



TIP FAKÜLTESİ

DİCLE TIP DERGİSİ

DİCLE MEDICAL JOURNAL

pISSN 1300-2945
eISSN 1308 -9889

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayını Journal
of Dicle University Medical School

Yılda Dört Kez Yayınlanır
Publishes Four Times a Year

Açık Erişim
Open Access
www.diclemedj.org

Kaynak Gösterimi
Abbreviation for Citation
Dicle Med J





DİCLE TIP DERGİSİ

DICLE MEDICAL JOURNAL

İmtiyaz Sahibi / *Grantee*

Sabahattin ERTUĞRUL, Türkiye

Editör / *Editor*

Hakkı Murat BİLGİN, Türkiye

Alan Editörleri / *Field Editors*

Serda EM
Selahattin TEKEŞ
Sevgi İRTEGÜN KANDEMİR
Ulas ALABALIK
Mustafa İÇER
Mehmet TÜRE
Ahmet KAN

Yayın Kurulu / *Editorial Board*

Hakkı Murat BİLGİN
Serda EM
Selahattin TEKEŞ
Sevgi İRTEGÜN KANDEMİR
Ulas ALABALIK
Mustafa İÇER
Mehmet TÜRE
Ahmet KAN

İletişim / *Contact*

Saibe BAYRAM

pISSN 1300 - 2945
eISSN 1308 - 9889

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayını
Journal of Dicle University Medical School

Yılda Dört Kez Yayınlanır
Publishes Four Times a Year

Açık Erişim
Open Access
www.diclemedj.org

Kaynak Gösterimi
Abbreviation for Citation
Dicle Med J



DİCLE TIP DERGİSİ

DICLE MEDICAL JOURNAL

Danışma Kurulu / Advisory Board

Dr. Ahmet KAN, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Ahmet METE, Gaziantep Üniv. Gaziantep, Türkiye

Dr. Alpaslan Kemal TUZCU, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Ayfer GÖZÜ PİRİNÇÇİOĞLU, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Aynur EREN TOPKAYA, Namık Kemal Üniv. Tekirdağ, Türkiye

Dr. Ayşe Filiz KOÇ, Çukurova Üniv. Adana Türkiye

Dr. Azis POLLOZHANI, Mother Teresa Üniv. Skopje, Macedonia

Dr. Cahfer GÜLOĞLU, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Çiğdem YILDIRIM GÜÇLÜ, Ankara Üniv. Ankara, Türkiye

Dr. Deniz BALSACK, Artuklu Üniv. Mardin, Türkiye

Dr. Diclehan ORAL, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Elif AĞAÇAYAK, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Gönül Ölmez KAVAK, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Gülsen ÖZKAYA SAHİN, Lund University, İsveç

Dr. Güney BADEMCI, Miami Univ. Miami, ABD

Dr. H. Murat BİLGİN, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Hakkı ŞİMŞEK, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Harbir KOHLI, PGIMER chandigarh, India

Dr. Hasan YILMAZ, Yüzüncüyıl Üniv. Van, Türkiye

Dr. İbrahim KAPLAN, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. İlker KELLE, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. İsmail TOPÇU, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Jagdish CHANDRA, Lady Hardinge Medical College Delhi, Bangladeş, India

Dr. Lut TAMAM, Çukurova Üniv. Adana, Türkiye

Dr. M. Kamuran BİRCAN, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. M. Kemal ÇELEN, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. M. Nuri ÖZBEK, Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hast. Diyarbakır, Türkiye

Dr. M. Orhan AYYILDIZ, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. M. Zülküf AKDAĞ, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Mehmet AKDAĞ, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Mehmet Ata AKIL, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Mehmet Güloğlu, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Mehmet Hanifi OKUR, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Mehmet KARAKOÇ, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Mehmet KÜÇÜKÖNER, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Mehmet ÖZBEK, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Melek DEMİR, Pamukkale Üniv. Denizli, Türkiye

Dr. Mustafa İÇER, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Mustafa KELLE, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Mustafa ÖZKAN, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Mustafa TEKİN, Miami Univ. Miami, ABD

Dr. Muzaffer Murat DEĞERTEKİN, Yeditepe Üniv. İstanbul, Türkiye

Dr. Müzeyyen YILDIRIM BAYLAN, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Onur KARATUNA, EUCAST Development Laboratory, Växjö, İsveç

Dr. Refik ÜLKÜ, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. S. Uğur KEKLİKÇİ, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Sabahattin ERTUĞRUL, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Sadullah GİRGIN, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Salvatore RUBINO, University of Sassari, Sassari, Italy

Dr. Selahattin TEKEŞ, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Selçuk TUNİK, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Serda EM: Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Serdar ONAT, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Sevgi İRTEGÜN KANDEMİR, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Sevin MEŞE, İstanbul Üniv. İstanbul, Türkiye

Dr. Silvana SANNE, University of Sassari, Sassari, Italy

Dr. Şeyhmus ERTOP, Bülent Ecevit Üniv. Zonguldak, Türkiye

Dr. Talip GÜL, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Ulaş ALABALIK, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Velat ŞEN, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Yusuf TAMAM, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma

Dr. Z. Ceren KARAHAN, Ankara Üniv. Ankara, Türkiye

Dr. Zafer PEKKOLAY, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Dr. Zeynep GÜLAY, Dokuz Eylül Üniv. İzmir, Türkiye

Dr. Zülfikar YILMAZ, Dicle Üniv. Diyarbakır, Türkiye

Hast. Adana, Türkiye



Dicle Tıp Dergisi, Index Copernicus, ProQuest, CrossRef, ULAKBIM Türk Tıp Dizini, Türkiye Atıf İndeksi ve Türk Medline veri tabanlarında yer almaktadır.

Dicle Medical Journal is abstracted/indexed by Index Copernicus, ProQuest, CrossRef, ULAKBIM Medical Index, Turkey Citation Index and Turk Medline

Dicle Tıp Dergisi yılda dört sayı (Mart, Haziran, Eylül, Aralık) yayınlanan “çift-hakemli” dergidir.
Dicle Medical Journal is a quarterly (March, June, September, December), peer-reviewed journal.

Basım Tarihi: Haziran2025
Publishing Date: June 2025

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2025, Her hakkı saklıdır / *All rights reserved*

İletişim / Communication

Dicle Tıp Dergisi Editörlüğü, Tıp Fakültesi Dekanlığı 21280 Diyarbakır - Türkiye
Tel / **Phone**: +90 412 248 80 01 / 4737,

Faks / **Fax**: +90 412 248 84 40

Web Address: www.diclemedj.org

E-posta / **E-mail**: didemedj@hotmail.com

Tasarım ve Baskı / Printing

Dicle Tıp Dergisi Editöryal Kurulu Diyarbakır, Türkiye

DİCLE TIP DERGİSİ YAZIM KURALLARI VE YAZARLARA BİLGİ

1. Dicle Tıp Dergisi, sağlık bilimlerinin değişik disiplinlerinde yapılmış orijinal araştırma, kısa rapor, olgu sunumu, editöre mektup ve sağlık bilimleri alanındaki son gelişmeleri yansıtan ve dergi yönetiminin davetiyle yazılmış derleme tarzında hazırlanmış yazıları yayınlar.

2. Bir yazının yayınlanabilmesi için daha önce başka bir dergide yayınlanmamış veya başka bir dergiye yayınlanmak üzere gönderilmemiş olması ve Dergi yönetimi tarafından yayına uygun görülmüş olması gerekir.

3. Derginin dili Türkçe ve İngilizce'dir. Her iki dilde hazırlanmış yazılar yayınlanmak üzere kabul edilebilir.

4. Yazılar aşağıda belirtilen şekilde hazırlanmalıdır;

a- Başlık, açıklayıcı, yazının içeriğini yansıtacak şekilde ve öz olmalıdır.

b- Yazarların isimleri ve çalıştıkları kurumlar ile iletişim kurulacak yazara ait yazışma adresi, eposta adresi, telefon ve varsa faks numaraları başlık sayfasında verilmeli; çalışmayı destekleyen kurum ya da kurumlar varsa not olarak belirtilmelidir.

c- Orijinal makalelerde: Özet/İngilizce Abstract (İngilizce özetin başına makalenin İngilizce adı eklenmelidir), Anahtar kelimeler/Keywords, Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma ve Kaynaklar; Olgu Sunumlarında; Özet, İngilizce Özet (İngilizce özetin başına yazının İngilizce adı da yazılmalıdır), Giriş, Olguların Sunumu, Tartışma ve Kaynaklar sırası ile yazılmalıdır. İngilizce olarak yazılan yazılarda da Türkçe özet ve anahtar kelimeler yazılmalıdır. İngilizce yazılan yazılarda İngilizce ve Türkçe başlıklar, İngilizce ve Türkçe özetler ve anahtar kelimeler bulunmalı ve yazı Orijinal araştırmalar için: Introduction, Materials and methods, Results, Discussion ve References alt başlıklarını içermeli; İngilizce olgu sunumunda İngilizce ve Türkçe özetler ve Anahtar kelimeler, Introduction, Case, Discussion, ve References alt başlıklarını içermelidir.

d- Yazılarda genel kabul görmüş kısaltmalar kullanılmalı, bütün kısaltmaların açılımları ilk geçtikleri yerde parantez içinde belirtilmelidir.

e- Özet 250 kelimeyi geçmemeli ve çalışmanın tamamının anlaşılmasını sağlayacak nitelikte olmalıdır. Türkçe özet, Amaç, Gereç ve yöntem, Bulgular ve Sonuç alt başlıklarını içermeli; İngilizce özetle Objectives, Materials and methods, Results ve Conclusion alt bölümleri olacak şekilde yapılandırılmalıdır. Özet ve İngilizce

Özetin altına araştırma ile ilgili 3-5 Anahtar kelime (Keywords) yazılmalıdır. Anahtar Kelimelerin İngilizcesi Index Medicus'daki Medical Subjects Headings'e uygun olmalı, Türkçe Anahtar kelimeler ise Türkiye Bilim Terimleri'nden (<http://www.bilimterimleri.com>) seçilmelidir.

f- Kaynaklar: Yazıda; önemli, yeni ve/veya çalışmayı doğrudan ilgilendiren kaynaklara yer verilmelidir.

Araştırma yazılarında kaynak adedi en çok 35, olgu sunumlarında ise en çok 10 adet olmalıdır. Derlemelerdekaynak sınırlaması yoktur. Kaynaklar metin içinde geçtikleri sıraya göre numaralanıp parantez içinde belirtilmeli ve kaynaklar bölümünde bu sıra numarasına göre yazılmalıdır. Kaynak yazımında, altı veya daha az sayıda yazar varsa tüm yazarların adları yazılmalı; altıdan çok yazar varsa ilk üç isim yazıldıktan sonra "ve ark." veya "et al." ifadesi kullanılmalıdır. Kaynaklarda dergi adlarının kısaltılmış yazımları için "List of Journals Indexed in Index Medicus" esas alınmalıdır. Index de yer almayan dergiler için kısaltma yapılmamalıdır. Kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur.

Kaynak yazım örnekleri;

Kitaplar;Tüm yazarların soyadları, adlarının baş harfleri,kitabın adı, baskısı, yayınlandığı yer, yayınlayan kitapevi, yayın yılı, sayfa numarası (başlangıç-bitiş).

Örnek

Hatch DJ, Sumner E, Hellman J. The Surgical Neonate: Anaesthesia and Intensive Care, 3rd edn. London: Edward Arnold, 1994:120-5.

Kitaptan Bölüm İçin: Tüm yazarların soyadları, adlarının baş harfleri, bölüm adı, kitabın yazarlarının soyadları, adlarının baş harfleri, kitabın adı, baskısı, yayınlandığı yer, yayınlayan kitapevi, yayın yılı, sayfa numarası (başlangıç- bitiş).

Örnek

Motoyama EK. Respiratory physiology in infants and children. In: Motoyama EK, Davis PJ, eds. Smith's Anesthesia for Infants and Children, 5th edn. St. Louis: C.V. Mosby, 1990:11-76.

Sürelî Yayından Makale:Tüm yazarların soyadları, adlarının baş harfleri, makale adı, derginin Index Medicus'a göre kısaltılmış adı, yayın yılı, cilt numarası ve sayfa numarası (başlangıç-bitiş).

Örnek

a- Anderson NJ, Abbott GD, Mogridge N, Allan RB, Maling TM, Wells E. Vesicoureteric reflux in the newborn: relationship to fetal renal pelvic diameter. *Pediatr Nephrol* 1997;11:610-6.

b- Dunne FP, Elliot P, Gammage MD, et al. Cardiovascular function and glucocorticoid replacements patients with hypopituitarism. *Clin Endocrinol* 1995;43:629-32.

c- İnternetten Kaynak Gösterimi: Basılmış

yazıya internet aracılığıyla da ulaşılabilir; yazarlar yazının İnternet adresini, ilave olarak, Kaynaklara ekleyebilirler.

Örnek

Testylier G, Tonduli L, Malabiau R, Debouzy JC. Effects of exposure to low level radiofrequency fields on acetylcholine release in hippocampus of freely moving rats. *Bioelectromagnetics* 2002; 23: 249-255. Ulaşılabileceği adres: <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext?ID=92013984&PLACEBO=IE.pdf>

5. Yazılar Microsoft Word Programı kullanılarak 12 punto, kenar boşlukları 2.5 cm olacak şekilde ve 1.5 satır aralığı ile hazırlanmış olmalıdır. Başvurular online olarak www.diclemedj.org web sayfasındaki *Online Makale Gönderimi* kısmından internet üzerinden yapılmalıdır,

6. Fotoğraf, şekil, grafik, çizim ve şemaların toplam sayısı en fazla 6 olmalıdır. Fotoğraflar JPG (veya JPEG) formatında ait olduğu yazıyı ve fotoğrafın numarasıyla etiketlenip, e-postaya eklenerek gönderilmelidir. Bir insan fotoğrafı ise şahsın tanınmaması için gözleri bir bantla kapatılmalıdır. Mikroskop kullanılarak çekilmiş resimlerde büyütme oranı ve kullanılan boya belirtilmelidir.

7. Orijinal makaleler; başlık sayfası, tablo, şekil, grafik ve resimler hariç 15 sayfayı; olgu bildirimleri 8 sayfayı, derleme yazıları ise 10 sayfayı geçmemelidir.

8. Yayınlanan yazıların bilimsel içeriğine ilişkin her türlü hukuki sorumluluk ve imla hatalarının sorumluluğu yazarlara aittir.

9. Yazıların araştırma ve yayın etiğine uygun olarak hazırlanması bir zorunluluktur. Yazarlar, insan ile ilgili tüm klinik araştırmalarda etik ilkeleri kabul ettiklerini, araştırmayı bu ilkelere uygun olarak yaptıklarını belirtmelidirler. Bununla ilgili olarak Gereç ve Yöntem bölümünde: klinik araştırmanın yapıldığı kurumdaki etik kuruldan prospektif her çalışma için onay aldıklarını ve çalışmaya katılmış kişilerden veya bu kişilerin vasilerinden bilgilendirilmiş onam aldıklarını; hayvanlar ile ilgili deneysel çalışmalarda ise hayvan haklarını koruduklarını, ilgili deney

hayvanları etik kurulundan onay aldıklarını belirtmek zorundadırlar. İnsan veya deney hayvanı üzerinde yapılan deneysel çalışmaların sonuçları ile ilgili olarak, dergiye yapılan başvuru esnasında, etik kurul onay belgesi alınmış olmalıdır.

10. Dergi Yönetimi yazının içeriği ile ilgili hakemlerin değerlendirilmesini aldıktan sonra; yayına kabul edip etmeme veya gerekli gördüğü düzeltmelerin yapılmasını isteme hakkına sahiptir. Dergi yönetimi, ön inceleme yaparak, gerekli gördüğü durumlarda, yazıyı hakem değerlendirmesine sunmadan yazara iade edebilir.

11. Yayınlanmak üzere kabul edilen yazılar basılmadan önce baskı düzeltmesi için yazarına gönderilir. Yazının basılabilmesi için, istenen sürede düzeltilmiş olarak, Dicle Tıp Dergisi'ne geri gönderilmiş olması gerekir.

12. Yayınlanan yazıların telif hakkı Dicle Tıp Dergisi'ne aittir.

13. Yazarlarının tümünün imzasını taşıyan veya diğer yazarlara ait sorumluluğu üstlenmek kaydıyla Sorumlu yazar tarafından imzalanan, Yayın Hakkı Devir Sözleşmesi makale dergiye ilk gönderildiğinde başvuru ile birlikte PDF dosya formatında başvuru dosyaları ekinde gönderilmelidir.

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Dicle Medical Journal

Journal of Dicle University Medical Faculty

ISSN: 1330-2945 (print version)

ISSN: 1308-9889 (electronic version)

Dicle Medical Journal will consider the publication of manuscripts dealing with clinical or laboratory investigations, including original investigations, case reports, invited reviews and letter to editors in the broad field of Medicine. Animal or in vitro research will also be considered. All manuscripts are subject to peer - review process. Manuscripts can be written in English or Turkish. All manuscripts should be prepared as appropriate for "Uniform Requirements for manuscripts submitted to Biomedical Journals (<http://www.icmje.org/>). All submitted manuscripts must be contributed solely to Dicle Medical Journal not to be under consideration for publication elsewhere. A copyright transfer statement must be signed by all authors and accompany each submission.

Ethical Considerations

Manuscripts submitted for publication must contain a statement indicated that all prospective human studies have been approved by the ethics

Committee, have therefore been performed in accordance with the ethical standards of 2008 Declaration of Helsinki. It should also be clearly stated that all persons gave informed consent prior to their inclusion in the study. Studies involving animals must have the animal ethics committee approval and be conducted in accordance with the care and use of laboratory animals standards.

Copyright agreement

All submitted materials become the property of Dicle Tıp Dergisi / Dicle Medical Journal. If a submission is accepted for publication, authors will sign a copyright transfer agreement. Copyright transfer agreement signed by all authors or by the correspondent Author on behalf of all authors should be sent to the Journal in a PDF file during the first submission process. The publisher reserves the copyright. Materials published in Dicle Tıp Dergisi / Dicle Medical Journal may not be reproduced or published elsewhere without written permission of the Publisher.

Manuscript preparation

Manuscripts should be arranged in the following order; Title page, Abstracts, Keywords, Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Acknowledgements, References, Tables, Figure Legends, Figures. All of these sections should run consecutively. The use of subheads is encouraged.

Title page: The title page should not contain abbreviations. The title page should contain the full names and affiliations of all authors and complete contact information (including address, phone number, fax number, email) of the corresponding author.

Abstract: An abstract of no more than 250 words in length, describing the aims, the results that were obtained from presented data and the conclusions. Abstract should be written in a structured manner including Objectives, Materials and methods, Results and Conclusions subheadings.

Keywords: Up to five keywords should be supplied following the abstract. The keywords should reflect the central topic of the article. Keywords should be convenient with Medical Subjects Headings of Index Medicus.

References: References should be numbered consecutively in order of their appearance in the text and listed in numerical order. Journal titles should be abbreviated according to Index Medicus. The name of all authors should be written in the References, if six or fewer authors exist names of all authors should be given, and if the number of authors exceeds six give the first three authors and et al. References with correct punctuation should be as follows:

Journals

Anderson NJ, Abbott GD, Mogridge N, Allan RB, Maling TM, Wells E. Vesicoureteric reflux in the newborn: relationship to fetal renal pelvic diameter. *Pediatr Nephrol* 1997;11:610-6. Dunne FP, Elliot P, Gammage MD, et al. Cardiovascular function and glucocorticoid replacement in patients with hypopituitarism. *Clin Endocrinol* 1995;43:629-32.

Books

Hatch DJ, Sumner E, Hellman J. *The Surgical Neonate: Anaesthesia and Intensive Care*, 3rd edn. London: Edward Arnold, 1994:120-5. Chapter in a book: Motoyama EK. Respiratory physiology in infants and children. In: Motoyama EK, Davis PJ, eds. *Smith's Anesthesia for Infants and Children*, 5th edn. St. Louis: C.V. Mosby, 1990:11-76. A paper published online but not (yet) in print can be cited using the Digital Object Identifier (DOI).

Tables and Illustrations: Tables must be self explanatory and must not duplicate information in the text. Each table must have a title and should be numbered in order of appearance in the text. Any symbol and abbreviations used in the table body must be defined in a footnote to the table. All manuscripts must be submitted from www.diclemedj.org via Online Submission.



TIP FAKÜLTESİ

www.diclemedj.org



Bilimsel Hakemlere Teşekkür / *Acknowledgement of Referees*

Dergimize yayınlanmak üzere gönderilmiş olan makaleleri titiz bir şekilde değerlendiren kıymetli hakem hocalarımıza, değerli katkılarından dolayı teşekkür eder, katkılarının devamını dileriz.

We greatly appreciate the contributions made by the scientists, who worked as reviewers for Dicle Medical Journal and we expect their contributions to the following journal issues.

Editör / *Editor*

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

ÖZGÜN ARAŞTIRMA / ORIGINAL ARTICLE

Upper Gastrointestinal Bleeding: A Comparative Analysis of Aims65, News+L, Rockall, and Gbs in Predicting in-Hospital Mortality

Üst Gastrointestinal Kanama: Hastane içi Mortaliteyi Öngörmede Aims65, News+L, Rockall ve Gbs Skorlarının Karşılaştırmalı Analizi

Remzi Çetinkaya, Mehmet Üstündağ, Murat Orak, Recep Dursun, Cahfer Güloğlu 207

Relationship between Fib-4 score and nutritional status in patients with pulmonary hypertension

Pulmoner hipertansiyon hastalarında Fib-4 skoru ile beslenme durumu arasındaki ilişki

Serdar Söner, Mehmet Özbek 219

Characteristics of Benign Bone Tumors Incidentally Detected on Magnetic Resonance Imaging in Patients Presenting with Knee Pain

Diz Ağrısı ile Başvuran Hastalarda Manyetik Rezonans Görüntülemeye İnsidental Saptanan İyi Huylu Kemik Tümörlerinin Özellikleri

Talha Tepeoğlu, Mehmet Yiğit Gökmen, Ahmet Kapukaya 227

Relationship between earthquake injuries and inflammatory blood parameters

Deprem yaralanmaları ve inflamatuvar kan parametreleri arasındaki ilişki

Seda Kumbasar 235

Evaluation of the Clinical Status and Cost Analysis of Patients Aged 65 and Over who Applied to the Emergency Department due to Traffic Accident

Trafik kazası nedeniyle acil servise başvuran 65 yaş ve üzeri hastaların klinik özellikleri ve maliyetlerinin değerlendirilmesi

Fatma Gül Akgüner, Ali Karakuş, Mustafa Polat 245

Outcomes of Tension-Free Epineural Repair in Digital Nerve Injuries

Dijital Sinir Yaralanmalarında Gerilimsiz Epinöral Tamir Sonuçları

Kadir Uzel, Mehmet Akif Çağan 255

Cyberchondria Levels and Influencing Factors in Families of Asthma Patients

Astım Hastalarının Ailelerinde Siberkondri Seviyeleri ve Etkileyen Faktörler

Tuğçe Tatar Arık, Ahmet Kan, Masum Öztürk

263

The Comparison of Two Different Multiplex Respiratory PCR Panels and The Evaluation of the Viral and Bacterial Agents

İki Farklı Multiplex Solunum PCR Panelinin Karşılaştırılarak Viral ve Bakteriyel Etkenlerin Değerlendirilmesi

Nurullah Ciftci, Gizem Tukenmez, Yasemin Dostuoglu, Nima Hassan Waberi, Gulfem Nur Yildiz, Murat Karamese

273

Clinical and Laboratory Evaluation of Cases with Familial Hypercholesterolemia: A Multicentre Study

Ailevi Hiperkolesterolemili Vakaların Klinik ve Laboratuvar özelliklerinin Değerlendirilmesi: çok Merkezli Çalışma

Abdurrahman Akgün, Gozde Uzunyayla, Neslihan Gucuyener Ozkan, Tanyel Zubarioglu, Meral Bahar İster, Ozlem Unal, Esra Er, Pelin Teke Kisa, Hüseyin Bilgin, Merve Aslantaş, Hasan Onal, Ertugrul Kiykim, Ayse Cigdem Aktuglu Zeybek

283

The Role of Tasimelton in Modulating Cardiac Injury Following Traumatic Brain Injury: A Focus on Bax/Bcl-2, SIRT1/p53 Signaling, and Inflammatory Cytokine Pathways

Travmatik Beyin Hasarı Sonrası Kardiyak Hasarı Düzenlemede Tasimelton'un Rolü: Bax/Bcl-2, SIRT1/p53 Sinyalizasyonu ve İnflamatuvar Sitokin Yollarına Odaklanma

Muhammet Yusuf Tepebaşı, Halil Aşçı, Özlem Özmen

299

Üçüncü Basamak Bir Üniversite Hastanesinde Sezaryen Vakalarının Klinik Analizi: Retrospektif Klinik Çalışma

Clinical Analysis of Cesarean Cases in a Tertiary University Hospital: A Retrospective Clinical Study

Rüstem Taş, Arzu Esen Tekeli, Nurettin Kurt, Celalettin Soyalp, Ali Kendal Oğuz

309

Covid 19 Pandemisinde Primer İmmün Yetmezlik ve Kistik Fibrozis Tanılı Hastalarda Kaygı Durumlarının ve Ailelerinde Depresyon Varlığının Değerlendirilmesi

Evaluation of the Anxiety Status of Patients and Families Diagnosed with Primary Immune Deficiency and Cystic Fibrosis During the COVID-19 Pandemic

Elif Arık, Özlem Keskin, Ercan Küçükosmanoğlu, Mahmut Cesur, Zehra Hangül

319

Erkek Voleybolcuların Beslenme Tutumlarının, Egzersiz Bağımlılıklarının ve Egzersizde Davranışsal Düzenlemelerinin İlişkisi

The Relationship Between Nutritional Attitudes, Exercise Addiction and Behavioral Regulations in Exercise of Male Volleyball Players

Gönül Rezzan Tizar, Metin Can Kalaycı, Ercan Tizar, Velat Bozyel, İrem Akpolat, Büşra Özcan 327

Nekrotizan Enterokolit Hastalarında Hemogram ve Biyokimyasal Parametrelerin Tanı ve Takipteki Yeri

The Role of Hemogram and Biochemical Parameters in Diagnosis and Follow-up in Patients with Necrotizing Enterocolitis

Ozan Kapçay, İlyas Yolbaş, Sabahattin Ertuğrul, Halil Sağır 337

İnme Merkezine Başvuran Hastaların Demografik analizi ve Sahada İnme Triage Skorunun (FAST-ED) Etkinliğinin Araştırılması

Demographic analysis of Patients Admitted to Stroke Center and Investigation of The Effectiveness of Fast-Ed (Field Assessment for Emergency Destination Strike Triage) Score

Kemal Barut, Recep Dursun, Cahfer Güloğlu, Esat Barut, Salih Hattapoğlu, Eşref Akıl, Mahmut Yaman 347

Yeni Nesil Oral Antikoagülan Kullanan İskemik İnme Hastalarında Risk Faktörleri

Risk Factors in Patients with Ischaemic Stroke on Novel Oral Anticoagulants

Esra Eruyar, Yasemin Atıcı, Ceyla İrkeç 357

Çocuklarda Preseptal ve Orbital Selülit: Tek Merkez 6 Yıllık Deneyim

Preseptal and Orbital Cellulite in Children: Single Center 6-Year Experience

Kamil Yılmaz, Bilal Sertakan 369

Normal Plasenta ve Plasenta Percreata Vakalarında E ve P Kaderinin Dağılımı

Distribution of E and P Cadherin in Normal Placenta and Placenta Percreata

Mesut Kaplan, Aydın Ketani, Elif Ağaçayak 379

Genel Anestezi İndüksiyonu Sonrası Gelişen Hipotansiyonu Öngörmede İnferior Vena Cava Kollapsibilite İndeksinin Ölçümünün Rolü

The Role of Inferior Vena Cava Collapsibility Index in Predicting Hypotension After Induction of General Anesthesia

Zülfü Savaş, Gönül Ölmez Kavak 391

Evaluation of Etiological Causes and Demographic Characteristics of Neonatal Seizures in Adıyaman University Training and Research Hospital: A Retrospective Study

Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Yenidoğan Nöbetlerinin Etiyolojik Nedenlerinin ve Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi: Retrospektif Bir Çalışma

Hasan Akduman

399

Üst Ekstremitede Yerleşen Nadir Görülen bir Lupus Vulgaris Vakası

An Uncommon Case of Lupus Vulgaris Localized in the Upper Extremity

Dündar Can Dündar, Engin Şenel, Muhammed Enes Gürbüz, Yılmaz Baş

403



Original Article / Özgün Araştırma

Upper Gastrointestinal Bleeding: A Comparative Analysis of Aims65, News+L, Rockall, and Gbs in Predicting in-Hospital Mortality

Remzi Çetinkaya¹, Mehmet Üstündağ², Murat Orak², Recep Dursun², Cahfer Güloğlu²

¹ University of Health Sciences, Gazi Yaşargil Training and Research Hospital, Department of Emergency Medicine, Diyarbakır, Türkiye

² Dicle University Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine, Diyarbakır, Türkiye

Received: 11.12.2024; Revised: 16.04.2025; Accepted: 16.04.2025

Abstract

Background: Acute upper gastrointestinal (GI) bleeding is a common and potentially life-threatening emergency frequently seen in emergency departments. Early and accurate risk stratification is essential for guiding clinical management. This study aimed to assess the effectiveness of various clinical scoring systems and laboratory parameters in predicting in-hospital mortality in patients with upper GI bleeding.

Methods: This retrospective study included patients aged 18 and older diagnosed with upper GI bleeding between January 1, 2016, and January 1, 2019. The Glasgow Blatchford Score (GBS), Pre-endoscopic Rockall Score (PRS), total Rockall Score, AIMS65, and NEWS+L scores were calculated. Laboratory parameters were also analyzed for their association with mortality.

Results: A total of 316 patients were included, with an in-hospital mortality rate of 13.3%. Among the scoring systems, AIMS65 and NEWS+L demonstrated higher predictive accuracy (AUC) for in-hospital mortality compared to PRS. GBS and total Rockall scores also performed better than PRS.

Conclusion: AIMS65 and NEWS+L scores were superior to PRS in predicting mortality. Additionally, low hemoglobin, elevated lactate, high neutrophil-to-lymphocyte (NLR) and platelet-to-lymphocyte (PLR) ratios, and increased urea-to-creatinine levels were associated with higher mortality risk.

Keywords: Upper gastrointestinal bleeding, Mortality Score, Endoscopy, Prognosis

DOI: 10.5798/dicletip.1722816

Correspondence / Yazışma Adresi: Remzi Çetinkaya, S University of Health Sciences, Gazi Yaşargil Training and Research Hospital, Department of Emergency Medicine, Diyarbakır, Türkiye e-mail: cetinkayaremzi2121@gmail.com

Üst Gastrointestinal Kanama: Hastane içi Mortaliteyi Öngörmeye Aims65, News+L, Rockall ve Gbs Skorlarının Karşılaştırmalı Analizi

Öz

Giriş: Akut üst gastrointestinal (GİS) kanama, acil servislerde sık karşılaşılan ve potansiyel olarak hayatı tehdit eden bir acil durumdur. Erken ve doğru risk sınıflaması, klinik yönetimi yönlendirmek açısından hayati öneme sahiptir. Bu çalışmanın amacı, üst GİS kanamalı hastalarda hastane içi mortaliteyi öngörmeye çeşitli klinik skorlama sistemleri ile laboratuvar parametrelerinin etkinliğini değerlendirmektir.

Yöntemler: Bu retrospektif çalışmaya, 1 Ocak 2016 ile 1 Ocak 2019 tarihleri arasında üst GİS kanaması tanısıyla acil servise başvuran 18 yaş ve üzeri hastalar dahil edildi. Bu hastalar için Glasgow Blatchford Skoru (GBS), Endoskopi Öncesi Rockall Skoru (PRS), toplam Rockall Skoru, AIMS65 ve NEWS+L skorları hesaplandı. Ayrıca mortalite ile ilişkili laboratuvar parametreleri analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 316 hasta dahil edildi ve hastane içi mortalite oranı %13,3 olarak belirlendi. Skorlama sistemleri karşılaştırıldığında, AIMS65 ve NEWS+L skorlarının hastane içi mortaliteyi öngörmeye PRS'ye göre daha yüksek AUC değerine sahip olduğu görüldü. GBS ve toplam Rockall skorları da PRS'ye kıyasla daha iyi performans gösterdi.

Sonuç: AIMS65 ve NEWS+L skorları, hastane içi mortaliteyi öngörmeye PRS'ye göre daha üstündür. Ayrıca, düşük hemoglobin, yüksek laktat, artmış nötrofil/lenfosit (NLR) ve trombosit/lenfosit (PLR) oranları ile artmış üre/kreatinin düzeyleri yüksek mortalite riskiyle ilişkilendirildi.

Anahtar kelimeler: Üst gis kanaması, Mortalite skoru, Endoskopi, Prognoz.

INTRODUCTION

Upper gastrointestinal (GI) bleeding originates from the region extending from the esophagus to the ligament of Treitz and accounts for 90% of all GI bleeding cases. It is a frequent cause of emergency department visits, with a particularly high prevalence among the elderly population¹. In the United States, more than five hundred thousand patients are hospitalized each year due to upper gastrointestinal bleeding². The mortality rate associated with the disease varies between 3% and 15%; this rate is even higher in patients with hemodynamic instability³. Due to the high mortality rate, many international guidelines recommend the use of scoring systems to predict adverse outcomes, rebleeding, and mortality risks in the management of patients with GI bleeding⁴. However, in routine clinical practice, no specific scoring system has been universally adopted for patients presenting to the emergency department⁵.

There has been a notable increase in interest in the field of pre-endoscopic risk scores for upper gastrointestinal bleeding in recent times. Among the most extensively studied scores are the AIMS65 score, the Rockall score (GBS), and the Glasgow Blatchford score⁶. These scoring systems employ a range of clinical, hemodynamic, and easily accessible laboratory parameters⁷. Several studies have indicated that the utilisation of these scoring systems has a favourable impact on the survival of patient populations with upper GI bleeding⁸.

The GBS is an important pre-endoscopic tool for risk assessment in upper GI bleeding patients, facilitating rapid triage in the emergency department. The GBS relies on basic clinical observations and laboratory parameters, obviating the need for endoscopic results. The advantage of this score is that it can be calculated shortly after hospital admission and can predict the need for urgent intervention. Any score greater than zero is interpreted as indicating the need for transfusion, endoscopy,

or surgical intervention. However, it is not sufficiently accurate for classifying mortality risk⁹.

The AIMS65 score was devised with the objective of predicting the risk of mortality in hospitalized cases of upper GI bleeding. A patient with a score of 0 has a 0.3% likelihood of in-hospital mortality, while a patient with a score of 5 has a 24.5% likelihood¹⁰.

The Rockall score is a commonly employed prognostic scale for the estimation of the risk of complications in cases of upper GI bleeding. It can be applied both before and after endoscopy. The Pre-endoscopy Rockall score (PRS) consists of three parameters: age, shock status, and comorbidities. A patient with a PRS of 0 has a 0.2% likelihood of mortality, while a patient with a score of 7 has a 50% likelihood¹¹.

The NEWS+L (National Early Warning Score + Lactate) is a scoring system used to assess the condition of patients in the emergency department and intensive care units. The NEWS+L score provides valuable information about the patient's overall condition by considering vital signs and lactate levels. In patients with GI bleeding, the use of this score enables early recognition and treatment¹².

The GBS, AIMS65, total Rockall Score, PRS and NEWS+L scores are shown in Table I,II,III,IV⁹⁻¹².

Table I: Glasgow Blatchford Score

GBS	Urea	6.5-8	2
		8-10	3
		10-25	4
		>25	6
	Hemoglobin men	12-13	1
		10-12	3
		<10	6
	Hemoglobin women	10-12	1
		<10	6
	Systolic blood pressure (SBP)	100-109	1
		90-99	2
		<90	3
	Pulse>100	1	
	Melena	1	
	Syncope	2	
	Liver disease	2	
	Heart failure	2	

Table II: National Early Warning Score + Lactate

NEWS+L	Respiratory rate	<8	3
		9-11	1
		12-20	0
		21-24	2
		>25	3
	Oxygen saturation	<91	3
		92-93	2
		94-95	1
		>95	0
	Oxygen requirement	Yes	2
		No	0
	Temperature	<35	3
		35.1-36	1
		36.1-38	0
		38.1-39	1
		>39.1	2
	Systolic blood pressure	<90	3
		91-100	2
		101-110	1
		111-219	0
		>220	3
	Pulse	<40	3
		41-50	1
		51-90	0
		91-110	1
		111-130	2
		>131	3
	Level of consciousness (AVPU)	Allert	0
		Non-allert	3
	Lactate level		

Table III: AIMS-65 Score

AIMS-65 Score	Albumin<3	1
	INR>1.5	1
	Mental status change GCS<14	1
	SBP<90	1
	Age>65	1

GCS: Glasgow Coma Scale, SBP: Systolic Blood Pressure

Table IV: Total Rockall Score and Pre-endoscopic Rockall Score

Total Rockall Score	Pre-endoscopic Rockall Score	Age	<60	0
			60-79	1
			>80	2
		Signs of shock	Pulse<100 and SBP>100	0
			Pulse>100 SBP>100	1
			Pulse>100 SBP<100	2
		Comorbidity	None	0
			congestive heart failure, ischemic heart disease	2
			Liver failure, böbrek yetmezliği, metastatic malignancy	3
	Endoscopic diagnosis	Endoscopic diagnosis	Mallory Weiss	0
			All other diagnoses	1
			GIS malignancy	2
		Signs of major bleeding	Normal or only dark dot lesion	0
			Blood, adherent clots, visible or gushing bleeding in the upper gastrointestinal tract	2

The objective of our study is to evaluate the predictive capacity of clinical, laboratory and demographic variables, as well as the performance of scoring systems such as GBS, AIMS65, total Rockall Score, PRS and NEWS+L, in the prediction of in-hospital mortality in patients presenting to the emergency department with a diagnosed case of upper GI bleeding. Additionally, we seek to determine if any of these scores are superior to the others.

METHODS

This retrospective study was completed at a third-level university in the Southeastern region of Turkey. The study population comprised adults with upper GI bleeding who were admitted to the emergency department over the period 2016-2019. The diagnosis of upper GI bleeding was confirmed through esophagogastroduodenoscopy (EGD). Patients admitted with a preliminary diagnosis of UGIB but without undergoing EGD, those with upper GI bleeding caused by trauma, and those with incomplete data were excluded from the study.

Ethical approval for the study was granted by the Dicle University Ethics Committee (Approval No: 93, dated February 14, 2019).

Patient demographics, including age, sex, medication history, and comorbid conditions, were analyzed using the hospital information system. Presenting complaints at the emergency department, vital parameters (body temperature, heart rate, arterial blood pressure, and oxygen saturation), blood transfusion status, and the number of transfused units were documented. Laboratory parameters such as hemoglobin, hematocrit, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, lactate, urea, and creatinine levels were evaluated. The Glasgow-Blatchford, Rockall, AIMS65, and NEWS+L scoring systems were used to assess the severity of upper GI bleeding. All scores were calculated manually by the authors. For the NEWS+L score, the vital parameters recorded at the time of initial presentation to the emergency department were used.

Patients were divided into two groups: survivor and deceased. The in-hospital mortality group consisted of patients who succumbed to their condition during hospitalization, whereas the discharged group comprised those who were successfully discharged alive from the hospital.

Statistical Analyses

All statistical analyses were conducted using IBM SPSS Statistics for Windows, Version 28.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) and MedCalc Statistical Software, Version 20.218 (MedCalc Software Ltd., Ostend, Belgium). The normality of continuous variables was evaluated using the Kolmogorov-Smirnov test and histogram visualisations. Continuous variables were presented as mean $\pm$ standard deviation (SD) for data that were normally distributed, and as median [interquartile range (IQR)] for data that were not normally distributed. Categorical variables were presented as frequencies and percentages.

Comparisons between groups for continuous variables were conducted using the independent samples t-test for data that were normally distributed and the Mann-Whitney U test for data that were not normally distributed. Categorical variables were compared using the chi-square test or Fisher's exact test, as appropriate. The mean differences between the groups were reported with 95% confidence intervals (CIs).

A receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was conducted to evaluate the diagnostic accuracy of the scoring systems. The area under the curve (AUC) was calculated with 95% confidence intervals (CIs) to assess the discriminatory performance of the scoring systems. Optimal cutoff points were determined based on the Youden index. Sensitivity, specificity, positive likelihood ratios (+LR), and negative likelihood ratios (-LR) were reported for each scoring system. Pairwise comparisons of AUC values were conducted using the DeLong

method. A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

The study cohort comprised a total of 316 patients. Among them, 86.7% (n=274) survived, while 13.3% (n=42) died during hospitalization. The mean age of the survivors (55.4 ± 20.0 years) was found to be markedly lower than that of the non-survivors (68.6 ± 14.8 years), with a difference of 13.14 years (95% CI: 8.0–18.3; $p < 0.001$). There was no significant correlation between gender and survival status. ($p = 0.689$).

The frequency of syncope as a presenting symptom was significantly higher in the deceased group (14.3%, n=6) compared to the surviving group (2.2%, n=6) ($p < 0.001$).

At diagnosis, mean systolic blood pressure was markedly lower in the non-survivors (93.9 ± 19.4 mmHg) as compared with the survivors (116.6 ± 16.8 mmHg), with a mean reduction of 22.7 mmHg (95% CI: 17.1–28.3; $p < 0.001$). Similarly, mean diastolic blood pressure was lower in the non-survivor group (56.3 ± 12.1 mmHg) than in the survivor group (68.3 ± 12.6 mmHg), with a mean difference of 12 mmHg (95% CI: 7.9–16.1; $p < 0.001$). Additionally, the non-survivor group exhibited a higher mean heart rate (122 ± 19.9 beats/min) compared to the survivor group (108 ± 17.7 beats/min), with a mean difference of 13.9 beats/min (95% CI: 8.0–19.7; $p < 0.001$).

