.643$). Trombosit seviyeleri grup-1'de istatistiksel anlamlı yüksek bulundu ($p<0.001$). Trombosit düzeyinin yüksek, CRP ve albümin düzeylerinin düşük olması nedeniyle yapılan PAO, CAO, PCO gibi oransal değerlerde her iki grupta istatistiksel anlamlı fark saptandı (Tablo 1).

Tablo 1: Kalıcı hipotiroidi kabul edilen ve edilmeyen hastaların demografik ve laboratuvar verileri

	Grup-1		Grup-2		p
	Mean	SD	Mean	SD	
Yaş	44.89	7.97	44.48	8.91	0.591
Cinsiyet K/E	38/16		59/20		0.582
Albumin	3.45	0.38	3.98	0.26	<0.001
TSH	0.306	0.701	0.182	0.535	0.731
sT4	2.62	1.35	2.81	1.76	0.833
sT3	5.93	3.10	6.00	3.97	0.848
ESH	67.42	22.71	63.95	20.40	0.643
CRP	31.27	20.61	61.11	49.96	0.003
Lökosit	9725.19	3146.29	9776.48	2725.14	0.654
Nötrofil	5465.93	2091.94	5558.83	1821.16	0.588
Lenfosit	3272.22	1126.78	3150.13	796.66	0.914
Trombosit	451.93	64.50	338.96	66.66	<0.001
MPV	9.36	0.88	9.31	1.29	0.675
NLO	1.76	0.71	1.79	0.44	0.294
LAO	959.51	368.12	800.19	225.51	0.083
PAO	132.30	23.51	85.41	18.12	<0.001
CAO	9.22	5.98	16.13	13.42	0.035
PCO	23.04	17.46	10.05	8.58	<0.001

TSH: tiroid stimulan hormon, sT4: serbest tiroksin; sT3: serbest triiodotironine, ESH: eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein; NLO: nötrofil lenfosit oranı, LAO: lenfosit albümin oranı, PAO: trombosit albümin oranı, CAR: c-reaktif protein albümin oranı, PCO: trombosit albümin oranı

Bu sonuçlar doğrultusunda yapılan ROC analizinde PAO 113.51 değerinin SAT tanılı hastalarda kalıcı hipotiroidiyi öngörmeye %81 sensitivite ve %93 spesifiteye sahip olduğu, PCO için ise 9.06 değerinin %88 sensitivite ve %69 spesifiteye sahip olduğu görüldü (Tablo 2). Regresyon analizi yapıldığında PAO'nun kalıcı hipotiroidiyi öngörmeye bağımsız bir risk faktörü olduğu görüldü (Tablo 3).

Tablo 2: PAO ve PCR'nin ROC curve analizi.

	AUC	SE	p	% CI			Sensitivite %	Spesifiteye %
				Lower	Upper			
PAO	0.938	0.027	<0.001	0.885	0.990	113.51	81	93
PCO	0.809	0.047	<0.001	0.717	0.901	9.06	88	69

AUC:Area under curve, SE:Standard error, CI: confidence interval, PAO: trombosit albümin oranı, PCO: trombosit albümin oranı

Tablo 3: Kalıcı hipotiroidi gelişimi ile ilişkili faktörlerin regresyon analizi

	B	S.E.	P	OR	% CI	
					Lower	Upper
YAŞ	0.037	0.057	0.519	1.037	0.928	1.159
PAO	0.121	0.031	<0.001	0.886	0.834	0.941
CAO	0.145	0.122	0.233	1.156	0.911	1.467
PCO	0.016	0.061	0.797	0.984	0.874	1.109

SE: Standard error, OR:Odd ratio, CI: confidence interval, PAO: trombosit albümin oranı, CAR: c-reaktif protein albümin oranı, PCO: trombosit albümin oranı

Tartışma

Çalışmamızda inflamasyon varlığını göstermede sıklıkla kullanılan parametrelerin SAT'ta kalıcı hipotiroidiyi öngörüp göremeyeceğini değerlendirdik. Sonuç olarak PAO'nun 113.51 değeri %81 sensitivite ve %93 spesifite, PCO'nun 9.06 değeri %88 sensitivite ve %69 spesifite ile kalıcı hipotiroidiyi öngörebilir olduğunu saptadık.