There appears to be a notable difference in the prevalence of comorbid conditions, including congestive heart failure (CHF), diabetes mellitus (DM), hypertension (HT), chronic kidney disease (CKD), coronary artery disease (CAD), and malignancy, between the non-survivor and survivor groups. These differences were statistically significant ($p = 0.005$ for HT, $p = 0.013$ for CAD, and $p < 0.001$ for the other conditions). Nevertheless, no notable discrepancies were identified between the

groups with regard to the history of chronic liver disease and cerebrovascular disease ($p = 0.250$ and $p = 0.332$, respectively).

The mean haemoglobin level at presentation was markedly lower in the non-survivor group (7.2 ± 1.4 g/dL) than in the survivor group (9.3 ± 2.8 g/dL), with a mean difference of 2 g/dL (95% CI: 1.5–2.6; $p < 0.001$). The mean lactate level was markedly higher in the non-survivor group (4.1 ± 2.4 mmol/L) than in the survivor group (1.92 ± 1.25 mmol/L), with a mean difference of 2.2 mmol/L (95% CI: 1.44–2.97; $p < 0.001$). Furthermore, the median urea levels (125.5 [IQR: 85.75–201]) and creatinine levels (0.78 [IQR: 0.68–0.99]) were markedly elevated

in the non-survivor group in comparative analysis with the survivor group (urea: 63 [IQR: 45–89]; creatinine: 1.74 [IQR: 1.1–2.98]; $p < 0.001$ for both comparisons). The requirement for a blood transfusion was markedly increased in the group of patients who died (95.2%, $n=40$) in comparison to the group who survived (72.3%, $n=198$; $p < 0.001$).

The GBS, the total Rockall score, the PRS, the NEWS-L score, the AIMS65 score and were all observed to be elevated to a significant degree in the non-survivor group in comparison with the survivor group ($p < 0.001$ for all comparisons).

Table V: Patient characteristics

	Alive (n=274)	Death (n=42)	p value	mean difference (95% CI)
Age	55.4±20.0	68.6±14.8	<0.001	13.14 (8 - 18.3)
gender (male)	194 (70.8%)	31 (73.8%)	0.689	
Syncope	6 (2.2%)	6 (14.3%)	<0.001	
Systolic blood pressure	116.6±16.8	93.9±19.4	<0.001	22.7 (17.1 - 28.3)
Diastolic Blood Pressure	68.3±12.6	56.3±12.1	<0.001	12 (7.9 - 16.1)
Pulse	108±17.7	122±19.9	<0.001	13.9 (8 - 19.7)
Congestive heart failure	16 (5.8%)	9 (21.4%)	<0.001	
Chronic liver disease	51 (18.6%)	11 (26.2%)	0.250	
Diabetes mellitus	62 (22.6%)	26 (61.9%)	<0.001	
Hypertension	89 (32.5%)	23 (54.8%)	0.005	
Cerebrovascular disease	18 (6.6%)	4 (9.5%)	0.332	
Chronic kidney disease	19 (6.9%)	13 (31%)	<0.001	
Coronary artery disease	52 (19%)	15 (35.7%)	0.013	
Malignancy	15 (5.5%)	10 (23.8%)	<0.001	
Hemoglobin	9.3±2.8	7.2±1.4	<0.001	2 (1.5 - 2.6)
Lactat	1.92±1.25	4.1±2.4	<0.001	2.2 (1.44 - 2.97)
NLR	6.25±4.29	19.09±14.82	<0.001	
PLR	151.68±137.43	245.99±192.77	<0.001	
Urea	63 (45 - 89)	125.5 (85.75 - 201)	<0.001	
Creatinine	0.78 (0.68 - 0.99)	1.74 (1.1 - 2.98)	<0.001	
Need for transfusion	198 (72.3%)	40 (95.2%)	0.001	
GBS	12 (9 - 14)	16.5 (15 - 17)	<0.001	
PRS	2 (1 - 4)	5 (4 - 6)	<0.001	
RockAll-Total	4 (3 - 6)	8 (7 - 9)	<0.001	
AIMS65	1 (0 - 2)	3 (3 - 4)	<0.001	
NEWS-L	4 (3 - 5)	14 (12 - 17.5)	<0.001	

NLR: Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio PLR: Platelet-to-Lymphocyte Ratio, GBS: Glasgow-Blatchford Score, PRS: Pre-endoscopic Rockall Score, NEWS-L: National Early Warning Score + Lactate

Table VI displays the diagnostic accuracy analysis for predicting mortality using the GBS, PRS, total Rockall, AIMS65, and NEWS-L scores. The table includes the AUC (95% CI), optimal

cutoff values identified through the Youden index, as well as sensitivity (95% CI) and specificity (95% CI).

Table VI: Cutoff score, Sensitivity, specificity, PLR, and NLR of different scoring systems in predicting mortality.

	AUC (95% CI)	Cut-Off	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	+LR (95% CI)	-LR (95% CI)
GBS	0.950 (0.920 - 0.972)	>14	90.48 (77.4 - 97.3)	86.5 (81.9 - 90.3)	6.7 (4.89 - 9.18)	0.11 (0.04-0.28)
PRS	0.873 (0.831 - 0.907)	>3	90.48 (77.4 - 97.3)	65.7 (59.7 - 71.3)	2.64 (2.18 - 3.19)	0.14 (0.06-0.37)
RockAll-Total	0.912 (0.875 - 0.941)	>6	88.1 (74.4 - 96)	85 (80.3 - 89)	5.89 (4.35 - 7.97)	0.14 (0.06-0.32)
AIMS65	0.952 (0.923 - 0.973)	>2	88.1 (74.4 - 96)	91.6 (87.7 - 94.6)	10.49 (6.99-15.76)	0.13 (0.06 - 0.3)
NEWS-L	0.960 (0.932 - 0.979)	>9	87.8 (73.8 - 95.9)	97.45 (94.8 - 99)	34.37 (16.4-72.05)	0.13 (0.06-0.28)

GBS: Glasgow-Blatchford Score, PRS: Pre-endoscopic Rockall Score, NEWS-L: National Early Warning Score + Lactate

A comparison of the AUC values of the various scores revealed no statistically meaningful differences between AIMS65 and GBS ($p = 0.91$), AIMS65 and total Rockall ($p = 0.259$), or AIMS65 and NEWS-L ($p = 0.603$). The AIMS65 score exhibited a markedly broader AUC in comparison to the early Rockall score, with a difference of 0.08 (95% CI: 0.03–0.138; $p = 0.04$). Similarly, the GBS demonstrated a wider AUC than the early Rockall score, with a 95% CI

of 0.03–0.133 and a p -value of 0.03. No statistical significance was observed between GBS and total Rockall ($p = 0.246$) or between GBS and NEWS-L ($p = 0.540$). The PRS exhibited a smaller AUC in comparison to the total Rockall score (0.06, 95% CI: 0.02–0.09; $p < 0.001$) and the NEWS-L score (0.09, 95% CI: 0.02–0.157; $p = 0.007$). No notable differences were identified in the total Rockall and NEWS-L scores ($p = 0.2$).

Table VII: Comparison of risk scores in mortality prediction

		GBS	PRS	Rockall-Total	NEWS+L
AIMS65	DBA (95% CI)		0.08 (0.03 - 0.13)	-	-
	P value	0.91	0.004	0.259	0.603
GBS	DBA (95% CI)		0.08 (0.03 - 0.13)	-	-
	P value		0.03	0.246	0.540
PRS	DBA (95% CI)			0.06 (0.02 - 0.09)	0.09 (0.02 - 0.15)
	P value			<0.001	0.007
Rockall-Total	DBA (95% CI)				-
	P value				0.20

GBS: Glasgow-Blatchford Score, PRS: Pre-endoscopic Rockall Score, NEWS-L: National Early Warning Score + Lactate

DISCUSSION

GI is a gastrointestinal emergency that carries a high risk of morbidity and mortality, with reported rates ranging from 3% to 10%¹³. In the United Kingdom, the mortality rate due to gastrointestinal bleeding ranges between 8% and 14%¹⁴. The mortality rate was determined to be 13% in the analysis of the data collected in

our study. Although this is consistent with the rate reported in the United Kingdom, it exceeds the global average. The elevated mortality rate is attributed to three key factors: the advanced age of the patient population, the high prevalence of comorbidities, and the fact that the hospital is a tertiary care centre, which

results in a high admission rate of patients with unstable hemodynamics.

In the assessment of prognosis and risk following upper gastrointestinal bleeding, scoring systems that consider clinical, biochemical, and endoscopic features are essential¹⁵. Besides guiding endoscopic therapy, endoscopic hemostasis, blood transfusion requirements, and medical and surgical indications, these scoring systems also help determine the role of endoscopic therapy and endoscopic hemostasis¹⁶. Numerous studies have linked higher GBS, total Rockall scores, AIMS65 scores, and PRS scores with increased mortality^{17-19,20}. A multicenter prospective study conducted in China also demonstrated that elevated PRS, AIMS65, and GBS scores increase mortality risk. In terms of predicting mortality, these scoring systems can be useful²¹. The GBS, the PRS, the total Rockall score, the AIMS65 score, and the NEWS-L score were significantly higher in the deceased than the survivors in our study. Based on these results, we can conclude that mortality can be predicted using these scoring systems.

The literature contains numerous studies investigating clinical risk scores in patients presenting with GI bleeding. The results of our study demonstrated that the AIMS65, GBS, total Rockall, and NEWS+L scores exhibited a statistically higher predictive capacity for mortality compared to PRS. Notably, among all scoring systems evaluated, the NEWS+L score yielded the highest AUC value, making it the most robust predictor of in-hospital mortality. The second highest AUC value was found to belong to the AIMS65 score. Both the AIMS65 and NEWS+L scores are useful tools for predicting in-hospital mortality in patients with gastrointestinal bleeding. However, there is no statistically significant difference between the two. In the study by Kılıç et al, PRS scores were not more accurate than AIMS65 scores in predicting mortality²². A study by Hyett et al

found that the AIMS65 score outperformed the GBS in predicting in-hospital mortality in patients with upper GI bleeding²³. Similarly, a study from Korea reported that while the AIMS65 score had a higher AUC value than other scoring systems, the differences between these systems were not statistically significant²⁴. Among 424 patients with GI bleeding, Robertson et al. found that AIMS65 and total Rockall scores predicted in-hospital mortality more accurately than GBS and PRS²⁵. Likewise, a multicenter study by Stanley et al. found that AIMS65 had a significantly higher AUROC for predicting mortality compared to the GBS, PRS, and total Rockall score⁷. A single-center retrospective study conducted in Australia also reported that AIMS65 demonstrated the best performance in predicting mortality²⁶. These findings underscore the clinical utility of these scoring systems in assessing the prognosis of patients with GIB.

According to Stanley et al., the optimal thresholds for predicting mortality based on AIMS65, PRS, total Rockall scores, and GBS are 2 for AIMS65, 4 for PRS, and 5 for GBS⁷. Similarly, in the study by Kim et al., the cut-off values for high mortality risk were determined as >2 for AIMS65, >4 for PRS, >7 for the Rockall score, and >11 for GBS²⁴. According to these findings, different risk scoring systems have optimal cut-off values for predicting mortality. Our findings indicate that a Glasgow-Blatchford Score of ≥ 14 , a PRS score of ≥ 3 , a total Rockall score of ≥ 6 , an AIMS65 score of ≥ 2 , and a NEWS+L score of ≥ 7 provide the most accurate combination of sensitivity and specificity for predicting mortality. These findings differ slightly from previous threshold values. The higher threshold values in our study may be attributed to our patient population characteristics or differences in the study design. This underscores the importance of re-evaluating and adapting risk-scoring systems for specific patient groups.

In our study, several key clinical and demographic factors were observed to influence in-hospital mortality. Advanced age, presentation with syncope, low blood pressure, elevated heart rate, and comorbid medical conditions such as HT, DM, CHF, CAD, CKD and malignancy were identified as potential contributors to increased mortality. For instance, the study conducted by Daniela Benedeto-Stojanov and colleagues demonstrated that advanced age, low blood pressure, and elevated heart rate are associated with increased mortality²⁷. Additionally, the study by Dertli and colleagues found that tachycardia and hypotension are associated with increased mortality²⁸. Following previous studies, these findings are consistent and supportive.

GI bleeding patients with unstable hemodynamics require immediate access to laboratory parameters to be effectively treated and managed. A complete blood count is a simple, cost-effective, and routinely performed diagnostic tool²⁹. It has been shown that the NLR and PLR have a statistically significant correlation with inflammatory diseases, including malignant neoplasms and acute pancreatitis³⁰. Our study revealed lower hemoglobin levels, higher lactate levels, higher PLR and NLR ratios, as well as higher urea and creatinine levels in deceased patients compared with survivors. Similarly, a study by Aydın et al demonstrated that elevated urea and creatinine concentrations, along with lower hemoglobin concentrations, are associated with increased mortality¹⁷. Researchers reported that elevated white blood cell (WBC) counts and NLR were related to mortality, but elevated lactate levels were not¹⁸. High levels of urea and creatinine, as well as high NLR and PLR, were associated with increased mortality, according to a study by Dertli et al²⁸. Low hemoglobin and hematocrit concentrations, as well as elevated levels of lactate, urea, and creatinine, are associated with

a higher mortality rate, according to Raj et al¹⁹. Consistent with the literature, our study found an association between easily accessible laboratory parameters (such as NLR, PLR, hemoglobin, BUN, creatinine, etc.) and gastrointestinal bleeding severity and prognosis. Monitoring these parameters can be a valuable tool in assessing patients' mortality risk and may provide guidance for rapid intervention in emergency departments.

Limitation

This study has several limitations. Its retrospective design, single-center setting, and relatively small sample size limit the generalizability of the findings. Validation through larger, multicenter, prospective studies is warranted. Additionally, as the data were extracted electronically from a medical record system, inaccuracies or incomplete information may have been included. The study population, consisting of patients admitted to a tertiary care hospital, may have had a higher proportion of severe medical conditions, potentially introducing selection bias. Moreover, some confounding factors and comorbidities might not have been adequately controlled. Finally, the observed associations between laboratory parameters and scoring systems represent correlations, not causations. Further research is needed to explore how these scoring systems interact with other clinical variables and how they evolve over time.

CONCLUSION

Laboratory parameters played a significant role in predicting in-hospital mortality following upper gastrointestinal bleeding in our ED study. Low hemoglobin levels, high lactate levels, elevated PLR, NLR, and increased urea and creatinine levels were associated with mortality. Furthermore, scoring systems such as AIMS65, GBS, Rockall, and especially NEWS+L were observed to be effective tools for predicting in-hospital mortality. Among these,

the NEWS+L score demonstrated the highest AUC value, making it the most reliable predictor of mortality in our cohort. The superior performance of the NEWS+L score suggests its potential as a preferred scoring system in emergency settings for early identification of high-risk patients. These findings highlight the critical role of clinical assessment and risk stratification for the optimal management of cases of upper GI bleeding.

Ethics Committee Approval: Ethical approval for the study was granted by the Dicle University Ethics Committee (Approval No: 93, dated February 14, 2019).

Conflict of Interest: The authors declared no conflicts of interest.

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

REFERENCES

1. Bodh V, Sharma B, Kumar R, Sharma R. Current trends in etiological profile of acute upper gastrointestinal bleeding in Northern India: a retrospective analysis of 5-year endoscopic data. *J Dig Endosc.* 2021;12(1):031-5.
2. Nable JV, Graham AC. Gastrointestinal bleeding. *Emerg Med Clin North Am.* 2016;34(2):309-25.
3. Li Y, Song Y. Diagnostic value of serum gastrin and epidermal growth factor to the gastric ulcer complicated with upper gastrointestinal hemorrhage. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2020;30(12):1269-73.
4. Tatlıparmak AC, Dikme Ö, Dikme Ö, Topaçoğlu H. Cancer, platelet distribution width, and total protein levels as predictors of rebleeding in upper gastrointestinal bleeding. *PeerJ.* 2022;10:e14061.
5. Ebrahimi Bakhtavar H, Morteza Bagi HR, Rahmani F, Shahsavari Nia K, Ettehad A. Clinical scoring systems in predicting the outcome of acute upper gastrointestinal bleeding; a narrative review. *Emerg (Tehran).* 2017;5(1):e36.
6. Saltzman JR, Tabak YP, Hyett BH, Sun X, Travis AC, Johannes RS. A simple risk score accurately predicts in-hospital mortality, length of stay, and cost in acute upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2011;74(6):1215-24.
7. Stanley AJ, Laine L, Dalton HR, et al. Comparison of risk scoring systems for patients presenting with upper gastrointestinal bleeding: international multicentre prospective study. *BMJ.* 2017;356:j442.
8. Uçmak F, Tuncel ET. Varis dışı üst gastrointestinal sistem kanamalı hastalarda klinik seyri öngörmede endoskopi öncesi risk skorlarının etkinliği. *Dicle Med J.* 2024;50(1):98-105.
9. Mokhtare M, Bozorgi V, Agah S, et al. Comparison of Glasgow-Blatchford score and full Rockall score systems to predict clinical outcomes in patients with upper gastrointestinal bleeding. *Clin Exp Gastroenterol.* 2016;9:337-43.
10. Morarasu BC, Sorodoc V, Haisan A, et al. Age, blood tests and comorbidities and AIMS65 risk scores outperform Glasgow-Blatchford and pre-endoscopic Rockall score in patients with upper gastrointestinal bleeding. *World J Clin Cases.* 2023;11(19):4513-23.
11. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield T. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut.* 1996;38(3):316-21.
12. Ozel M, Gaffari E, Topacoglu H, Karcioğlu Ö. Use of National Early Warning Score and perfusion index in predicting outcomes of elderly emergency department patients. *Gen Med J.* 2023;33(1):36-40.
13. Gralnek I. M., Barkun A. N., & Bardou M. (2008). Management of acute bleeding from a peptic ulcer. *New England Journal of Medicine*, 359(9), 928-37.
14. Ak R, Hökenek NM. Comparison of AIMS65 and Glasgow Blatchford scores in predicting mortality in patients with upper gastrointestinal bleeding. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2021;67(5):766-70.
15. Wang CY, Qin J, Wang J, et al. Rockall score in predicting outcomes of elderly patients with acute upper gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol.* 2013;19(22):3466-72.
16. Bozkurt S, Köse A, Arslan ED, et al. Validity of modified early warning, Glasgow Blatchford, and pre-endoscopic Rockall scores in predicting prognosis of patients presenting to emergency department with upper gastrointestinal bleeding. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2015;23:1-9.

17. Aydın H, Berikol GB, Erdogan MO, Gemici E, Doğan H. CHAMPS score in predicting mortality of patients with acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2023;69(4):e20221052.
18. Çomoğlu M, Acehan F. Üst gastrointestinal sistem kanaması ile başvuran hastalarda başvuru laktat düzeyi ve nötrofil-lenfosit oranının mortalite ile ilişkisi. *Akad Gastroenterol Derg.* 2023;22(2):119-26.
19. Raj A, Kaeley N, Prasad H, et al. Prospective observational study on clinical and epidemiological profile of adult patients presenting to the emergency department with suspected upper gastrointestinal bleed. *BMC Emerg Med.* 2023;23(1):107.
20. Altıntaş E, Ateş S, Ongar M, et al. Risk markers for mortality in hemodynamically stable patients admitted to the emergency department with a prediagnosis of upper gastrointestinal bleeding. *Sağlık Bilimlerinde Değer.* 2023;13(3):378-84.
21. Liu S, Zhang X, Walline JH, Yu X, Zhu H. Comparing the performance of the ABC, AIMS65, GBS, and pRS scores in predicting 90-day mortality or rebleeding among emergency department patients with acute upper gastrointestinal bleeding: a prospective multicenter study. *J Transl Intern Med.* 2021;9(2):114-22.
22. Kılıç M, Ak R, Alışkan H. Use of the AIMS65 and pre-endoscopy Rockall scores in the prediction of mortality in patients with upper gastrointestinal bleeding. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2022;29(1):100-4.
23. Hyett BH, Abougergi MS, Charpentier JP, et al. The AIMS65 score compared with the Glasgow-Blatchford score in predicting outcomes in upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2013;77(4):551-7.
24. 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;19:1-8.
25. 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;83(6):1151-60.
26. Abougergi MS, Charpentier JP, Bethea E, et al. A prospective, multicenter study of the AIMS65 score compared with the Glasgow-Blatchford score in predicting upper gastrointestinal hemorrhage outcomes. *J Clin Gastroenterol.* 2016;50(6):464-9.
27. Benedeto-Stojanov D, Bjelaković M, Stojanov D, Aleksovski B. Prediction of in-hospital mortality after acute upper gastrointestinal bleeding: cross-validation of several risk scoring systems. *J Int Med Res.* 2022;50(3):03000605221086442.
28. Dertli R, Toka B, Asıl M, et al. Can neutrophil-lymphocyte ratio predict mortality in acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding? *Turk J Trauma Emerg Surg.* 2022;28(5):626.
29. Payza U. Hemogram parametrelerinin, inflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda hastalık şiddeti, mortalite ve komplikasyonları öngörmedeki rolü. *Dokuz Eylül Üniv Tıp Fak Derg.* 2021;35(2):147-57.
30. Tian XC, Liu XL, Zeng FR, Chen Z, Wu DH. Platelet-to-lymphocyte ratio acts as an independent risk factor for patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma who received transarterial chemoembolization. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(11).



Relationship between Fib-4 score and nutritional status in patients with pulmonary hypertension

Serdar Söner¹, Mehmet Özbek²

1 Department of Cardiology, Health Science University, Gazi Yaşargil Training and Research Hospital, Diyarbakır, Türkiye

2 Department of Cardiology, Dicle University, Faculty of Medicine, Diyarbakır, Türkiye

Received: 19.02.2025; Revised: 10.04.2025; Accepted: 11.04.2025

Abstract

Objective: Nutritional status has been associated with poor prognosis in many cardiovascular diseases. Recently, the Fib-4 index, which is a marker of liver cirrhosis risk, has also been investigated in cardiovascular diseases, and its association with poor prognosis has been shown. The goal of this study was to examine the connection between pulmonary hypertension patients' Fib-4 scores and nutritional status.

Methods: 216 individuals who received a pulmonary hypertension diagnosis at our hospital between January 1, 2023, and December 31, 2023, were included in the research. The patients were divided into two groups based on their nutritional status: those who were malnourished (51) and those who were not (162).

Results: Laboratory findings indicated that malnourished patients had significantly lower hemoglobin levels (12.3 ± 2.3 vs. 13.5 ± 2 , $p=0.002$), platelet counts (228 ± 88 vs. 267 ± 123 , $p=0.044$), and albumin levels (3.1 ± 0.4 vs. 4.1 ± 0.4 , $p<0.001$) compared to non-malnourished patients. There was a strong correlation between the FIB-4 index and measures of nutritional status and inflammation.

Conclusions: Malnourished individuals with PAH had greater comorbidity burdens and higher liver fibrosis indices. According to our study's findings, individuals with pulmonary hypertension may benefit from nutritional and liver health evaluations as part of their care to enhance their quality of life and clinical results.

Keywords: Pulmonary hypertension, Fib-4 index, Controlling nutritional status, Prognostic nutritional index

DOI: 10.5798/dicletip.1722822

Correspondence / Yazışma Adresi: Serdar Söner, Department of Cardiology, Health Science University, Gazi Yaşargil Training and Research Hospital, 21070, Diyarbakır, Türkiye e-mail: drserdar_89@hotmail.com

Pulmoner hipertansiyon hastalarında Fib-4 skoru ile beslenme durumu arasındaki ilişki

Öz

Giriş: Nutrisyonel düzey birçok kardiyovasküler hastalıkta kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Son zamanlarda karaciğer sirozu riskinin bir belirteci olarak kullanılan Fib-4 indeksi de kardiyovasküler hastalıklarda araştırılmış ve kötü prognozla ilişkisi gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı pulmoner hipertansiyon hastalarında Fib-4 skoru ile beslenme durumu arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Yöntemler: 1 Ocak 2023 ile 31 Aralık 2023 tarihleri arasında hastanemizde pulmoner hipertansiyon tanısı alan 216 kişi araştırmaya dahil edildi. Hastalar beslenme durumlarına göre iki gruba ayrıldı: yetersiz beslenenler (51) ve normal beslenenler (162).

Bulgular: Laboratuvar bulguları yetersiz beslenen hastaların hemoglobin seviyelerinin ($12,3 \pm 2,3$ 'e karşı $13,5 \pm 2$, $p=0,002$), trombosit sayılarının (228 ± 88 'e karşı 267 ± 123 , $p=0,044$) ve albümin seviyelerinin ($3,1 \pm 0,4$ 'e karşı $4,1 \pm 0,4$, $p<0,001$) yetersiz beslenmeyen hastalara kıyasla önemli ölçüde daha düşük olduğunu gösterdi. FIB-4 indeksi ile beslenme durumu ve inflamasyon ölçümleri arasında güçlü bir korelasyon vardı.

Sonuç: Pulmoner hipertansiyonlu yetersiz beslenen bireylerde daha fazla komorbidite yükü ve daha yüksek karaciğer fibrozis indeksleri vardı. Çalışmamızın bulgularına göre, pulmoner hipertansiyonu olan bireyler yaşam kalitelerini ve klinik sonuçlarını iyileştirmek için bakımlarının bir parçası olarak beslenme ve karaciğer sağlığı değerlendirmelerinden faydalanabilirler.

Anahtar kelimeler: Pulmoner hipertansiyon, Fib-4 indeksi, Controlling nutritional status, Prognostik nutrisyonel index

INTRODUCTION

A progressive condition that affects the precapillary pulmonary blood vessels, pulmonary arterial hypertension (PAH) is defined by higher pressure in the pulmonary arteries, brought on by pulmonary vasoconstriction and vascular remodeling, which can result in right ventricular (RV) dysfunction and mortality¹.

Malnutrition has recently been associated with poor outcomes in many cardiovascular diseases^{2,3}. The association of malnutrition with poor outcomes in patients with pulmonary hypertension has also been demonstrated in several studies^{4,5}. Patients with PH are also at risk of malnutrition for various reasons^{5,6}. Prognostic nutritional index (PNI) and controlling nutritional status (CONUT) have been used to measure malnutrition in a variety of cardiovascular disorders. The predictive value of these scores has been demonstrated in PH in some studies and several cardiovascular diseases^{7,8}.

Applying the FIB-4 index in the cardiovascular area has recently gained attention because liver impairment is a known consequence of chronic heart failure. The FIB-4 index has been linked to coronary atherosclerosis and has been shown to predict cardiovascular events and death in individuals with non-alcoholic fatty liver disease^{9,10}. The Fib-4 index has been additionally used in recent studies as a poor prognostic indicator for those with pulmonary hypertension associated with left heart disease¹¹.

The main goal of this study was to investigate the relationship between pulmonary hypertension patients' nutritional state and Fib-4 score, which is a predictor of worse outcomes in cardiovascular disorders.

METHODS

Study Population

Participants in the research were those having a diagnosis of pulmonary hypertension at our hospital between January 1, 2023, and December 31, 2023. According to the relevant

criteria of diagnosis, during resting right cardiac catheterization, individuals with mean pulmonary arteries pressure ≥ 25 mmHg, pulmonary arterial wedge pressure of below 15 mmHg, and pulmonary vascular resistance >3 Wood units were found to have PAH¹².

Trained medical staff used Dicle University's digital health record system to gather clinical data from the patients who were ultimately included in this study. Demographical clinical factors like gender, body mass index, age, initial treatment status, laboratory tests (complete blood count, liver functions, renal functions, and electrolytes), and detailed echocardiography findings of all participants included in the study were recorded. In our study, certain exclusion criteria were applied to minimize factors that could affect the FIB-4 index and nutritional status.

Participants with chronic liver disorders (cirrhosis, hepatitis B/C, alcoholic liver disease), acute hepatitis, history of malignancy, advanced renal failure, active infections (HIV, tuberculosis, sepsis), autoimmune diseases, NYHA III-IV heart failure, malabsorption syndromes, severe malnutrition or morbid obesity, use of medications affecting liver function, immunosuppressive therapy, excessive alcohol or substance abuse, those with incomplete laboratory data, those with severe COPD or interstitial lung diseases were excluded. After exclusion criteria, analyses were performed with data from 216 patients.

CONUT and PNI scores of the patients were calculated. CONUT scores of 0 and 1 were considered normal, and those with ≥ 2 were considered malnourished. A PNI score of ≥ 40 was considered the cut-off value for malnourishment. Patients were split into two groups according to the PNI and CONUT scores. According to both scoring systems, patients with malnutrition were included in the malnourished group (51 patients), and the other patients were included in the non-

malnourished group (162 patients). The study was carried out in accordance with the guiding principles of the Declaration of Helsinki. Gazi Yaşargil Education and Research Hospital's ethical committee of the Health Sciences University gave its approval to the project (347-07/02/2025). We do not have patient-informed consent because our study is retrospective.

To avoid bias, malnutrition was defined for patients who were malnourished according to both scores, the identity of the groups was concealed during data analysis, patients with missing data were excluded from the study, and different records (patient files, laboratory results) were compared to avoid relying on a single source.

CONUT, PNI, and Fib-4 index calculation

The patients' total lymphocyte count (TLC), serum albumin, and total cholesterol values were used to calculate the CONUT score. Four groups were created for each characteristic, and scores were given based on the patient's test results (Figure 1). The CONUT score was subsequently established by adding the scores from the three factors. Patients with scores between 0 and 1 were considered normal. Mild and moderate-severe malnutrition were indicated by scores of 2 to 4 and ≥ 5 , respectively¹³.

Parameters	Degree of Malnutrition			
	Normal	Mild	Moderate	Severe
Serum albumin (g/dL)	≥ 3.5	3-3.49	2.5-2.99	<2.5
Score	0	2	4	6
Total lymphocyte count ($\times 10^9/L$)	≥ 1.6	1.2-1.59	0.8-1.19	<0.8
Score	0	1	2	3
Total cholesterol (mg/dL)	≥ 180	140-179	100-139	<100
Score	0	1	2	3

Figure 1: Calculation of the CONUT score

PNI was computed from the formula of $10 \times \text{albumin (g/dl)} + 0.005 \times \text{TLC (per mm}^3\text{)}$ ¹⁴.

The Fib-4 index: $[\text{Age (years)} \wedge \sim \text{AST (U/L)}] / [\text{Platelet count (}\wedge \sim 10^9/L\text{)} \wedge \sim \sqrt{\text{ALT(U/L)}}]$ ¹⁵.

Statistically Analysis

Normality was tested using the Shapiro-Wilk test (for $n < 50$) and the Kolmogorov-Smirnov test (for $n \geq 50$). Non-normal distributions were determined if $p < 0.05$. Normally distributed continuous variables are presented as mean $\pm$ Standard Deviation (SD) and compared with Student's t-test. Non-normal variables are presented as median (Interquartile Range, IQR) and compared with the Mann-Whitney U test. Categorical variables are presented as numbers (%) and analyzed with Chi-square (χ^2) or Fisher's exact test (if the expected cell count is <5). Pearson's correlation coefficient (r) was used to establish the correlations of the Fib-4

index. P-values with less than 0.05 were deemed statistically significant.

RESULTS

The total population consisted of 216 participants, of whom 51 (23.6%) were classified as malnourished and 162 (75%) as non-malnourished. The population's average age was 52.5 ± 17.6 years, and the percentage of females was 63.3% ($n=95$). There was no significant difference in terms of age ($p=0.257$) and gender ($p=0.543$) across the groups. Table 1 displays the research population's initial demographic characteristics, split down by nutritional status.

Table 1: Baseline characteristics of the total population

Parameters	Malnourished patients (n=51)	Non-malnourished population (n=162)	Total Population (n=216)	p-value
Age	54.8 $\pm$ 17.1	51.3 $\pm$ 17.9	52.5 $\pm$ 17.6	0.257
Female gender, n (%)	34 (66.7)	61 (61.6)	95 (63.3)	0.543
Pulmonary arterial hypertension, n (%)	38 (70.4)	47 (29)	85 (39.4)	<0.001
Hypertension, n (%)	27 (52.9)	30 (30.3)	57 (38)	0.007
Diabetes mellitus, n (%)	22 (43.1)	20 (20.2)	42 (28)	0.003
Coronary artery disease, n (%)	18 (36)	32 (32.3)	50 (33.6)	0.654
Echocardiography findings				
Ejection fraction (%)	56.3 $\pm$ 7.9	57.5 $\pm$ 6.5	57.1 $\pm$ 7	0.287
Left ventricular diameter (cm)	4.2 $\pm$ 0.9	4.7 $\pm$ 0.5	4.6 $\pm$ 0.7	0.046
Left atrial diameter (cm)	3.9 $\pm$ 0.8	3.9 $\pm$ 0.7	3.9 $\pm$ 0.8	0.728
Right atrial diameter (cm)	4.6 $\pm$ 1	4.4 $\pm$ 1	4.5 $\pm$ 1	0.190
Right ventricular diameter (cm)	4.2 $\pm$ 0.9	4 $\pm$ 0.9	4.1 $\pm$ 0.9	0.133
TAPSE	2.1 $\pm$ 1.4	1.9 $\pm$ 0.7	2 $\pm$ 1.1	0.480
PAP _{mean} (mmHg)	61.9 $\pm$ 30	49.6 $\pm$ 22	53.8 $\pm$ 29	0.013
Laboratory findings				
White blood cell ($10^3/\mu\text{L}$)	8.1 $\pm$ 3.4	8.3 $\pm$ 2.1	8.3 $\pm$ 2.6	0.614
Hemoglobin (g/dL)	12.3 $\pm$ 2.3	13.5 $\pm$ 2	13.1 $\pm$ 2.2	0.002
Platelet count ($10^3/\mu\text{L}$)	228 $\pm$ 88	267 $\pm$ 123	254 $\pm$ 114	0.044
Neutrophil count ($10^3/\mu\text{L}$)	5.5 $\pm$ 2.6	5.1 $\pm$ 1.9	5.2 $\pm$ 2.1	0.327
Lymphocyte count ($10^3/\mu\text{L}$)	1.44 $\pm$ 0.58	2.3 $\pm$ 0.68	2 $\pm$ 0.76	<0.001
Creatinine (mg/dL)	1.1 $\pm$ 0.44	0.77 $\pm$ 0.37	0.88 $\pm$ 0.41	0.020
Total protein (g/dL)	6.4 $\pm$ 1.6	7.2 $\pm$ 1	6.9 $\pm$ 1.3	0.006
Albumin (g/dL)	3.1 $\pm$ 0.4	4.1 $\pm$ 0.4	3.7 $\pm$ 0.6	<0.001
ALT (U/L)-IQR	13 (10)	16.2 (9.8)	15 (10)	0.517
AST (U/L)-IQR	22 (14)	21 (9.4)	21 (13)	0.034
Total cholesterol (mg/dL)	155 $\pm$ 43	170 $\pm$ 43	165 $\pm$ 43	0.042
Low-density lipoprotein (mg/dL)	88 $\pm$ 31	98.8 $\pm$ 33	95 $\pm$ 33	0.063
CRP (mg/L)-IQR	1.1 (3.1)	0.33 (0.77)	0.44 (1.1)	<0.001
CONUT score-IQR	4 (2)	1 (2)	2 (2.3)	<0.001
PNI score	38.6 $\pm$ 4.7	52 $\pm$ 4.8	47.4 $\pm$ 8	<0.001
FIB-4 index-IQR	1.48 (1.51)	1.02 (0.91)	1.2 (1.12)	0.009

Significant differences were observed in the prevalence of comorbidities between the two groups. Malnourished patients had a higher prevalence of pulmonary arterial hypertension (70.4% vs. 29%, $p<0.001$), hypertension (52.9% vs. 30.3%, $p=0.007$), and diabetes mellitus (43.1% vs. 20.2%, $p=0.003$) compared to non-malnourished patients. No significant difference was observed in the prevalence of coronary artery disease (36% vs. 32.3%, $p=0.654$).

Echocardiographic findings showed that malnourished patients had a significantly smaller left ventricular diameter (4.2 ± 0.9 vs. 4.7 ± 0.5 , $p=0.046$) and higher mean pulmonary artery pressure (PAP_{mean}) (61.9 ± 30 vs. 49.6 ± 22 , $p=0.013$) compared to non-malnourished patients. The two groups did not vary significantly in terms of TAPSE, left atrial, right atrial, right ventricular diameter, or ejection fraction.

Laboratory findings indicated that malnourished patients had significantly lower hemoglobin levels (12.3 ± 2.3 vs. 13.5 ± 2 , $p=0.002$), platelet counts (228 ± 88 vs. 267 ± 123 , $p=0.044$), lymphocyte counts (1.44 ± 0.58 vs. 2.3 ± 0.68 , $p<0.001$), total protein levels (6.4 ± 1.6 vs. 7.2 ± 1 , $p=0.006$), and albumin levels (3.1 ± 0.4 vs. 4.1 ± 0.4 , $p<0.001$) compared to non-malnourished patients. Additionally, malnourished patients had higher creatinine levels (1.1 ± 0.44 vs. 0.77 ± 0.37 , $p=0.020$), CRP levels ($1.1 [3.1]$ vs. $0.33 [0.77]$, $p<0.001$), and FIB-4 index ($1.48 [1.51]$ vs. $1.02 [0.91]$, $p=0.009$). White blood cell and neutrophil count, ALT, AST, and total cholesterol levels were not different between the two groups.

Correlation of FIB-4 Index with other parameters

Table 2 shows how the FIB-4 index correlates with other characteristics. The CONUT score ($r=0.287$, $p<0.001$), age ($r=0.324$, $p<0.001$), and CRP levels ($r=0.564$, $p<0.001$) all significantly positively correlated with the FIB-4 index. On

the other hand, the FIB-4 index had a negative correlation with the platelet count ($r=-0.218$, $p=0.007$), hemoglobin levels ($r=-0.205$, $p=0.012$), albumin levels ($r=-0.260$, $p=0.001$), and PNI score ($r=-0.274$, $p<0.001$). No significant correlations were observed between the FIB-4 index and PAP_{mean}, ejection fraction, TAPSE, or right atrial diameter.

Table II: Correlation of FIB-4 index with other parameters

Age	0.324	<0.001
PAP _{mean}	0.059	0.472
Ejection fraction	-0.044	0.590
CONUT	0.287	<0.001
PNI	-0.274	<0.001
TAPSE	-0.012	0.938
RAD	0.188	0.048
Albumin	-0.260	0.001
Hemoglobin	-0.205	0.012
Platelet	-0.218	0.007
CRP	0.564	<0.001

These results imply that a higher FIB-4 score, a sign of liver fibrosis, a larger load of comorbidities, and worse echocardiographic and laboratory parameters are all linked to malnutrition. The connection between liver function, nutrition, and systemic inflammation in this group is highlighted by the substantial correlation found between the FIB-4 index and indicators of inflammation and nutritional status.

DISCUSSION

Our results demonstrate that malnourished patients exhibit a higher burden of systemic inflammation, worse echocardiographic parameters, and poorer nutritional and liver fibrosis indices compared to non-malnourished patients. These findings align with previous research and provide further insights into the interplay between malnutrition, liver health, and cardiovascular outcomes.

Malnutrition and pulmonary hypertension

The role of malnutrition in the development and outcome of PAH is becoming more well acknowledged. In line with Kawamoto et al.'s results that malnutrition affects outcomes for PAH patients and exacerbates congestion, our investigation revealed that the prevalence of PAH was considerably greater in malnourished individuals (70.4% vs. 29%, $p < 0.001$).⁴ Similarly, Kwant et al. emphasized the role of dietary intervention in managing malnutrition in PAH, suggesting that nutritional support could mitigate disease severity.⁵ The elevated mean PAP observed in malnourished patients (61.9 ± 30 vs. 49.6 ± 22 , $p = 0.013$) further underscores the hemodynamic burden associated with malnutrition, as highlighted by Simonneau et al. in their updated clinical classification of pulmonary hypertension¹.

The CONUT and PNI scores, which are well-validated tools for assessing nutritional status, were significantly worse in malnourished patients. These findings are consistent with research conducted by Pulley et al.³ and Kamran et al.² who demonstrated that malnutrition is linked with systemic inflammation and poor life quality in chronic disease populations. The elevated CRP levels ($1.1 [3.1]$ vs. $0.33 [0.77]$, $p < 0.001$) and lower albumin levels (3.1 ± 0.4 vs. 4.1 ± 0.4 , $p < 0.001$) in malnourished patients further support the link between malnutrition and inflammation, as previously reported^{7,8}.

Malnourished individuals had substantially higher levels of the FIB-4 index, a measure of liver fibrosis ($1.48 [1.51]$ vs. $1.02 [0.91]$, $p = 0.009$), which may indicate that liver dysfunction plays a part in the pathophysiology of malnutrition-related outcomes. This finding aligns with the work of Jin et al.⁹ and Vieira Barbosa et al.¹⁰ who demonstrated that liver fibrosis indices are independently associated with poor outcomes. The link between the FIB-4 index and markers of congestion, such as PAPmean, further supports the concept of

cardio hepatic interactions, as described by Møller et al.¹⁶ and Samsky et al.¹⁷ Additionally, Yoshihisa et al.¹⁸ and Gelow et al.¹⁹ have shown that liver fibrosis scores predict mortality in heart failure patients, reinforcing the clinical relevance of our findings.

Relationship between malnutrition and hepatic fibrosis

Malnutrition leads to periportal steatosis due to mitochondrial/peroxisomal dysfunction in the liver. Decreased protein intake impairs the tricarboxylic acid (TCA) cycle, oxidative phosphorylation, and β -oxidation, thereby reducing ATP production. This triggers hepatic lipid accumulation with amino acid/iron metabolism, microbiota imbalance, and increased lipogenesis; steatohepatitis and fibrosis develop in the long term²⁰.

According to a study by Li et al., malnourished patients may have higher Fib-4 scores because of reduced liver function, demonstrating that the Fib-4 index is a valid indicator of liver fibrosis²¹.

The strong association between malnutrition, systemic inflammation, and liver fibrosis underscores the need for comprehensive nutritional assessment and intervention in high-risk populations, particularly those with PAH and other chronic conditions. Along with liver fibrosis measures like the FIB-4 index, validated instruments like the CONUT and PNI scores can be used to identify individuals who are at risk for negative outcomes and direct focused therapies. Pasini et al.²² emphasized the importance of addressing muscle wasting and cachexia in chronic heart failure, and our findings suggest that similar approaches may benefit patients with PAH and malnutrition.

Limitations

The study's retrospective design and the small number of malnourished individuals in the sample are two of its many drawbacks.

Furthermore, we are unable to prove a causative link between liver fibrosis, malnutrition, and clinical outcomes due to the cross-sectional character of the research. Our study was limited to a single location; thus, it is impossible to generalize the findings. We could not access data on various factors that may affect nutritional status, such as physical activity level, socioeconomic status, and dietary habits. These deficiencies may have affected the results. Larger cohorts are needed for future studies to validate these findings and look into the potential benefits of dietary and anti-inflammatory treatments in this population.

CONCLUSION

In conclusion, individuals with PAH who are malnourished had larger comorbidity burdens and higher liver fibrosis indices. In this cohort, the FIB-4 index, in particular, is becoming a useful indicator for evaluating liver function and forecasting unfavorable consequences. These results emphasize how crucial it is to incorporate liver health and nutritional evaluations into the management of pulmonary hypertension patients to enhance clinical results and quality of life.

Ethics Committee Approval: The study was carried out in accordance with the guiding principles of the Declaration of Helsinki. Gazi Yaşargil Education and Research Hospital's ethical committee of the Health Sciences University gave its approval to the project (347-07/02/2025).

Conflict of Interest: The authors declared no conflicts of interest.

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

REFERENCES

1. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1).
2. Kamran U, Towey J, Khanna A, et al. Nutrition in alcohol-related liver disease: Physiopathology and management. *World J Gastroenterol*. 2020;26(22):2916-30.
3. Pulley J, Todd A, Flatley C, Begun J. Malnutrition and quality of life among adult inflammatory bowel disease patients. *JGH Open*. 2020;4(3):454-60.
4. Kawamoto A, Kato T, Minamino-Muta E, et al. Relationships between nutritional status and markers of congestion in patients with pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol*. 2015;187:27-8.
5. Mat Nasir N, Md Isa Z, Ismail NH, et al. A cross-sectional analysis of the PURE study on minerals intake among Malaysian adult population with hypertension. *Sci Rep*. 2024 Apr 13;14(1):8590.
6. Kwant CT, de Man F, van der Horst FAL, Bogaard HJ, Vonk Noordegraaf A. The UPHILL study: A nutrition and lifestyle intervention to improve quality of life for patients with pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2023 May 27;13(2):e12243.
7. Luo D, Xie N, Yang Z, Zhang C. Association of nutritional status and mortality risk in patients with primary pulmonary hypertension. *Pulm Circ*. 2022;12(1):e12018.
8. Zhang S, Li S, Gao L, et al. Effects of malnutrition on disease severity and adverse outcomes in idiopathic pulmonary arterial hypertension: a retrospective cohort study. *Respir Res*. 2024;25(1):292.
9. Jin JL, Zhang HW, Cao YX, et al. Liver fibrosis scores and coronary atherosclerosis: novel findings in patients with stable coronary artery disease. *Hepatol Int*. 2021;15(2):413-23.
10. Vieira Barbosa J, Milligan S, Frick A, et al. Fibrosis-4 Index Can Independently Predict Major Adverse Cardiovascular Events in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(3):453-61.
11. Yokokawa T, Sugimoto K, Yoshihisa A, et al. The Fibrosis-4 Index Is Useful for Predicting Mortality in Patients with Pulmonary Hypertension due to Left Heart Disease. *Int Heart J*. 2019;60(5):1147-53.
12. Hendriks PM, Staal DP, van de Groep LD, et al. The evolution of survival of pulmonary arterial hypertension over 15 years. *Pulm Circ*. 2022 Oct 1;12(4):e12137.

13. Ignacio de Ulíbarri J, González-Madroño A, de Villar NG, et al. CONUT: a tool for controlling nutritional status. First validation in a hospital population. *Nutr Hosp.* 2005;20(1):38-45.
14. Onodera T, Goseki N, Kosaki G. [Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi.* 1984;85(9):1001-5.
15. Wu PJ, Feng IC, Lai CC, et al. The mortality of hospitalized patients with COVID-19 and non-cirrhotic chronic liver disease: a retrospective multi-center study. *PeerJ.* 2023 Dec 4;11:e16582. doi: 10.7717/peerj.16582. PMID: 38077441; PMCID: PMC10702333.
16. Møller S, Bernardi M. Interactions of the heart and the liver. *Eur Heart J.* 2013;34(36):2804-11.
17. Samsky MD, Patel CB, DeWald TA, et al. Cardiohepatic interactions in heart failure: an overview and clinical implications. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(24):2397-405.
18. Yoshihisa A, Sato Y, Yokokawa T, et al. Liver fibrosis score predicts mortality in heart failure patients with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2018;5(2):262-70.
19. Gelow JM, Desai AS, Hochberg CP, et al. Clinical predictors of hepatic fibrosis in chronic advanced heart failure. *Circ Heart Fail.* 2010;3(1):59-64.
20. Sharma V, Patial V. Insights into the molecular mechanisms of malnutrition-associated steatohepatitis: A review. *Liver Int.* 2024 Sep;44(9):2156-2173. doi: 10.1111/liv.15932. Epub 2024 May 22. PMID: 38775001.
21. Li N, Xu JH, Yu M, et al. Relationship between virological response and FIB-4 index in chronic hepatitis B patients with entecavir therapy. *World J Gastroenterol* 2015; 21(43): 12421-9
22. Pasini E, Aquilani R, Gheorghiade M, Dioguardi FS. Malnutrition, muscle wasting and cachexia in chronic heart failure: the nutritional approach. *Ital Heart J.* 2003;4(4):232-5.



Characteristics of Benign Bone Tumors Incidentally Detected on Magnetic Resonance Imaging in Patients Presenting with Knee Pain

Talha Tepeoğlu¹, Mehmet Yiğit Gökmen², Ahmet Kapukaya²

1 Department of Orthopedics and Traumatology, Ömer Halisdemir University Training and Research Hospital, Niğde, Türkiye

2 Department of Orthopedics and Traumatology, Adana City Training and Research Hospital, Adana, Türkiye

Received: 25.09.2024; Revised: 14.04.2025; Accepted: 15.04.2025

Abstract

Aim: Benign bone tumors are usually asymptomatic lesions that may be found incidentally or present with different clinical presentations. Due to their asymptomatic course, their exact rates are unknown. The purpose of this study was to determine the incidence of benign bone tumors incidentally detected on magnetic resonance imaging in patients with knee pain and to explore the links between benign bone masses and pain in the knee.

Method: The retrospective study was conducted at Adana City Training and Research Hospital. The files of cases admitted to the Orthopedics and Traumatology Clinic between January 1, 2021, and November 30, 2023, were analyzed. Radiological evaluation of the patients showed that 46.2% (n=25) of the masses were enchondroma, 24.1% (n=13) were intraosseous ganglion cysts, 13% (n=7) were non-ossifying fibroma, 5.6% (n=3) were fibrous dysplasia, 3.7% (n=2) were fibrous cortical defects, 3.7% (n=2) were subchondral cysts, 1.8% (n=1) were enostosis, and 1.8% (n=1) were chondromyxoid fibroma.

Results: Among 21,016 patients who applied to the orthopedics and traumatology clinic between January 2021 and November 2023, the data of 54 adult files in which images indicated the presence of benign bone tumors detected in the femur distal, tibia proximal, or fibula proximal bone regions within the 5 cm from the knee joint were analyzed. The mean VAS score was 3.78 ± 1.75 , minimum 1, maximum 8. The comparison of VAS scores showed that the mass being closer than 20 mm to the joint compared to being further away and the presence of additional pathology inside the knee compared to no additional pathology were significantly different ($p=0.007$).

Conclusion: The increased average mass size and the rate of presence in the tibia, compared to studies conducted on tumors of cartilage origin are noteworthy findings. The presence of additional pathology inside the knee was shown as a factor that developed a significant difference in the VAS scores in this particular group of patients.

Keywords: Knee, Intra-Osseous Ganglions, Chondroma, Neoplasm, Bone

DOI: 10.5798/dicletip.1722850

Correspondence / Yazışma Adresi: Talha Tepeoğlu, Department of Orthopedics and Traumatology, Ömer Halisdemir University Training and Research Hospital, Niğde, Türkiye e-mail: talhatepeoglu@gmail.com

Diz Ağrısı ile Başvuran Hastalarda Manyetik Rezonans Görüntülemesinde İnsidental Saptanan İyi Huylu Kemik Tümörlerinin Özellikleri

Öz

Amaç: Benign kemik tümörleri genellikle asemptomatik lezyonlar olup tesadüfen saptanabilir veya farklı klinik tablolarla karşımıza çıkabilir. Asemptomatik seyretmeleri nedeniyle kesin oranları bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı diz ağrısı olan hastalarda manyetik rezonans görüntülemesinde rastlantısal olarak saptanan iyi huylu kemik tümörlerinin insidansını belirlemek ve iyi huylu kemik kitleleri ile diz ağrısı arasındaki bağlantıları araştırmaktır.

Yöntemler: Retrospektif çalışma Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapıldı. Ortopedi ve Travmatoloji Kliniğine 1 Ocak 2021 ile 30 Kasım 2023 tarihleri arasında başvuran olguların dosyaları analiz edildi. Hastaların radyolojik değerlendirmesinde kitlelerin %46,2'sinin (n=25) enkondrom, %24,1'inin (n=13) intraosseöz ganglion kisti, %13'ünün (n=7) ossifiye olmayan fibrom, %5'inin (n=3) ossifiye olmayan fibrom olduğu görüldü. 6 (n=3) fibröz displazi, %3,7 (n=2) fibröz kortikal defekt, %3,7 (n=2) subkondral kist, %1,8 (n=1) enostoz ve %1,8 (n=1) kondromiksoid fibrom idi.

Bulgular: Ocak 2021 ve Kasım 2023 tarihleri arasında ortopedi ve travmatoloji kliniğine başvuran 21016 hasta arasından, diz ekleminden itibaren 5 cm içinde femur distal, tibia proksimal veya fibula proksimal kemik bölgelerinde tespit edilen iyi huylu kemik tümörlerinin varlığını gösteren görüntülerin bulunduğu 54 yetişkin dosyasının verileri analiz edildi. Ortalama VAS skoru $3,78 \pm 1,75$, minimum 1, maksimum 8 idi. VAS skorları karşılaştırıldığında, kitlenin ekleme 20 mm'den daha yakın olması ile daha uzak olması ve diz içinde ek patoloji varlığı ile ek patoloji olmaması arasında anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0.007$).

Sonuç: Kıkırdak kökenli tümörlerde yapılan çalışmalara kıyasla ortalama kitle boyutunun ve tibiada bulunma oranının artması dikkat çekici bulgulardır. Diz içinde ek patoloji varlığı, bu özel hasta grubunda VAS skorlarında anlamlı farklılık geliştiren bir faktör olarak gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Diz, Kemik İçi Gangliyonlar, Kondrom, Neoplazm, Kemik.

INTRODUCTION

Knee pain is the second most common cause of hospital admission after back pain among musculoskeletal pathologies¹. Although the incidence varies, approximately one in every five adults in the adult population is admitted to hospital with knee pain during their lifetime².

The knee joint is comprised not only of the bones of the femur, tibia, and patella but also of soft tissues such as cartilage, meniscus, ligaments, and synovial membrane. Given this complex structure, there can be a multitude of potential causes of pain³.

Conventional radiographs and Magnetic Resonance Imaging (MRI) are frequently used in patients presenting with knee pain. Incidental bone lesions may be detected on MR imaging of the patients seeking health care for knee pain. Publications in the literature generally report incidental enchondromas in

terms of incidental bone structures. Walden et al. reported this rate as 2.9% in their 2008 study on incidental enchondromas detected in knee MRIs⁴. Stomp et al. investigated the incidental incidence of enchondromas and atypical cartilaginous tumors and found the rate to be 2.8%⁵. However, not only enchondromas but also other benign bone tumors can be found in knee MR imaging. Although there are no clear rates in this regard, the incidence is certainly higher than the rates in studies on enchondromas. Benign bone tumors are usually asymptomatic lesions that may be found incidentally or present with different clinical presentations. Due to their asymptomatic course, their exact rates are unknown⁶. Generally localized in the lower extremity, peri-knee region location is common. Osteochondromas are observed most frequently which are followed by enchondromas, Osteoid Osteoma, Non-

Ossifying Fibroma (NOF), Fibrous Dysplasia, Intra-osseous Ganglion Cysts are common benign bone tumors⁷⁻⁹. To the best of our knowledge, no prior study has comprehensively evaluated all types of benign bone tumors incidentally detected on knee MRI in relation to clinical pain.

The purpose of this study was to determine the incidence of benign bone tumors incidentally detected on MR imaging in patients with knee pain and to explore the links between benign bone masses and pain in the knee.

METHODS

Study design and Data collection

The retrospective study was conducted at Adana City Training and Research Hospital. The files of cases admitted to the Orthopedics and Traumatology Clinic between January 1, 2021, and November 30, 2023, were analyzed. The patients aged older than 18, having been admitted due to knee pain, and having MRI images consistent with benign bone tumors in the distal femur, proximal tibia, or proximal fibula bone regions within 5 cm of the knee joint were included in the study. The cases with conditions or diagnoses, such as bursitis, arthritis, tendinopathy, baker's cyst, sprains and strains, rheumatoid arthritis, gout, knee joint infection, chondromalacia patella, knee cap dislocation, fractures, hyperextended knees, infected knee, cartilage tear, joint dislocation, iliotibial band syndrome, repetitive strain injury, acute knee trauma, malignant tumors, osteoid osteoma, and osteochondroma were not included in the study. Besides, since osteochondroma patients typically present with complaints of palpable swelling, and osteoid osteoma cases present with complaints of pain that occurs at night and is relieved by acetylsalicylate, the lesions of these patients are not detected incidentally but on MRI scans taken in response to these complaints, and therefore they were not included in the study.

The demographic data and the characteristics of the mass in the examined MRI images, the presence of meniscus, cartilage, soft tissue, additional bone pathology, and the Visual Analog Scale (VAS) scores were recorded. Patients who underwent biopsy or surgical intervention due to diagnostic uncertainty or suspected lesion aggressiveness were excluded from the study. The study flowchart diagram is presented in Figure 1.

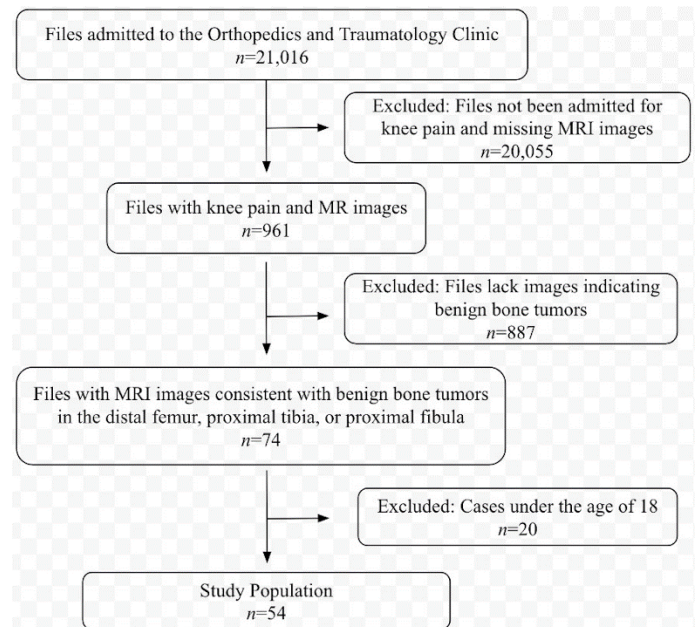


Figure 1. Flowchart of the study

Osteochondromas, osteomas, osteoid osteomas, osteoblastoma, giant cell tumors, aneurysmal bone cysts, fibrous dysplasias, and enchondromas are the most commonly detected benign masses in computed tomography images and the incidence rates are difficult to estimate since they are mostly asymptomatic and detected incidentally^{6,10}. Nevertheless, discussion of the rare types is not included in the study as it may be of little scientific value.

The ethical approval was provided by the Adana City Training and Research Hospital Clinical Ethics Committee, which was formed on 23.11.2023 and has the number 2957. Informed consent was obtained from the patients before

the study. The patients' rights rules of the Declaration of Helsinki were followed.

Radiological assessment

The masses detected in the images of the patients included in our study were examined according to various parameters. The masses were radiologically classified and the anatomical location of each mass (femur distal, tibia proximal, fibula proximal), central or eccentric localization, the size (mass diameter), and the distance from the mass to the knee joint were measured and recorded.

The longest diameter on the MR images was used to measure the dimensions of the mass. The distance closest to the joint line in the sagittal and coronal MR planes was used to measure the distance from bone to joint. The MRI studies were conducted by using a 1,5 tesla MR (Ingenuity Core 128, Philips, Cleveland, USA, 2017).

Statistics

Statistical analysis was performed using SPSS version 25.0 for Windows. In addition to descriptive statistical methods (Mean, Standard Deviation, Frequency, Ratio, Minimum, Maximum), in the comparison of quantitative data, the Mann-Whitney U test was used for two-group comparisons of parameters that did not show normal distribution, and the Kruskal-Wallis test was used for three or more groups. Categorical data were compared using the Chi-square test. The Bonferroni method was used to compare multiple variables. The confidence interval was set as 95%, and $p < 0.05$ was considered significant.

RESULTS

Among 21,016 patients who applied to the orthopedics and traumatology clinic between January 2021 and November 2023, the images of 961 patients who applied with complaints of knee pain and had knee MRI images were examined. The data of 54 adult files in which

images indicated the presence of benign bone tumors detected in the femur distal, tibia proximal, or fibula proximal bone regions within 5 cm of the knee joint were analyzed.

The analysis included 54 patients, 40 (74.1%) female and 14 (25.9%) male. The mean age of the patients was 46.04 (min: 18, max: 71). 16.7% (n=9) of the patients were between 18 and 29 years old, 20.3% (n=11) were between 30 and 44 years old, 50% (n=27) were between 45 and 59 years old, and 13% (n=7) were 60 years old and over.

Radiological evaluation of the patients showed that 46.2% (n=25) of the masses were enchondroma, 24.1% (n=13) were intraosseous ganglion cysts, 13% (n=7) were non-ossifying fibroma, 5.6% (n=3) were fibrous dysplasia, 3.7% (n=2) were fibrous cortical defects, 3.7% (n=2) were subchondral cysts, 1.8% (n=1) were enostosis, and 1.8% (n=1) were chondromyxoid fibroma. The anatomical localization of the masses revealed that 51.9% (n=28) were located in the distal femur, 42.6% (n=23) in the proximal tibia, and 5.5% (n=3) in the fibular head (Table I). In terms of zones, 57.4% (n=31) of the masses were centrally located, and 42.6% (n=23) were eccentrically located. The mean size (diameter) of the masses of the patients was 29.17 ± 16.32 mm, the minimum diameter of the masses was 5 mm, and the maximum diameter was 68 mm. 35.2% (n=19) of the masses had a mass size of less than 20 mm, and 64.8% (n=35) of the masses had a mass size of 20 mm and above. The average distance of the masses to the knee joint was 22.02 ± 14.55 mm, with a minimum of 1 mm and a maximum of 50 mm. While the rate of masses with a distance of less than 20 mm to the knee joint was 51.9% (n=28), 48.1% (n=26) were found to be 20 mm or more (Table II).

The presence of additional knee pathology (bone, cartilage, meniscus, soft tissue) in the patients in the study showed that 24.1% (n=13)

had no additional pathology, while 75.9% (n=41) had additional pathology.

The mean VAS score was 3.78 ± 1.75 , minimum 1, maximum 8. The mean VAS scores of the cases are shown in Tables III and IV. The comparison

of VAS scores showed that the mass being closer than 20 mm to the joint compared to being further away and the presence of additional pathology inside the knee compared to no additional pathology were significantly different ($p=0.007$) (Table II).

Table I: Mean VAS scores of patients with additional knee pathology according to mass type and location

(n=41)		VAS Mean $\pm$ SD	p
Type of the mass	Enchondroma (n=25)	4,11 $\pm$ 1,52	0,39
	Intraosseous Ganglion Cyst (n=13)	4,00 $\pm$ 1,84	
	Fibrous Dysplasia (n=3)	3,25 $\pm$ 1,89	
	Other (n=7)	4,71 $\pm$ 1,38	
Anatomical Location of the mass	Distal Femur (n=28)	3,70 $\pm$ 1,41	0,33
	Proximal Tibia (n=23)	4,42 $\pm$ 1,77	
	Fibular Head (n=3)	5,00 $\pm$ 1,41	

*The Kruskal-Wallis test was used. SD: Standard deviation.

Table II: Mean VAS scores of patients with additional knee pathology

(n=54)		VAS Mean $\pm$ SD	Z*	p
Mass size	<20 mm (n=19)	3,81 $\pm$ 1,37	-0,94	0,34
	$\geq$ 20 mm (n=35)	4,28 $\pm$ 1,74		
Distance of the mass	<20 mm (n=28)	4,67 $\pm$ 1,49	-2,71	0,007 †
	$\geq$ 20 mm (n=26)	3,29 $\pm$ 1,44		
Localization of the mass	Central (n=31)	4,13 $\pm$ 1,72	-0,12	0,90
	Eccentric (n=23)	4,06 $\pm$ 1,47		

*The Mann-Whitney U test was used. SD: Standard deviation. † $p < 0.05$.

Table III: Mean VAS scores of the cases

(n=54)		VAS Mean $\pm$ SD	Z*	p
Gender	Female (n=40)	3,78 $\pm$ 1,83	-0,25	0,801
	Male (n=14)	3,79 $\pm$ 1,57		
Mass size	<20 mm (n=19)	3,47 $\pm$ 1,54	-0,79	0,427
	$\geq$ 20 mm (n=35)	3,94 $\pm$ 1,86		
Distance of the mass	<20 mm (n=28)	4,29 $\pm$ 1,71	-2,44	0,01
	$\geq$ 20 mm (n=26)	3,23 $\pm$ 1,65		
Localization of the mass	Central (n=31)	3,84 $\pm$ 1,93	-0,89	0,92
	Eccentric (n=23)	3,70 $\pm$ 1,52		
Additional pathology	None (n=13)	2,77 $\pm$ 1,87	-2,75	0,006
	Present (n=41)	4,10 $\pm$ 1,61		

*The Mann-Whitney U test was used. SD: Standard deviation.

Table IV: Mean VAS scores according to mass type and location

(n=54)		VAS Mean $\pm$ SD	p
Type of the mass	Enchondroma (n=25)	3,60 $\pm$ 1,65	0,49
	Intraosseous Ganglion Cyst (n=13)	3,69 $\pm$ 1,88	
	Non-Ossifying Fibroma (n=7)	3,86 $\pm$ 2,34	
	Fibrous Dysplasia (n=3)	5,67 $\pm$ 1,52	
	Fibrous Cortical Defect (n=2)	2,50 $\pm$ 0,70	
	Subndral Cyst (n=2)	4,50 $\pm$ 0,70	
	Chondromyxoid Fibroma (n=1)	4,00 $\pm$ 0,00	
	Bone Island (n=1)	4,00 $\pm$ 0,00	
Anatomical Location of the mass	Distal Femur (n=28)	3,54 $\pm$ 1,64	0,57
	Proximal Tibia (n=23)	4,09 $\pm$ 1,83	
	Fibular Head (n=3)	3,67 $\pm$ 2,51	

*The Kruskal-Wallis test was used. SD: Standard deviation.

DISCUSSION

Studies on incidentally detected benign tumors around the knee in the literature have generally been conducted on enchondromas and atypical chondroid tumors. However, there are no detailed studies on all benign bone tumors. This study included not only enchondromas but also

other benign bone tumors incidentally detected around the knee. The analysis results of the cases in the study in relation to age and gender were similar to other publications in the literature^{4,11,12}.

In studies on enchondromas, the incidental detection rate around the knee was reported as 2.8% by Stomp et al.⁵ and Patel et al.¹³ and 2.9% by Walden et al.⁴. In a study conducted on a larger population by Woltsche et al., this rate was found to be 1.45%¹⁴. In our study, enchondromas were detected in 25 of 961 patients; the rate was 2.6%. The number of cases in which a mass was incidentally detected around the knee increased to 54 (5.6%) when other types of benign bone tumors were included.

In our study, 53% of the masses were located in the femur, 42% in the tibia, and 5% in the fibula. When analyzed specifically for enchondromas, 64% were located in the femur, 32% in the tibia, and 4% in the fibula. We have not found a study in the literature on the anatomical locations of all benign bone tumors around the knee; however, the similarity between the results of the study conducted by Walden et al. on enchondromas and our study is noteworthy⁴. Besides, Stomp et al., in their study examining 49 patients, reported that in 38 cases, the enchondromas were localized in the femur and 8 in the tibia⁵. In terms of localization, Woltsche et al.¹⁴ reported that 57.4% of enchondromas were centrally located; almost similarly, Walden et al.⁴ reported that 57% were centrally located. Our findings indicated a higher rate of central localization, showing that 76% of enchondromas were centrally located. When benign bone tumors were evaluated in general, the rate decreased to 57.4%.

Karaca and Balaban reported non-ossifying fibromas and cortical fibrous defects as the most common incidental bone lesions on knee radiographs in a younger population, with a combined prevalence of 7.8%¹⁵. In our study,

which included a broader adult age group and utilized MRI, non-ossifying fibromas constituted 13% of all benign bone lesions, indicating that while NOFs are frequently detected in adolescents, they can also be incidentally encountered in adults with knee pain.

In our study, the mean diameter of the masses was 29.1 ± 16.3 mm. The mean values reported in other studies were considerably lower than in our study^{4,14}. We think that the difference may be due to the inclusion of all benign bone tumors in our study. The proximity analysis of the masses to the joint line revealed that in 51.9% of the patients, the benign bone masses were closer than 20mm. In addition, there was a significant increase in VAS values in the cases with masses closer to the joint line.

Benign bone tumors are generally known to be asymptomatic². In our study, the mean VAS value was 3.78 ± 1.75 . There were two variables significantly related to the VAS values: the presence of additional pathology in the knee and the mass being closer than 20mm to the joint. In patients with additional pathology (bone cartilage, meniscus, soft tissue pathology) detected in knee MRIs, the VAS values were significantly higher than in patients with only a mass and no additional pathology. In patients without additional pathology, the proximity of the mass to the joint had no significant effect on VAS scores. In our study, we did not find a significant effect of the types of mass on knee pain. The main factor affecting the pain of patients who applied with knee pain and had a mass image detected in their MRIs should be considered for the presence of additional pathology inside the knee joint. Stomp et al. stated that pain was increased in cases with higher BMI values, but they did not examine additional pathologies inside the knee⁵.

Reports suggest that patients with incidentally detected benign bone tumors in the knee should be followed up at regular intervals¹⁶. Thus, our

clinical guides recommend that similar cases require follow-up visits at three months, six months, 12 months, and annual controls. The follow-up medical records showed that there was no change in the characteristics of the masses and clinical conditions regarding the knee joint in any of the 54 patients followed up. It should be noted that in the meantime, 3 patients had surgery for additional pathologies inside the knee joint, whereas the masses were not touched, adding that a significant decrease was detected in VAS values.

Based on our findings, we recommend that most incidentally detected benign bone lesions, particularly those located more than 20 mm away from the joint line and not associated with intra-articular pathology, can typically be followed conservatively. In contrast, lesions in close proximity to the joint and associated with high pain scores should be considered for closer radiological monitoring or further orthopedic evaluation, especially if clinical concern persists. This approach may help guide clinicians in managing incidental MRI findings and reduce unnecessary interventions. Similarly, recent radiological literature has emphasized the importance of recognizing benign incidental bone lesions as 'do-not-touch' entities to avoid unnecessary intervention, particularly when typical imaging features are present¹⁷.

Limitations

This study has several limitations. First, due to its retrospective design, clinical correlations such as symptom progression over time and long-term outcomes could not be evaluated in a standardized manner. Second, the relatively small sample size limits the generalizability of our findings to larger or different populations. Third, the absence of histopathological confirmation means that the diagnosis of lesions was based solely on imaging characteristics. Finally, potential confounding variables such as body mass index, activity level,

or comorbidities were not systematically controlled, which may have influenced pain perception and VAS scores.

CONCLUSIONS

Unlike most previous studies in the literature, which mostly assessed series that included only enchondromas, in our series, all benign bone tumors detected incidentally in knee MRIs were examined, and parameters including the localization, size, and effect on pain were assessed. The increased average mass size and the rate of presence in the tibia, compared to studies conducted on tumors of cartilage origin, are noteworthy findings. The presence of additional pathology inside the knee was shown as a factor that developed a significant difference in the VAS scores in this particular group of patients. Finally, we believe it is important to study the relationship between pain and radiologic findings in patients admitted for knee pain and found to have only benign masses in the knee joint. Thus, more comprehensive studies on this subject should be added to the orthopedic literature.

Ethics Committee Approval: The ethical approval was provided by the Adana City Training and Research Hospital Clinical Ethics Committee, which was formed on 23.11.2023 and has the number 2957. Informed consent was obtained from the patients before the study. The patients' rights rules of the Declaration of Helsinki were followed.

Conflict of Interest: The authors declared no conflicts of interest.

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

REFERENCES

1. Crossley KM, van Middelkoop M, Callaghan MJ, et al. 2016 Patellofemoral pain consensus statement from the 4th International Patellofemoral Pain Research Retreat, Manchester. Part 2: recommended physical interventions (exercise, taping, bracing, foot orthoses and combined interventions). *Br J Sports Med.* 2016; 50(14) :844-52.

2. Farha N, Spencer A, McGervey M. Outpatient Evaluation of Knee Pain. *Med Clin North Am.* 2021; 105(1): 117-36.
3. Wolf M. Knee Pain in Children, Part III: Stress Injuries, Benign Bone Tumors, Growing Pains. *Pediatr Rev.* 2016; 37(3): 114-8.
4. Walden MJ, Murphey MD, Vidal JA. Incidental enchondromas of the knee. *AJR Am J Roentgenol.* 2008; 190(6): 1611-5.
5. Stomp W, Reijnierse M, Kloppenburg M, et al. Prevalence of cartilaginous tumours as an incidental finding on MRI of the knee. *Eur Radiol.* 2015; 25(12): 3480-7.
6. Eyesan SU, Idowu OK, Obalum DC, et al. Surgical consideration for benign bone tumors. *Niger J Clin Pract.* 2011; 14(2): 146-50.
7. De Salvo S, Pavone V, Coco S, et al. Benign Bone Tumors: An Overview of What We Know Today. *J Clin Med.* 2022; 11(3): 699.
8. Murphey MD, Choi JJ, Kransdorf MJ, et al. Imaging of osteochondroma: variants and complications with radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 2000; 20(5): 1407-34.
9. Hong ED, Carrino JA, Weber KL, et al. Prevalence of shoulder enchondromas on routine MR imaging. *Clin Imaging.* 2011; 35(5): 378-84.
10. Woertler K. Benign bone tumors and tumor-like lesions: value of cross-sectional imaging. *Eur Radiol.* 2003; 13(8): 1820-35.
11. Junaid S, Gnananathan V, Malhotra K, et al. Tumours and tumour-like lesions of joints: Differential diagnoses in a paediatric population compared to adults. *Br J Radiol.* 2021; 94(1120): 20201389.
12. Grainger R, Stuckey S, O'Sullivan R, et al. What is the clinical and ethical importance of incidental abnormalities found by knee MRI? *Arthritis Res Ther.* 2008; 10(1): R18.
13. Patel A, Davies AM, Botchu R, et al. A pragmatic approach to the imaging and follow-up of solitary central cartilage tumours of the proximal humerus and knee. *Clin Radiol.* 2019; 74(7): 517-26.
14. Woltsche JN, Smolle MA, Szolar D, et al. Prevalence and characteristics of benign cartilaginous tumours of the knee joint as identified on MRI scans. *Cancer Imaging.* 2023; 23(1): 50.
15. Karaca MO, Balaban K. Incidental Benign Bone Tumors on Knee Radiographs. *J Ankara Univ Fac Med.* 2022; 75(2): 268-73.
16. Steffner R. Benign bone tumors. *Cancer Treat Res.* 2014; 162: 31-63.
17. Pattamapaspong N, Peh WC. Benign incidental do-not-touch bone lesions. *Br J Radiol.* 2023; 96(1142): 20211334.



Relationship between earthquake injuries and inflammatory blood parameters

Seda Kumbasar ¹

1 Seda Kumbasar, Mersin City Training and Research Hospital, Mersin Türkiye

Received: 30.12.2024; Revised: 10.04.2025; Accepted: 11.04.2025

Abstract

Objective: An earthquake is a significant natural disaster with the potential to cause considerable mortality, economic disruption, and psychological effects. The purpose of this study was to investigate the impact of laboratory parameters on the triage, treatment, and survival of patients with injuries of varying severity who sustained traumatic injuries amid debris.

Methods: This retrospective study included 1250 adult earthquake victims who were received outpatients and inpatient treatment in our hospital between February 6 and February 23, 2023. The patients were classified into three categories. The first group included individuals with soft tissue injuries but no fractures or major injuries. The second group included those with fractures but no major visceral injuries and crush syndrome. The third group included individuals with lung contusion, pneumothorax, intracranial hemorrhage, intra-abdominal hemorrhage, crush syndrome and compartment syndrome.

Results: Alanine transaminase, creatine kinase, myoglobin, D-dimer, white blood cell count, absolute neutrophil count, absolute monocyte count, C- aspartate transaminase reactive protein, neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, monocyte/lymphocyte ratio, and the systemic inflammatory index were progressively higher in all three groups. Absolute-lymphocyte counts and calcium were progressively less different ($p<0.001$). Patients in the third group exhibited elevated creatinine levels and diminished blood sodium levels in comparison to the other groups ($p<0.001$). The mean hemoglobin level was lower in the third group than in the first group, while the mean gamma glutamyl transaminase level was higher ($p<0.001$).

Discussion: These specific laboratory parameters can be used to identify high-risk patients with crush syndrome and major organ injury. This approach could enable the prioritisation of treatment for those who need it most, ensuring the optimal allocation of resources.

Keyword: Earthquake, Crush, Injury

DOI: 10.5798/dicletip.1722859

Correspondence / Yazışma Adresi: Seda Kumbasar, Mersin City Training and Research Hospital, Department of Internal Medicine, Mersin Türkiye e-mail: sedadabakoglu@hotmail.com

Deprem yaralanmaları ve inflamatuvar kan parametreleri arasındaki ilişki

Öz

Giriş ve Amaç: Depremler, ekonomik ve psikolojik etkilerinin yanı sıra çok sayıda ölüme neden olan en önemli doğal afet olaylarından biridir. Bu çalışmadaki amacımız, Kahramanmaraş depremi sonrası travmaya maruz kalmış farklı şiddetlerde yaralanan hastalarda laboratuvar parametrelerindeki değişkenliği incelemek ve bu konuda literatüre ışık tutmaktır.

Yöntemler: Bu retrospektif çalışmaya 06.02.2023 ve 23.02.2023 tarihleri arasında hastanemizde ayaktan veya yatarak tedavi gören 699'u (%55,9) kadın, 551'i (%44,1) erkek olmak üzere toplam 1250 katılımcı dahil edildi. Hastalar 3 gruba ayrılmıştır. 1. grup yumuşak doku zedelenmesi olup kırık veya majör yaralanması olmayan gruptur. 2. grup kırık olup majör iç organ yaralanması ve ezilme sendromu gelişmeyen grup olup 3. grup ise akciğer kontüzyonu pnömotoraks, intrakranial kanama, batin içi kanama, crush sendromu ve kompartman sendromu olan bireyleri içermektedir.

Bulgular: Kan alanin transaminaz, aspartat transaminaz, laktat dehidrogenaz kreatin kinaz, miyogloblin ve C-reaktif protein düzeyi; beyaz kan hücresi sayısı, mutlak nötrofil sayısı, mutlak monosit sayısı, nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı, monosit/lenfosit oranı ve sistemik inflamatuvar indeks (SII) en düşük 1. grup hastalarda en yüksek 3. grup hastalarda bulunmuştur ($p<0.001$). Kan kalsiyum düzeyi ve mutlak lenfosit sayısı ise en düşük 3. grup hastalarda, en yüksek 1. grup hastalarda bulunmuştur ($p<0.001$). 3. grup hastalarda kreatinin düzeyi diğer gruplara göre daha yüksek, kan sodyum düzeyi değeri daha düşüktü ($p<0.001$). Hemogloblin düzeyi 1. grup hastalarda, 2. grup hastalara göre daha yüksekti ($p<0.001$); ancak hemogloblin düzeyi açısından diğer gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Sonuç: Ezilme sendromu ve majör organ yaralanması olan yüksek riskli hastaların belirlenmesi, bu spesifik laboratuvar parametrelerinin kullanılmasıyla sağlanabilir. Bu yaklaşım, en çok ihtiyaç duyan hastalar için tedavinin önceliklendirilmesine olanak tanıyarak kaynakların optimum şekilde tahsis edilmesini sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: Deprem, Ezilme, Yaralanma, Kırık.

INTRODUCTION

The earthquake that occurred on February 6, 2023, in the Kahramanmaraş region of southern Turkey, with a magnitude of 7.8, has been described as the catastrophe of the century in Turkey, a designation that is well-founded. A second earthquake, with a magnitude of 7.6, occurred in the same region nine hours later. The earthquake affected 11 provinces, resulting in 50.783 fatalities and over 100.000 injuries¹. In the aftermath of the seismic event, survivors were transported to the nearest medical facility. Individuals who were rescued from the rubble may have sustained minor injuries, such as soft tissue damage, as well as more severe injuries, including fractures and limb ruptures, hemopneumothorax, and intracranial hemorrhages. The most prevalent injuries resulting from traumatic events are those affecting the extremities^{2,3}. Complications that result in death, especially in cases of delayed

intervention, are crush syndrome, sepsis, and hemorrhage⁴. Crush syndrome, also known as traumatic rhabdomyolysis, manifests as a consequence of rhabdomyolysis resulting from muscle trauma. It is more common in patients sustaining multiple traumas⁵. In the course of crush syndrome, electrolytes, myoglobin, and sarcoplasmic proteins such as creatine kinase and AST (aspartate transaminase) are released into the systemic circulation due to crushing in the muscles⁶. Myoglobin, one of the released proteins, may accumulate in the kidney and subsequently cause acute tubular necrosis and, ultimately, acute renal failure⁷. Compartment syndrome may also develop after crushing. Compartment syndrome is a condition that results in the necrosis of muscle and nerve tissues due to increased pressure within a closed compartment. Additionally, necrosis of the skin may occur as a consequence of excessive stretching. This syndrome may

necessitate extremity fasciotomy and amputation if appropriate precautions are not taken⁸.

This study aimed to examine the variability in laboratory parameters in patients exposed to trauma under debris and who had been classified according to the severity of their injuries. The goal of the present study was to elucidate the extant literature on the subject. By examining these parameters, high-risk patients can be identified earlier and given priority in terms of treatment. This will result in a better disaster response strategy and management plan.

METHODS

This study was conducted retrospectively with 1250 adult patients admitted to the emergency outpatient clinic of a tertiary care hospital between February 6, 2023 and February 23, 2023. The patients were categorized into three groups according to the severity of their trauma and injury. The first group consisted exclusively of patients with soft tissue injuries, without any fractures or internal organ injuries. The second group included patients with fractures anywhere on the body, but without major visceral injuries and crush syndrome. The third group included patients with lung contusion, pneumothorax, crush syndrome, intra-abdominal injury, compartment syndrome, or intracranial hemorrhage. The study included patients 18 years of age and older. The study excluded pregnant women, breastfeeding women, and those with chronic diseases.

In this study, retrospective data on blood glucose levels, serum urea, creatine, sodium, potassium, calcium, AST (aspartate transaminase), ALT (Alanine transaminase), GGT (gamma glutamyl transaminase), ALP (alkaline phosphatase), creatinine kinase (CK), myoglobin, LDH (lactate dehydrogenase), C-reactive protein (CRP), D-dimer, and hemogram were obtained from the hospital information

system and meticulously recorded for further analysis.

NLR (neutrophil/lymphocyte ratio) is determined by division of the absolute peripheral neutrophil (N) count by the absolute peripheral lymphocyte (L) count: $NLR = N/L^9$. PLR (platelet/lymphocyte ratio) is determined by division of the absolute peripheral platelet (P) count by the absolute peripheral lymphocyte (L) count: $PLR = P/L^{10}$. Similarly, MLR (monocyte/lymphocyte ratio) is determined by a division of the absolute peripheral monocyte count by the absolute peripheral lymphocyte (L) count: $MLR = M/L^{11}$. SII (systemic inflammatory index) is determined using an equation that incorporates peripheral neutrophil, lymphocyte, and platelet counts. The equation is as follows: $SII = (PxN) / L^{12}$.

The research was formally endorsed by the Ethics Committee of the Mersin University. (approval no: 2023/282). Throughout the course of the study, the investigators maintained the tenets of patient confidentiality and adhered to the ethical standards for clinical research as set forth in the Declaration of Helsinki.