SAT'ta tiroid hücrelerindeki inflamasyon sonucu %15 kalıcı hipotiroidi gelişebilir (11). Ancak hangi hastada hipotiroidi gelişeceğini öngören net veriler yoktur. Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarda tiroid bezi tutulumunun yaygınlığı ile kalıcı hipotiroidi gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır (5). Yapılan başka bir çalışmada vitamin D düzeyinin kalıcı hipotiroidi gelişiminde rolü incelenmiş ve yine anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (6). Zhao ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada SAT sonrası hastalar iki yıl takip edilmiş ve kalıcı hipotiroidi gelişen grupta birinci ve ikinci yıllarda bakılan tiroid volümünün daha küçük olduğu görülmüştür. Yine aynı çalışmada erken dönemde bakılan maksimum TSH değeri ile SAT başlangıcından 2 yıl sonra hipotiroidi gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (12).

SAT tanılı hastalarda kalıcı hipotiroidi gelişimini belirleyen bir diğer çalışma da, tedavide steroid verilmeyen hastalarda kalıcı hipotiroidi gelişiminin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Yine bu çalışmada tiroid peroksidad antikorlarının kalıcı hipotiroidi gelişimi için risk oluşturduğu görülmüştür (13). Ancak tedavi ile hipotiroidi gelişimini araştıran başka bir çalışmada ise ilaç seçiminin sonucu etkilemediği belirtilmiştir (14).

Hemogram parametreleri, CRP, albümin gibi inflamasyondan etkilenen markerlar birçok hastalıkta çalışılmış ve prognostik belirteç olabilecekleri belirtilmiştir. İnflamatuar bir parametre olan NLO birçok tiroid hastalığında çalışılmıştır. Hashimoto tiroiditi ile sağlıklı grubu karşılaştıran bir çalışmada NLO'nun Hashimoto tiroiditli hastalarda daha yüksek olduğu görülmüştür (15). Tiroid kanserli hastalarda da tedavi öncesi bakılan NLO'nun tümör büyümesi, metastaz ve prognoz tahmini açısından mükemmel bir belirteç olduğu gösterilmiştir (16). SAT tanısında NLO'yu değerlendiren bir çalışmada ise NLO'nun kontrol grubundan daha yüksek olduğu görülmüştür (17). Ancak SAT tanılı hastalarda kalıcı hipotiroidi gelişimi ile NLO arasında bir ilişkiye rastlanmamıştır. Yine bu çalışmada SAT'lı hastalarda kalıcı hipotiroidi gelişimi ile PLO ve MPV arasında da bir ilişki saptanamamıştır (7). Bizim çalışmamızda da NLO ile kalıcı hipotiroidi gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

CRP hepatositler tarafından üretilen inflamasyon, enfeksiyon, malignite gibi durumlarda artan akut faz reaktandır (8, 18). Yine bu durumlarda artan trombopoetine bağlı olarak kanda trombosit düzeyleri artar (9). Albumin ise negatif akut faz reaktandır ve inflamasyon, enfeksiyon, malignite gibi durumlarda azalır (10). Trombosit, CRP ve albümin arasındaki bu ters ilişki nedeniyle CAO, PAO birçok hastalıkta çalışılmış ve prognostik önemi olduğu gösterilmiştir. Pankreas kanseri tanılı hastalarda preoperatif bakılan PAO'nun rezeksiyon sonrası surveyi göstermede önemli bir belirteç olduğu görülmüştür (19). Yine kolanjiosellüler kanserli hastalarda PAO'nun surveyi göstermede başarılı bir indeks olduğu belirtilmiştir (20). Benzer şekilde CAO ile ilgili de birçok çalışma yapılmıştır. Akut pankreatitli hastalarda CAO'nun önemli bir prognostik belirteç olduğu görülmüştür (21). Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada CAO'nun, prognozu diğer inflamatuvar belirteçlerden daha iyi gösterdiği belirtilmiştir (22). Ancak bu oranların hiçbirisi SAT tanılı hastalarda hipotiroidi gelişimi açısından değerlendirilmemiştir. Bu inflamatuvar markerların SAT'ta etkilenmesi nedeniyle biz de çalışmamızda PAO ve CAO ile kalıcı hipotiroidi arasındaki ilişkiyi inceledik ve bu iki parametreyi grup-1'deki hastalarda istatistiksel anlamlı yüksek bulduk.