Statistical Analyses

A specialized statistical program was used to analyze the data gathered in the study. (SPSS for Windows version 22, IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Whether the parameters were normally distributed was determined using visual (histogram and probability plots) and analytical methods (Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk's test). The demographic data and evaluated parameters are presented using the median and interquartile range. Categorical parameters are presented as numbers (n) and percentages (%). The Kruskal Wallis test was used to compare the parameters, including numeric variables, between groups (first, second and third groups). When there was a

difference between these groups, the Mann-Whitney U test was used for pairwise comparisons to determine the source of the observed difference. The Chi-square test or Fisher's exact test, where appropriate, were used to compare the proportions between the groups. For statistical significance, a total type-1 error level of 5% was used.

The effect of the fracture region (cervical, thoracic, lumbar, head, and upper and lower extremity) on platelet/lymphocyte ratio, systemic inflammatory index scores, neutrophil/lymphocyte ratio, and monocyte/lymphocyte ratio were analyzed using multiple regression analysis.

RESULTS

The research comprised 1250 individuals, with 699 women (55.9%) and 551 men (44.1%), who were allocated to one of three groups. The first group comprises patients who have sustained soft tissue injury but no fracture or major injury. The second group includes individuals who have sustained a fracture in any part of the body but no major internal organ injury or crush syndrome. The third group comprises patients who have suffered lung contusion, pneumothorax, intracranial hemorrhage, intra-abdominal hemorrhage, crush syndrome, and compartment syndrome, in addition to or without a fracture in any part of the body. The first group comprised 405 participants who had been traumatized (212 women and 193 men), the second group comprised 429 participants who had been traumatized (255 women and

174 men), and the third group comprised 416 participants who had been traumatized (232 women and 184 men). Patient with third group had lower age compared to patients first group and patients with second group ($p < 0.001$). The Fasting glucose level, blood urea nitrogen level, blood alanine transaminase level, blood aspartate transaminase level, blood lactate dehydrogenase level, white blood cell count (WBC), blood creatine kinase level, blood myoglobin level, D-dimer, absolute neutrophil count, C-reactive protein level, absolute monocyte count, PLR, MLR, SII, and NLR were found to be considerably lower in the first group than in the second and third groups ($p < 0.001$). Furthermore, these parameters were greater in the third group than in the second group ($p < 0.001$). The first group exhibited elevated blood calcium levels and absolute lymphocyte counts in comparison to the second ($p = 0.004$) and third groups ($p < 0.001$). Similarly, patients in the second group exhibited elevated blood calcium levels and absolute lymphocyte counts in comparison to patients in the third group ($p < 0.001$). The creatinine level was increased and the blood sodium level was decreased in the third group than in the other groups. ($p < 0.001$). The mean hemoglobin level was increased in the first group than in the second group ($p < 0.001$), which did not exhibit a substantial difference between the other groups. ($p > 0.05$). The third group had a higher the blood gamma glutamyl transaminase level ($p < 0.001$); nevertheless, no notable discrepancy was observed between the remaining groups. ($p > 0.05$) (Table 1).

Table 1: Clinical and demographic information of the groups.

Parameters	First Group (n=405)	Second Group (n=429)	Third Group (n=416)	p
Age (year)	47 (32-63)	47 (34-62)	41 (28-54) ¹	<0.001*
Crush syndrome (yes/no)	0/405	0/429	183/233	<0.001*
Dialysis requirement (yes /no)	0/405	0/429	112/304	<0.001*
Death(yes /no)	0/405	0/429	47/369	<0.001*
Fasting blood sugar level (mg/dL)	105 (95-128) ²	112 (97-134) ³	120 (98-151)	<0.001*
Blood urea nitrogen level (mg/dL)	30 (21-39) ²	32 (24-45) ³	56 (32-95)	<0.001*
Creatinine level (mg/dL)	0.7 (0.6-0.8)	0.7 (0.6-0.8)	1 (0.6-2.5) ¹	<0.001*
Blood sodium level (mmol/L)	139 (138-141)	139 (138-141)	138 (135-141) ¹	<0.001*
Blood potassium level (mmol/L)	4.3 (4.0-4.6) ²	4.2 (3.9-4.5) ³	4.7 (4.1-5.6)	<0.001*
Blood calcium level (mg/dL)	9.0 (8.6-9.3) ²	8.8 (8.4-9.1) ³	8.1 (7.5-8.7)	<0.001*
Blood alanine transaminase level (u/L)	23 (16-34) ²	32 (20-67) ³	151 (68-320)	<0.001*
Blood aspartate transaminase level (u/L)	31 (23-44) ²	45 (27-119) ³	288 (98-709)	<0.001*
Blood gamma glutamyl transaminase level (u/L)	15 (11-20)	15 (11-20)	18 (11-33) ¹	<0.001*
Blood lactate dehydrogenase level	65 (41-156) ²	340 (231-564) ³	750 (652-750)	<0.001*
Blood creatine kinase level (u/L)	71 (42-142) ²	748 (251-1000) ³	1000 (1000-1000)	<0.001*
Blood myoglobin level (ng/ mL)	45 (32-62) ²	242 (65-1000) ³	1000 (1000-1000)	<0.001*
D-dimer (mg/L)	0.2 (0.2-0.3) ²	2.6 (1.6-4.2) ³	12.3 (7.9-15.1)	<0.001*
White blood cell count (x10 ³ /uL)	8.4 (6.7-10.0) ²	9.3 (7.4-12.1) ³	14.7 (10.0-19.7)	<0.001*
Haemoglobin level (g/dL)	13.0 (11.9-14.0) ⁴	12.4 (11.0-13.7)	12.7 (10.3-14.9)	<0.001*
Platelet count (x10 ³ /uL)	245 (213-294) ³	244 (200-294)	235 (183-291)	<0.001*
Absolute neutrophil count (x10 ³ /uL)	5.5 (4.1-7.3) ²	6.7 (5.0-9.7) ³	11.8 (7.7-17.0)	<0.001*
Absolute lymphocyte count (x10 ³ /uL)	1.78 (1.30-2.27) ²	1.59 (1.18-1.93) ³	1.20 (0.90-1.63)	<0.001*
Absolute monocyte count (x10 ³ /uL)	0.50 (0.40-0.61) ²	0.58 (0.44-0.78) ³	0.84 (0.58-1.20)	<0.001*
C-reactive protein level (mg/dL)	0.4 (0.3-0.9) ²	4.5 (1.7-9.1) ³	13.9 (9.6-18.0)	<0.001*
Neutrophil/lymphocyte ratio (%)	3.1 (2.1-4.5) ²	4.4 (2.9-7.0) ³	10.0 (5.6-16.6)	<0.001*
Platelet/lymphocyte ratio (%)	144 (111-189) ²	155 (122-206) ³	191 (131-274)	<0.001*
Monocyte/lymphocyte ratio (%)	0.27 (0.20-0.39) ²	0.38 (0.26-0.56) ³	0.69 (0.47-1.12)	<0.001*
Systemic inflammatory index	778 (508-1175) ²	1026 (696-1656) ³	2029 (1200-4126)	<0.001*

* $p < 0.05$, Kruskal-Wallis test. Data was presented as median (interquartile range).

¹ $p < 0.001$, Mann-Whitney U test (Statistically different from second group and first groups).

² $p < 0.001$, Mann-Whitney U test (Statistically different from second group and third groups).

³ $p < 0.001$, Mann-Whitney U test (Statistically different from third group).

⁴ $p < 0.001$, Mann-Whitney U test (Statistically different from second group).

A comparison of the categorical parameters of the groups revealed that the proportion of patients with head fracture, upper and lower extremity fracture, cervical fracture, lumbar fracture, pelvic fracture, lower extremity trauma, thoracic spine fracture were increased in the second and third groups than in the first group ($p < 0.001$). Nevertheless, a conspicuous discrepancy between the second and third groups was not observed ($p > 0.05$). The rates of chest trauma, abdominal

trauma and intraabdominal bleeding, intracranial hemorrhage, and pneumothorax-hemothorax were increased in the second group relative to the first group. ($p < 0.001$). Moreover, the rates of chest trauma, intracranial hemorrhage, and pneumothorax-hemothorax were higher in the second group compared to the first group ($p > 0.05$). Furthermore, the rate of lower extremity trauma was elevated in the second and third groups versus the first group. ($p < 0.001$) (Table 2).

Table II: The proportions of categorical parameters assessed of the groups.

Parameters		First Group (n=405)	Second Group (n=429)	Third Group (n=416)	p
Sex	Female, n (%)	212 (52.3)	255 (59.4)	232 (55.8)	0.119
	Male, n (%)	193 (47.7)	174 (40.6)	184 (44.2)	
Head fracture	No, n (%)	405 (100) ¹	407 (94.9)	396 (95.2)	<0.001*
	Yes, n (%)	0	22 (5.1)	20 (4.8)	
Upper extremity fracture	No, n (%)	405 (100) ¹	330 (76.9)	301 (72.4)	<0.001*
	Yes, n (%)	0	99 (23.1)	115 (27.6)	
Humerus fracture		0	37	44	
Ulna-radius fracture		0	10	18	
Fingers fracture		0	33	25	
Multiple fractures in the region		0	19	28	
Lower extremity fracture	No, n (%)	405 (100) ¹	254 (59.2)	253 (60.8)	<0.001*
	Yes, n (%)	0	175 (40.8)	163 (39.2)	
Femur fracture		0	54	70	
Tibia-Fibula fracture		0	42	38	
Foot fracture		0	60	14	
Multiple fractures in the region		0	19	31	
Lumbar fracture	No, n (%)	405 (100) ¹	336 (78.3)	351 (84.4)	<0.001*
	Yes, n (%)	0	93 (21.7)	65 (15.6)	
L1-2		0	52	20	
L3-5		0	14	14	
Sacrum-coxix		0	22	5	
Multiple fractures in the region		0	5	26	
Cervikal fracture	No, n (%)	405 (100) ¹	417 (97.2)	400 (96.2)	<0.001*
	Yes, n (%)	0	12 (2.8)	16 (3.8)	
C1-2		0			
C3-7		0			
Multiple fractures in the region		0			
Thoracic spine fracture	No, n (%)	405 (100) ¹	367 (85.5)	301 (72.4)	<0.001*
	Yes, n (%)	0	62 (14.5)	115 (27.6)	
T1-4 rib		0	8	14	
T5-8 rib		0	38	46	
T9-12 rib		0	12	34	
Multiple fractures in the region		0	4	21	
Pelvic fracture	No, n (%)	405 (100) ¹	345 (80.4)	343 (82.5)	<0.001*
	Yes, n (%)	0	84 (19.6)	73 (17.5)	
Head trauma	No, n (%)	343 (84.7) ³	363 (84.6)	326 (78.4)	0.022*
	Yes, n (%)	62 (15.3)	66 (15.4)	90 (21.6)	
Abdominal trauma	No, n (%)	375 (92.6)	381 (88.8)	330 (79.3) ²	<0.001*
	Yes, n (%)	30 (7.4)	48 (11.2)	86 (20.7)	
Chest trauma	No, n (%)	325 (80.2) ¹	298 (69.5) ³	187 (45)	<0.001*
	Yes, n (%)	80 (19.8)	131 (30.5)	229 (55)	
Upper extremity trauma	No, n (%)	214 (52.8) ⁴	266 (62) ³	210 (50.5)	0.002*
	Yes, n (%)	191 (47.2)	163 (38)	206 (49.5)	
Lower extremity trauma	No, n (%)	223 (55.1) ¹	183 (42.7)	162 (38.9)	<0.001*
	Yes, n (%)	182 (44.9)	246 (57.3)	254 (61.1)	
Intracranial hemorrhage	No, n (%)	405 (100) ¹	429 (100) ³	374 (89.9)	<0.001*
	Yes, n (%)	0	11 (2.6)	42 (10.1)	
Pneumothorax-hemothorax	No, n (%)	405 (100) ¹	429 (100) ³	247 (59.4)	<0.001*
	Yes, n (%)	0	12 (2.8)	169 (40.6)	
Intraabdominal bleeding	No, n (%)	405 (100) ¹	429 (100) ³	398 (95.7)	<0.001*
	Yes, n (%)	0	1 (0.2)	18 (4.3) ²	

* $p < 0.05$, Chi-squared test or Fisher's exact test.

¹ $p < 0.05$, Chi-squared test or Fisher's exact test (Statistically different from second and third group).

² $p < 0.05$, Chi-squared test or Fisher's exact test (Statistically different from first and second group).

³ $p < 0.05$, Chi-squared test or Fisher's exact test (Statistically different from third group).

⁴ $p < 0.05$, Chi-squared test or Fisher's exact test (Statistically different from second group).

It was found that the fracture site explained 8% of the change in monocyte/lymphocyte ratio, 3.7% of the change in the systemic inflammatory index, 2% of the change in platelet/lymphocyte ratio, and 5.8% of the change in neutrophil/lymphocyte ratio. The presence of upper and lower extremity ($p < 0.001$), cervical ($p = 0.011$), and thoracic spine ($p = 0.049$) fractures was found to be the determining parameters for

Table III: Multiple regression analysis results.

Model	Monocyte/lymphocyte ratio				Systemic inflammatory index				Platelet/lymphocyte ratio				Neutrophil/lymphocyte ratio			
	Unstandardized Coefficients	Standardized Coefficients	P	R ²	Unstandardized Coefficients	Standardized Coefficients	P	R ²	Unstandardized Coefficients	Standardized Coefficients	P	R ²	Unstandardized Coefficients	Standardized Coefficients	P	R ²
	B	Beta			B	Beta			B	Beta			B	Beta		
Head fracture	0.086	0.032	0.242		51.695	0.004	0.891		27.612	0.042	0.133		-0.086	-0.002	0.946	
Upper extremity fracture	0.253	0.195	<0.001		852.280	0.132	<0.001		21.351	0.068	0.016		3.653	0.166	<0.001	
Lower extremity fracture	0.192	0.175	<0.001		687.959	0.125	<0.001		16.549	0.062	0.036		2.515	0.135	<0.001	
Lumbar fracture	0.031	0.021	0.460	0.08	291.286	0.040	0.170	0.037	14.862	0.042	0.152	0.02	1.396	0.056	0.051	0.058
Cervical fracture	0.231	0.070	0.011		277.908	0.017	0.548		23.584	0.029	0.298		1.638	0.029	0.293	
Pelvic fracture	0.060	0.041	0.155		208.848	0.028	0.336		19.800	0.055	0.062		1.393	0.056	0.057	
Thoracic spine fracture	0.077	0.055	0.049		288.577	0.041	0.149		15.445	0.046	0.115		1.492	0.063	0.027	

monocyte/lymphocyte ratio. For the systemic inflammatory index and platelet/lymphocyte ratio, the presence of upper and lower extremity fractures was found to be the determining parameters ($p < 0.05$). For neutrophil/lymphocyte ratio, the presence of fractures in the upper and lower extremities and thoracic spine regions was found to be the determining parameters ($p < 0.05$) (Table 3).

DISCUSSION

An earthquake is a significant natural disaster with the potential to cause considerable mortality, economic disruption, and psychological effects on individuals of all ages. In a study of the Marmara earthquake, it was found that the average age of people who

developed crush syndrome was lower. Similarly, in our study, the average age of the third group who developed crush syndrome was significantly lower than the other groups¹³. This result may be due to the increased susceptibility of older adults to trauma and death, which likely resulted in immediate

fatalities. Conversely, the tendency for developing crush syndrome is more prevalent in younger and middle-aged individuals, likely due to the higher muscle mass density in this demographic.

Anemia in patients trapped under rubble is a significant health concern. It was observed that anemia was prevalent among outpatients in the aftermath of the Mexico earthquake¹⁴. The low hemoglobin values observed in both the second and third groups in our study may be indicative of hemodilution resulting from blood loss or excessive fluid administration to patients with oliguria.

In a clinical study by Yaşar et al. examining the complete blood counts of patients with crush injuries after the Kahramanmaraş earthquake in 2024, the findings indicated a significant correlation between PLR and MLR and the duration of hospitalization. Furthermore, MLR and SIRI were found to be significantly associated with the need for dialysis¹⁵. In a clinical study by Lee et al. in severe trauma patients, low NLR and PLR values were found to be associated with mortality¹⁶. In the present study, it was observed that parameters such as PLR, SIRI, NLR and MLR exhibited significantly higher values in the second group in comparison to the first group, and in the third group in comparison to the other groups. As the third group consisted of individuals with major organ injury, crush syndrome, and the need for dialysis, the NLR, PLR, MLR, and SIRI calculated at the time of presentation to the emergency department may be predictive of the duration of hospitalization and the necessity for dialysis.

In a study by Sever et al. (2002) examining the laboratory characteristics after the Marmara earthquake, the leukocyte ratio was found to be high, similar to our study¹⁷. High leukocyte, CRP, and absolute neutrophil counts may be the result of rhabdomyolysis, a process whereby muscle cells are broken down and released into the bloodstream^{18,19}. This phenomenon can

occur as a result of the body's response to the acute event or accompanying infectious complications.

In the present study, the first group exhibited elevated absolute lymphocyte counts in comparison to the second and third groups. The second group exhibited elevated absolute lymphocyte counts in comparison to the third group. A comprehensive literature review did not yield any data on lymphocyte levels and earthquakes. In our study, lymphocyte levels were observed to be diminished in patients with crush syndrome and major organ injury after earthquakes, which represents a novel contribution to the existing literature on this subject.

The fasting blood glucose level was higher in the third group in comparison to the second group. It should be noted that our study was retrospective, and due to the disaster situation, we were unable to access all the chronic disease data of the patients admitted to the emergency room. It is therefore unclear how many of these patients had diabetes mellitus.

Hypocalcemia represents a significant electrolyte abnormality in patients entrapped under rubble. The primary cause of hypocalcemia in the initial stages is the precipitation of phosphorus and calcium ions released due to muscle injury in patients trapped under rubble. These ions form crystals in soft tissues, which can lead to a reduction in calcium levels in the body²⁰. Hypocalcemia was identified also in a study conducted in 1999. This was demonstrated by Canbakan et al. in patients with crush syndrome following the Marmara earthquake²¹. In the present study, calcium levels were found to be significantly lower in the second group compared to the first group and in the third group compared to the second group.

The findings of rhabdomyolysis observed in patients with crush syndrome as a result of

skeletal muscle injury and muscle cells mixing with plasma include hyperkalemia, hyperphosphatemia, hypocalcemia, and hyperuricemia. Among these, hyperkalemia is the most common and most important because it can lead to fatal arrhythmias and heart failure. In the study conducted by Sever et al. following the Marmara earthquake, it was observed that patients with traumatized and fasciotomized extremities exhibited elevated levels of creatine kinase (CK) and potassium²². The concentration of CK was observed to be elevated in patients undergoing dialysis following the Marmara and Kobe earthquakes in comparison to those who were not undergoing dialysis^{22,23}. As the number of traumatized muscles increases, the levels of potassium, CK, and myoglobin also increase²⁴. As the third group comprised patients who had experienced multiple traumas, major organ injury, and AKI, these parameters were found to be elevated in line with the findings of previous studies.

In the study conducted by Omrani et al. following the Kermanshah earthquake in Iran in 2021, serum CK, LDH, AST, and uric acid levels were identified as the most significant predictors of AKI development in patients with traumatic rhabdomyolysis²⁵. In our study, similar elevations were observed in the third group due to traumatic rhabdomyolysis. In the present study, as in previous investigations, significant increases in these parameters were observed in the second group compared with the first group and in the third group compared with the other groups, due to traumatic rhabdomyolysis.

In the present study, elevated levels of gamma-glutamyl transaminase were observed in all three groups. A comprehensive literature search did not yield any data on the relationship between GGT levels and earthquakes. It can be postulated that a high GGT level may be indicative of crush syndrome.

The present study demonstrates an association between high levels of inflammatory markers, including SII, MLR, NLR and PLR, and upper and lower extremity fractures. Given the absence of

prior research on this topic, further investigation is required to clarify the link between fracture and these inflammatory markers.

CONCLUSION

If the SII, MLR, NLR and PLR, which are associated with the inflammatory process, are elevated in earthquake victims who are admitted to the emergency room, these patients should be subjected to a more expeditious and comprehensive examination with regard to extremity traumas. The presence of lymphopenia and neutrophilia in complete blood count parameters, in conjunction with elevated C-reactive protein and d-dimer, on arrival to the emergency department, may serve as a guide for the emergency department to evaluate patients more rapidly and plan treatments in terms of earthquake-related organ injury and serious complications such as crush syndrome and compartment syndrome. This may also result in a reduction in health expenditures.

Ethics Committee Approval: The research was formally endorsed by the Ethics Committee of the Mersin University. (approval no: 2023/282). Throughout the course of the study, the investigators maintained the tenets of patient confidentiality and adhered to the ethical standards for clinical research as set forth in the Declaration of Helsinki.

Conflict of Interest: The authors declared no conflicts of interest.

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

REFERENCE

1. Disaster and Emergency Management Presidency (2023).06 February 2023 Pazarcık (Kahramanmaraş) Mw 7.7 Elbistan (Kahramanmaraş) Mw 7.6 Earthquakes Preliminary Assessment Report (PDF).Access:06.02.2023
2. Zhang L, Zhao M, Fu W, et al. Epidemiological analysis of trauma patients following the Lushan earthquake. PLoS ONE. 2014;9.5:e97416. doi: 10.1371/journal.pone.0097416.
3. Mulvey J, Awan S, Qadri A, Maqsood M. Profile of injuries arising from the 2005 Kashmir earthquake: the first 72 h. Injury. 2008; 39: 554–60. doi: 10.1016/j.injury.2007.07.025.

4. Bartels SA, VanRooyen MJ. Medical complications associated with earthquakes. *Lancet*. 2012; 379: 748–57. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60887-8.
5. Uz I, Çetin M, Songur Kodik M, et al. Emergency department management after the 2020 Aegean Sea - Izmir earthquake. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2022; 28: 361-8. doi:10.14744/tjtes.2021.89679
6. Yıldırım E, Kaymaz B, Dörtler H, et al. Crush syndrome. *FNG & Bilim Tıp Dergisi*. 2018; 4(4): 213-8. doi: 10.5606/fng.btd.2018.038
7. Li N, Jiale C, Geng C, et al. Myoglobin promotes macrophage polarization to M1 type and pyroptosis via the RIG-I/Caspase1/GSDMD signaling pathway in CS-AKI. *Cell Death Discovery*, 2022;90. doi: 10.1038/s41420-022-00894-w.
8. Campbell's operative orthopaedics. S T Canale 9th Edition. Compartment syndromes and Volkmann Contracture Jobe M.T. Mosby Co. 1998; 3661-5.
9. Dilektasli E, Inaba K, Haltmeier T, et al. The prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio on mortality in critically ill trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg*. 2016 ; 81(5): 882-8. doi: [10.1097/TA.0000000000000980](https://doi.org/10.1097/TA.0000000000000980)
10. Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta- analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 ; 23(7): 1204-12. doi:10.1158/1055-9965.EPI-14-0146
11. Cananzi FCM, Ruspi L, Quagliuolo VL. Preoperative monocyte-to-lymphocyte ratio predicts recurrence in gastrointestinal stromal tumors. *J Surg Oncol*. 2019 ;119(1):12-20.
12. Hu B, Yang XR, Xu Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2014 ;20(23):6212-22. doi: [10.1002/jco.25290](https://doi.org/10.1002/jco.25290)
13. Sever MS, Erek E, Vanholder R, et al. Marmara Earthquake Study Group. The Marmara earthquake: epidemiological analysis of the victims with nephrological problems. *Kidney Int*. 2001 ; 60(3): 1114-23. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.0600031114
14. Sanchez-Carrillo CI. Morbidity following Mexico City's 1985 earthquakes: clinical and epidemiologic findings from hospitals and emergency units. *Pub Health Rep*. 198; 104: 482-8.
15. Yasar B, Ozbilgehan P, Sen M, Guvendik A. Influence of systemic inflammatory indices on hospital stay and dialysis post-earthquake: A clinical study. *PLOS ONE*. 2024 ;19(2): e0299737. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0299737>
16. Lee DH, Lee BK, Lee SM, Cho YS, Yun SW. Association of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios with in-hospital mortality in the early phase of severe trauma. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2021; 27: 290-5. doi: [10.14744/tjtes.2020.02516](https://doi.org/10.14744/tjtes.2020.02516)
17. Sever MS, Erek E, Vanholder R, et al. Marmara Earthquake Study Group. The Marmara earthquake: admission laboratory features of patients with nephrological problems. *Nephrol Dial Transplant*. 2002 ; 17(6): 1025-31. <https://doi.org/10.1093/ndt/17.6.1025>
18. Knochel JP. Rhabdomyolysis and acute renal failure. In: Glasscock RJ, ed. *Current Therapy in Nephrology and Hypertension*, 4th edn, Mosby, St Louis, 1998; 262–5. doi: [10.1177/039139880402701204](https://doi.org/10.1177/039139880402701204)
19. Kurultak İ. Crush syndrome in earthquake injured adult patients. *Journal of TOTBİD*. 2022; 21: 294-303.
20. Vanholder R, Sükrü Sever M, Lameire N. Kidney problems in disaster situations. *Nephrol Ther*. 2021; 17: 27-36. doi: [10.1016/j.nephro.2020.02.009](https://doi.org/10.1016/j.nephro.2020.02.009)
21. Canbakan B, Yüksel C, Atalay HC, et al. The evaluation of Crush syndrome patients who are observed in our hospital after the marmara earthquake on 17th august in 1999. *T Klin J Med Sci*. 2001; 21: 377-80.
22. Sever MŞ, Erek E, Vanholder R, et al. The Marmara earthquake: admission laboratory features of patients with nephrological problems, *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2002; 17: 1025-31.
23. Shigemoto T, Rinka H, Matsuo Y, et al. Blood purification for crush syndrome. *Ren Fail*. 1997; 19: 711-9. doi: [10.3109/08860229709109037](https://doi.org/10.3109/08860229709109037)
24. Rizo-Topete L, Ronco C. Critical Care Nephrology: A Multidisciplinary Approach. *Blood Purif*. 2017; 43(1-3): 53-6. doi: [10.1159/000453018](https://doi.org/10.1159/000453018)
25. Omrani H, Najafi I, Bahrami K, Najafi F, Safari S. Acute kidney injury following traumatic rhabdomyolysis in Kermanshah earthquake victims; A cross-sectional study, *American Journal of Emergency Medicine*. 2021; 40: 127-32. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.01.043>



Evaluation of the Clinical Status and Cost Analysis of Patients Aged 65 and Over who Applied to the Emergency Department due to Traffic Accident

Fatma Gül Akgüner¹, Ali Karakuş², Mustafa Polat²

¹ Mamak State Hospital, Emergency Service, Ankara Türkiye

² Hatay Mustafa Kemal University, Medical Faculty, Department of Emergency Medicine, Hatay, Türkiye

Received: 31.12.2024; Revised: 28.04.2025; Accepted: 29.04.2025

Abstract

Aim: The elderly population is increasing worldwide. Traffic accidents are an important cause of morbidity and mortality in the elderly. Depending on the increasing age and population, the cost required for the admission and treatment of patients aged 65 and over to the emergency department also increases. The aim of our study is to make clinical evaluation and cost analysis of patients aged 65 and over who applied due to traffic accidents.

Methods: A total of 110 patients aged 65 years and older who presented to the Emergency Department of Hatay Mustafa Kemal University Hospital due to traffic accidents between January 1, 2016, and December 31, 2018, were included in this study. The clinical evaluations of the patients were made retrospectively by scanning their files. Findings were analyzed using appropriate statistical methods.

Results: 70% (n=77) of the patients were male and 30% (n=33) were female. The most cases were in november (16.4%)(n=18) and summer (31.8%) (n=35). Injury was most common (42.7%) in the thoracic region. Multiple trauma was present in 24.5% of the cases. The rate of death in the emergency department was 6.4%, the rate of hospitalization in the intensive care unit was 19.1%, and the rate of hospitalization was 30.9%. The overall mortality rate was 12.7%. A statistically significant difference was found between head-neck, thorax, abdomen and extremity injuries and the clinical outcomes of the cases (death, discharge, hospitalization) (p=0.022, p=0.003, p=0.011, p=0.013, respectively). It was determined that mortality was increased in patients with thorax, abdominal injuries and multiple traumas (p=0.02, p=0.001, p=0.001, respectively). The average length of stay in the hospital was (9.8±9.68) days, and the average cost (3555±5663) was Turkish Lira. It was determined that the cost of treatment increased in cases with extremity injury, multiple trauma, and death (p=0.006, p=0.012, p=0.004, respectively). It was observed that the cost of treatment increased as the length of hospital stay increased (r=0.602; p=0.001).

Conclusion: The first approach in the emergency department is often life-saving in traffic accident patients in the elderly patient group. Prevention of traffic accidents in the elderly, adequate and timely intervention are important in terms of reducing hospital treatment costs, morbidity and mortality.

Key words: Traffic Accident, Emergency Department, Elderly, Cost

DOI: 10.5798/dicletip.1722874

Correspondence / Yazışma Adresi: Ali Karakuş, Hatay Mustafa Kemal University Faculty of Medicine Department of Emergency Medicine Hatay, Türkiye
e-mail: drkarakus@yahoo.com

Trafik kazası nedeniyle acil servise başvuran 65 yaş ve üzeri hastaların klinik özellikleri ve maliyetlerinin değerlendirilmesi

Öz

Amaç: Dünya genelinde yaşlı nüfus giderek artmaktadır. Trafik kazaları, yaşlı bireylerde morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biridir. Yaş ve nüfus artışına bağlı olarak, 65 yaş ve üzeri hastaların acil servise başvuru ve tedavi maliyetleri de artmaktadır. Bu çalışmanın amacı, trafik kazası nedeniyle başvuran 65 yaş ve üzeri hastaların klinik değerlendirmesini yapmak ve tedavi maliyet analizini gerçekleştirmektir.

Yöntemler: Çalışmaya 1 Ocak 2016 - 31 Aralık 2018 arasında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi Acil Servisi'ne trafik kazası nedeniyle başvuran 65 yaş ve üzeri 110 hasta dâhil edilmiştir. Hastaların klinik değerlendirmeleri, dosya taramaları yapılarak retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Elde edilen bulgular uygun istatistiksel yöntemler kullanılarak analiz edilmiştir.

Bulgular: Hastaların 77'si (%70) erkek, 33'ü (%30) kadındı. En çok vaka aylardan Kasım ayında (%16,4; n=18), mevsimlerden yaz mevsiminde (%31,8; n=35) görüldü. Yaralanmalar en sık toraks bölgesinde (%42,7) görüldü. Vakaların %24,5'inde çoklu travma mevcuttu. Acil serviste ölüm oranı %6,4, yoğun bakım ünitesine yatış oranı %19,1, genel yatış oranı ise %30,9 olarak bulundu. Genel mortalite oranı %12,7 idi. Baş-boyun, toraks, batin ve ekstremiteler yaralanmaları ile klinik sonuç (ölüm, taburculuk, yatış) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla p=0,022; p=0,003; p=0,011; p=0,013). Toraks ve batin yaralanmaları ile çoklu travma varlığında mortalitenin arttığı saptandı (sırasıyla p=0,02; p=0,001; p=0,001). Ortalama hastanede kalış süresi 9,8±9,68 gün, ortalama tedavi maliyeti ise 3555±5663 Türk Lirası olarak hesaplandı. Ekstremiteler yaralanması, çoklu travma ve exitus durumunda tedavi maliyetlerinin artmaktaydı (sırasıyla p=0,006; p=0,012; p=0,004). Hastanede kalış süresi arttıkça tedavi maliyetinin arttığı saptandı (r=0,602; p=0,001).

Sonuç: Yaşlı hasta grubunda trafik kazası sonrası acil serviste yapılan ilk yaklaşım çoğu zaman hayat kurtarıcıdır. Yaşlı bireylerde trafik kazalarının önlenmesi, yeterli ve zamanında müdahale edilmesi; hastane tedavi maliyetlerini, morbiditeyi ve mortaliteyi azaltma açısından önem arz etmektedir.

Anahtar kelimeler: Trafik Kazası, Acil Servis, Yaşlı, Maliyet.

INTRODUCTION

In patients aged 65 and above who present to the emergency department due to a traffic accident, even minor trauma can result in serious damage. Traffic accidents are one of the most common causes of trauma. Injuries related to traffic accidents are the second most frequently observed traumatic injuries in the elderly population and a leading cause of mortality in geriatric patients¹.

Trauma in patients aged 65 and above represents a significant cause of morbidity and mortality. Despite having trauma characteristics similar to younger patients, geriatric individuals face a higher risk of morbidity and mortality²⁻⁴. Consequently, hospitalization is often required for ongoing treatment, and the length of hospital stay for these patients can be extended based on age. This situation contributes to increased treatment costs in geriatric patients⁵. Factors such as age, gender, Glasgow Coma Scale value, and the

location of injuries can influence the emergency department process, the course of treatment in the hospital, and treatment costs⁶. There is a limited number of studies on the elderly population presenting to emergency departments due to traffic accidents, and the literature on treatment costs in this population is scarce. The aim of this study is to evaluate the clinical characteristics and costs of individuals aged 65 and above who are brought to the emergency department due to a traffic accident.

METHODS

The study was designed as a single-center, retrospective study at the Department of Emergency Medicine, Hatay Mustafa Kemal University Hospital. The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration and received approval from the Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee of Hatay Mustafa Kemal University (Decision No: 23, 01/04/2021).

The medical records and hospital information system data of 110 patients aged 65 and older who presented to the emergency department due to traffic accidents between January 1, 2016, and December 31, 2018, were reviewed.

The inclusion criterion of the study was defined as all traffic accident cases involving patients aged 65 and over who presented to the emergency department between January 1, 2016, and December 31, 2018. The exclusion criteria were defined as follows:

1. Trauma cases other than traffic accidents,
2. Patients whose medical records were inaccessible or incomplete in the hospital information system,
3. Patients aged 65 and over who presented after a traffic accident but only for follow-up examination,
4. Patients aged 65 and over who were referred to another healthcare facility after presenting with a traffic accident,
5. Patients aged 65 and over who presented due to a traffic accident but left the emergency department by refusing treatment.

Data including age, gender, the month and season of presentation, Glasgow Coma Scale (GCS) score at the time of presentation, physical examination findings, and radiological investigations were examined. Additionally, trauma body regions, presence of multiple traumas, admission details (ward, intensive care unit), clinical outcomes (discharge, hospitalization, death), and the total treatment costs in Turkish Lira were recorded. Multiple trauma is defined as the simultaneous occurrence of two or more distinct injuries that pose a threat to the patient's life⁷. Patients were categorized into three groups based on age: 65-74, 75-84, and 85 years and older. Glasgow Coma Scale (GCS) was evaluated in two categories: GCS above 8 and GCS 8 or below. The normality of the data distribution was assessed using the Shapiro-

Wilk test. Mann-Whitney U test was used to compare non-normally distributed variables between two independent groups. For the comparison of non-normally distributed variables among more than two independent groups, the Kruskal-Wallis test and Dunn's multiple comparison test were employed. The relationship between categorical variables was analyzed using the Chi-square test. The correlation between numerical variables was tested using the Spearman correlation coefficient. Descriptive statistics were presented as median, minimum-maximum for numerical variables, and as counts and percentages for categorical variables. Statistical analyses were performed using the SPSS Windows version 24.0 software package, and a p-value of <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

The clinicopathological and demographic data of the patients are presented in Table 1.

Table 1: Patients characteristics, injury regions and clinical outcomes

		n	%
Gender	Male	77	70
	Female	33	30
Age	65-74	77	70
	75-84	22	20
	≥85	11	10
GCS	>8	101	91.8
	≤8	9	8.2
Head and neck		38	34.5
Thorax		47	42.7
Abdomen		14	12.7
Thoracic/ Lumbar Vertebrae		10	9.1
Pelvic		12	10.9
Extremity		46	41.8
Multipl Trauma		27	24.5
Clinical Outcome	Discharge from ED	48	43.6
	Death in ED	7	6.4
	Non-ICU Hospitalization	34	30.9
	ICU Hospitalization	21	19.1
Outcome in ICU	Recovery	14	66.7
	Death	7	33.3

GCS: Glasgow Coma Scale, ED:emergency department,
ICU:Intensive care unite

It was found that the Glasgow Coma Scale (GCS) score, head-neck, thoracic, abdominal, and extremity injuries, as well as the presence of multiple traumas, significantly affected clinical outcomes (respectively; $p<0.001$, $p=0.022$, $p=0.003$, $p=0.011$, $p=0.013$, $p<0.001$,

respectively) (Table 2). An increase in mortality was observed in patients with thoracic and abdominal injuries, as well as those with multiple traumas ($p=0.02$, $p<0.001$, $p<0.001$, respectively) (Table 3).

Table II: Differences between case results and clinical endpoints

		Discharging and Hospitalization								<i>p</i> *
		Discharged from		Death in		Hospitalization to non-		Hospitalization to		
		N	%	n	%	n	%	n	%	
Gender	Female	18	37.5	3	42.9	9	26.5	3	14.3	0.212
	Male	30	62.5	4	57.1	25	73.5	18	85.7	
GCS value	≤8	0	0	6	85.7	0	0	3	14.3	<0.001
	>8	48	100	1	14.3	34	100	18	85.7	
Age	65-74	33	68.8	4	57.1	26	76.5	14	66.7	0.625
	75-84	10	2.8	3	42.9	4	11.8	5	23.8	
	≥ 85	5	10.4	0	0	4	11.8	2	9.5	
Head-Neck	Yes	20	41.7	5	71.4	6	17.6	7	33.3	0.022
	No	28	58.3	2	28.6	28	82.4	14	66.7	
Thorax	Yes	14	29.2	6	85.7	13	38.2	14	66.7	0.003
	No	34	70.8	1	14.3	21	61.8	7	33.3	
Abdomen	Yes	5	10.4	3	42.9	1	2.9	5	23.8	0.011
	No	43	89.6	4	57.1	33	97.1	16	76.2	
Thoracic/ Lumbar vertebrae	Yes	5	10.4	1	14.3	1	2.9	3	14.3	0.462
	No	43	89.6	6	85.7	33	97.1	18	85.7	
Pelvic	Yes	2	4.2	1	14.3	6	17.6	3	14.3	0.245
	No	46	95.8	6	85.7	28	82.4	18	85.7	
Extremity	Yes	16	33.3	2	28.6	22	64.7	6	28.6	0.013
	No	32	66.7	5	71.4	12	35.3	15	71.4	
Multipl Trauma	Yes	6	12.5	5	71.4	6	17.6	10	47.6	<0.001
	No	42	87.5	2	28.6	28	82.4	11	52.4	

*:Calculated by chi-square test. GCS: Glasgow coma scale, ED:Emergency department, ICU:Intensive care unit

Table III: Differences in Mortality Rates by Trauma Region, Age, and Gender

		Death		Recovery		<i>p</i> *
		n	%	n	%	
Gender	Female	4	28,6	29	30,2	0.901
	Male	10	71.4	67	69.8	
Age	65-74	9	64,3	68	70,8	0.16
	75-84	5	35,7	17	17,7	
	≥85	0	0	11	11.5	
Head-Neck	Yes	2	42,9	4	28,6	0.513
	No	4	57.1	10	71.4	
Thorax	Yes	10	71,4	37	38,5	0.02
	No	4	28.6	59	61.5	
Abdomen	Yes	6	42,9	8	8,3	<0.001
	No	8	57.1	88	91.7	
Thoracic/ Lumbar Vertebrae	Yes	1	7,1	9	9,4	0.786
	No	13	92.9	87	90.6	
Pelvic	Yes	1	7,1	11	11,5	0.628
	No	13	92,9	85	88.5	
Extremity	Yes	5	35.7	41	42,7	0.62
	No	9	64.3	55	57.3	
Multipl Trauma	Yes	10	71.4	17	17.7	<0.001
	No	4	28.6	79	82.3	

*: Calculated by chi-square test.

The average length of stay for hospitalized patients was 9.8 ± 9.68 days, and the average treatment cost was 3555 ± 5663 Turkish Lira. An increase in the length of stay was found to correlate with an increase in treatment costs ($r=0.602$; $p=0.001$) (Table 4).

Table IV: Comparison of costs based on hospitalization durations

		Cost
Hospitalization days	<i>r</i> *	0,602
	<i>p</i>	0,001
	<i>n</i>	55

*r**:Spearman rank correlation coefficient

In cases where death occurred, the presence of extremity injuries and the development of multiple traumas were associated with higher costs ($p=0.004$, $p=0.006$, $p=0.012$, respectively) (Table 5).

Table V: Comparison of costs according to clinical characteristics of cases

		Cost*			p**
		Median	Minimum	Maximum	
Gender	Female	349.52	21.5	23769.41	0.055
	Male	899.45	26.3	27462.19	
GCS value	≤8	900.11	225	23192.2	0.139
	>8	435.81	21.05	27462.19	
Age	65-74	435.81	21.05	23769.41	0.658
	75-84	401.15	29.2	27462.19	
	≥85	1317.8	115.45	10111.29	
Death(ED+ICU)	Recovery	417.69	21.05	23769.41	0.004
	Death	4953.54	225	27462.19	
Season	Spring	910.8	111.94	14234.8	0.454
	Summer	431.81	21.05	23192.2	
	Autumn	399.12	26.3	27462.19	
	Winter	409.16	30.77	13440.12	
Head-Neck	Yes	349.91	67.32	27462.19	0.146
	No	733.75	21.05	23769.41	
Thorax	Yes	615.71	21.05	23769.41	0.384
	No	371.76	29.2	27462.19	
Abdomen	Yes	733.75	177.31	23769.41	0.399
	No	437.43	21.05	27462.19	
Thoracic/ Lumbar Vertebrae	Yes	668.34	173.71	11541.26	0.647
	No	455.64	21.05	27462.19	
Pelvic	Yes	3729.15	90.01	23769.41	0.064
	No	420.49	21.05	27462.19	
Extremity	Yes	3243.19	29.2	27462.19	0.006
	No	375.28	21.05	23769.41	
Multipl Trauma	Yes	1083.08	172.68	23769.41	0.012
	No	390.19	21.05	27462.19	

*: Turkish Liras, **: P value was obtained from Mann Whitney U or Kruskal Wallis test. ED:Emergency department, ICU:Intensive care unit

DISCUSSION

This study evaluated the clinical and cost analysis of the elderly population presenting to the emergency department due to traffic accidents.

Studies have shown that among elderly patients who present to the emergency department due to traffic accidents, there is a higher proportion of males⁸⁻¹⁰. In our study, it was found that 70% of cases were male, aligning with similar findings in the literature regarding gender distribution. The fact that men are involved in more traffic accidents is an issue that should be examined from various perspectives.

Studies indicate that hospitalization duration is higher among geriatric age groups compared to younger patients. Factors contributing to

prolonged hospital stays in elderly patients include weaker immune response to trauma compared to younger age, slower wound healing, presence of secondary infections, higher prevalence of comorbidities in advanced age, and development of thrombosis^{11,12}. In a study involving elderly patients, it was found that 27.1% of cases required hospitalization for treatment, with an average length of stay of 10.7 days⁸. In our study, 50% of patients resulted in hospitalization with an average stay of 9.8 days. While hospitalization rates were higher compared to the literature, average length of stay aligned with existing findings. We think that factors prolonging hospitalization in the elderly need further exploration through additional studies.

Studies report that the mortality rate among the elderly population due to traffic accidents ranges from 4.4% to 10.1%¹⁰⁻¹³. In our study, the overall mortality rate was found to be 12.7%, which is higher than the rates reported in previous studies. The variation in mortality rates may be attributed to several factors, including differences in patient populations, the presence of comorbid conditions, the site of trauma, and the medical resources available at the admitting centers. Studies have presented varying results regarding mortality rates among the elderly. In the study by Etehad et al., a mortality rate of 10.1% was reported, with higher mortality observed in the group aged 75 years and older compared to those aged 65-74 years¹⁰. In our study, patients were categorized into three age groups, and no significant differences were found in terms of mortality rates among these groups. Additionally, the same study reported an intensive care unit admission rate of 1.6%¹⁰. In the retrospective study conducted by Meşin et al., which included 204 patients aged 65 and older who presented due to traffic accidents, the intensive care unit (ICU) admission rate was found to be 6.9%, and the overall mortality rate was 4.4%¹⁵. In our study, we found an ICU admission rate of 19.1% and a mortality rate of 12.7%. These rates are higher compared to those reported in the literature.

In the literature, various findings have been reported regarding the affected injury regions in elderly patients^{10-13,14}. In our study, we observed that thoracic injuries were most common and increased mortality among elderly patients with thoracic trauma both in the emergency department and during hospitalization.

In the study by Yee et al., it was found that thoracic trauma is more common among elderly patients aged 65 and above compared to

younger individuals, with a majority of cases involving motor vehicle passenger¹⁵. Rib fractures in elderly patients increase the risk of mortality and pneumonia. Additionally, ICU stay duration is longer for elderly patients with rib fractures compared to those with injuries in other trauma regions¹⁶. Seatbelt use increases the incidence of thoracic injuries but reduces overall mortality and morbidity¹⁷. In our study, we observed increased mortality among elderly patients with thoracic trauma both in the emergency department and during hospitalization. We believe that initial assessment in the emergency department plays a crucial role in determining mortality in elderly patients with thoracic injuries.

Studies have shown an increased mortality rate among patients with head trauma^{18,19}. Studies have demonstrated that severe thoracic and pelvic injuries have a more fatal outcome in the elderly compared to younger individuals²⁰. In elderly patients, pelvic fractures can lead to retroperitoneal bleeding, which may progress slowly and be challenging to diagnose during initial evaluation, contributing to mortality²¹. The frequency of abdominopelvic injuries in elderly patients following traffic accidents ranges from 6.9% to 8.1%^{13,15}. In our study, the incidence of abdominal injuries was found to be 12.7%. We also observed that abdominal injuries increased overall mortality.

Etehad et al. found that the frequency of multiple traumas in elderly patients was 83.4% in drivers, 77.7% in motorcyclists, and overall 72.6%¹⁰. Nagata et al. reported that the most common injuries in individuals aged 65 and above occur in car and bicycle accidents, with the highest risk of mortality observed in pedestrians²². Another study indicated that motor vehicle drivers and pedestrians are more frequently involved in accidents¹⁵. Richter et al. demonstrated that in the elderly population,

pedestrian and cyclist accidents are the most common, and compared to younger individuals, those aged 65 and above experience increased injury severity and mortality²³. In studies specific to Turkey, Güler et al. showed that non-vehicle accidents are the most common type of accidents among individuals aged 65 and above²⁴.

Traffic accident-related injuries and deaths cause significant social and economic impacts worldwide. They impose a substantial economic burden on healthcare systems, patients, and their families²⁵. Globally, about 3% of the gross domestic product is spent on deaths and injuries resulting from traffic accidents²⁶. The increasing elderly population and their greater participation in social life contribute to rising elderly care costs, especially related to hospital and post-hospital morbidities following traffic accidents.

One study has shown that treatment costs increase with age among patients involved in traffic accidents²⁷. Emamgholipour et al.'s study examined the relationship between traffic accidents and hospital healthcare costs, revealing that treatment costs increase with age, particularly for individuals aged 60 and above compared to younger age groups. They also found that as length of hospital stay increases, so does the overall treatment cost. The study also indicated that treatment costs are higher for men compared to women. Additionally, cases resulting in death incurred higher costs, especially in injuries involving the hands-wrists and head-neck regions compared to other injuries²⁷. In our study, we similarly found that treatment costs are higher for men compared to women, and costs increase in cases with extremity injuries and fatal outcomes.

The literature generally indicates that frailty and comorbid conditions are associated with increased healthcare needs and costs. However, there are studies that suggest the opposite, showing no direct relationship between frailty and treatment costs in elderly patients^{28,29}.

Van der Vlegel et al.'s study on elderly patients presenting to the hospital due to trauma demonstrated that as age increases, treatment costs increase both during hospitalization and in the post-hospitalization period³⁰.

The limitations of our study include its retrospective design, being conducted at a single center, the lack of data regarding patients' comorbid conditions, and the exclusion of post-discharge cost data. Comprehensive studies involving larger patient populations will contribute to the literature by providing valuable insights into the management and treatment costs of traffic accidents involving the elderly in emergency departments.

CONCLUSION

In conclusion, this study provides valuable insights into the clinical characteristics and treatment costs of elderly patients presenting to the emergency department due to traffic accidents. The observed mortality and cost rates highlight the importance of tailored approaches for this vulnerable population.

Ethics Committee Approval: The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration and received approval from the Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee of Hatay Mustafa Kemal University (Decision No: 23, 01/04/2021).

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

REFERENCES

1. Schwab CW, Kauder DR. Trauma in the geriatric patient. Arch Surg. 1992;127(6):701-6.
2. Taylor MD, Tracy JK, Meyer W, et al. Trauma in the elderly: intensive care unit resource use and outcome. J Trauma. 2002;53(3):407-414.
3. Llompарт-Pou JA, Chico-Fernández M, Sánchez-Casado M, et al. Age-related injury patterns in Spanish trauma ICU patients. Results from the RETRAUCI. Injury. 2016;47 Suppl 3:61-5.
4. Keller JM, Sciadini MF, Sinclair E, O'Toole RV. Geriatric trauma: demographics, injuries, and mortality. J Orthop Trauma. 2012;26(9):161-5.
5. Bonne S, Schuerer DJ. Trauma in the older adult: epidemiology and evolving geriatric trauma principles. Clin Geriatr Med. 2013;29(1):137-50.
6. Kapçı M, Tomruk Ö, Beceren NG, et al. Investigation of factors affecting cost of geriatric patients admitted to the emergency department. Eurasian J Emerg Med. 2013;12(3):134.
7. Frink M. Multiple trauma and emergency room management. Dtsch Arztebl Int. 2017;114(29-30):497-503.
8. Eser M, Keten A, İçme F, et al. Investigation of traffic accidents in geriatric age group. Turk J Geriatr. 2013;16(3):277-80.
9. Kandış H, Karakuş A, Katırcı Y, et al. Geriatrik yaş grubu ve adli travmalar. Turk J Geriatr. 2011;14(3):20-4.
10. Etehad H, Yousefzadeh-Chabok S, Davoudi-Kiakalaye A, et al. Impact of road traffic accidents on the elderly. Arch Gerontol Geriatr. 2015;61(3):489-93.
11. Safih MS, Norton R, Rogers I, et al. Elderly trauma patients admitted to the intensive care unit are different from the younger population. N Z Med J. 1999;112(1098):402-4.
12. Perdue PW, Watts DD, Kaufmann CR, et al. Differences in mortality between elderly and younger adult trauma patients: geriatric status increases risk of delayed death. J Trauma. 1998;45(4):805-10.
13. Meşin MZ, Cihan FG, Pekgör S, et al. Evaluation of geriatric patients admitted to the emergency department due to a traffic accident. Turk J Geriatr. 2017;20(2):3-8.
14. Abou-Raya S, ElMeguid LA. Road traffic accidents and the elderly. Geriatr Gerontol Int. 2009;9(3):290-7.
15. Lee WY, Cameron PA, Bailey MJ. Road traffic injuries in the elderly. Emerg Med J. 2006;23(1):42-6.
16. Bulger EM, Arneson MA, Mock CN, et al. Rib fractures in the elderly. J Trauma. 2000;48(6):1040-7.
17. Coley A, Partridge R, Kaylor C, et al. The effect of seatbelt use on injury patterns, disposition, and hospital charges for elders. Acad Emerg Med. 2002;9(12):1411-6.
18. Güneytepe U, Aydın S, Gökgöz S, et al. The factors influencing the mortality in elderly trauma patients and scoring systems. Uludag Med J. 2008;34(1):15-9.
19. Akköse Aydın Ş, Bulut M, Fedakar R, et al. Trauma in the elderly patients in Bursa. Turk J Trauma Emerg Surg. 2006;12(3):230-4.
20. Heinrich D, Holzmann C, Wagner A, et al. What are the differences in injury patterns of young and elderly traffic accident fatalities considering death on scene and death in hospital? Int J Legal Med. 2017;131(4):1023-37.
21. Matsui Y, Oikawa S, Hitosugi M. Features of fatal injuries in older cyclists in vehicle-bicycle accidents in Japan. Traffic Inj Prev. 2018;19(1):60-5.
22. Nagata T, Uno H, Perry MJ. Clinical consequences of road traffic injuries among the elderly in Japan. BMC Public Health. 2010;10(2):375.
23. Richter M, Pape HC, Otte D, et al. The current status of road user injuries among the elderly in

Germany: a medical and technical accident analysis. *J Trauma*. 2005;58(3):591-5.

24. Güler H, Kaya KA, Şenol E, et al. 65 yaş ve üzeri olgular için düzenlenen adli raporların retrospektif incelenmesi. *Ege Tıp Derg*. 2020;59(3):196-201.

25. García-Altés A, Pérez K. The economic cost of road traffic crashes in an urban setting. *Inj Prev*. 2007;13(1):65-8.

26. World Health Organization. Global status report on road safety 2015. Geneva: World Health Organization; 2015.

27. Emamgholipour S, Raadabadi M, Dehghani M, et al. Analysis of hospital costs in road traffic injuries. *Bull Emerg Trauma*. 2021;9(1):36-41.

28. Bock JO, König HH, Brenner H, et al. Associations of frailty with health care costs: results of the ESTHER cohort study. *BMC Health Serv Res*. 2016;16:128.

29. Butler A, Gallagher D, Gillespie P, et al. Frailty: a costly phenomenon in caring for elders with cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016;31(2):161-8.

30. Van Der Vlegel M, Haagsma JA, Geraerds AJLM, et al. Health care costs of injury in the older population: a prospective multicentre cohort study in the Netherlands. *BMC Geriatr*. 2020;20(1):417.



Outcomes of Tension-Free Epineural Repair in Digital Nerve Injuries

Kadir Uzel¹, Mehmet Akif Çağan²

¹ Medipol Mega University Hospital, Department of Orthopaedics and Traumatology, Division of Hand Surgery, Bağcılar/İstanbul, Türkiye

² Medipol Mega University Hospital, Department of Orthopaedics and Traumatology, Bağcılar/İstanbul, Türkiye

Received: 18.03.2025; Revised: 08.05.2025; Accepted: 09.05.2025

Abstract

Purpose: Digital nerve injuries can lead to sensory loss, pain, cold intolerance, and reduced quality of life. This study evaluates the outcomes of primary tension-free end-to-end repair under a microscope and the factors affecting these results.

Methods: A retrospective review of 27 fingers from 23 patients treated between January 2022 and May 2024 was evaluated. Epineural repair was performed using 8:0 or 9:0 polypropylene sutures. Sensory recovery was assessed with two-point discrimination (2-PDT) and the Semmes-Weinstein Monofilament Test (SWMT). Cold intolerance and patient satisfaction were recorded.

Results: Of the patients, 43.5% (n=10) were female, with a mean age of 39.3 years (range: 15-56), and the mean follow-up duration was 21.1 months (range: 6-31). The mean 2-PDT was 8.89 ± 3.9 mm (range: 4-20), with excellent and good sensory recovery observed in 92.6% of cases. The mean SWMT was 3.49 ± 0.6 (range: 2.44-5.07), and only 3.7% of patients exhibited loss of protective sensation. Cold intolerance was present in 48.1% of cases. Patient satisfaction scores averaged 7.8 ± 1.3 (range: 5-10) on a 10-point scale. The presence of flexor tendon or digital artery injuries and cold intolerance was significantly associated with lower satisfaction scores ($p < 0.05$).

Conclusion: Primary epineural repair under a microscope is effective in restoring sensory function following digital nerve injuries and contributes to high patient satisfaction. However, coexisting injuries and cold intolerance negatively impact outcomes. Further studies with larger cohorts are needed.

Keywords: Digital nerve injury, digital nerve repair, sensory recovery, cold intolerance, patient satisfaction.

DOI: 10.5798/dicletip.1722919

Correspondence / Yazışma Adresi: Kadir Uzel, Medipol Mega University Hospital, Department of Orthopaedics and Traumatology, Division of Hand Surgery, 342124 Bağcılar/İstanbul, Türkiye e-mail: dr.k.uzel21@gmail.com

Dijital Sinir Yaralanmalarında Gerilimsiz Epinöral Tamir Sonuçları

Öz

Amaç: Dijital sinir yaralanmaları duyu kaybı, ağrı, soğuk intoleransı ve yaşam kalitesinde azalmaya neden olabilir. Bu çalışma, mikroskop eşliğinde gerçekleştirilen primer gerilimsiz uç-uca onarımın sonuçlarını ve bu sonuçları etkileyen faktörleri değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Yöntemler: Ocak 2022 ile Mayıs 2024 tarihleri arasında dijital sinir yaralanması bulunan 23 hastanın 27 parmağı retrospektif olarak incelendi. Epinöral onarım, 8:0 veya 9:0 polipropilen sütürler kullanılarak gerçekleştirildi. Duyusal iyileşme, iki nokta diskriminasyon testi (2-PDT) ve Semmes-Weinstein Monofilament Testi (SWMT) ile değerlendirildi. Soğuk intoleransı ve hasta memnuniyeti kaydedildi.

Bulgular: Hastaların %43,5'i (n=10) kadın olup, ortalama yaş 39,3 yıl (aralık: 15-56) ve ortalama takip süresi 21,1 ay (aralık: 6-31) idi. Ortalama 2-PDT $8,89 \pm 3,9$ mm (aralık: 4-20) olarak bulundu ve vakaların %92,6'sında mükemmel ve iyi duyuusal iyileşme gözlemlendi. Ortalama SWMT değeri $3,49 \pm 0,6$ (aralık: 2,44-5,07) olup, yalnızca %3,7 hastada koruyucu duyunun kaybı saptandı. Soğuk intoleransı vakaların %48,1'inde mevcut idi. Hasta memnuniyet skorları 10 üzerinden ortalama $7,8 \pm 1,3$ (aralık: 5-10) olarak belirlendi. Fleksör tendon veya dijital arter yaralanmalarının varlığı ve soğuk intoleransı, anlamlı şekilde daha düşük memnuniyet skorları ile ilişkilendirildi ($p < 0,05$).

Sonuç: Mikroskop altında gerçekleştirilen primer epinöral onarım, dijital sinir yaralanmalarında duyuusal fonksiyonun geri kazanılmasında etkili olup, yüksek hasta memnuniyeti sağlamaktadır. Bununla birlikte, eşlik eden yaralanmalar ve soğuk intoleransı sonuçları olumsuz etkilemektedir. Daha büyük hasta gruplarıyla ve daha uzun takip süreleriyle yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Dijital sinir yaralanması, dijital sinir onarımı, duyuusal iyileşme, soğuk intoleransı, hasta memnuniyeti.

INTRODUCTION

Digital nerve injuries of the fingers are among the most common hand traumas¹. In Europe, the incidence of digital nerve injuries is 6.2 per 100,000 people². They often occur following cuts from sharp objects such as knives or glass but can also result from severe hand trauma^{3,4}. Digital nerve injuries are often associated with concomitant tendon lacerations, arterial injuries, and fractures⁵.

Digital nerve injuries can cause sensory loss, pain, numbness, cold sensitivity, and reduced quality of life in the fingers⁶. With advancements in microsurgical techniques, primary tension-free end-to-end repair has become the standard treatment for digital nerve injuries⁷⁻⁹. In delayed cases, primary repair may not be possible due to gap formation after debridement, requiring nerve grafting^{5,10}. Therefore, timely and appropriate treatment can optimize patient outcomes.

Various factors such as age, type of injury, time from injury to repair, repair type, and follow-up duration can influence nerve recovery^{4,11}. However, there is limited evidence on functional recovery and the benefits of nerve repair as reported by patients, and clinical uncertainty remains regarding the effectiveness of repair following digital nerve injuries.

This study aimed to objectively and subjectively evaluate the outcomes of patients who underwent primary end-to-end epineural repair under a microscope for digital nerve injuries and to analyze the factors influencing these outcomes.

METHODS

Patients who underwent primary end-to-end repair for digital nerve injuries between January 2022 and May 2024 were retrospectively reviewed. Patient data collection was conducted after obtaining approval from institutional clinical research

ethics committee (Decision no:2025/134). All patients were informed about the study's purpose in accordance with the Helsinki Declaration, and consent was obtained.

Patients who declined to participate, did not attend regular follow-ups, had less than 6 months of follow-up, underwent graft repair, or had communication difficulties (pediatric patients or adults with mental disabilities) were excluded.

Surgical Technique

Following admission to the emergency department, all patients underwent appropriate preoperative preparation and were subsequently taken to the operating room. Surgical procedures were performed under either general anesthesia or regional nerve block, with the use of a pneumatic tourniquet to ensure a bloodless field. Prophylactic intravenous cephalosporin was routinely administered prior to the skin incision. The digital nerve was exposed using a Bruner incision to allow optimal visualization and access. Under an operating microscope, the severed ends of the digital nerve were meticulously prepared. Microsurgical repair was then performed using an epineural end-to-end technique with 3 to 4 interrupted sutures of 8-0 or 9-0 polypropylene, ensuring a tension-free approximation (Figures 1 and 2). Associated injuries, including fractures of the phalanges, digital artery lacerations, and flexor tendon injuries, were simultaneously addressed and repaired as indicated. The tourniquet was released prior to skin closure to facilitate hemostasis. Postoperatively, all patients were immobilized with a dorsal protective splint for a duration of four weeks.

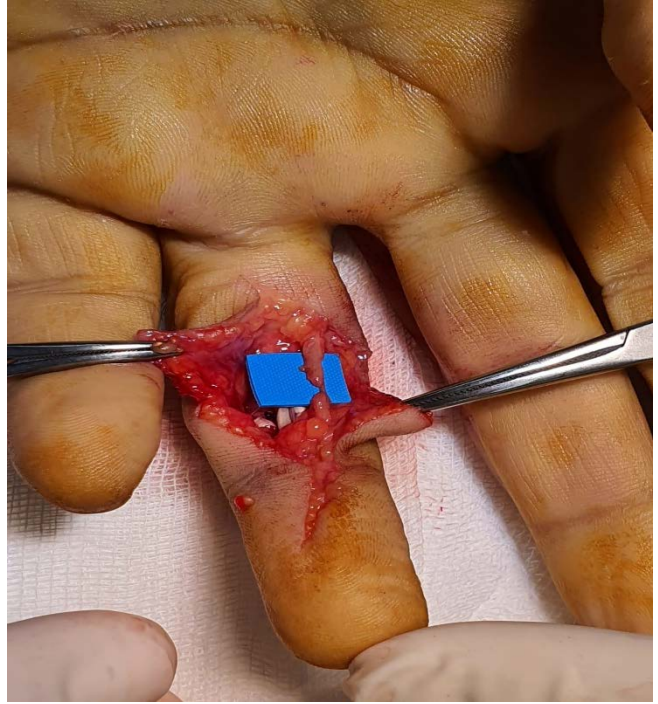


Figure 1: Digital nerve injury



Figure 2: Digital nerve after epineural repair

Patient age, gender, follow-up duration, injured side, finger and digital nerve involvement, and accompanying bone fractures, digital artery, and flexor tendon injuries were recorded.

Sensory recovery was assessed using two-point discrimination (2-PDT) and Semmes-Weinstein Monofilament Test (SWMT). The 2-PDT was performed using a Dellon 2-Point Disk-Criminator, and the narrowest distance at which two points were felt was recorded in millimeters. Results were classified as excellent (≤ 6 mm), good (7-15 mm), and poor (15-30 mm) according to the Mackinnon classification¹¹. SWMT was performed using a 20-piece monofilament set (Touch-Test, North Coast Medical Inc., Gilroy, CA, USA). Monofilaments were applied vertically to the skin with the patient's eyes closed, pressed until slight bending occurred for two seconds, and results were recorded based on monofilament markings. A modified classification system derived from Imai et al. was used to group SWMT results, with scores ≤ 2.83 considered "normal," 2.83-4.31 as "reduced light touch," 4.31-4.56 as "reduced protective sensation," 4.56-6.10 as "loss of protective sensation," and > 6.10 as "anesthetic"¹¹.

Cold intolerance was categorized as none:1, mild:2, moderate:3, and severe:4, and patients were asked to self-report their condition.

Postoperative satisfaction was assessed using a 10-point scale, with 1 being "not satisfied at all" and 10 being "very satisfied."

Statistical Analysis: Data were analyzed using SPSS software (ver. 30.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA). Normality was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test, skewness, and kurtosis. Categorical variables were compared using Pearson's chi-squared test and Fisher's exact test. Parametric variables were compared using an independent sample t-test. Quantitative variables are expressed as mean $\pm$ standard deviation, and qualitative variables as

numbers (n), frequencies, or percentages. P-values < 0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

Primary epineural repair was performed on 27 fingers of 23 patients with digital nerve injuries. Of the patients, 43.5% (n=10) were female, and 56.5% (n=13) were male. The mean age at surgery was 39.3 years (range: 15-56), and the mean follow-up duration was 21.11 months (range: 6-31). The right side was involved in 40.7% (n=11) of cases, and the left side in 59.3% (n=16). All patients were right-hand dominant. The second finger was injured in 40.7% (n=11), the first finger in 18.5% (n=5), the third finger in 14.8% (n=4), the fourth finger in 14.8% (n=4), and the fifth finger in 11.2% (n=3). The radial digital nerve was injured in 70.4% (n=19), and the ulnar digital nerve in 29.6% (n=8). Two partial injuries were observed in both radial and ulnar digital nerves.

Digital artery injuries were present in 37% (n=10), flexor tendon injuries in 37% (n=10), and bone fractures in 7.4% (n=2).

The mean 2-PDT was 8.89 ± 3.9 mm (range: 4-20). According to the Mackinnon classification, 40.7% (n=11) had excellent, 51.9% (n=14) had good, and 7.4% (n=2) had poor outcomes. The mean SWMT was 3.49 ± 0.6 (range: 2.44-5.07). Based on the Imai classification, 22.2% (n=6) had normal sensation, 66.7% (n=18) had reduced light touch, 7.4% (n=2) had reduced protective sensation, and 3.7% (n=1) had loss of protective sensation.

Cold intolerance was present in 48.1% of cases (33.3% mild, 11.1% moderate, and 3.7% severe). Cold intolerance was significantly more common in patients with digital artery injuries ($p < 0.05$).

The mean patient satisfaction score was 7.85 ± 1.3 (range: 5-10). No significant association was found between gender, side of injury, or

presence of bone fractures and overall satisfaction scores ($p > 0.05$). Patients with flexor tendon or digital artery injuries and cold intolerance had significantly lower satisfaction scores ($p < 0.05$). Patients with partial digital nerve injuries had significantly higher satisfaction scores compared to those with complete injuries ($p < 0.05$).

DISCUSSION

Digital nerve injuries are among the most common peripheral nerve injuries and often result from cuts by sharp objects. If left untreated, they can lead to sensory loss, impaired hand function, and reduced quality of life^{11,13,14}. In this study, we evaluated the objective and subjective outcomes of patients who underwent primary end-to-end epineural repair under a microscope for digital nerve injuries. Our results showed that sensory function improved after digital nerve repair, with high patient satisfaction. However, satisfaction was lower in patients with flexor tendon or digital artery injuries and those with cold intolerance.

Digital nerve injuries frequently occur in young males and in the non-dominant hand^{4,13,15}. The demographic data in our study are similar to other published studies; the mean age of patients with digital nerve injuries was 39.3 years and 56.5% of the patients were male. This is likely due to the working population predominantly consisting of males². Additionally, 59.3% of injuries occurred in the non-dominant hand. Since most cutting and mechanical tools are held with the dominant hand, the non-dominant hand is more exposed to trauma and injury. Consistent with the literature, the index finger was the most commonly injured (40.7%) in our study^{13,15}.

Digital nerve injuries are rarely isolated. Fakin et al. reported that 56% of patients had digital artery injuries, 44% had tendon injuries, and 7% had bone fractures¹⁶. In a systematic review

by Kim et al., 13% of patients had digital artery injuries, 31% had tendon injuries, and 6% had bone fractures¹⁷. Similarly, in our study, 37% of fingers had digital artery injuries, 37% had flexor tendon injuries, and 7.4% had bone fractures. Because of the nature of the trauma that caused the injury and the close anatomical proximity of the digital artery, nerve, and bone, it is not surprising that digital nerve injuries are accompanied by artery, tendon, and bone injuries.

While no sensory test comprehensively evaluates all sensory and hand function parameters, 2-PDT and SWMT are commonly used to objectively assess sensory recovery⁶. Bulut et al. reported excellent and good outcomes in 91% of patients following digital nerve repair, with 10% experiencing loss of protective sensation¹¹. Similarly, Herman et al. found that 92% of patients had excellent or good outcomes, while 16% had loss of protective sensation²⁰. Our results also demonstrated significant sensory recovery, with 92.6% of patients achieving excellent or good outcomes based on 2-PDT. According to SWMT, only 3.7% of patients experienced loss of protective sensation. These results likely contributed to high patient satisfaction. The lower rate of protective sensation loss in our study compared to the literature may be due to the relatively small sample size, and this rate may increase with larger patient groups. These findings align with previous research highlighting the effectiveness of microsurgical techniques in restoring sensory function following digital nerve injuries^{9,15,18,19}. However, the possibility of protective sensation loss should always be discussed with patients preoperatively.

Cold intolerance is a common complication following nerve injuries, and its pathophysiology is not fully understood^{6,21,22}. While the nerve injury itself is likely the primary factor, accompanying vascular injuries have

also been associated with cold intolerance²¹. Repairing digital artery injuries has been reported to positively influence outcomes, possibly due to improved blood flow in the surrounding tissues, which may enhance nerve recovery²³. In a systematic review by Dunlop et al., cold intolerance was reported in 2-53% of patients following digital nerve repair²⁴. In our study, cold intolerance was observed in 48.1% of cases, consistent with the literature. However, cold intolerance was significantly more common in patients with digital artery injuries, which we attribute to incomplete restoration of perfusion following artery repair. Cold intolerance is widely recognized as a complication that disrupts daily activities and reduces patient satisfaction^{21,22}. *In our study*, lower satisfaction scores were observed in patients with cold intolerance and accompanying flexor tendon or digital artery injuries. Digital artery injuries likely increased cold intolerance, while flexor tendon injuries may have contributed to joint stiffness and limited motion, both of which negatively impacted satisfaction^{15,21,22}. Higher satisfaction scores in patients with partial nerve injuries compared to those with complete injuries highlight the importance of injury severity on patient-reported outcomes. This finding aligns with previous studies emphasizing the role of low trauma in nerve recovery^{4,11}.

Our study has several limitations. The small sample size limits the generalizability of the results. The retrospective design introduces the risk of bias in data obtained from medical records. Surgeries were performed by different surgeons, which may have introduced variability. More homogeneous results could be achieved if all repairs were performed by a single surgeon. Although our results are promising, the mean follow-up duration was relatively short. We recommend further studies with larger patient groups, prospective designs,

and longer follow-up periods to confirm these findings.

In conclusion, this study demonstrates that primary epineural repair under a microscope following digital nerve injuries promotes sensory recovery and enhances overall patient satisfaction. However, satisfaction was lower in cases with accompanying flexor tendon or digital artery injuries and cold intolerance. These findings underscore the importance of early and appropriate surgical intervention, as well as meticulous repair of accompanying injuries.

Ethics Committee Approval: Patient data collection was conducted after obtaining approval from the institutional clinical research ethics committee (Decision no:2025/134). All patients were informed about the study's purpose in accordance with the Helsinki Declaration, and consent was obtained.

Conflict of Interest: The authors declared no conflicts of interest.

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

REFERENCES

1. Zhang Y, Hou N, Zhang J, et al. Treatment options for digital nerve injury: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2023;18(1):675.
2. Turhan S, Aydoğan A, Özkan G. Mid-term results after isolated digital nerve repair in patients presenting with hand injury. *Medicine*. 2020;9(4): 926-8.
3. Slutsky DJ. The management of digital nerve injuries. *J Hand Surg Am*. 2014;39(6):1208-15.
4. Çatal B. Dijital sinir tamir sonuçları ve etkileyen faktörler. *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi*. 2020;7(3): 150-4.
5. Bağır M, Sayit E, Tekin M, et al. Reconstruction of digital nerve defects with posterior interosseous nerve terminal joint branch. *Hand and Microsurgery*. 2021;10(2):152.
6. Evertsson L, Björkman A, Turesson C, Arner M, Mellstrand Navarro C. Long-term subjective and

- objective outcomes after digital nerve repair: a cohort study. *J Hand Surg Eur Vol.* 2025;50(5):649-58.
7. Taras JS, Jacoby SM, Lincoski CJ. Reconstruction of digital nerves with collagen conduits. *J Hand Surg Am.* 2011;36(9):1441-6.
8. Acott TR. Digital Nerve Reconstruction. *Orthop Clin North Am.* 2022;53(2):187-95.
9. Thomas PR, Saunders RJ, Means KR. Comparison of digital nerve sensory recovery after repair using loupe or operating microscope magnification. *J Hand Surg Eur Vol.* 2015;40(6):608-13.
10. Rinkel WD, Huisstede BM, van der Avoort DJ, Coert JH, Hovius SE. What is evidence based in the reconstruction of digital nerves? A systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2013;66(2):151-64.
11. Bulut T, Akgün U, Çıtlak A, et al. Prognostic factors in sensory recovery after digital nerve repair. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2016;50(2):157-61.
12. Jain A, Dunlop R, Hems T, Tang JB. Outcomes of surgical repair of a single digital nerve in adults. *J Hand Surg Eur Vol.* 2019;44(6):560-5.
13. Acar E, Turkmen F, Korucu IH, Karaduman M, Karalezli N. Outcomes of primary surgical repair of zone 2 Digital nerve injury. *Acta Orthop Belg.* 2018;84(1):84-93.
14. Aman M, Zimmermann KS, Glaser JJ, Daeschler SC, Boecker AH, Harhaus L. Revealing digital nerve lesions-A comprehensive analysis of 2084 cases of a specialized center. *Injury.* 2024;55(6):111514.
15. Andelkovic SZ, Lesic AR, Bumbasirevic MZ, Rasulic LG. The Outcomes of 150 Consecutive Patients with Digital Nerve Injuries Treated in a Single Center. *Turk Neurosurg.* 2017;27(2):289-93.
16. Fakin RM, Calcagni M, Klein HJ, Giovanoli P. Long-term clinical outcome after epineural coaptation of digital nerves. *J Hand Surg Eur Vol.* 2016;41(2):148-54.
17. Kim JS, Bonsu NY, Leland HA, et al. A Systematic Review of Prognostic Factors for Sensory Recovery After Digital Nerve Reconstruction. *Ann Plast Surg.* 2018;80(5):311-16.
18. Paprottka FJ, Wolf P, Harder Y, et al. Sensory recovery outcome after digital nerve repair in relation to different reconstructive techniques: meta-analysis and systematic review. *Plast Surg Int.* 2013;2013:704589.
19. Pamuk Ç. Digital nerve injury: to repair or not? *Ir J Med Sci.* 2023;192(5):2235-41.
20. Herman ZJ, Ilyas AM. Sensory Outcomes in Digital Nerve Repair Techniques: An Updated Meta-analysis and Systematic Review. *Hand (N Y).* 2020;15(2):157-64.
21. Frostadottir D, Ekman L, Zimmerman M, et al. Cold sensitivity, functional disability and predicting factors after a repaired digital nerve injury. *Sci Rep.* 2022;12(1):4847.
22. Ayhan E, Ciftaslan A, Bagir M, Eskandari M. Does the patient satisfaction correlate with sensorial recovery after primary repair of digital nerves and flexor tendons? *Turk J Plast Surg.* 2019;27(2):73-6.
23. Dautel G, Merle M. The blood supply of digital nerves: a microanatomical study of superficial and deep palmar venous networks. *J Hand Surg Br.* 1992;17(6):632-7.
24. Dunlop RLE, Wormald JCR, Jain A. Outcome of surgical repair of adult digital nerve injury: a systematic review. *BMJ Open.* 2019;9(3):e025443.



Original Article / Özgün Araştırma

Cyberchondria Levels and Influencing Factors in Families of Asthma Patients

Tuğçe Tatar Arık¹, Ahmet Kan², Masum Öztürk³

1 Dokuz Eylul University Faculty of Medicine, Department of Pediatric, İzmir, Türkiye

2 Dicle University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Allergy and Immunology, Diyarbakır, Türkiye

3 Dicle University Faculty of Medicine, Department of Child and Adolescent Mental Health, Diyarbakır, Türkiye

Received: 04.03.2025; Revised: 13.05.2025; Accepted: 14.05.2025

Abstract

Objective: Asthma is one of the most common chronic diseases in childhood. The term cyberchondria emphasizes excessive online health searches associated with increased distress or anxiety. Parents, especially pediatric patients, are responsible for managing the disease process. In this study, we examined the level of cyberchondria in families of asthmatic children and the factors affecting this level.

Methods: Sixty asthma patients and their parents, aged 1-18 years, followed up with a diagnosis of asthma in the Pediatric Allergy and Immunology outpatient clinic between 14.04.2022 and 01.01.2023, were included. In addition, 60 parents of healthy children without chronic disease were also included as a control group. The parents' cyberchondria severity levels of both groups were compared.

Results: The median age of the asthma group was seven years. 45.6% of the patients were male. The mean cyberchondria severity score of the patient group was statistically significantly higher than that of the control group participants ($p=0.02$). A low-medium significant relationship was found between cyberchondria severity and the frequency of weekly internet access ($p=0.009$, $r=0.35$). In addition, there was a significant statistical correlation between cyberchondria severity and mother's education level ($r=0.21$, $p=0.02$) and father's education level ($r=0.19$, $p=0.04$). The cyberchondria severity score was higher in the group who wanted medical examinations other than the physician's recommendation ($p=0.005$).

Conclusions: Parents with high cyberchondria severity experience more distress during chronic disease. If the parents' cyberchondria severity can be evaluated and determined promptly, their anxiety levels may be reduced with the necessary psychosocial support. Thus, trust in the physician and compliance with the treatment process can be increased. For this reason, the cyberchondria severity levels of parents with asthmatic children should be determined in time, and necessary psychosocial support should be provided.

Keywords: Asthma, child, internet, cyberchondria, parents

DOI: 10.5798/dicletip.1723000

Correspondence / Yazışma Adresi: Ahmet Kan, Dicle University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Allergy and Immunology, Diyarbakır, Türkiye e-mail: rodmerrod1980@gmail.com

Astım Hastalarının Ailelerinde Siberkondri Seviyeleri ve Etkileyen Faktörler

Öz

Amaç: Astım çocukluk çağında en sık görülen kronik hastalıklardan biridir. Siberkondri terimi, artan sıkıntı veya kaygı ile ilişkili aşırı çevrimiçi sağlık aramalarını vurgulamaktadır. Özellikle çocuk hastalarda ebeveynler hastalık sürecini yönetmekten sorumludur. Bu çalışmada, astımlı çocukların ailelerinde siberkondri düzeyini ve bu düzeyi etkileyen faktörleri inceledik.

Yöntemler: 14.04.2022 ile 01.01.2023 tarihleri arasında çocuk alerji ve immünoloji polikliniğinde astım tanısıyla takip edilen, yaşları 1-18 arasında değişen 60 astım hastası ve ebeveynleri çalışmaya dahil edildi. Ayrıca, kronik hastalığı olmayan sağlıklı çocukların 60 ebeveyni de kontrol grubu olarak dahil edildi. Her iki grubun ebeveynlerinin siberkondri şiddet düzeyleri karşılaştırıldı.

Sonuçlar: Astım grubunun medyan yaşı yedi yıl idi. Hastaların %45,6'sı erkekti. Hasta grubunun ortalama siberkondri şiddet puanı, kontrol grubu katılımcılarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0,02$). Siberkondri şiddeti ile haftalık internet erişim sıklığı arasında düşük-orta düzeyde anlamlı ilişki saptandı ($p=0,009$, $r=0,35$). Ayrıca, siberkondri şiddeti ile annenin eğitim düzeyi ($r=0,21$, $p=0,02$) ve babanın eğitim düzeyi ($r=0,19$, $p=0,04$) arasında anlamlı istatistiksel korelasyon saptandı. Siberkondri şiddeti skoru, hekim önerisi dışında tıbbi muayene isteyen grupta daha yüksekti ($p=0,005$).

Tartışma: Siberkondri şiddeti yüksek olan ebeveynler kronik hastalık sırasında daha fazla sıkıntı yaşamaktadır. Ebeveynlerin siberkondri şiddeti derhal değerlendirilip belirlenebilirse, gerekli psikososyal destekle kaygı düzeyleri azaltılabilir. Böylece hekime güven ve tedavi sürecine uyum artırılabilir. Bu nedenle astımlı çocuğu olan ebeveynlerin siberkondri şiddeti düzeyleri zamanında belirlenmeli ve gerekli psikososyal destek sağlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Astım, çocuk, internet, siberkondri, ebeveynler.

INTRODUCTION

Asthma is the most common chronic disease in childhood. It is characterized by airway inflammation that develops over a long period due to hypersensitivity to various stimuli in the airways. Clinically, it is a heterogeneous disease presenting with cough, wheezing, and shortness of breath. The severity of these symptoms may vary, and bronchial inflammation may lead to airway obstruction and remodeling. Various inhaled allergens, exercise, stress, seasonal changes, or viral respiratory tract pathogens may cause airway obstruction and variable symptoms¹.

The management of chronic diseases such as asthma often requires parents and patients to seek health information constantly. In particular, the variability of asthma symptoms and the association with triggers may lead patients and family members to endeavor to obtain more information. As the Internet has become a widespread source for accessing health information, online information-seeking behaviors have increased in individuals with

chronic diseases and their relatives. Asthma, as a long-term chronic disease in childhood, often leads parents to seek additional information and support, primarily through the Internet. This reliance on online resources can sometimes exacerbate anxiety, a phenomenon known as cyberchondria^{2,3}. It is thought that online research may increase anxiety, especially in parents of asthma patients who are sensitive to uncertainties². In this context, understanding the relationship between asthma and cyberchondria is essential to evaluate the health behaviors of individuals with chronic diseases and the psychosocial effects of these behaviors.

Cyberchondria is a term used to evaluate the anxiety-inducing effects that may be caused by health-related research on the Internet. Anxiety is associated with cyberchondria and intolerance of uncertainty². Uncertainty-sensitive people search for more medical information online and may be more anxious. The reverse may also be the case because more anxious people may be more likely to search the Internet for answers to problems³.

Thanks to easy access to the Internet, the number of people doing research on the Internet about the treatment of diseases has increased significantly in the last decade, according to data from the Turkish Statistical Institute. The fact that the information accessed from the Internet can not be verified most of the time may contain incorrect information and lead to wrong applications. It may delay the time for a person to consult specialists about their disease and may decrease their confidence in the prescribed treatment⁴. In the literature, there are few studies investigating the psychological effects of excessive internet use in parents of children with asthma. The level of anxiety caused by the Internet on families has not been sufficiently explored. If the severity of cyberchondria levels of these individuals can be evaluated and determined in time, necessary psychosocial support can be provided. Therefore, this study aimed to evaluate the level of cyberchondria experienced by parents of children with asthma and the factors that may affect cyberchondria severity.

METHODS

This study was conducted between 14.04.2022 and 01.01.2023. Approval of the study was obtained from the Local Clinical Research Ethics Committee on 14.04.2022, number 138. Parents of children (father or mother) diagnosed with asthma by history, physical examination, and laboratory tests in the Pediatric Allergy and Immunology Outpatient Clinic and the parents of healthy children without any chronic disease who applied to the "General Child Health Outpatient Clinic" were invited to the study.