Bizim çalışmamızda ki ilginç sonuç ise CRP düzeyinin hipotiroidi gelişen hastalarda diğer gruptan istatistiksel anlamlı olarak daha düşük olmasıdır. Bu durum, yeterli inflamatuvar yanıtın oluşmaması ve buna bağlı inflamasyonun sınırlandırılmamasına bağlandı.

CRP düzeyinin grup-1'deki hastalarda düşük olması nedeniyle bakılan PCO yine bu grupta istatistiksel anlamlı yüksek saptandı.

PAO, CAO ve PCO'nun hipotiroidi gelişimi ile istatistiksel anlamlı ilişkili bulunması nedeniyle ROC analizi yapıldı. ROC analizi sonuçlarına göre PAO 113.51 değeri ile kalıcı hipotiroidiyi öngörmede %81 sensitiviteye ve %93 spesifiteye, PCO ise 9.06 değeri ile %88 sensitiviteye ve %69 spesifiteye sahip olduğu görüldü. Ayrıca PAO hipotiroidi gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak bulundu. Literatürdeki çalışmalar değerlendirildiğinde kalıcı hipotiroidi gelişimini öngören başlangıç TSH değeri dışında periferik kan parametresi bulunmamaktadır (12). Bizim çalışmamızda yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip, kolay bakılabilir ve ek maliyet gerektirmeyen parametreler saptanmıştır. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız, SAT'ta kalıcı hipotiroidi gelişimi için sensitivite ve spesifite veren, regresyon analizinde bağımsız risk faktörü saptanan ilk çalışmadır ve benzer bir çalışma bulunmamaktadır. Eğer tedavi seçimi gerçekten kalıcı hipotiroidi gelişimini etkiliyorsa hangi hastada hangi tedavinin seçileceği önemlidir. Tedavi seçimine karar vermek için de tanıda bakılan PAO ve PCO değerleri bizi yönlendirebilir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı retrospektif olması ve örneklem büyüklüğünün yeterince büyük olmamasıdır. Ayrıca özellikle Covid-19 pandemi döneminde virüs ve aşı kaynaklı SAT vakalarında artış görülmüştür. Bu dönemde çalışmaya alınan hastaların tamamının aşı durumu bilinmediği ve bu durumun hemogram parametreleri üzerine nasıl yansıdığına çalışmamızda verilmemesi başka bir kısıtlılıktır. Ancak çalışmamızın çok merkezli olması önemlidir. Literatürde SAT tanılı hastalarda kalıcı hipotiroidi gelişimini predikte eden bağımsız risk faktörlerini saptanması nedeniyle de önemlidir.