The age range for children diagnosed with asthma was 1-17 years (<18 years). This age range reflects the age group routinely covered for the diagnosis, treatment, and follow-up of asthma in pediatric patients. In addition, although the diagnosis of asthma can usually be made more clearly at older ages, this age range was preferred to ensure early diagnosis

processes and the evaluation of a large patient group. The age range of 0-17 years (<18 years) was determined for the control group. These groups were selected to be demographically similar to each other, and it was aimed that the age difference would not be a confounding factor in intergroup analyses.

The diagnosis of asthma was based on a detailed assessment of the patient's clinical symptoms, physical examination findings, pulmonary function tests, and laboratory investigations. In this process, typical asthma symptoms such as recurrent cough, shortness of breath, and chest tightness were considered in the patient's history and analyzed for specific triggers (e.g., allergens or exercise). In addition, the diagnosis of asthma was confirmed by looking at the bronchodilator response. In children younger than five years, the diagnosis of asthma was based on clinical symptoms and anamnesis, as pulmonary function tests could not be performed¹.

Patients with congenital or chronic lung disease other than asthma were excluded. Participants who could not speak or read Turkish and had visual or cognitive impairment were excluded from the study. The questionnaire was completed by face-to-face interviews with the parents who met the inclusion criteria and agreed to participate in the survey after the outpatient clinic examinations of the patients. Families were informed about the study, and ethical approval was obtained. The patient group questionnaire consisted of 17 questions examining demographic information, five questions examining disease information, 15 questions examining parental internet use related to asthma, and 33 questions answering the "Cyberchondria Weight Scale" answered by the rating method. For the evaluation of anxiety, depression, and stress, the 'Cyberchondria Weight Scale', which has been previously proven to be effective in national and international studies, was used⁵⁻⁷. The

Cyberchondria Severity Scale is a five-point Likert-type measurement tool with 33 items in five dimensions (1 = Never, 5 = Always). The dimensions are compulsion, excessive worry (distress), excessiveness, reassurance, and distrust of the doctor. The control group questionnaire comprised a 17-item demographic questionnaire and a 33-item "Cyberchondria Weight Scale" questionnaire⁵⁻⁷.

Since there were no studies on all parameters in the literature and no pilot study was conducted, reference intervals were selected for effect size. Statistical power analysis was performed using the G-Power program. This study determined the minimum number of patients required to be 120, with an effect size of 0.50 (using Cohen's criteria), $\alpha=0.05$, and power of 0.84. Seventy-two patients with asthma and 70 control group patients were administered questionnaires. Twelve parents with asthmatic children and ten parents with healthy children were excluded from the study because they refused to give ethical approval. Our study was completed with 60 asthma patients and 60 control groups.

Statistical Analyses

Descriptive statistics were represented numerically by median for non-normally distributed variables and mean for normally distributed variables. Proportions or percentages were used for categorical variables. The conformity of the variables to normal distribution was evaluated by visual (histogram and probability graphs) and analytical (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk tests) methods. The chi-square test (χ^2) was used to compare categorical variables. Student t-test was used to compare numerical variables with normal distribution, and the Mann-Whitney U test was used to compare numerical variables without normal distribution. Spearman correlation analysis evaluated the relationship between non-normally distributed and ordinal

variables. For relationships between variables that were normal or at least one of which was not normally distributed or ordinal, correlation coefficients and statistical significance were calculated using the Spearman test or Pearson correlation test, as appropriate.

RESULTS

The mean age of the participants was 35 ± 6.1 years in the control group and 35.8 ± 6.05 years in the patient group. No statistically significant difference was found between the groups ($p=0.88$).

Sociodemographic data of the asthmatic patients are given in Table 1. The asthma group consisted of patients with a median age of eight years, less than half (45.6%) of whom were male. The median age at first diagnosis was two years.

Table 1: Demographic and clinical characteristics of the patients with a diagnosis of asthma

Variables	
Patient age (years), median (IQR ₂₅₋₇₅)	8 (4-11)
Gender, male n (%)	34 (45.6)
Age at first diagnosis (years), median (IQR ₂₅₋₇₅)	2 (1-6)
Follow-up time (years), median (IQR ₂₅₋₇₅)	3 (1-6)
Number of emergency department visits due to asthma attacks in the last year, median (min.-max.)	3 (0-4)
Number of emergency department visits due to asthma attacks in the last year, median (min.-max.)	1 (0-4)
Number of siblings, median (min.-max.)	3 (1-8)

*IQR: interquartile range

A comparison of the sociodemographic characteristics between groups is shown in Table 2. There was no difference in terms of participants who completed the questionnaire ($p=0.12$), family type ($p=0.48$), place of residence ($p=0.42$), the mother's education level ($P=0.44$), the father's education level ($p=0.16$), or total monthly earnings ($p=0.09$) between groups.

Table II: Sociodemographic comparison of the patient and control group

Variables	Categories	Control group, n=60		Patient group, n=60		p
		N	%	N	%	
Participants who completed the questionnaire	Mother	28	46.7	35	58.3	0.12
	Father	32	53.3	25	41.7	
Place of Residence	Village	5	8.3	7	11.7	0.42
	Town	4	6.7	4	6.6	
	Country	11	18.3	15	25	
	City	40	66.7	34	56.7	
Mother's Education Level	Primary School	21	35	26	43.4	0.44
	Middle School	6	10	8	13.3	
	High School	14	23.3	11	18.3	
	University	19	31.7	15	25	
Father's Education Level	Primary School	6	10	11	18.3	0.16
	Middle School	8	13.4	7	11.7	
	High School	14	23.3	18	30	
	University	32	53.3	24	40	
Total Monthly Earnings	Minimum Wage and Below	26	43.3	33	55	0.09
	Above Minimum Wage	34	56.7	27	45	
Family Type	Nuclear Family	49	81.7	47	78.3	0.48
	Extended Family	11	18.3	13	21.7	

The median cyberchondria severity score of the patient group was statistically significantly higher than the control group ($p=0.02$) (Table 3).

Table III: Comparison of the 'Cyberchondria Severity Scale' scores between groups

Variables	Control			Patient			p
	Median	Min-Max	IQR ₂₅₋₇₅	Median	Min-Max	IQR ₂₅₋₇₅	
Cyberchondria severity scale	35	33-146	34-71.5	78	33-165	61.5-94.5	0.02

*IQR: interquartile range

Table 4 shows a correlation analysis between the 'Cyberchondria Severity Scale' and sociodemographic factors and other factors. There was a significant correlation between cyberchondria severity score and frequency of weekly internet access ($p=0.009$, $r=0.35$), mother's education level ($p=0.02$, $r=0.21$), and father's education level ($p=0.04$, $r=0.19$).

Table IV: Correlation analysis between the 'Cyberchondria Severity Scale' and sociodemographic factors and other factors

	r	p
Age of the participants	0.12	0.18
Frequency of weekly internet access	0.35	0.009
Number of siblings	-0.06	0.52
Age at first diagnosis	-0.09	0.5
Duration of follow-up with a diagnosis of asthma	0.06	0.65
Number of applications to the emergency department due to asthma attacks in the last year	0.17	0.207
Number of hospitalizations due to asthma attacks in the last year	0.17	0.203
Patient age	-0.04	0.69
Mother's education level	0.21	0.02
Father's education level	0.19	0.04

The evaluation of sociodemographic factors affecting parental cyberchondria severity in the patient group is shown in Table 5. It was found that the cyberchondria severity of fathers with chronic disease was lower than that of those without chronic disease ($p=0.05$).

Table V: Sociodemographic factors affecting parental cyberchondria severity in the patient group

		Cyberchondria severity scale, median (IQR ₂₅₋₇₅)	P
Parents who completed the survey	Mother	77 (62-97)	0.54
	Father	78.5 (61-91)	
Patient's gender	Female	80 (62-97)	0.98
	Male	77.5 (62-89)	
Total monthly earnings	Minimum wage and below	67 (40-87)	0.24
	Above minimum wage	60 (62-96)	
Place of living	City	77 (60-87)	0.14
	Out of the city	95 (72-106)	
Chronic disease in the father	Yes	59 (51-89)	0.05
	No	77.5 (65-96)	
Chronic disease in the mother	Yes	82 (61-118)	0.37
	No	78 (62-89)	
Chronic disease in siblings	Yes	81 (72-93)	0.66
	No	77.5 (60-96)	
Family type	Nuclear Family	79 (62-96)	0.63
	Extended Family	73.5 (61-89)	
A family member with asthma	Yes	58 (45-89)	0.14
	No	69.5 (49-93)	

*IQR: interquartile range

When other factors that may affect the severity of parental cyberchondria in the patient group were evaluated, it was found that the severity of cyberchondria was higher in the group who underwent examinations other than the physician's recommendation ($p=0.005$) (Table 6).

Table VI: Additional factors affecting parental cyberchondria severity in the patient group

		Cyberchondria severity scale, median (IQR ₂₅₋₇₅)	P
Investigations other than the physician's recommendation	Yes	95 (65-115)	0.005
	No	62.5 (47-80)	
Treatment other than the physician's recommendation	Yes	67 (56-100)	0.64
	No	62.5 (45-78)	
Using the Internet when choosing a physician/hospital	Yes	68.5 (51-90)	0.31
	No	61 (47-78)	
Making health-related decisions based on what they learned from the internet	Yes	66 (55-98)	0.74
	No	58 (47-80)	

DISCUSSION

The severity level of parents' cyberchondria significantly affects the treatment management of chronic diseases such as asthma. There are not enough studies in the literature evaluating the severity of cyberchondria in parents of asthmatic children. Therefore, this study assessed cyberchondria levels and factors affecting asthmatic children's mothers.

Cyberchondria is defined as the excessive search for health-related information by individuals, which increases anxiety. Literature studies show that unconscious internet use may increase anxiety levels by causing parents to encounter false or misleading health information⁸. In an environment with so much information, it is a significant problem to control one's concerns about one's own or a relative's disease⁹. Whether the information is true or false, it may increase or decrease anxiety. It may cause increased anxiety in individuals. In addition to anxiety, adverse outcomes such as depression, self-diagnosis or treatment, and distrust in physicians may also be observed. Also, the cyclical nature of this behavior may lead to the deterioration of mental health, especially in individuals with chronic conditions such as asthma, where fear of exacerbation may trigger excessive information-seeking behavior. The fact that asthma is often associated with other psychological problems, such as anxiety and depression, creates a feedback loop that can worsen both physical and mental health outcomes. Especially for individuals with chronic conditions such as asthma, interventions aiming to reduce cyberchondria and related psychological effects are critical¹⁰. This creates additional clinical problems in the diagnosis and follow-up processes of patients.

In the survey conducted by Kan et al., in which parents of 120 children with food allergies were included, cyberchondria levels of parents with food allergies were higher than those of healthy

parents⁵. In another study conducted by Güleşen et al. in 2019 with 331 female patients in which the cyberchondria levels of adult patients with heart disease were evaluated, it was found that cyberchondria severity scores increased in those who obtained information about their symptoms via the Internet ($p<0.001$) and those who made decisions about their health with the information they received from the Internet⁶. The fact that cyberchondria severity was higher in parents with asthmatic children in our study is in parallel with the literature. Our research found that cyberchondria severity may increase in parents who are already concerned about their children's health because all asthma symptoms can be quickly investigated thanks to the developing technology and ease of obtaining information. This may lead to an increase in anxiety levels in families and difficulties during diagnosis and treatment.

Cyberchondria severity is more common in young and middle-aged people owing to more internet use⁶. Our study found no significant relationship between median cyberchondria severity scores and maternal age. Therefore, more comprehensive literature analyses are needed better to understand the relationship between parental age and cyberchondria severity.

A study conducted on adults found that the severity of cyberchondria was higher in patients who were followed up for less than one year¹¹. Similarly, another study determined that cyberchondria scores were higher in participants diagnosed with their disease in less than one year⁶. This may be associated with increased uncertainty and anxiety about the disease, especially in newly diagnosed individuals. A study conducted by Starcevic and Aboujaoude stated that individuals' intolerance towards uncertainty about their health increased the severity of cyberchondria. It was thought that individuals diagnosed with a new

disease and uncertainty about the future would increase their cyberchondria severity⁴. Another study found no significant difference between the follow-up period and cyberchondria severity in parents of children with food allergies⁵. Individuals whose children are newly diagnosed may experience more anxiety about the disease and the future of their children and may tend to do more research on the Internet. After a specific period, as parents experience living with these symptoms in their children and learn to control them, their level of anxiety may decrease. Our study found no significant relationship between the follow-up period and cyberchondria levels. This may be related to the late diagnosis of asthma patients and parents' adaptation to this situation.

The literature has reported that people with a high level of cyberchondria consult the doctor more frequently to relieve their worries and question the health information obtained from the Internet¹². In our study, unlike the literature, no significant relationship was found between the number of hospitalizations due to asthma attacks in the last year and the number of emergency room visits and the severity of cyberchondria of the parents. The fact that asthmatic patients and their families consulted the emergency department or physician involuntarily primarily because of an asthma attack rather than to get information may explain the fact that the cyberchondria level of the families was not found to be high.

Studies conducted with adults showed that cyberchondria levels were higher in individuals who worked full-time¹¹. In a study investigating cyberchondria levels in the parents of children with food allergies, similar results were found, and it was observed that the cyberchondria levels of parents with higher education and socioeconomic levels increased⁵. This may be explained by the fact that families with higher socioeconomic status have more access to the Internet and spend more time on the Internet.

In our study, no relationship was shown between the socioeconomic level of the family and the severity of cyberchondria. More comprehensive literature studies are needed to clarify this relationship.

In the literature, a limited number of studies show a positive correlation between education level and cyberchondria severity^{13,14}. As the level of education increases, internet use and health literacy levels may increase the severity score of cyberchondria. In another study conducted in the literature, no significant difference was found between the mean cyberchondria scale score and the participants' education level, income level, and number of children¹⁵. Our study found a low significant correlation between maternal and paternal education levels and cyberchondria severity. Educated parents may obtain more information about asthma in their children from the Internet and experience more anxiety.

According to a study conducted by Karpmpaul on university students in 2014, it was reported that there was a positive interaction between the time spent on the Internet and health anxiety¹⁶. Rice's study found that people who spent more time on the Internet conducted more research about health online¹⁷. In a 2011 study conducted in the Netherlands in individuals aged 18-30 years, it was reported that people with high levels of anxiety about their health were more likely to search for health information online, and their anxiety levels increased even more after the search¹⁸. Our study is compatible with the literature. Parents who spend more time on the Internet may experience more anxiety.

Three similar studies found that cyberchondria levels did not differ according to gender¹⁹⁻²¹. It has also been shown in the literature that the severity of cyberchondria in women is higher than in men^{22,23}. In our study, mothers could be expected to have more anxiety. Many factors, such as the design of our research, the fact that

parents included their children rather than themselves, the fact that most of the participants in the patient group were mothers, and the small study population, may have affected our results.

A study determined that individuals without chronic disease had higher cyberchondria scores than individuals with chronic disease¹⁵. This may be related to the adaptation of chronic patients to the disease process. In our study, the absence of chronic disease in the father increased the severity of cyberchondria, which supports the literature.

A study conducted on university employees found that the severity of cyberchondria was higher in those who searched the Internet before consulting a physician¹⁹. Beken et al. found that mothers of children with food allergies who self-eliminate without consulting a hospital made more web searches for food allergies than mothers who did not follow a diet without a doctor's advice²⁴. In another study, it was found that cyberchondria severity scores were higher in those who searched on the Internet about the disease before consulting a doctor ($p < 0.001$), in those who believed in the accuracy of the information obtained from the Internet and in those who made decisions about their health in line with the information obtained from the Internet⁶. Studies in the literature show that Internet research and information obtained from the Web before consulting a doctor may affect both treatment decisions and Internet-related concerns. Our study found no significant correlation between the severity of cyberchondria, treatment other than the physician's recommendation, using the Internet when choosing a physician, and making health-related decisions with information learned from the Internet. Families with asthmatic children are often unaware of their children's disease and are usually referred to the pediatric chest and pediatric allergy department with the referral of the pediatrician.

Not having numerous existing departments in our region may not have led families to search for a physician online.

In a study conducted in the literature, cyberchondria severity scales were lower in those who had examinations performed voluntarily without a physician's recommendation in the last year and those who took and used medication without a physician's recommendation¹¹. In the study by Turkiewicz, a negative correlation was found between cyberchondria severity and patients' belief that their communication with the physician was adequate. It was thought that patients' asking their physicians to perform examinations to get answers to the uncertain questions in their minds decreased their cyberchondria levels¹⁰. In our study, the severity of cyberchondria was higher in the group who underwent examinations other than the physician's recommendation ($p=0.005$). In our research, it was thought that the families had difficulty accepting the diagnosis of asthma in their children and tended towards diagnostic tests other than the physician's recommendation. These reactions may be related to cyberchondria severity and internet perception.

Limitations of our study are that it is more appropriate to evaluate cyberchondria together with confounding factors such as parents' perception level and psychiatric diseases. Since our research is single-center, the number of cases may not reflect the general population. Multicenter studies with more participants are needed.

CONCLUSION

We concluded that the cyberchondria levels in the parents of children with asthma were higher than in the parents of healthy children in this study. We also found that cyberchondria levels in the families of asthmatic patients were directly related to the time spent by the parents on the internet. Parents with high

cyberchondria severity level experience more difficulties in the process of diagnosis and treatment of their children's diseases. Therefore, cyberchondria levels of parents with asthmatic children should be determined in time and necessary psychosocial support should be provided. In this way, the participation and compliance of parents about their child's health may increase.

Ethics Committee Approval: This study was conducted between 14.04.2022 and 01.01.2023. Approval of the study was obtained from the Local Clinical Research Ethics Committee on 14.04.2022, number 138.

Conflict of Interest: The authors declared no conflicts of interest.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has no financial support.

REFERENCES

1. <https://ginasthma.org/2024-report/>
2. Fergus TA. Cyberchondria and intolerance of uncertainty: examining when individuals experience health anxiety in response to Internet searches for medical information. *Cyberpsychol Behav Soc Netw*. 2013;16(10):735-9.
3. Blackburn J, Fischerauer SF, Talaei-Khoei M, et al. What are the Implications of Excessive Internet Searches for Medical Information by Orthopaedic Patients? *Clin Orthop Relat Res*. 2019;477(12):2665-2673.
4. Starcevic V. Cyberchondria: Challenges of Problematic Online Searches for Health-Related Information. *Psychother Psychosom*. 2017;86(3):129-33.
5. Kan A, Kartal G, Öztürk M. Factors Affecting Levels of Cyberchondria in Mothers of Children with Food Allergies. *Eastern J Med*. 2023; 28(1): 172-8.
6. Güleşen A, Beydağ KD. Cyberchondria Level in Women with Heart Disease and Affecting Factors. *Arc Health Sci Res* 2020; 7(1): 1-7.
7. Jokic-Begic N, Lauri Korajlija A, Mikac U. Cyberchondria in the age of COVID-19. *PLoS One*. 2020;15(12):e0243704.

8. Ottenhoff JSE, Kortlever JTP, Teunis T, Ring D. Factors Associated With Quality of Online Information on Trapeziometacarpal Arthritis. *J Hand Surg Am.* 2018;43(10):889-96.e5.
9. Hart J, Björgvinsson T. Health anxiety and hypochondriasis: Description and treatment issues highlighted through a case illustration. *Bull Menninger Clin.* 2010;74(2):122-40.
10. Turkiewicz KL. The impact of cyberchondria on doctor-patient communication (Doctoral Dissertation). Milwaukee: The University of Wisconsin, Wisconsin, USA; 2012.
11. Güzel S, Özer Z. Cyberchondria Levels and Affecting Factors in Heart Patients. *Turk J Cardiovasc Nurs.* 2021;12(27):36-46.
12. Tüter DM. Evaluation of the level of cyberchondria and related factors in patients admitted to the family medicine outpatient clinic) (Specialization Thesis in Medicine). İstanbul: University of Health Sciences; 2019. pp:18-41.
13. Khazaal Y, Chatton A, Rochat L, et al. Compulsive Health-Related Internet Use and Cyberchondria. *Eur Addict Res.* 2021;27(1):58-66.
14. Ishikawa H, Kiuchi T. Health literacy and health communication. *Biopsychosoc Med.* 2010;4:18
15. Doherty-Torstrick ER, Walton KE, Fallon BA. Cyberchondria: Parsing Health Anxiety From Online Behavior. *Psychosomatics.* 2016;57(4):390-400.
16. Singh K, Brown RJ. Health-related internet habits and health anxiety in university students. *Anxiety Stress Coping.* 2014;27(5):542-54.
17. Rice RE. Influences, usage, and outcomes of Internet health information searching: multivariate results from the Pew surveys. *Int J Med Inform.* 2006;75(1):8-28.
18. Baumgartner SE, Hartmann T. The role of health anxiety in online health information search. *Cyberpsychol Behav Soc Netw.* 2011;14(10):613-8.
19. Altındış S, İnci MB, Aslan FG, Altındış M. Üniversite Çalışanlarında Siberkondria Düzeyleri ve İlişkili Faktörlerin İncelenmesi. *Sakarya Tıp Dergisi.* 2018;8(2):359-70.
20. Erdoğan T, Aydemir Y, Aydın A, et al. İnternet ve Televizyonda Sağlık Bilgisi Arama Davranışı ve İlişkili Faktörler. *Sakarya Tıp Dergisi.* 2020;10(Özel Sayı):1-10.
21. Deniz S. Bireylerin E-Sağlık Okuryazarlığı ve Siberkondri Düzeylerinin İncelenmesi. *İnsan ve İnsan Dergisi.* 2020;7(24):84-96.
22. Uzun SU, Zencir M. Cyberchondria level and affecting factors in Pamukkale University employees. *Eskişehir Türk Dünyası Uygulama ve Araştırma Merkezi Halk Sağlığı Dergisi.* 2022; 7(2):257-68.
23. Barke A, Bleichhardt G, Rief W, Doering BK. The Cyberchondria Severity Scale (CSS): German Validation and Development of a Short Form. *Int J Behav Med.* 2016; 23(5):595-605.
24. Beken B, Celik V, Gokmirza Ozdemir P, et al. Maternal anxiety and internet-based food elimination in suspected food allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30(7):752-9.



The Comparison of Two Different Multiplex Respiratory PCR Panels and The Evaluation of the Viral and Bacterial Agents

Nurullah Ciftci¹, Gizem Tukenmez², Yasemin Dostuoglu¹, Nima Hassan Waberi¹, Gulfem Nur Yildiz¹, Murat Karamese¹

¹ Kafkas University, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, 36100, Kars, Türkiye

² Kafkas University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, 36100, Kars, Türkiye

Received: 01.01.2025; Revised: 20.05.2025; Accepted: 21.05.2025

Abstract

Objective: Respiratory tract infections (RTIs) are among the leading causes of morbidity and mortality in children worldwide. This study aimed to compare the diagnostic performance of two multiplex PCR (MT-PCR) panels, 7-pathogen and 24- pathogen, for detecting viral and bacterial pathogens in pediatric patients having upper respiratory tract infection (URTI) symptoms.

Methods: The study was conducted between January and July 2024. A total of 61 pediatric patients aged 0-16 years and admitted to Kafkas University Health Research and Application Hospital were enrolled. Nasopharyngeal swab samples were collected and analyzed using MT-PCR panels. The 7- pathogen panel detected ADV, INF A/B, HRV, RSV A/B, SARS-CoV-2, and S. pyogenes, while the 24- pathogen panel included an extended range of pathogens, such as HCoV, HPIV, HBoV, S. pneumoniae, and H. influenzae. Comparative analyses focused on positivity rates, co-infections, and pathogen distribution.

Results: Pathogens were detected in 96.7% of the samples using the 24-pathogen panel compared to 83.6% with the 7-pathogen panel. Viral pathogens dominated the infections, with RSV A/B (10.3%) being the most frequently detected pathogen in 24- pathogen panel and INF-B (27.1%) in 7-pathogen panel. The 24-pathogen panel identified more bacterial pathogens, notably S. pneumoniae (22.4%). Co-infections were significantly higher with the 24-pathogen panel (62.3%) compared to the 7-pathogen panel (18.3%).

Conclusion: The 24-pathogen MT-PCR panel demonstrated superior diagnostic capabilities, highlighting the importance of comprehensive pathogen detection for accurate diagnosis and effective treatment of URTIs. This study underlines the necessity of using advanced molecular diagnostic tools to improve clinical outcomes and support public health strategies in managing respiratory tract infections among pediatric populations.

Keywords: Respiratory Tract Infections, Multiplex PCR, Viral Pathogens, SARS-CoV-2, Bacterial Co-infections, Pediatrics, URTI

DOI: 10.5798/dicletip.1723030

Correspondence / Yazışma Adresi: Murat Karamese, Kafkas University, Faculty of Medicine Department of Medical Microbiology 36100, Kars, Türkiye e-mail: murat_karamese@hotmail.com

İki Farklı Multiplex Solunum PCR Panelinin Karşılaştırılarak Viral ve Bakteriyel Etkenlerin Değerlendirilmesi

Öz

Amaç: Solunum yolu enfeksiyonları (SYE) dünya çapında çocuklarda morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenleri arasındadır. Bu çalışmanın amacı, üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) semptomları olan çocuk hastalarda viral ve bakteriyel patojenleri tespit etmek için 7 patojen ve 24 patojen olmak üzere iki farklı multipleks PCR (MT-PCR) solunum panelinin tanılal performansını karşılaştırmaktır.

Yöntemler: Çalışmaya, Ocak-Temmuz 2024 tarihleri arasında Kafkas Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi'ne başvuran 0-16 yaş arası toplam 61 çocuk hasta dahil edildi. Nazofarengeal sürüntü örnekleri toplanmış ve hem 7-patojen hem de 24-patojenli MT-PCR solunum yolu panelleri kullanılarak analiz edilmiştir. Panellerde başta ADV, INF A/B, HRV, RSV A/B, SARS-CoV-2 ve *S. pyogenes*'i olmak üzere çok sayıda patojen mevcuttur. Karşılaştırmalı analizler pozitiflik oranlarına, ko-enfeksiyonlara ve patojen dağılımına göre gerçekleştirilmiştir.

Sonuçlar: 24-patojen PCR paneli kullanılarak örneklerin %96,7'sinde pozitiflik tespit edilirken, bu oran 7-patojen PCR panelinde %83,6'dır. Viral patojenler enfeksiyonların büyük kısmını oluştururken, 24 patojenli panelde en sık tespit edilen ajan RSV A/B (%10,3) ve 7 patojenli panelde en sık tespit edilen patojen INF-B (%27,1) olmuştur. 24 patojenli panelde başta *S. pneumoniae* (%22,4) olmak üzere fazla sayıda bakteriyel patojen tespit edilmiştir. Ko-enfeksiyonlar 7-patojenli panele (%18,3) kıyasla 24-patojenli panelde (%62,3) önemli ölçüde daha yüksek olarak tespit edilmiştir.

Tartışma: 24 patojenli MT-PCR paneli, ÜSYE'lerin doğru teşhisi ve etkili tedavisi amacıyla kapsamlı patojen tespitinin önemini vurgulayan bir paneldir. Bu çalışma, klinik sonuçların değerlendirilmesini iyileştirmek ve pediatrik popülasyonlar arasında solunum yolu enfeksiyonlarının yönetiminde halk sağlığı stratejilerini desteklemek için gelişmiş moleküler tanı araçlarının kullanılması gerekliliğinin altını çizmektedir.

Anahtar kelimeler: Solunum Yolu Enfeksiyonları, Multipleks PCR, Viral Patojenler, SARS-CoV-2, Bakteriyel ko-enfeksiyonlar, ÜSYE.

INTRODUCTION

Respiratory tract infections (RTIs) encompass a group of diseases affecting the upper and lower respiratory tracts, characterized by high prevalence and significant public health burden due to a wide variety of pathogens¹. RTIs are among the leading causes of morbidity and mortality globally, ranking fourth in terms of global mortality based on recent WHO data^{2,3}. The etiological agents of RTIs include a wide range of pathogens such as viruses, bacteria, and fungi¹. The respiratory pathogens responsible for infections vary regionally due to climatic, cultural, and geographic differences⁴.

In pediatric patients, etiological agents of respiratory infections are generally Adenovirus (AdV), Human Bocavirus (HBoV), Human Enterovirus (HeV), Human Rhinovirus (HRV), Respiratory Syncytial Virus (RSV A and B), Human Metapneumovirus (HMPV), Human Parainfluenza Virus (HPiV 1/2/3/4), Influenza viruses (IFN

A/B), and Human Coronavirus (HCoV) alongside bacterial pathogens such as *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*), *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*), and *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*). Some viruses, like RSV and IFN A/B, exhibit significant seasonal variations, while others persist throughout the year⁵. RTI symptoms range widely, from simple colds to severe conditions like pharyngotonsillitis, sinusitis, and laryngotracheitis⁶.

The upper respiratory tract (URT) is frequently exposed to external microorganisms, and hosts a resident microbiota. The nasal and oral cavities are good entry points for pathogens into the lower respiratory and gastrointestinal tracts. Disruptions in microbial balance, increased antimicrobial exposure, and loss of beneficial microorganisms can predispose the URT to pathogen colonization, increasing susceptibility to Upper Respiratory Tract Infections (URTIs)⁷. Symptoms of URTIs, including sore throat, fever,

nasal discharge, and cough, affect many individuals, leading to increased healthcare utilization and significant medical costs⁸. Risk factors for URTIs include early exposure to infectious agents, immunosuppression, indoor and outdoor pollution, secondhand smoke exposure, atopic reactions, allergies, and low socio-economic status. These infections can recur and sometimes require hospitalization⁹. WHO estimated approximately 5 million deaths in children under five years due to RTIs in 2022, emphasizing the preventable nature of these deaths through timely treatment¹⁰.

Diagnostic methods for these infections are generally culture (for especially bacterial agents), immunochromatographic tests, cell culture (for especially viral agents), direct fluorescent antibody tests, ELISA, and molecular techniques such as Polymerase Chain Reaction (PCR)^{11,12}. Multiplex PCR (MT-PCR) panel tests, offering high sensitivity and rapid turnaround times, are increasingly used for the simultaneous detection of various pathogens in a single sample. Viral and bacterial co-infections in pediatric patients are frequently identified using MT-PCR¹³.

This study was aimed to determine the positivity rates of AdV, INF (A/B), HRV, RSV (A/B), SARS-CoV-2, and *S. pneumoniae* using a 7-pathogen MT-PCR panel and AdV, HCoV (NL63, OC43, HKU1, 229E), INF (A/B/A H1N1 2009/A H3), HBoV, HMPV, HeV, HRV, RSV (A/B), SARS-CoV-2, HPIV 1/2/3/4, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *B. pertussis*, *M. pneumoniae*, and *L. pneumophila* using a 24-pathogen MT-PCR panel among pediatric patients presenting with URTI symptoms between January and July 2024. Additionally, it was also aimed to compare the findings of these two molecular panels.

METHODS

Between January and July 2024, nasopharyngeal swab samples were collected from 61 pediatric patients presenting with URTI symptoms at Kafkas University Health Research and Application Hospital, Pediatric outpatient clinic.

Before initiating the study, clinical data, including clinic, gender, and age were recorded. Ethical approval was obtained from the Clinical Research Ethics Committee of Kafkas University Faculty of Medicine (Decision No: 2024/368).

Nasopharyngeal swab samples were collected by the clinicians from the nasopharyngeal region under hygienic conditions and transported to the laboratory on the same day in vNAT® transfer tubes. Nucleic acid extraction was performed using the Bio-speedy Extraction kit (Bioeksan, Istanbul, Turkey) based on a magnetic bead method, following the manufacturer's instructions, on the Zybiox EXM 3000 device (Zybiox, Bioeksan, Istanbul, Turkey). Samples were processed in sterile conditions for MT-PCR analysis after obtaining high-purity nucleic acid (RNA-DNA) from the lysate, nucleic acid adsorption, magnetic bead transfer, washing, and elution steps. All patients' samples were evaluated first 7- pathogen PCR panel and then 24-pathogen PCR panels. All results were recorded and compared with each others.

The Respiratory RT-qPCR MX-24L panel detected 18 viral and 6 bacterial agents, including SARS-CoV2, EV, RHV, HPIV (1/2/3/4), AdV, HBoV, HMPV, INF A/B, INF A H1N1 2009, INF A-H3, INF A-H1, HCoV-OC43, HCoV-HKU1, HCoV-229E, HCoV-NL63, RSV A/B, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *B. pertussis*, *M. pneumoniae*, and *L. pneumophila*.

Simultaneously, the 7-pathogen Respiratory Panel used the same method to detect INF A/B, SARS-CoV2, RHV, RSV A/B, AdV, and *S. pyogenes*. "SY-1 Rxn and SY-2 Rxn" strips were placed on a cooling block at -22°C. To each strip, 10 µL of "Template Nucleic Acid" was added from patient samples using precise pipetting techniques. The strips were sealed and placed into the Micro-PCR (BMS mic qPCR cycler, Bioeksan, Istanbul, Turkey) device for analysis. Table 1 outlines the amplification steps of the 7- and 24-pathogen Respiratory Panels using Multiplex-PCR.

Table I: Amplification steps for 7- and 24-Pathogen Respiratory Panels

Steps	Cycle Count	Temperature	Duration
Reverse Transcriptase	1	52°C	3 min.
Holding	1	95°C	10 min
Denaturation	(12) Touchdown Cycle	95°C	1 sec.
Touchdown Cycle		67°C-56°C	15 sec.
Denaturation		95°C	1 sec.
Attachment/extension		95°C	15 sec.
Detection	30	(FAM-Green) (HEX-Yellow) (ROX-Orange) (CY5-Red)	

The obtained amplification curves were analyzed using the Sigmoida software, based on the Cq values. For each reaction well, the FAM, HEX, ROX, and CY5 channels were examined, and curves above the threshold value were considered "positive" while non-sigmoidal curves were evaluated as "negative."

RESULTS

Nasopharyngeal swab samples from 61 pediatric patients who presented URTI symptoms and admitted to Kafkas University Health Research and Application Hospital Pediatric outpatient clinic were collected. These samples had previously been tested using a 7-pathogen respiratory panel in routine Microbiology laboratory and we retested the same samples by using a 24-pathogen panel. The data were compared with the 7-pathogen panel results.

A total of 61 patients were enrolled in this study. Of those, 31 (50.82%) were female, and 30 (49.18%) were male, with a mean age of 4.41±0.50 years. As seen in Table 2, the most seen detected microorganism was *S. pneumoniae* by 24-pathogen panel, while it was INF-A by 7-

pathogen panel (Table 3). According to the PCR results, 13 of the 61 samples showed only viral infections, 8 showed only bacterial infections, and 38 had co-infections, while no pathogens were detected in 2 sample. By the way, 44 of the 61 samples showed only viral infections, 5 showed only bacterial infections, and 11 had co-infections, while no pathogens were detected in 10 sample in 7-pathogen panel. All number and percentage information about microorganism can be seen both in Table 2 and Table 3.

One or more additional microorganism was detected in 32 patients by 24-pathogen PCR panel when compared to the results of 7-pathogen PCR panels. The result was negative in two patients by 24-pathogen PCR panel, while a microorganism was detected by 7- pathogen PCR panel in the same patients. While the cause of this situation is unknown; it is estimated that it may be due to a mistake in the steps of isolation and/or manipulation. On the other hand, the result was negative in 10 patients by 7-pathogen PCR panel, while at least one microorganism was detected by 24-pathogen PCR panel in the same patients.

Table II: Pathogen distribution of the 24-pathogen Respiratory Panel

Pathogens	n	%	Pathogens	n	%	Pathogens	n	%
<i>S. pneumoniae</i>	26	22,4	SARS-CoV-2	4	3.4	<i>L. pneumoniae</i>	-	-
RSV-A/B	12	10,3	INF-A H3	4	3.4	HPIV-4	-	-
<i>H. influenza</i>	11	9,5	INF-B	4	3.4	HBoV	-	-
INF-A	10	8,6	HCoV-229E	2	1.7	HCoV-NL63	-	-
<i>S. pyogenes</i>	10	8,6	HCoV-HKU1	2	1.7	EV	-	-
RHV	9	7,8	HMPV	1	0.9	HPIV-1	-	-
INF-A H1N1 2009	6	5,2	HCoV-OC43	1	0.9	HPIV-3	-	-
AdV	6	5,2	HPIV-2	1	0.9			
<i>M. pneumoniae</i>	6	5,2	<i>B. pertussis</i>	1	0.9			

According to the Chi-square test results, no significant differences were found between the 7-pathogen PCR results and gender ($p=0.578$), or between the 24-pathogen PCR results and

gender ($p=0.362$). Similarly, no significant differences were found between PCR results and age ($p=0.783$).

Table III: Pathogens and Co-infection distribution of the 7-pathogen Respiratory Panel

Pathogens	n	%	Co-Infection	n	%
INF-A	10	14.3	RSV/INF-B	4	36.4
INF-B	19	27.1	<i>S. pyogenes</i> /SARS-CoV-2/RSV	1	9.1
SARS-CoV-2	3	4.3	AdV/ <i>S. pyogenes</i>	2	18.2
<i>S. pyogenes</i>	8	11.4	INF-A/INF-B	1	9.1
RHV	8	11.4	RHV/INF-B	3	27.3
AdV	10	14.3			
RSV	12	17.1			
Total	70		Total	11	18,3

Among the 61 samples included in the study, a pathogen was detected in 59 (96.7%), while no pathogen was observed in 2 (3.8%). In 13 samples (22.03%), only viral pathogens were detected, and in 8 samples (13.56%), only bacterial pathogens were identified. Co-infections were detected in 38 samples (64.41%), with 22 samples (57.9%) having two

pathogens, and 16 samples (42.1%) having three or more pathogens (Table 4). The most commonly detected co-infection was RSV A/B and *S. pneumoniae* ($n=5$, 13.2%). The left side of Table 4 is presenting the distribution of three or more co-infection agents, while the right side of it is presenting the distribution of two co-infection agents.

Table IV: Co-infection distribution of the 24-pathogen Respiratory Panel

Pathogens	n	%	Pathogens	n	%
SARS-CoV2/RSV/INF-B	1	2.6	RSV/ <i>S. pneumoniae</i>	5	13.2
INF-A/INF-A H3/ <i>S. pneumoniae</i> /AdV	1	2.6	RHV/ <i>S. pneumoniae</i>	2	5.3
INF-B/ <i>S. pneumoniae</i> / <i>H. influenzae</i>	1	2.6	SARS-CoV2/ <i>S. pyogenes</i>	2	5.3
RHV/ <i>H. influenzae</i> /HPiV-2	1	2.6	AdV/HCoV-HKU1	1	2.6
AdV/ <i>S. pneumoniae</i> / <i>H. influenzae</i>	1	2.6	INF-A/INF-A H3	1	2.6
HMPV/ <i>H. influenzae</i> / <i>S. pneumoniae</i>	1	2.6	INF A/ <i>H. influenzae</i>	1	2.6
HCoV-OC43/ <i>S. pneumoniae</i> / <i>S. pyogenes</i>	1	2.6	RHV/ <i>M. pneumoniae</i>	1	2.6
RSV/ <i>M. pneumoniae</i> / <i>S. pneumoniae</i>	1	2.6	RSV/ <i>H. influenzae</i>	1	2.6
INF-A/INF-B/INF-A H1N1 2009/ <i>S. pneumoniae</i>	1	2.6	<i>M. pneumoniae</i> / <i>S. pneumoniae</i>	1	2.6
INF-A/INF-A H3/ <i>M. pneumoniae</i> / <i>H. influenzae</i>	1	2.6	INF-B/ <i>S. pneumoniae</i>	1	2.6
INF-A H1N1 2009/ <i>S. pneumoniae</i>	1	2.6	<i>S. pyogenes</i> / <i>S. pneumoniae</i>	1	2.6
INF-A/INF-A H1N1 2009/ <i>S. pneumoniae</i> /HCoV-229E	1	2.6	<i>H. influenzae</i> / <i>S. pyogenes</i>	1	2.6
RHV/ <i>H. influenzae</i> / <i>S. pneumoniae</i>	1	2.6	RSV/ <i>M. pneumoniae</i>	1	2.6
INFA/ INFA H1N1 2009/ <i>S. pneumoniae</i> / <i>B. pertussis</i> / <i>H. influenzae</i>	1	2.6	INF-A/INF-A H1N1 2009	1	2.6
RSV/ <i>H. influenzae</i> / <i>S. pneumoniae</i>	1	2.6	AdV/ <i>S. pyogenes</i>	1	2.6
INF-A/INF-A H1N1 2009/ <i>S. pneumoniae</i>	1	2.6	HCoV-HKU1/RHV	1	2.6
Total	16	41.6	Total	22	62.3

DISCUSSION

RTIs continue to pose a significant burden on global healthcare systems with the emergence of SARS-CoV-2¹². URTI is characterized by one or more symptoms such as fever, cough, nasal discharge, nasal congestion, and respiratory distress, and can lead to respiratory system diseases such as laryngotracheitis, bronchiolitis, the common cold, otitis, tonsillitis, sinusitis, acute bronchitis, and laryngitis¹⁴. These infections increase hospital visits and create a significant economic burden on healthcare systems by causing workforce loss due to treatment processes and hospitalizations^{15,16}. The simultaneous presence of multiple viral and bacterial pathogens can complicate the diagnostic process due to the similar symptoms caused by these pathogens. At this point, molecular methods such as RT-PCR tests emerge as an effective tool for diagnosis due to their high sensitivity¹⁷. RT-PCR, the ability to detect both viral and bacterial pathogens simultaneously, not only allows for accurate and effective treatment but also contributes to obtaining epidemiological and prevalence data to understand the distribution of pathogens. Various multiplex PCR test panels are used today for the detection of respiratory viruses¹⁷⁻¹⁹. Moreover, it contributes to accurate treatment processes by increasing the diagnosis rate up to 90%¹⁵.

When the positivity rates of viral and bacterial agents causing URTI in the literature were checked, it was seen that most of studies had parallel findings. Şen et al. examined 21 pathogens using RT-PCR in 120 patients, and detected one or more agents in 71 (59.2%) patients, while no pathogens were detected in 49 (40.8%). Of those agents, 69.8% were viral and 30.2% were bacterial¹⁸. Another study performed by Aydin et al. also reported similar data that 60.4% of detected agents were viral and 39.4% were bacterial²⁰. Karabulut et al.

performed a study in 9354 patients and detected 23 different respiratory pathogens by using multiplex respiratory panel kit. They detected viral pathogens in 3,779 (48.41%) patients and bacterial pathogens in 1254 (16.06%) patients². Duclos et al. detected viral pathogens in 558 patients (99.1%) and bacterial pathogens in 5 patients (0.9%) out of 1334 patients²¹. In our study, the viral pathogen rate with 7-pathogen panel was detected as 88.6%, while the bacterial pathogen rate was 11.4%. In 24-pathogen panel, these rates were determined as 53.4% and 46.6%, respectively. The results of our study are consistent with other studies in the literature that viral pathogens are more dominant than bacterial pathogens among circulating URTIs agents. This may due to the fact that URTI is generally of viral origin, and molecular methods such as RT-PCR allow for extensive pathogen detection.

The use of a multiplex pathogen approach in the detection of agents causing URTI will accelerate the identification of co-infections, which are common in children under the age of 5, and help understand their prevalence. Since co-infections leads an increase in severity and mortality rates, rapid diagnosis is advantageous as it saves time, costs, and provides faster and more specific treatments¹³. Aydoğan et al. detected 2,156 (24.4%) pathogens in 8,825 samples. The most frequent pathogens in these positive samples were HRV (n=586, 31.8%) and RSV (n=302, 16.4%), respectively²². In another study, the frequencies of pathogens were as follows: HRV (n=20, 23.3%), *S. pneumoniae* (n=16, 18.6%), HCoV (n=15, 17.4%), INFs (n=9, 10.4%), and *S. aureus* (n=9, 10.4%)¹⁷. Zhao et al. detected the following agents in their study; *S. pneumoniae* (9.66%), *M. catarrhalis* (5.80%), PiV (4.83%, including types¹⁻⁴), and HMPV (3.38%)²³. Similarly, another study reported that the most frequently detected pathogens were HRV/EV (25.13%) and RSV A/B (24.42%)²⁴. In our study, the most

frequently detected pathogens for the 24-pathogen panel were *S. pneumoniae* (n=26, 22.4%) and RSV A/B (n=12, 10.3%), while they were INF-B (n=19, 27.1%) and *S. pyogenes* (n=8, 11.4%) for 7-pathogen panel. According to the current literature, it is understood that the positivity rates of viruses such as INF, HCoV, RSV A/B, HRV/EV, HPMV, and bacteria including *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, and *S. pyogenes* in URTI can vary over time and in different regions. The understanding of this variability and the reliability of the prevalence data obtained significantly depend on the contribution of molecular methods, especially techniques like RT-PCR.

The co-occurrence of agents causing URTI (co-infection) increases the severity of the disease and exacerbates the clinical process. The impact of viral and bacterial co-infections has become more pronounced, particularly during the COVID-19 pandemic^{25,26}. Kuşkucu et al. detected multiple pathogens in 57 samples (7.23%) and reported co-infection rates for HCoV/RSV, HMPV/AdV, HPiV/EV, and HBoV as 7.23%, 6.47%, 0.63%, and 0.13%, respectively¹⁵. Türe et al. detected co-infection in 37 of 119 patients (31.1%). They most frequently observed the combination of HRV and INF-A (33.3%) and HRV and RSV-A/B (27.3%)²⁷. Aydoğan and colleagues detected multiple pathogens in 313 of 2156 patient samples (14.5%). The most frequently detected combinations were AdV/RV (10.9%) and EV/HRV (9.6%)²². A study performed in our country reported the co-infection rate detected by 7-pathogen Multiplex PCR panel for URTI as 9.14%²⁸. In our study, the co-infection distributions in patients infected with multiple agents were RSV/*S. pneumoniae* for the 24-pathogen panel (n=38, 62.3%) and RSV/INF-B for the 7-pathogen panel (n=11, 18.3%).

MT-PCR enables to detect the co-infection in diseases and to test the greater number of pathogens. In this context, it is possible to say

that pathogens such as *H. Influenzae*, *S. pneumoniae*, HRV, EV, RSV, INF, and AdV often form co-infections with other respiratory agents both in our country and globally. Depending on the type of pathogen, co-infection case/mortality rates, bacterial and viral infection rates in developing countries were range from 16-18%, 10-14%, and 1-7.3%, respectively²⁹.

Co-infections have the potential to pose a global public health threat. In this context, the MT-PCR method enables the rapid and accurate identification of pathogens, facilitating timely and effective treatment. At the same time, it contributes to reducing unnecessary antibiotic use and preventing the development of multidrug resistance. This reduces hospital admissions and mortality risk, thereby alleviating the burden on healthcare systems³⁰. Unnecessary antibiotic prescriptions in viral infections are a critical factor that leads to the development of resistance. Therefore, molecular tests like MT-PCR are of great importance in determining the etiology of the pathogen and implementing the correct treatment strategies. Additionally, MT-PCR enables timely diagnosis, allowing for the rapid implementation of necessary measures to control the spread of the infection³¹.

In conclusion, respiratory pathogens which exhibit seasonal variations and are more active during the winter and spring months in our country infect pediatric patients, and no similar study has been conducted in the Kars region before, as seen in the literature. It is believed that sharing the data obtained from this study will contribute scientifically to the literature. In this study, we compared the rates of viral and bacterial infections detected by two different PCR panels (7-pathogen and 24-pathogen) in children aged 0-16 years with URTI. The 24-pathogen MT-PCR panel allowed us to detect the presence of pathogens not found in the 7-pathogen panel. The results suggest that

working with more comprehensive multi-plex panels rather than narrow ones, which are a rapid and effective method for identifying URTI pathogens, is crucial for the accurate determination of pathogen etiology and prevalence. Moreover, a comparison in terms of cost, performance, and technical aspects guides the decision-making process in choosing which analysis method to use.

Acknowledgements

Thanks for the valuable supports during this study to Bioeksan R&D Technologies, Bioeksan, İstanbul, Türkiye.

Ethics Committee Approval: Ethical approval was obtained from the Clinical Research Ethics Committee of Kafkas University Faculty of Medicine (Decision No: 2024/368).

Conflict of Interest: The authors declared no conflicts of interest.

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

REFERENCES

1. Montalbán-Hernández K, Cogollo-García A, Girón de Velasco-Sada P, et al. MV130 in the prevention of recurrent respiratory tract infections: a retrospective real-world study in children and adults. *Vaccines*. 2024;12(2):172.
2. Karabulut N, Alaçam S, Şen E, Karabey M, Yakut N. The epidemiological features and pathogen spectrum of respiratory tract infections, İstanbul, Türkiye, from 2021 to 2023. *Diagnostics*. 2024;14(11):1071.
3. Sadeh Tehrani R, Mohammadjafari H, Alizadeh S, Naseroleslami M, Karbalaie Niya MH. The prevalence of 17 common respiratory viruses in patients with respiratory illness but negative for COVID-19: a cross-sectional study. *Health Sci Rep*. 2024;7(3):e1986.
4. Tran XD, Hoang VT, Goumballa N, Vu TN, et al. Viral and bacterial microorganisms in Vietnamese children with severe and non-severe pneumonia. *Sci Rep*. 2024;14(1):120.
5. Di Maio VC, Scutari R, Forque L, et al. Presence and significance of multiple respiratory viral infections in children admitted to a tertiary pediatric hospital in Italy. *Viruses*. 2024;16(5).
6. Corrales-Zúñiga N, Martínez-Muñoz N, Realpe-Cisneros S, et al. Manejo perioperatorio de niños con infección respiratoria superior. *Rev Fac Med*. 2019;67:341-7.
7. Zelasko SE. Investigating microbial interactions impacting pathogen colonization in human upper respiratory microbiomes [Ph.D. thesis]. Wisconsin, USA: University of Wisconsin - Madison; 2024.
8. Hong YJ, Jung BK, Kim JK. Epidemiological characterization of respiratory pathogens using the multiplex PCR FilmArray™ respiratory panel. *Diagnostics*. 2024;14(7):734.
9. Corsello A, Milani GP, Picca M, et al. Recurrent upper respiratory tract infections in early childhood: a newly defined clinical condition. *Ital J Pediatr*. 2024;50(1):30.
10. Islam M, Islam K, Dalal K, Hossain Hawlader MD. In-house environmental factors and childhood acute respiratory infections in under-five children: a hospital-based matched case-control study in Bangladesh. *BMC Pediatr*. 2024;24(1):38.
11. Talbot HK, Falsey AR. The diagnosis of viral respiratory disease in older adults. *Clin Infect Dis*. 2010;50(5):747-51.
12. Dostuoglu Y, Karamese M. Investigation of Viral and Bacterial Agents in Samples Taken from Patients with Suspected Upper Respiratory Tract Infection. *Kafkas J Med Sci*. 2025; 15(1):58-63.
13. Boukli N, Flamand C, Chea KL, et al. One assay to test them all: multiplex assays for expansion of respiratory virus surveillance. *Front Med*. 2023;10:1161268.
14. Nieto-Rivera B, Saldana-Ahuactzi Z, Parra-Ortega I, et al. Frequency of respiratory virus-associated infection among children and adolescents from a tertiary-care hospital in Mexico City. *Sci Rep*. 2023;13(1):19763.
15. Kuskucu MA, Mete B, Tabak F, Midilli K. Yetişkinlerde solunum yolu viral etkenlerinin 2010-2018 yılları arasındaki prevalansı ve mevsimsel

dağılımı. Turk Mikrobiyol Cem Derg. 2020;50(1):21-6.

16. Upadhyay P, Fahida S, Singh V. Performance assessment of a multiplex real-time PCR assay for detection of viruses causing respiratory tract infections. Diagnostics. 2024;14(21):2350.

17. Loeffelholz MJ, Pong DL, Pyles RB, et al. Comparison of the FilmArray respiratory panel and Prodesse real-time PCR assays for detection of respiratory pathogens. J Clin Microbiol. 2020;49(12):4083-8.

18. Şen MC. Isparta ilinde akut solunum yolu enfeksiyonu ön tanısı olan hastalarda multipleks PCR yöntemiyle viral ve bakteriyel etkenlerin sıklığının araştırılması. SDÜ Tıp Fak Derg. 2022;29(2):171-8.

19. Anderson TP, Werno AM, Barratt K, et al. Comparison of four multiplex PCR assays for the detection of viral pathogens in respiratory specimens. J Virol Methods. 2013;191(2):118-21.

20. Aydın NN, Aydın KO, Kerget F, İba Yılmaz S. Yetişkinlerde COVID-19 öncesi solunum yolu viral etkenlerin epidemiyolojisi ve mevsimsel dağılımı. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2022;24(3):496-500.

21. Duclos M, Hommel B, Allantaz F, et al. Multiplex PCR detection of respiratory tract infections in SARS-CoV-2-negative patients admitted to the emergency department: an international multicenter study during the COVID-19 pandemic. Microbiol Spectr. 2022;10(5):e02368-22.

22. Aydoğan S. 2019-2021 yılları arasında saptanan viral solunum yolu enfeksiyonu etkenleri, COVID-19 ve ko-enfeksiyonlar. Mikrobiyol Bul. 2023;57(4):650-9.

23. Zhao H, Yang Y, Lyu J, Ren X, Cheng W. Development and application of a method to detect

27 respiratory pathogens using multiplex RT-PCR combined with MassARRAY technology. BMC Infect Dis. 2021;21(1):870.

24. Uğur M, Şahinkaya A. Distribution of pathogens of respiratory tract infections by months and age groups. Cerasus J Med. 2024;1(1):35-41.

25. Manna S, McAuley J, Jacobson J, et al. Synergism and antagonism of bacterial-viral coinfection in the upper respiratory tract. mSphere. 2022;7(1):e0098421.

26. Aktaş FZ. COVID-19 ve rasyonel antibiyotik kullanımı. Med J SDU. 2021;28(COVID-19 özel sayı):47-9.

27. Türe E, Yaşar A. Distribution of respiratory viral agents in patients being followed-up in our pediatric emergency department. OTSBD. 2019;4(1):94-104.

28. Talay MN, Özdemir E. Bir pediatrik yoğun bakım ünitesinde atipik pnömoni ön tanısı ile takip edilen hastalarda patojen dağılımının direkt ve indirekt immüno Floresan mikroskopisi ile incelenmesi. Dicle Tıp Derg. 2022;49(3):513-20.

29. Yıldız GN, Tukenmez G, Toıplaoglu I, Celebi O, Karamese M. Retrospective Evaluation of the Frequency of Respiratory Pathogens in Patients Admitted to Kafkas University Medical Faculty Hospital. Dicle Med J. 2024;51(4):539-546.

30. Jiang XW, Huang TS, Xie L, et al. Development of a diagnostic assay by three-tube multiplex real-time PCR for simultaneous detection of nine microorganisms causing acute respiratory infections. Sci Rep. 2022;12(1):13306.

31. Upadhyay P, Surur F, Singh V. Performance assessment of a multiplex real-time PCR assay for detection of viruses causing respiratory tract infections. Diagnostics. 2024;14(21):2350.



Clinical and Laboratory Evaluation of Cases with Familial Hypercholesterolemia: A Multicentre Study

Abdurrahman Akgun^{ID 1}, Gozde Uzunyayla^{ID 2}, Neslihan Gucuyener Ozkan^{ID 3}, Tanyel Zubarioglu^{ID 2}, Meral Bahar İster^{ID 4}, Ozlem Unal^{ID 4}, Esra Er^{ID 5}, Pelin Teke Kisa^{ID 6}, Huseyin Bilgin^{ID 7}, Merve Aslantas^{ID 8}, Hasan Onal^{ID 8}, Ertugrul Kiykim^{ID 2}, Ayse Cigdem Aktuglu Zeybek^{ID 2}

1 Firat University School of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Metabolism, Elazig, Türkiye

2 Istanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Medical Faculty, Division of Pediatric Nutrition and Metabolism, Istanbul, Türkiye

3 Istanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Medical Faculty, Department of Pediatrics, Istanbul, Türkiye

4 Kocaeli University Medical Faculty, Division of Pediatric Nutrition and Metabolism, Kocaeli, Türkiye

5 Dr. Behçet Uz Pediatric Diseases and Surgery Training and Research Hospital, Department of Pediatrics, Division of Metabolism and Nutrition, İzmir, Türkiye

6 Dokuz Eylül University Medical Faculty, Division of Pediatric Nutrition and Metabolism, İzmir, Türkiye

7 Republic of Türkiye Ministry of Health Diyarbakir Children's Hospital, Department of Pediatric Nutrition and Metabolism, Diyarbakir, Türkiye

8 University of Health Sciences BaşakşehirÇam Sakura City Hospital, Pediatric Metabolic Diseases Department, Istanbul, Türkiye

Received: 16.01.2025; Revised: 20.05.2025; Accepted: 21.05.2025

Abstract

Aim: Familial hypercholesterolemia leads to the buildup of atherosclerotic plaques in the arteries, greatly elevating the risk of early-onset coronary heart disease. The objective of this study was to examine the clinical, laboratory, and genetic profiles of patients affected by familial hypercholesterolemia.

Methods: A retrospective review was performed on the demographic, clinical, biochemical and genotypic profiles of 124 individuals diagnosed with familial hypercholesterolemia.

Results: These cases from 6 centres comprised 50.8% males and 49.2% females. There was a history of hypercholesterolemia in the mothers of 43.5% of the cases and in the fathers of 53.2%. At the time of diagnosis, 81.5% of the cases had no complaints, 3.2% had skin lesions and 3.2% had weight gain complaints. Mutations were detected in the LDLR gene in 95.2% of the cases, in the APOE gene in 3.2% and in the APOB gene in 1.6%.

Conclusion: Familial hypercholesterolemia cases are still under-detected both in Türkiye and worldwide. Consequently, the prevention of coronary artery diseases caused by hypercholesterolemia is not feasible, underscoring the need for implementing more robust and widespread screening protocols.

Keywords: Familial hypercholesterolemia; LDL-cholesterol; Atherosclerosis; Lipoprotein apheresis

DOI: 10.5798/dicletip.1723050

Correspondence / Yazışma Adresi: Abdurrahman Akgun, Department of Pediatrics, Division of Metabolism, Firat University School of Medicine, Elazig, Türkiye, Üniversite Mahallesi Yunus Emre Bulvarı No:20, 23200, Elazig, Türkiye e-mail: arakgun@gmail.com

Ailevi Hiperkolesterolemili Vakaların Klinik ve Laboratuvar özelliklerinin Değerlendirilmesi: çok Merkezli Çalışma

Öz

Amaç: Ailevi hiperkolesterolemi, arteriyel damarlarda aterosklerotik plak birikimine neden olur ve genç yaşta koroner kalp hastalığı riskini önemli ölçüde artırır. Bu çalışmanın amacı, ailevi hiperkolesterolemili hastaların klinik, laboratuvar ve genetik özelliklerini değerlendirmektir.

Yöntemler: Ailevi hiperkolesterolemili 124 hastanın demografik, klinik, biyokimyasal ve genotipik özellikleri retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Bu 6 merkezden toplanan olguların %50,8'i erkek ve %49,2'si kızlardan oluşmaktaydı. Vakaların %43,5'inin annesinde ve %53,2'sinin babasında hiperkolesterolemi öyküsü vardı. Tanı anında vakaların %81,5'inin hiçbir şikayeti yok iken, %3,2'sinde cilt lezyonları ve %3,2'sinde kilo alma şikayeti vardı. Mutasyonlar vakaların %95,2'sinde LDLR geninde, %3,2'sinde APOE geninde ve %1,6'sında APOB geninde tespit edildi.

Sonuç: Ailevi hiperkolesterolemi vakaları hem Türkiye'de hem de dünya çapında hala yeterince saptanamamaktadır. Sonuç olarak, hiperkolesterolemiye bağlı koroner arter hastalıkları önlenememektedir, bu nedenle daha etkili ve kapsamlı tarama prosedürlerine açık bir ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Ailevi hiperkolesterolemi, LDL-kolesterol, Ateroskleroz, Lipoproteinafezi.

INTRODUCTION

Familial hypercholesterolemia (FH) is a genetic disorder passed down in an autosomal dominant manner, causing elevated concentrations of total cholesterol (TC) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C)¹⁻³. Due to the accumulation of atherosclerotic plaque in the arteries caused by FH, the likelihood of early-onset coronary heart disease (CHD) is greatly increased^{2,4}.

Homozygous familial hypercholesterolemia is a rare and life-threatening disease initially clinically characterized by plasma cholesterol levels >13 mmol/L (>500 mg/dL), diffuse xanthomas, and marked early and progressive atherosclerotic cardiovascular disease^{5,6}.

The prevalence of heterozygous FH in the general population is estimated to be one in 200 to 300 people. Homozygous familial hypercholesterolemia, on the other hand, is relatively rare, with an estimated prevalence of 1:300,000 to 1:400,000^{5,7,8}.

Patients with FH have predominantly excess coronary heart disease rather than cerebral or peripheral artery disease. The risk of early coronary heart disease increases approximately

20-fold in heterozygous FH, with the highest risk occurring in untreated young males⁹. Patients diagnosed with homozygous FH may usually experience the first cardiovascular event in adolescence, nonetheless, early manifestations, including angina pectoris, have been documented in childhood^{10,11}.

The objective of this study was to assess the clinical, laboratory, and genetic features of familial hypercholesterolemia patients who were seen at six centres until August 2023. Thus, this study is expected to fill a significant gap in the literature by providing original and detailed data that can support clinicians in the diagnosis and management of familial hypercholesterolemia in childhood.

METHOD

Patients and laboratory analyses

A retrospective evaluation was made of the clinical characteristics in the patient files of 124 paediatric cases diagnosed with familial hypercholesterolemia in 6 Paediatric Metabolism Clinics in Türkiye. The patients comprised 63 (50.8%) males and 61 (49.2%) females. The diagnosis of familial hypercholesterolemia was defined as the

presence of a pathogenic genetic mutation related to the clinical condition or LDL cholesterol level >130mg/dl showing the familial characteristic.

Data were recorded retrospectively from the patient files of gender, age at diagnosis, current age, bodyweight at the time of diagnosis, weight to height ratio at the time of diagnosis, parental history of hypercholesterolemia, parental history of myocardial infarctus, parental consanguinity, complaints on presentation, physical examination findings, the presence of hepatosteatosis on ultrasonography (USG), carotid intima media thickness measured on USG, diagnostic pathway, glucose, AST, ALT, total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, and triglyceride levels at the time of diagnosis, treatments received, treatment response rates, genetic analysis results, liver transplantation information, and data of LDL apheresis.

Subjects under the age of 18 with an LDL cholesterol level exceeding 130 mg/dL, or harboring a pathogenic genetic variant associated with elevated LDL cholesterol levels, were included in the study. Individuals aged over 18 years at the time of diagnosis, those with LDL cholesterol levels below 130 mg/dL, or those with medical conditions known to cause secondary hypercholesterolemia were excluded from the study.

As this was a retrospective study, no prior sample size calculation was performed. All eligible cases meeting the inclusion criteria within the defined time period were included in the analysis.

Genetic analyses were performed either as single-gene sequencing or as part of a multi-gene panel, depending on the clinical context and the availability of diagnostic tools at each center. In cases where clinical suspicion strongly pointed toward familial hypercholesterolemia, sequencing of the LDLR

gene was prioritized. For broader diagnostic assessment, a multi-gene panel including LDLR, APOB, PCSK9, APOE, and other lipid metabolism-related genes was employed. Ethical clearance for the research was granted by the Local Ethics Committee (Protocol no: 2024/08-48, dated: 23 May 2024). This study was managed accordingly with the Declaration of Helsinki. Because the study had a retrospective design, no informed consent was required from the legal guardians of the cases.

Statistical Analyses

Statistical analysis of the study data was performed using SPSS version 22 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Continuous variables were summarized with mean $\pm$ standard deviation (SD), median, minimum, and maximum values, while categorical variables were expressed as counts (n) and percentages (%). To evaluate potential differences in total cholesterol and LDL cholesterol levels at diagnosis between heterozygous and homozygous familial hypercholesterolemia cases, the Mann-Whitney U test was performed, with statistical significance set at $p < 0.05$.

RESULTS

Demographic findings

The average age of patients at diagnosis was 8.2 ± 4.51 years (range: 0.6–17 years), while at the time of data collection, it was 11.7 ± 5.02 years (range: 1–24 years). At the time of diagnosis the mean age of cases was 7.9 ± 5.13 years for those diagnosed with selective family screening, 8.3 ± 3.94 years for those diagnosed with universal screening, and 8.6 ± 4.90 years for those diagnosed incidentally. Due to the non-normal distribution of the data, a chi-square test was conducted to examine significant differences between them. No significant difference was determined in the ranges ($p=0.877$, $p=0.087$, and $p=0.934$, respectively).

At the time of diagnosis, the mean weight according to height ratio was $104 \pm 20.1\%$ (range, 61-161%). Accordingly, 12% of the cases were evaluated as overweight, and 17.7% as obese. Parental consanguinity was present in 33.9% of the cases. A history of hypercholesterolemia was present in the mothers of 43.5% of the cases and in the father of 53.2%. A history of myocardial infarctus

experienced at a young age was present in the mother in 1.6% of the cases and in the father in 15.3%. The diagnosis was made incidentally in 21 (16.9%) cases during investigation of an unrelated complaint, from selective family screening in 42 (33.9%) cases, and from universal screening in 61 (49.2%). The general characteristics of the cases are shown in Supplementary material 1.

Supplementary Material 1: Demographic, clinical, laboratory and genetic analysis findings of the cases included in the study

Case no	Gender	Age of diagnosis (year)	Maternal hypercholesterolemia	Maternal MI history	Paternal hypercholesterolemia	Paternal MI history	Total cholesterol (mg/dl)	LDL cholesterol (mg/dl)	Treatment	Gene	variant
1	M	9.0	No	-	Yes	-	231,00	151.0	Diet	LDLR	c.1060+10G>C heterozygote
2	M	3.0	Yes	-	Yes	-	232,00	153.3	No	APOB	c.7890G>C heterozygote
3	F	12.0	No	-	Yes	-	221,00	165.7	Diet+statin	LDLR	c.1678A>T heterozygote
4	M	10.0	Yes	-	Yes	-	229,00	169.0	Diet	LDLR	c.1502C>T heterozygote
5	M	0.6	No	-	No	-	243,00	181.7	Diet	Undetected	
6	F	1.5	Yes	-	Yes	-	216,00	186.0	No	LDLR	c.1729T>C heterozygote
7	M	17.0	Yes	-	Yes	+	246,00	190.2	Diet	NA	
8	M	7.0	No	-	Yes	-	260,00	197.3	Diet	LDLR	c.1678A>T heterozygote
9	F	3.0	No	-	No	-	257,00	199.2	Diet	NA	
10	F	11.0	Yes	+	No	-	260,00	215.5	Diet+statin	Undetected	
11	F	9.0	Yes	-	No	-	279,00	215.5	Diet+statin	LDLR	c.664T>C heterozygote
12	M	9.0	No	-	Yes	+	281,00	237.9	Diet+statin	LDLR	c.1678A>T heterozygote
13	F	7.0	No	-	Yes	-	310,00	255.2	Diet	Undetected	
14	M	3.5	Yes	-	No	-	334,00	259.0	Diet	LDLR	c.1730G>C heterozygote
15	F	16.0	No	-	Yes	+	330,00	263.4	Diet+statin	LDLR	c.1260_1266del heterozygote
16	F	6.0	Yes	+	No	-	303,00	274.2	Diet+statin	Undetected	

17	M	17.0	Yes	-	Yes	-	336,00	282.6	Diet	NA	
18	M	1.0	Yes	-	Yes	-	342,00	294.0	Diet	LDLR	c.1729T>C heterozygote
19	F	16.0	No	-	Yes	-	375,00	301.2	Diet+statin	APOE	c.500-502DelTCC heterozygote
20	M	11.0	No	-	Yes	+	370,00	320.6	Diet+statin	NA	
21	M	5.0	Yes	-	Yes	-	704,00	691.0	Diet+statin+ezetimibe+apheresis	LDLR	c.1729T>C homozygote
22	F	2.0	Yes	-	Yes	-	710,00	710.0	Diet+statin+ezetimibe+apheresis	LDLR	c.1729T>C homozygote
23	F	1.0	Yes	-	Yes	-	810,00	750.0	Statin	LDLR	c.1729T>C homozygote
24	M	3.0	Yes	-	Yes	-	1016,00	929.5	Diet+statin	LDLR	c.1729T>C homozygote
25	F	0.6	Yes	-	No	-	195,00	134.0	No	LDLR	c.1514G>A heterozygote
26	M	10.0	No	-	Yes	-	303,00	207.6	Statin	LDLR	c.378delC heterozygote
27	F	12.0	No	-	No	-	273,00	218.0	Diet+statin	LDLR	c.2389G>A heterozygote
28	F	6.0	Yes	-	No	-	342,00	237.3	Diet	LDLR	c.1514G>A heterozygote
29	M	11.0	No	-	No	-	317,00	253.2	Statin	LDLR	c.2389G>A heterozygote
30	F	2.0	No	-	No	-	366,00	263.6	Diet+statin	LDLR	c.1729T>C heterozygote
31	M	5.0	No	-	No	-	364,00	264.0	Diet	LDLR	c.378delC heterozygote
32	F	10.0	Yes	-	No	-	350,00	293.0	Diet+statin	LDLR	c.2389G>A heterozygote
33	F	3.0	No	-	No	-	881,00	747.6	Statin	LDLR	c.1729T>C heterozygote
34	M	9.0	Yes	-	Yes	-	239,00	141.00	Diet+statin	Undetected	
35	M	7.0	No	-	No	-	222,00	153.00	Diet+omega 3	Undetected	
36	M	5.0	Yes	-	Yes	-	226,00	154.00	Diet+omega 3	NA	
37	M	4.0	No	-	Yes	-	235,00	158.00	Diet	Undetected	
38	F	4.0	Yes	-	No	-	234,00	160.00	Diet	NA	
39	M	10.0	No	-	No	-	249,00	166.00	Diet	APOE	c.388T>C heterozygote
40	F	9.0	No	-	No	-	217,00	172.00	Diet+omega 3+statin	Undetected	
41	F	8.0	Yes	-	Yes	-	250,00	173.00	Diet+omega 3	LDLR	

42	M	5.0	Yes	-	No	-	254,00	176,00	Diet+omega 3	LDLR	c.1567G>A heterozygote
43	F	14.0	Yes	-	Yes	+	267,00	181,00	Diet+statin	NA	
44	M	7.0	Yes	-	No	-	259,00	182,00	Diet	NA	
45	F	12.0	No	-	No	-	230,00	185,00	Diet+omega 3	NA	
46	M	13.0	Yes	-	No	-	265,00	188,00	Diet	LDLR	c.858C>A heterozygote
47	M	10.0	No	-	No	-	266,00	189,00	Diet	Undetected	
48	M	5.0	No	-	Yes	-	252,00	193,00	Diet+statin	LDLR	c.1502C>T heterozygote, c.1060+7T>C homozygote (VUS)
49	M	5.0	No	-	Yes	-	272,00	195,00	Diet+omega 3	LDLR	C.1618G>A heterozygote, c.1060+7T>C homozygote (VUS)
50	M	11.0	No	-	No	-	281,00	195,00	Diet	NA	
51	F	3.0	Yes	-	No	-	254,00	198,00	Diet	NA	
52	F	10.0	No	-	Yes	-	259,00	198,00	Diet+omega 3	Undetected	
53	F	7.0	Yes	-	Yes	+	271,00	198,00	Diet	NA	
54	M	4.0	No	-	Yes	-	279,00	204,00	Diet	NA	
55	F	5.0	No	-	Yes	-	287,00	210,00	Diet+omega 3	NA	
56	F	3.0	Yes	-	No	-	296,00	211,00	Diet	NA	
57	M	12.0	Yes	-	No	-	298,00	213,00	Diet+statin	LDLR	c.694+2T>C heterozygote
58	F	13.0	No	-	Yes	-	316,00	217,00	Diet	Undetected	
59	F	7.0	No	-	No	-	280,00	219,00	Diet	NA	
60	M	11.0	No	-	No	-	306,00	221,00	Diet	NA	
61	M	12.0	No	-	No	-	323,00	221,00	Diet+statin	NA	
62	F	14.0	No	-	Yes	+	291,00	229,00	Diet+omega 3+statin	LDLR	c.245G>A / c.343C>T compoundheterozygote
63	M	4.0	No	-	Yes	-	307,00	231,00	Diet	NA	
64	F	9.0	No	-	Yes	+	317,00	246,00	Diet+statin	NA	
65	M	10.0	No	-	Yes	+	321,00	246,00	Diet+statin	NA	
66	F	12.0	Yes	-	Yes	-	305,00	250,00	Diet+statin	LDLR	c.2139A>G heterozygote
67	F	8.0	Yes	-	No	-	322,00	252,00	Diet+statin	NA	
68	M	9.0	Yes	-	No	-	303,00	257,00	Diet+omega 3+statin	LDLR	c.418G>A heterozygote

69	M	11.0	Yes	-	No	-	332,00	259,00	Diet+statin	LDLR	c.1102T>G heterozygote
70	M	1.0	No	-	Yes	+	326,00	262,00	Diet+omega 3	LDLR	c.1867_1869delATC heterozygote
71	F	15.0	No	-	No	-	345,00	264,00	Diet+statin	NA	
72	F	13.0	No	-	Yes	+	358,00	264,00	Diet+statin	LDLR	c.1867_1869delATC heterozygote
73	F	16.0	No	-	Yes	+	350,00	267,00	Diet+omega 3+statin	LDLR	c.1102T>G heterozygote
74	F	15.0	Yes	-	No	-	341,00	268,00	Diet+statin	NA	
75	M	10.0	No	-	Yes	+	341,00	280,00	Diet+statin	LDLR	c.2215C>T heterozygote
76	M	3.0	No	-	Yes	+	358,00	282,00	Diet+omega 3	LDLR	c.1729T>C heterozygote
77	M	12.0	No	-	No	-	334,00	289,00	Diet+omega 3+statin	NA	
78	M	10.0	Yes	-	No	-	374,00	292,00	Diet+statin	LDLR	c.1729T>C heterozygote
79	M	13.0	No	-	No	-	376,00	295,00	Diet+statin	LDLR	c.1856T>G heterozygote
80	M	8.0	Yes	-	No	-	346,00	296,00	Diet+statin	LDLR	c.2359G>A heterozygote
81	F	15.0	No	-	Yes	+	387,00	303,00	Diet+statin	LDLR	c.1646G>A heterozygote
82	F	5.0	No	-	Yes	-	370,00	305,00	Diet	NA	
83	M	10.0	No	-	Yes	-	370,00	318,00	Diet+omega 3+statin	NA	
84	F	8.0	No	-	Yes	-	391,00	331,00	Diet+omega 3	LDLR	c.693C>A heterozygote
85	M	6.0	Yes	-	No	-	386,00	367,00	Diet+statin	LDLR	c.1171G>A heterozygote
86	F	10.0	Yes	-	No	-	418,00	395,00	Diet+statin	Undetected	
87	M	7.0	Yes	-	Yes	-	410,00	397,00	Diet+omega 3+statin	NA	
88	F	10.0	No	-	No	-	499,00	410,00	Diet+statin+ezetimib	LDLR	c.940G>A heterozygote
89	F	3.0	No	-	Yes	-	482,00	439,00	Diet+omega 3	NA	
90	F	9.0	No	-	No	-	557,00	493,00	Diet+statin+ezetimibe	LDLR	c.71dup homozygote
91	F	10.0	Yes	-	Yes	-	626,00	571,00	Diet+statin+ezetimibe+apheresis	LDLR	c.826T>C homozygote
92	M	13.0	Yes	-	Yes	-	660,00	597,00	Diet+statin+ezetimibe	LDLR	c.2389+5G>T homozygote
93	F	6.0	No	-	No	-	760,00	659,00	Diet+statin+ezetimibe	NA	

94	M	1.0	No	-	No	-	841,00	747,00	Diet	Undetect ed	
95	F	16.0	No	-	Yes	-	245,00	207,00	Diet	LDRL	c.694+2T>C heterozygote
96	F	6.0	No	-	No	-	322,00	237,00	Diet	NA	
97	F	9.0	No	-	Yes	-	377,00	286,00	Diet+statin	LDRL	c.2416dup heterozygote
98	M	1.5	Yes	-	No	-	538,00		Diet	NA	
99	F	4.5	Yes	-	No	-	204,00	132,00	Diet	NA	
100	M	15.0	No	-	Yes	-	208,00	149,00	Diet	NA	
101	F	7.5	Yes	-	Yes	-	231,00	164,00	Diet+statin	NA	
102	M	5.0	No	-	Yes	-	263,00	167,00	Diet	NA	
103	M	2.0	No	-	Yes	-	263,00	167,00	Diet	NA	
104	F	8.5	No	-	No	-	280,00	171,00	Diet	Undetect ed	c.2635G>C heterozygote
105	F	16.5	Yes	-	No	-	264,00	184,00	Diet	LDLR	c.761A>C heterozygote
106	F	14.5	Yes	-	Yes	+	282,00	197,00	Diet+statin	NA	
109	F	16.0	No	-	No	-	333,00	213,00	Diet	NA	
108	M	10.0	Yes	-	No	-	301,00	221,00	Diet	NA	
109	M	1.0	Yes	-	Yes	-	325,00	238,00	Diet	LDLR	c.1729T>C heterozygote
110	M	8.0	Yes	-	No	-	304,00	239,00	Diet+statin	NA	
111	M	16.0	Yes	-	No	-	307,00	253,00	Diet	NA	
112	F	16.0	Yes	-	Yes	-	335,00	263,00	Diet+statin	NA	
113	M	13.0	Yes	-	Yes	+	221,00	145,00	Diet	LDLR	c.1720 C>T heterozygote
114	M	7.0	No	-	Yes	-	255,00	181,00	Diet	LDLR	c.1729T>C heterozygote
115	M	3.0	No	-	Yes	-	243,00	158,00	Diet	Undetect ed	
116	F	4.0	No	-	No	-	271,00		Diet+statin	LDLR	c.1729T>C heterozygote
117	M	2.0	No	-	Yes	-	344,00	257,00	Diet+statin	LDLR	c.1729T>C heterozygote
118	M	1.0	No	-	Yes	-	302,00	224,00	Diet	LDLR	c.1729T>C heterozygote

119	M	8.0	No	-	Yes	-	341,00	260,00	Diet+statin	NA	
120	F	8.0	No	-	Yes	+	209,00		Diet+statin	NA	
121	F	4.0	No	-	Yes	+	381,00	297,00	Diet+statin	LDLR	c.1729T>C heterozygote
122	F	7.0	Yes	-	No	-	305,00	249,00	Diet+statin	LDLR	c.415 heterozygote G>A
123	M	14.0	Yes	-	No	-	252,00	193,00	Diet+statin	LDLR	c.2044 heterozygote C>T
124	F	10.5	No	-	No	-	377,00	300,00	Diet+statin	LDLR	c.2093 heterozygote G>T

Abbreviations: M: male; F: female; MI: myocardial infarction; NA: not available

Clinical findings

There were no complaints at the time of diagnosis in 81.5% of the cases, xanthomas were present in 4 (3.2%), and there were overweight complaints in 5 (4%). The complaints of the cases on presentation are shown in Table 1.

Table 1: Complaints of the patients at the time of diagnosis

Complaint	Number of cases	Percentage rate (%)
Overweight-obesity	5	4
Xanthomas	4	3.2
Upperrespiratorytractinfection	3	2.4
Chestpain	2	1.6
Transaminaseelevation	1	0.8
Menstrualirregularity	1	0.8
Polydipsia-pollakiuria	1	0.8
Weakness	1	0.8
Shortstature	1	0.8
Hypoglycemia	1	0.8
Abdominalpain	1	0.8
Skin rash	1	0.8
Vomiting	1	0.8
Withoutcomplaint	101	81.5

During diagnosis and follow-up, xanthoma of various dimensions were determined in 7 (5.6%) cases, hepatomegaly in 3 (2.4%), and hepatosteatosis in 7 (5.6%). Thickening of the

carotid intima media was determined in 4 (3.2%) cases and coronary artery disease in 2 (1.6%). One of these two cases died at the age of 23 years.

At the time of diagnosis, the mean TC levels of the cases were determined to be 339 ± 142 mg/dl (195–1016), LDL-C: 254 ± 110 mg/dl (132–747), HDL-C: 58 ± 21 mg/dl (3–190), and triglycerides: 105 ± 72 mg/dl (41–494). Mean glucose levels were 86.0 ± 8.2 mg/dl, AST: 26.0 ± 8.3 U/L, and ALT: 15.0 ± 7.3 U/L.

Differences between cases with heterozygote familial hypercholesterolemia (HeFH) and those with homozygote familial hypercholesterolemia (HoFH) – including compound heterozygote- in respect of TC and LDL-C levels at the time of diagnosis were evaluated with the Mann Whitney U-test as the data did not show normal distribution. The values of the HoFH group were determined to be significantly higher ($p < 0.001$ and $p = 0.028$).

Genetic findings

Given the limited accessibility of genetic testing facilities in Türkiye, genetic analysis was performed in 74 of the 124 cases (59.7%) included in the study. Of these cases, a pathogenic variant was determined in 63/74 (85.1%), as a variant in the LDLR gene in 60/63 (95.2%), in the APOE gene in 2/63 (3.2%), and in the APOB gene in 1/63 (1.6%).

In the 35 different variants determined in 68 alleles in the LDLR gene, a heterozygote variant was determined in 52/60 (86.7%), a homozygote variant in 7/60 (11.7%), and a compound heterozygote variant in 1/60 (1.6%). The most common variant determined was c.1729T>C (p.Trp577Arg) (30.8% - n:21/68). Other variants determined in the LDLR gene are shown in Figure 1. In 2 cases, c.1060+7T>C variant was determined in homozygote form in the LDLR gene. In the pathogenity scoring this was reported as a variant of uncertain significance. In both cases heterozygote c.1502C>T and c.1618G>A variants were also determined to be pathogenic. Consistent with the laboratory findings, these two cases were accepted as heterozygote familial hypercholesterolemia. Other variants are listed in Supplementary material 1.

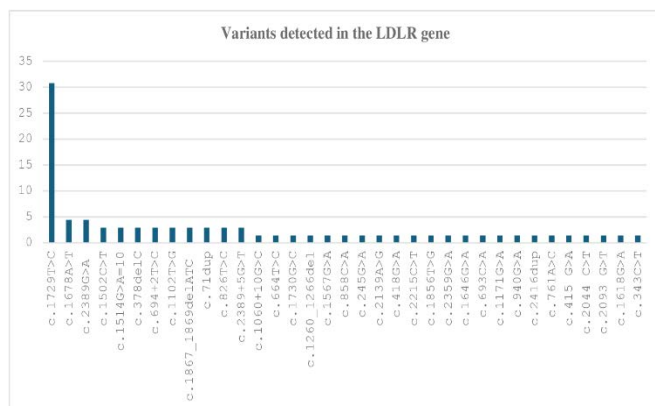


Figure 1. Frequency of variants detected in the LDLR gene

In 2 cases, c.500-502DelTCC and c.388T>C variants in the APOE gene were determined as heterozygote. In 1 case, c.7890G>C variant in the APOB gene was determined to be heterozygote.