Sonuç

Çalışmamız, SAT tanısında bakılan ve inflamasyon göstergesi olan PAO ve PCO'nun hipotiroidi gelişimini öngörebileceğini göstermiştir. Hipotiroidinin oluşturduğu morbidite ve yaşam kalitesini bozulmasını önlemek ve aynı zamanda hipotiroidi gelişime riski düşük olan hastaların gereksiz takibinin getirdiği sağlık harcamalarının önüne geçmek için PAO ve PCO değerleri yol gösterici olabilir. Ek maliyet gerektirmemesi, tanı zamanında rutin bakılması ve kolay ulaşılabilir olması nedeniyle günlük pratikte kolaylıkla kullanılabilir. Bu nedenle daha fazla sayıda hastanın yer aldığı, uzun süreli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Alfadda AA, Sallam RM, Elawad GE, AlDhukair H, Alyahya MM. Subacute thyroiditis: clinical presentation and long term outcome. *International journal of endocrinology*. 2014;2014.
2. Samuels MH. Subacute, silent, and postpartum thyroiditis. *Medical Clinics*. 2012;96(2):223-33.
3. Vita R, Di Bari F, Perelli S, Capodicasa G, Benvenga S. Thyroid vascularization is an important ultrasonographic parameter in untreated Graves' disease patients. *Journal of clinical & translational endocrinology*. 2019;15:65-9.
4. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343-421.
5. Sencar ME, Calapkulu M, Sakiz D, et al. The contribution of ultrasonographic findings to the prognosis of subacute thyroiditis. *Archives of endocrinology and metabolism*. 2020;64:306-11.
6. Calapkulu M, Sencar ME, Sakiz D, Unsal IO, Ozbek M, Cakal E. The Importance of Vitamin D Level in Subacute Thyroiditis Disease and the Effect of Vitamin D on Disease Prognosis. *Endocrine Practice*. 2020;26(10):1062-9.
7. Calapkulu M, Sencar ME, Sakiz D, et al. The prognostic and diagnostic use of hematological parameters in subacute thyroiditis patients. *Endocrine*. 2020;68(1):138-43.
8. Luan Y-y, Yao Y-m. The clinical significance and potential role of C-reactive protein in chronic inflammatory and neurodegenerative diseases. *Frontiers in immunology*. 2018;9:1302.
9. Kaushansky K. The molecular mechanisms that control thrombopoiesis. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115(12):3339-47.
10. Oduncu V, Erkol A, Karabay CY, et al. The prognostic value of serum albumin levels on admission in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing a primary percutaneous coronary intervention. *Coronary artery disease*. 2013;24(2):88-94.
11. Benbassat C, Olchovsky D, Tsvetov G, Shimon I. Subacute thyroiditis: clinical characteristics and treatment outcome in fifty-six consecutive patients diagnosed between 1999 and 2005. *Journal of endocrinological investigation*. 2007;30(8):631-5.
12. Zhao N, Wang S, Cui X-J, et al. Two-years prospective follow-up study of subacute thyroiditis. *Frontiers in endocrinology*. 2020;11:47.
13. Sencar ME, Calapkulu M, Sakiz D, et al. An evaluation of the results of the steroid and non-steroidal anti-inflammatory drug treatments in subacute thyroiditis in relation to persistent hypothyroidism and recurrence. *Scientific reports*. 2019;9(1):1-8.
14. Saklamaz A. Is there a drug effect on the development of permanent hypothyroidism in subacute thyroiditis? *Acta Endocrinologica (Bucharest)*. 2017;13(1):119.
15. Aktas G, Sit M, Dikbas O, et al. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio in the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2017;63:1065-8.
16. Feng J, Wang Y, Shan G, Gao L. Clinical and prognostic value of neutrophil-lymphocyte ratio for patients with thyroid cancer: A meta-analysis. *Medicine*. 2020;99(20).
17. Kilinc F, Ergun Y, Pekkolay Z, et al. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio in the diagnosis of subacute thyroiditis. *Prog Nutr*. 2018;20(3):510-5.
18. Cayir S, Hizli O, Kayabasi S. Is C-reactive protein to albumin ratio an indicator of poor prognosis in Bell's palsy? *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2020;277(1):115-9.
19. Shirai Y, Shiba H, Haruki K, et al. Preoperative platelet-to-albumin ratio predicts prognosis of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma after pancreatic resection. *Anticancer Research*. 2017;37(2):787-93.
20. Saito N, Shirai Y, Horiuchi T, et al. Preoperative platelet to albumin ratio predicts outcome of patients with cholangiocarcinoma. *Anticancer research*. 2018;38(2):987-92.
21. Kaplan M, Ates I, Akpınar MY, et al. Predictive value of C-reactive protein/albumin ratio in acute pancreatitis. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. 2017;16(4):424-30.
22. Guo M, Sun T, Zhao Z, Ming L. Preoperative platelet to albumin ratio predicts outcome of patients with non-small-cell lung cancer. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2021;27(2):84.