Management

The treatments applied were seen to be 46/124 (37.1%) diet treatment, 12/124 (9.7%) diet+omega3, 7/124 (5.6%) diet+omega3+statins, 45/124 (36.3%) diet+statins, 4/124 (3.2%) statins only, 4/124 (3.2%) diet+statins+ezetimibe, and 3/124

(2.4%) diet+statins+ezetimibe+LDL apheresis, and no treatment in 3/124 (2.4%). Of the 117/124 (94.4%) cases who were recommended to follow diet treatment, adherence to the diet was not good in 66 (56.4%).

Decreases in TC and LDL-C levels post-treatment compared to before treatment were determined to be 15.4% and 17.8%, respectively in cases not taking pharmacotherapy, 25.7% and 32.4% in cases using statins only, and 44.7% and 47.9% in cases using statins +ezetimibe.

Liver transplantation was performed in two siblings who had a homozygote variant in the LDLR gene for which diet+statins treatment was not effective and LDL apheresis could not be performed. In one of the siblings, liver transplantation from a healthy donor was performed at the age of 3 years, and in the other, as a healthy living donor could not be found, liver transplantation was performed from the heterozygote mother on the family's request when the patient was 3.5 years old and had widespread xanthoma.

LDL apheresis was applied to 3 cases in this study, all of whom had homozygote variants in the LDLR gene. Of these, 2 patients did not attend LDL apheresis treatment regularly, and 1 attended regularly once every 1-2 weeks.

DISCUSSION

Demographic findings

A previous study in Japan reported the frequency of HeFH as 1/300, and it was also reported that FH was present in 1/30 patients with coronary artery disease (CAD) and in 1/15 patients with premature CAD⁶. Pederiva et al. stated that diagnosis and treatment of FH in the general population remained insufficient¹². Although the current study was multicentre in design, it does not provide information about the general incidence in Türkiye. A previous

study in Türkiye reported the frequency of FH as 1/270 in children and adolescents, and as 1/164 in the general population¹³.

Clinical findings

In most patients who have not started treatment and have very high LDL-C levels, evident atherosclerosis develops before the age of 20 years and they generally die before the age of 30 years⁵. The risk of early atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) in adults with FH aged 20-39 years is 100-fold greater than in individuals of the same age without FH¹⁴. It is known that when atherosclerosis starts in the early periods of life, it gradually progresses and leads to clinical symptoms in later stages of life. Both autopsy studies and imaging studies have shown the presence of atherosclerosis in adolescents and young adults¹⁵. Consistent with this, there was determined to be carotid intima media thickening and atherosclerotic changes in the coronary artery in the current study cases.

Heterozygote phenotype generally emerges with tendon xanthoma and the homozygote phenotype with both tendon and skin xanthoma³. In the current study, xanthoma were determined in 5.6% of the cases. In one case determined with homozygote (LDLR) hypercholesterolemia at the age of 1.5 years, there was noticed to be an orange-yellow colour change in lines on the palm of the hand at the age of approximately 2 years, and xanthoma started to emerge within the following 6 months.

HoFH is characterised by accelerated atherosclerosis. The first signs and symptoms in young children are usually associated with aorta narrowing and insufficiency⁵. Patients with homozygote or compound heterozygote FH usually present in the first 10 years of life with a severe and variable clinical status¹⁶. Untreated LDLR-negative HoFH patients rarely survive beyond the second decade⁵. In

literature, 3 cases have been reported who were exitus at 4-6 years of age^{10,11,17}. In the current study, one patient with homozygote hypercholesterolemia incompatible with treatment was exitus at the age of 23 years.

Diagnostic process

For FH diagnosis, the primary criteria employed include the US Make Early Diagnosis to Prevent Early Death (MEDPED) criteria, the UK Simon Broome system (UK FH Register criteria), the Dutch Lipid Clinic Network guidelines, and the National Lipid Association expert panel's guidance^{2,18}. However, regardless of the criteria, genetic analyses constitute an indisputable central part of diagnosis of all types¹⁹.

As LDL levels may be hidden by high HDL in HeFH, screening should be started after the first 6 weeks of life to avoid false negative results. With the exception of the adolescent years when growth spurts occur, LDL-C levels are expected to be high in FH throughout childhood and adulthood²⁰. Among the patients in the present study, 14 (11.2%) were diagnosed at the age of 2 years or below. Of these cases, FH was determined with selective family screening in 10, with universal screening in 2, and incidentally because of other complaints in 2.

The European Atherosclerosis Society (EAS) recommends screening at 5 years of age, and has stated the following criteria for paediatric FH: (i) LDL-C > 190 mg/dl, (ii) LDL-C > 160 mg/dl and one parent with premature CAD or hyper-LDL-C, (iii) LDL-C > 130 mg/dl and the determination of a pathogenic gene mutation in the patient or one of the parents.⁶ In the current study, there were 24 cases with LDL-C levels of 130-190 mg/dl at the time of diagnosis. There was no diagnosis of hypercholesterolemia in the parents of 6 (25%) of those 24 cases, and the diagnosis could be established genetically in 8 (33.3%). Additionally, LDL-C levels were found to be above 500 mg/dl in 5 cases at the time of

diagnosis. Of these, homozygote (LDLR) FH was determined in 4 and heterozygote (LDLR) in only one.

Genetic testing

The rate of determining pathogenic variants in FH cases diagnosed clinically has been reported to be 60-80% in adults.⁶ In patients where mutation cannot be determined, hypercholesterolemia may be secondary to genetic abnormalities that cannot be identified because of limitations in the method used, or it may be polygenic in nature.^{7,18} In this case series, a pathogenic variant could be determined in 85.1% of the cases for which genetic analysis could be performed, which was consistent with the literature.

FH linked to APOB, LDLR, and PCSK9 follows an autosomal dominant mode of inheritance.² The HoFH diagnosis is confirmed with the identification of two pathogenic mutations in two loci in the gene causing FH (LDLR, PCSK9, APOB). The identification of two loci of two pathogenic mutations in LDLRAP1 leads to a diagnosis of autosomal recessive hypercholesterolemia.⁶ Loss-of-function variants in the LDLR gene account for 60-80% of the FH phenotype in patients. This is followed by variants in the APOB gene (5-10%) or gain-of-function variants in PCSK9 (<1%). Occasionally, variants can occur in the APOE gene or associated with one of a large gene group (LDLRAP1, LIPA, SCAP, GPIHBP1, or STAP1).¹⁹ In the current study, variants were determined in the LDLR, APOB, and APOE genes, primarily at a high rate in the LDLR gene, consistent with the literature. No variants were determined in the PCSK9 or LDLRAP1 genes.

Screening

Hypercholesterolemia screening should be based on phenotype via LDL-C measurement through cascade screening of high-risk paediatric patients based on family history, or selective screening, or genetic testing when

possible. In terms of age, it is recommended to screen as early as 2 or 5 years old, according to the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) in the United States and the EAS guidelines, respectively.³ Routine universal lipid screening is recommended by the NHLBI for children at 11 years of age, and if there is a first-degree relative history of ASCVD or FH, it is suggested that it can be performed as early as 12 months.²¹ In another publication, screening below the age of 2 years is not recommended as lipid and lipoprotein levels tend to increase up to approximately 2 years and become stable thereafter.⁴ If we had been able to conduct screening in light of the guidelines' recommendations, early diagnosis and treatment before the age of 11 would have been possible in 37 out of 124 (29.8%) cases.

MANAGEMENT

Lifestyle changes

Given their critical role in brain development, lipids should not be limited in infants below 12 months of age unless deemed medically essential.²² Diet treatment for children is generally recommended to be started after the age of 2 years.³

Of the daily energy requirement, 20-25% should be provided by fats and 50-60% by carbohydrates. Saturated fats should not exceed 7% of the energy requirement, and daily cholesterol consumption should not exceed 200 mg. Trans-fats should be reduced as much as possible.^{6,22} In the current study, diet treatment was recommended for 94.4% of the cases, but successful adherence to this treatment was observed to be low.

Pharmacotherapy

In children with hypercholesterolemia, if LDL-C continues to be ≥ 180 mg/dl despite interventions for lifestyle modification, it is recommended that irrespective of gender drug treatment is started at 8-10 years and the target

is to maintain LDL-C <135 mg/dl⁶. Even in children <10 years of age, if LDL-C is ≥200 mg/dl despite diet and exercise, then an early start to drug treatment should be considered taking age, risk factors, and family history into account⁶.

There are data in the literature that the following can be used in hypercholesterolemia treatment: statins^{7,20}, ezetimibe²³, PCSK9 inhibitors^{20,23}, angiopoietin-like protein 3 (ANGPTL3) inhibitors^{24,25}, bile acid sequestrants^{3,23}, lomitapide¹⁶, bempedoic acid¹⁸, mipomersen^{5,23}, niacin²³, fibrates^{20,23}, thyroid hormone receptor agonists²⁰, and cholesteryl ester transfer protein inhibitors²⁰.

Until a sufficient response is obtained in the treatment of FH, ezetimibe, PCSK9 inhibitor (evolocumab), ATP citrate lyase inhibitor (bempedoic acid), ANGPTL3 inhibitor (evinacumab), and LDL apheresis can be applied in addition to statins.²⁶ In the report by Mansfield et al., a case of HoFH (LDLR) treated at 2 years of age showed a 77% reduction in LDL-C levels after starting atorvastatin, ezetimibe, evolocumab, and evinacumab¹⁷. In the current study, 50.7% of the cases used statins, and 5.6% statins+ezetimibe. In this case series, it was observed that medical treatment, particularly the combination of statins and ezetimibe, was very effective. The decrease in LDL-C level was determined to be 17.8% in cases not taking pharmacotherapy, 32.4% in cases using statins only, and 47.9% in cases using statins +ezetimibe. This suggested that the statins+ ezetimibe treatment was more effective than statins alone.

Lipoprotein apheresis (LA)

There are many reports showing that lipoprotein apheresis treatment provides long-term positive outcomes including regression of skin and tendon xanthoma^{6,27}, a reduction in angina pectoris symptoms, and suppresses the

development of atherosclerotic deposits in the coronary arteries⁶. As HoFH does not generally respond well to drugs, LA treatment is required in most cases. LA is usually started at age 4-6 years, but it has also been reported that it can be performed at 2-4 years^{6,11,28}. When LA therapy is delayed in HoFH, mortality from myocardial infarctus has been reported.⁶ In the current study, LA could only be performed in 3 HoFH cases. Of these, 2 siblings did not attend regularly for LA treatment, so the target LDL-C levels could not be reached and no shrinking of xanthoma was observed.

Surgical Therapy

As the provision of new LDL receptors with liver transplantation increases receptor activity to close to 60% and reduces LDL-C plasma levels by 80%, liver transplantation seems to be a good option for HoFH patients²⁰. While liver transplantation is generally preferred from a donor without FH, it has been reported that liver transplantation has been performed from parents with HeFH when a suitable donor cannot be found. However, these patients have to continue with cholesterol-lowering drugs²⁹. In one of the current cases, recovery was obtained with liver transplantation from a healthy living donor. The other case, where liver transplantation was performed from the HeFH mother, is being followed up in remission with medical treatment.

CONCLUSION

The findings of this study highlight the importance of routine screening recommendations for hypercholesterolemia in facilitating early case detection. It was also seen that the combination of statins + ezetimibe, which can be used for hypercholesterolemia in Türkiye can be used effectively in this patient group. It has been observed, however, that accessing and routinely performing lipid apheresis remains challenging for HoFH

patients who cannot undergo liver transplantation

Ethics Committee Approval: Ethical clearance for the research was granted by the Local Ethics Committee (Protocol no: 2024/08-48, dated: 23 May 2024). This study was managed accordingly with the Declaration of Helsinki. Because the study had a retrospective design, no informed consent was required from the legal guardians of the cases.

Conflict of Interest: The authors declared no conflicts of interest.

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

REFERENCES

1. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015;36(36):2425-37. doi:10.1093/eurheartj/ehv157
2. Ison HE, Clarke SL, Knowles JW. Familial Hypercholesterolemia Synonyms: Familial Hypercholesterolaemia, Hyperlipoproteinemia Type IIA. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., eds. *GeneReviews®* [Internet].; 2022. Accessed October 2, 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK174884/>
3. Maliachova O, Stabouli S. Familial Hypercholesterolemia in Children and Adolescents: Diagnosis and Treatment. *Curr Pharm Des*. 2019;24(31):3672-3677. doi:10.2174/1381612824666181010145807
4. Singh S, Bittner V. Familial Hypercholesterolemia—Epidemiology, Diagnosis, and Screening. *Curr Atheroscler Rep*. 2015;17(2):3. doi:10.1007/s11883-014-0482-5
5. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2014;35(32):2146-57. doi:10.1093/eurheartj/ehu274
6. Harada-Shiba M, Ohtake A, Sugiyama D, et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pediatric Familial Hypercholesterolemia 2022. *J AtherosclerThromb*. 2023;30(5):CR006. doi:10.5551/jat.CR006
7. Cohen H, Stefanutti C, Di Giacomo S, et al. Current Approach to the Diagnosis and Treatment of Heterozygote and Homozygous FH Children and Adolescents. *Curr Atheroscler Rep*. 2021;23(6). doi:10.1007/s11883-021-00926-3
8. Du Z, Du Y, Li L, et al. Metabolomic Approach to Screening Homozygotes in Chinese Patients with Severe Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Med*. 2023;12(2):483. doi:10.3390/jcm12020483
9. Watts GF, Lewis B, Sullivan DR. Familial hypercholesterolemia: a missed opportunity in preventive medicine. *Nat ClinPractCardiovasc Med*. 2007;4(8):404-405. doi:10.1038/ncpcardio0941
10. Widhalm K, Binder CB, Kreissl A, et al. Sudden death in a 4-year-old boy: a near-complete occlusion of the coronary artery caused by an aggressive low-density lipoprotein receptor mutation (W556R) in homozygous familial hypercholesterolemia. *J Pediatr*. 2011;158(1):167. doi:10.1016/j.jpeds.2010.06.027
11. Gautschi M, Pavlovic M, Nuoffer JM. Fatal myocardial infarction at 4.5 years in a case of homozygous familial hypercholesterolaemia. *JIMD Rep*. 2012;2:45-50. doi:10.1007/8904_2011_45
12. Pederiva C, Gazzotti M, Arca M, et al. Clinical Approach in the Management of Paediatric Patients with Familial Hypercholesterolemia: A National Survey Conducted by the LIPIGEN Paediatric Group. *Nutrients*. 2023;15(15):3468. doi:10.3390/nu15153468
13. Sonmez A, Demirci I, Haymana C, et al. Clinical characteristics of adult and paediatric patients with familial hypercholesterolemia: A real-life cross-sectional study from the Turkish National Database. *Atherosclerosis*. 2023;375:9-20. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2023.04.011
14. Brett T. Universal screening for familial hypercholesterolaemia in newborns: Time for general practice to contribute. *Aust J Gen Pract*. 2023;52(4):246-248. doi:10.31128/AJGP-10-22-6581

15. Feingold KR, Chait A. Approach to patients with elevated low-density lipoprotein cholesterol levels. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* Published online May 1, 2022. doi:10.1016/j.beem.2022.101658
16. Bouhairie VE, Goldberg AC. Familial Hypercholesterolemia. *Cardiol Clin.* 2015;33(2):169-179. doi:10.1016/j.ccl.2015.01.001
17. Mansfield BS, Raal FJ. Regression of cutaneous xanthomata in patient with homozygous familial hypercholesterolemia using novel therapies. *The Lancet.* 2023;402(10404):e11. doi:10.1016/S0140-6736(23)01515-5
18. McGowan MP, Hosseini Dehkordi SH, Moriarty PM, Duell PB. Diagnosis and Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(24). doi:10.1161/JAHA.119.013225
19. Rutkowska L, Pinkier I, Sałacińska K, et al. Identification of New Copy Number Variation and the Evaluation of a CNV Detection Tool for NGS Panel Data in Polish Familial Hypercholesterolemia Patients. *Genes (Basel).* 2022;13(8):1424. doi:10.3390/genes13081424
20. Mytilinaiou M, Kyrou I, Khan M, Grammatopoulos DK, Randeva HS. Familial Hypercholesterolemia: New Horizons for Diagnosis and Effective Management. *Front Pharmacol.* 2018;9. doi:10.3389/fphar.2018.00707
21. Turgeon RD, Barry AR, Pearson GJ. Familial hypercholesterolemia: Review of diagnosis, screening, and treatment. *Can Fam Physician.* 2016;62(1):32-37.
22. Williams L, Wilson D. Nutritional management of pediatric dyslipidemia. *Endotext MDText.com, Inc.* Published online April 30, 2023.
23. Butt WZ, Yee JK. The Role of Non-statin Lipid-Lowering Medications in Youth with Hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep.* 2022;24(5):379-89. doi:10.1007/s11883-022-01013-x
24. Fachin A, De Carlo C, Maestro A, et al. Rapid Resolution of Life-Threatening Hypertriglyceridemia after Evinacumab Administration in a Pediatric HSCT Recipient: A Case Report. *Pharmaceuticals.* 2023;16(8). doi:10.3390/ph16081069
25. Wiegman A, Greber-Platzer S, Ali S, et al. Evinacumab for Pediatric Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circulation.* Published online October 20, 2023. doi:10.1161/circulationaha.123.065529
26. Weintraub SF, Schillow JA, Azari BM, Hirsh BJ. Implementation of Novel Lipid Therapies in a Refractory Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Patient With Atherosclerotic Disease. *JACC Case Rep.* 2022;4(20):1327-1330. doi:10.1016/j.jaccas.2022.06.021
27. Gokay S, Kendirci M, Kaynar L, et al. Long-term efficacy of lipoprotein apheresis in the management of familial hypercholesterolaemia: Application of two different apheresis techniques in childhood. *Transfusion and Apheresis Science.* 2016;54(2):282-8. doi:10.1016/j.transci.2015.10.015
28. Coker M, Ucar SK, Simsek DG, et al. Low density lipoprotein apheresis in pediatric patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Therapeutic Apheresis and Dialysis.* 2009;13(2):121-8. doi:10.1111/j.1744-9987.2009.00666.x
29. Ishigaki Y, Kawagishi N, Hasegawa Y, et al. Liver Transplantation for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb.* 2019;26(2):121-7. doi:10.5551/jat.RV17029



The Role of Tasimelteon in Modulating Cardiac Injury Following Traumatic Brain Injury: A Focus on Bax/Bcl-2, SIRT1/p53 Signaling, and Inflammatory Cytokine Pathways

Muhammet Yusuf Tepebaşı¹, Halil Aşçı², Özlem Özmen³

¹ Department of Genetic, Faculty of Medicine, Süleyman Demirel University, Isparta, Türkiye

² Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Süleyman Demirel University, Isparta, Türkiye

³ Department of Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, Burdur Mehmet Akif Ersoy University, Burdur, Türkiye

Received: 26.02.2024; Revised: 03.06.2025; Accepted: 05.06.2025

Abstract

Aim: This study explores the cardioprotective effects of Tasimelteon (TASI), a selective melatonin receptor agonist, following traumatic brain injury (TBI). TBI triggers systemic inflammation, contributing to secondary cardiac injury and increased morbidity. While TASI shows neuroprotective properties, its potential to protect the heart after TBI remains unknown.

Methods: Four groups were created from thirty-two adult male rats: Trauma, Trauma + TASI (1 mg/kg), Trauma + TASI (10 mg/kg), and Sham. Heart tissue was taken for genetic, immunohistochemical, and histopathological examinations. Histopathology assessed hyperemia, hemorrhage, inflammation, and necrosis. Immunohistochemistry measured β -tubulin, IL-1, and IL-6 expression, while RT-qPCR analyzed SIRT1, p53, BAX, and BCL-2 mRNA levels.

Results: The Trauma group displayed symptoms of myocardial damage, such as hyperemia, bleeding, and disturbed cell architectures, but the Sham group's histopathological analysis indicated normal myocardial tissue. TASI treatments improved these findings, with TASI-10 being more effective. Immunohistochemistry showed minimal expression of β -tubulin, IL-1, and IL-6 in the Sham group, but significant upregulation in the Trauma group, indicating inflammation. Both TASI treatments reduced these markers, with TASI-10 showing the greatest reduction. According to gene expression study, trauma reduced anti-apoptotic genes (Sirt-1, Bcl-2) and elevated pro-apoptotic genes (Bax, p53). Gene expression was slightly restored by TASI-1, but TASI-10 significantly improved all four genes.

Conclusion: TASI treatment, particularly at a 10 mg dose, effectively ameliorates myocardial injury caused by Trauma, with improvements observed at the histological, molecular, and gene expression levels. This suggests that TASI may hold potential as a therapeutic agent for myocardial protection.

Keywords: Apoptosis, Cardioprotective, Inflammation, Tasimelteon, Traumatic Brain Injury

DOI: 10.5798/dicletip.1723061

Correspondence / Yazışma Adresi: Muhammet Yusuf Tepebaşı, Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Suleyman Demirel University, Isparta, Türkiye e-mail: muhammettepebasi@sdu.edu.tr

Travmatik Beyin Hasarı Sonrası Kardiyak Hasarı Düzenlemede Tasimelteon'un Rolü: Bax/Bcl-2, SIRT1/p53 Sinyalizasyonu ve İnflamatuar Sitokin Yollarına Odaklanma

Öz

Amaç: Bu çalışma, travmatik beyin hasarı (TBI) sonrasında seçici bir melatonin reseptör agonisti olan Tasimelteon (TASI)'un kardiyoprotektif etkilerini araştırmaktadır. TBI, sistemik inflamasyonu tetikleyerek sekonder kardiyak hasara ve artan morbiditeye katkıda bulunur. TASI nöroprotektif özellikler gösterse de, TBI sonrasında kalbi koruma potansiyeli bilinmemektedir.

Yöntemler: Otuz iki yetişkin erkek sıçan dört gruba ayrıldı: Sham, Trauma, Trauma + TASI (1 mg/kg) ve Trauma + TASI (10 mg/kg). Baş travması, 24 saat sonra, histopatolojik, immünohistokimyasal ve genetik analizler için kalp dokuları toplandı. Histopatoloji hiperemi, hemoraji, inflamasyon ve nekrozu değerlendirdi. İmmünohistokimya β -tubulin, IL-1 ve IL-6 ekspresyonunu ölçerken, RT-qPCR SIRT1, p53, BAX ve BCL-2 mRNA seviyelerini analiz etti.

Bulgular: Histopatolojik inceleme Sham grubunda normal miyokardiyal doku ortaya koyarken, travma grubunda hiperemi, hemoraji ve bozulmuş hücre yapıları gibi miyokardiyal hasar belirtileri görüldü. TASI tedavileri bu bulguları iyileştirdi ve TASI-10 daha etkili oldu. İmmünohistokimya Sham grubunda β -tubulin, IL-1 ve IL-6'nın minimal ekspresyonunu gösterdi, ancak travma grubunda inflamasyonu gösteren önemli bir yukarı regülasyon gösterdi. Her iki TASI tedavisi de bu belirteçleri azalttı ve TASI-10 en büyük azalmayı gösterdi. Gen ekspresyon analizi travmanın pro-apoptotik genleri (Bax, p53) artırdığını ve anti-apoptotik genleri (Sirt-1, Bcl-2) azalttığını ortaya koydu. TASI-1 gen ifadesini kısmen geri kazandırdı, TASI-10 ise dört gende en önemli gelişmeyi sağladı.

Sonuç: TASI tedavisi, özellikle 10 mg dozda, travmanın neden olduğu miyokardiyal hasarı etkili bir şekilde iyileştiriyor ve histolojik, moleküler ve gen ifadesi seviyelerinde iyileşmeler gözlemleniyor. Bu, TASI'nin miyokardiyal koruma için bir terapötik ajan olarak potansiyel taşıyabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Apoptozis, İnflamasyon, Kardiyoprotektif, Tasimelteon, , Travmatik Beyin Hasarı.

INTRODUCTION

Traumatic brain injury (TBI) causes a complicated chain reaction of secondary ailments that go beyond the central nervous system (CNS), making it a major global public health concern¹. Among these systemic effects, cardiovascular dysfunction, including neurogenic cardiotoxicity, is increasingly recognized as a major contributor to morbidity and mortality following TBI². The pathophysiology of TBI-induced cardiotoxicity involves excessive catecholamine release, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and apoptosis, which collectively impair myocardial function³. Despite advances in neurocritical care, there are limited effective therapeutic strategies to mitigate the detrimental cardiac effects associated with TBI. However, the specific role of Tasimelteon (TASI) in preventing TBI-induced cardiotoxicity remains largely unexplored

TBI triggers various inflammatory processes in the acute and chronic phases, creating systemic effects. Proinflammatory cytokines including interleukin-1 (IL-1) and interleukin-6 (IL-6) are released more often in response to post-injury microglial activation and neuronal stress⁴. These cytokines cross the blood-brain barrier into the peripheral circulation and can lead to significant changes in the cardiovascular system⁵.

Inflammation following TBI may cause myocardial dysfunction. When the effects of IL-1 and IL-6 directly on cardiomyocytes are evaluated through cellular skeletal components, beta-tubulin appears to play an important role in this process⁶. Cellular signaling pathways triggered by inflammation may alter the structure of beta-tubulin, leading to disruption of the cellular skeleton, decreased contractility of cardiomyocytes, and disruption of intracellular transport mechanisms⁷.

BCL2 associated X (Bax) and B-Cell Lymphoma 2 (Bcl-2) are important proteins in the regulation of apoptosis via the mitochondrial pathway. Bax is a pro-apoptotic protein that promotes cytochrome c release by increasing mitochondrial membrane permeability. Bcl-2, on the other hand, suppresses the activity of Bax by showing anti-apoptotic properties⁸. Changes in the Bax/Bcl-2 balance in cardiac tissue after TBI may increase myocardial cell loss. An increased Bax/Bcl-2 ratio can be considered as an indicator of cardiotoxicity⁹.

An essential transcription factor for controlling the cell cycle and initiating apoptosis is p53. Oxidative stress and DNA damage after TBI may increase p53 expression and cause activation of the apoptotic pathway¹⁰. It has been shown that p53 accelerates cellular death by directly increasing Bax expression. Therefore, increased p53 activity after TBI may trigger programmed cell death in cardiac cells, deepening myocardial damage¹¹.

The NAD⁺-dependent deacetylase Sirtuin-1 (SIRT-1) is essential for maintaining energy balance and the physiological stress response. Due to its anti-apoptotic and anti-inflammatory properties, SIRT-1 is known to protect cardiac cells against oxidative stress. In addition, SIRT-1 can suppress the apoptotic process by deacetylating p53¹². The decrease in SIRT-1 levels after TBI may lead to increased p53 activity and disruption of the Bax/Bcl-2 balance. Therefore, the regulation of SIRT1 may be considered as a therapeutic target for the prevention of cardiotoxicity after TBI¹³.

TASI, a selective agonist of the melatonin receptor, has shown neuroprotective qualities by reducing inflammation and oxidative stress. Melatonin and its agonists reduce oxidative stress by neutralizing free radicals. TASI offers some advantages over other melatonin agonists. TASI acts as a potent and selective agonist at MT₁ and MT₂ receptors, making it more specific than non-selective melatonin

agonists (e.g. ramelteon). It also differs from other melatonin agonists by its long half-life and low drug interaction, with minimal binding to serotonin and dopamine receptors¹⁴. A recent study examined the impact of TASI on rats with TBI. The researchers discovered that TASI therapy reduced the oxidative stress index and total oxidant status while increasing total antioxidant status¹⁵. Melatonin and its analogs have been shown to modulate apoptotic and inflammatory pathways, suggesting their potential role in mitigating TBI-induced systemic damage, including cardiac injury¹⁶. However, the specific role of TASI in preventing TBI-induced cardiotoxicity remains largely unexplored.

In light of these molecular connections, the current work looks at how TASI may protect against TBI-induced cardiotoxicity by analyzing its effects on SIRT1/p53 signaling, beta-tubulin stability, the Bax/Bcl-2 ratio, and the inflammatory mediators IL-1 and IL-6. By clarifying these processes, we want to offer fresh perspectives on TASI's therapeutic potential for treating cardiac issues brought on by TBI.

METHODS

Ethical Standards

By ARRIVE 2.0 guidelines (Animal Research: Reporting In Vivo Experiments), the protocols used in this study received ethical approval from the Süleyman Demirel University Local Animal Experiments Ethics Committee (Ref: 09.01.2025/01-435). The research was funded under Project TSG-2024-9515 by Süleyman Demirel University Scientific Research Projects Coordination Unit.

Experimental Groups and Procedures

Rats were obtained from Süleyman Demirel University HÜDAL research laboratory. Each set of thirty-two adult male Wistar albino rats, weighing between 300 and 350 g, was kept

apart from the others in standard Euro-type 4 cages. The rats were kept in a 12-hour light/12-hour dark cycle at 23 °C and 55% humidity. They were given unlimited access to water and regular commercial feed. The following is how the four experimental groups were created:

Group I (Sham): Under anesthesia, rats underwent an incision without inducing trauma. Subsequently, 0.5-1 ml of saline (SF) was administered orally via gavage. The rats were put to death under anesthetic after a day, and tissue samples were taken.

Group II (Trauma): Under anesthesia, rats underwent an incision followed by induced trauma¹⁷. Subsequently, 0.5-1 ml of saline (SF) was administered orally via gavage. The rats were put to death under anesthetic after a day, and tissue samples were taken.

Group III (Trauma + TASI 1 mg/kg): Under anesthesia, rats underwent an incision followed by induced trauma. Subsequently, 1 mg/kg Tasimelteon was administered orally via gavage. The rats were put to death under anesthetic after a day, and tissue samples were taken¹⁸.

Group IV (Trauma + TASI 10 mg/kg): Under anesthesia, rats underwent an incision followed by induced trauma. Subsequently, 10 mg/kg TASI was administered orally via gavage.

A midline scalp incision was made to expose the skull for trauma induction. Head trauma was induced using the Marmarou impact acceleration model, where a 50 g metal weight was dropped from 80 cm onto a stainless steel disc fixed to the skull, generating a force of 0.2 N. This model reliably produces diffuse axonal injury and systemic inflammatory responses. 17.10 mg/kg xylazine and 90 mg/kg ketamine were used to anesthetize the rats in order to induce trauma and sacrifice. Heart tissues were obtained after surgical exsanguination through the inferior vena cava. While the remaining tissues were kept at -80 °C for genetic

research, half of the tissues were preserved in formaldehyde for histopathological and immunohistochemical examination. Hematoxylin and eosin staining was used in the histopathological examination to evaluate degenerative necrosis, inflammatory infiltrations, hemorrhage, and hyperemia. β -tubulin, IL-1, and IL-6 levels were examined by immunohistochemistry, and the mRNA expression of the Sirt-1, p53, Bax, and Bcl-2 genes was assessed.

Histopathological Method

Necropsy was used to obtain heart samples, which were then stored in a 10% neutral formalin solution. A fully automated tissue processing machine was subsequently used to embed the heart samples in paraffin wax after regular tissue processing. A fully automated rotary microtome was then used to cut pieces of the paraffin blocks that were 5 μ m thick. Hematoxylin-eosin (HE) staining, cover sliding, and light microscopy examination were performed on these sections.

An ordinal grading system was used to semi-quantitatively score the histological lesions in the hearts. Scoring for hyperemia, hemorrhage, inflammatory cell infiltration and degenerative necrotic changes in myocardial cells is shown in Table 1.

Table 1: Histopathological Scoring Criteria

Score	Hyperemia	Hemorrhage	Inflammation	Necrosis
0	Absent	Absent	Absent	Absent
1	Mild	Focal	Mild infiltrate	<10% cells
2	Moderate	Multifocal	Moderate infiltrate	10–30% cells
3	Severe	Diffuse	Severe infiltrate	>30% cells

Immunohistochemical examination

Following the manufacturer's directions, three slice series from paraffin blocks were placed on slides coated with poly-L-lysine and stained using the streptavidin-biotin method for immunohistochemical examination. The primary antibodies, which were all diluted to 1/100, were β -tubulin (ab179511), IL-1 β (ab283818), and IL-6R (ab300581) Abcam (Cambridge, UK). The streptavidin-alkaline phosphatase conjugate and a biotinylated secondary antibody were added after the primary antibody had been incubated for 60 minutes. The chromogen was diaminobenzidine (DAB), and the secondary antibody was the Mouse and Rabbit Specific HRP/DAB IHC Detection Kit (ab236466). Antigen dilution solution was employed as a negative control. Evaluations were conducted by a pathologist who was blinded. ImageJ 1.48 was used to compute the proportion of positive IHC cells at 40 $\times$ magnification. Imaging was done using an Olympus CX41 microscope and Cell Sens software (Olympus Corporation, Tokyo, Japan).

Reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-qPCR)

To extract RNA from homogenized heart tissues, GeneAll Biotechnology (Korea) used the GeneAll RiboEx™ Kit. To measure the amount and quality of RNA, a BioSpec-nano nanodrop (Shimadzu, Japan) was used. The A.B.T.™ cDNA Synthesis Kit (Atlas Biotechnology, Turkey) and 1 μ g of RNA were used for the cDNA synthesis. NCBI mRNA sequences served as the basis for the construction of primers (Table 1). ACTB served as the housekeeping gene for the qPCR analysis of gene expression levels utilizing a Biorad CFX96 system (USA) and 2X SYBR Green Master Mix (Nepenthe, Turkey). As directed by the manufacturer, 20 μ l of reactions were made and conducted three times. Melting curve analysis verified the accuracy of the results, and normalization was done using the $2^{-\Delta\Delta C_t}$ method.

Table II: Primary sequences, product size and accession numbers of genes

Genes	Primary sequence	product size	accession number
ACTB (Housekeeping gene)	F: CCCCGCGAGTACAACCTTCT T R: AACACAGCCTGGATGGCT AC	481 bp	NM_031144.3
SIRT1	F: GGTAGTTCCTCGGTGTCCT R: ACCCAATAACAATGAGGAG GTC	152 bp	NM_00141495 9.1
P53	F: CTCCTCTCCCCAGCAAAAG R: CCTGCTGTCTCTGACTCC T	151 bp	NM_00142999 6.1
BAX	F: CACGTCTGCGGGGAGTCA C R: TAGAAAAGGGCAACCACC CG	419 bp	NM_017059.2
BCL 2	F: CATCTCATGCCAAGGGGG AA R: TATCCCACTCGTAGCCCT C	284 bp	NM_016993.2

F: Forward, R: Reverse, ACTB: Actin beta, SIRT1: Sirtuin 1, BAX: BCL2 Associated X, BCL 2: B-cell lymphoma 2

Statistical Analysis

Using SPSS, the Shapiro-Wilk test was used to evaluate the data distribution. Since there were fewer than 30 samples in each group and the variances were different, the nonparametric statistical approach one way-ANOVA (posthoc Tukey) was chosen for the data evaluation. Group mean + SD was utilized to express the data, and the appropriate analysis method was used based on the type of data. For all analyses, a value of $p < 0.05$ was deemed significant.

RESULTS

Histopathology Findings

The heart tissue of the Sham group showed no pathological alterations upon microscopic inspection. Cardiomyocytes in these groups appeared elongated, branching, and of normal size with well-defined intercalated discs. Delicate endomysium sheaths surrounding the cardiac cells were observed, along with a dense capillary network surrounding the cells. In the heart, the trauma group showed severe hyperemia (score 3), hemorrhage (score 3), and necrosis (score 2). TASI-1 reduced hyperemia to score 1 and necrosis to score 1, while TASI-10 restored all parameters to almost normal (Figure 1).

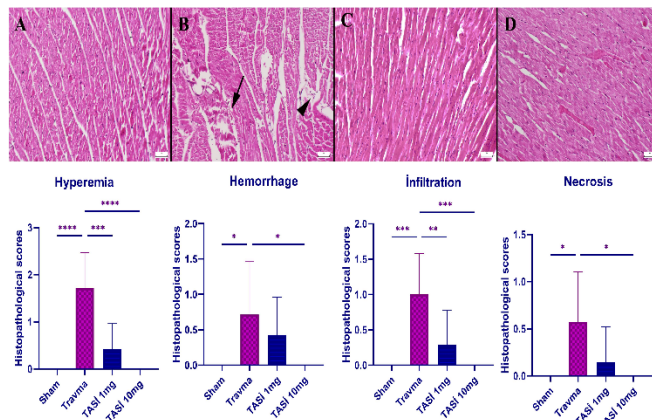


Figure 1. Histopathological findings in heart tissue

Heart histopathology figures that are representative of the groups. (A) Normal histology of myocardial tissue in the Sham group; (B) severe edema (arrowhead) and bleeding (arrow) in the TRAV group; (C) notable improvement in the TRAV+TASI-1 mg group; and (D) nearly normal histology of myocardium in the TRAV+TASI 10 mg group, HE, scale bars=50µm. *p < 0.05, ***p< 0.001, ****p<0.0001

Immunohistochemical examination

Immunohistochemical analyses revealed that the Sham group had extremely little or no expression of β-tubulin, IL-1, and IL-6. On the

other hand, β-tubulin, IL-1, and IL-6 expression levels were moderately to significantly higher in the TRAV group's cardiac cells. These pathological outcomes decreased after receiving TASI treatment (Figs. 2.1, 2.2, and 2.3).

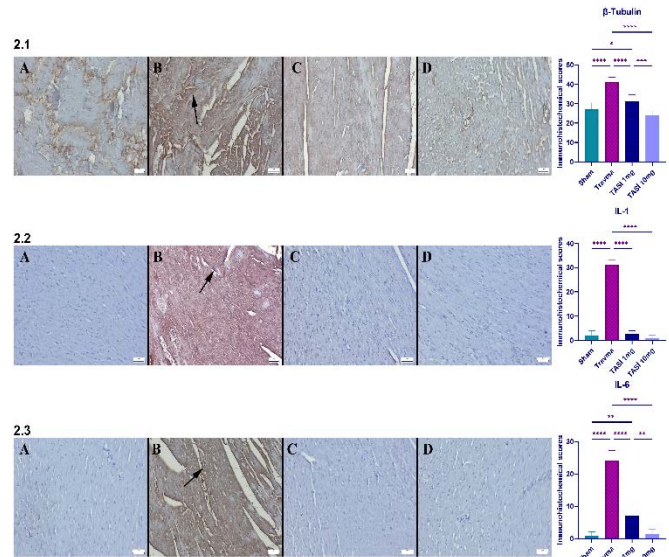


Figure 2. Immunohistochemically β-tubulin, IL-1 and IL-6 expressions of hearts tissue

2.1 Heart β-tubulin expressions were compared between the groups using immunohistochemistry. (A) The Sham group's moderate expression. (B) TRAV group cardiac cells with elevated expressions (arrows). (C) The TRAV+TASI 1 mg group showed decreased expression. (D) Streptavidin biotin peroxidase technique, TRAV+TASI 10 mg group, nearly normal expression, scale bars = 50µm. *p < 0.05, ***p< 0.001, ****p<0.0001

2.2 Heart IL-1 expressions in each group. (A) The Sham group's negative expression. (B) TRAV group cardiac cells with elevated expressions (arrows). (C) Expression was significantly lower in the TRAV+TASI 1 mg group. (D) Streptavidin biotin peroxidase technique, negative expression in TRAV+TASI 10 mg group, scale bars = 50µm. ****p<0.0001

2.3 IL-6 expression in the hearts of the groups, as determined by immunohistochemistry. (A)

The Sham group's negative expression. (B) TRAV group cardiac cells with elevated expressions (arrows). (C) Expression was significantly lower in the TRAV+TASI 1 mg group. (D) Streptavidin biotin peroxidase technique, negative expression in TRAV+TASI 10 mg group, scale bars = 50 μ m. ** $p < 0.01$, **** $p < 0.0001$

Gene expression analysis results

The expression levels of antiapoptotic Sirt-1 and Bcl-2 genes significantly decreased ($p < 0.001$ for all), whereas the expression levels of apoptotic-related genes Bax and p53 significantly increased in the trauma group relative to the Sham group. Significant improvements in Bax, p53, Sirt-1, and Bcl-2 were found in the TASI 1 mg dosage group as compared to the trauma group ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.034$, and $p = 0.029$, respectively). All of these gene expression levels showed the greatest improvement at the TASI 10 mg dose ($p < 0.001$ for all) (Figure 3).

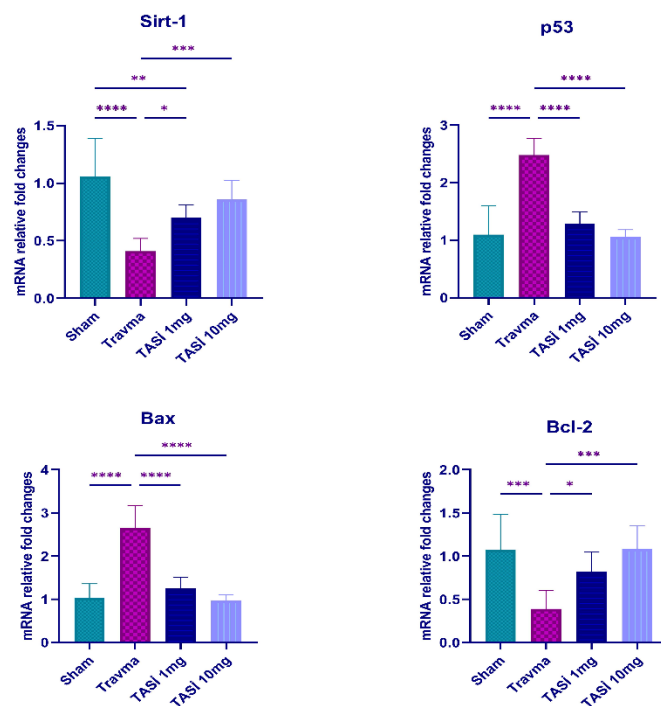


Figure 3. Genes in heart tissue shown by an mRNA relative fold change graph

SIRT1: Sirtuin 1, BAX: BCL2 Associated X, BCL 2: B-cell lymphoma 2. * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$

DISCUSSION

Traumatic brain injury (TBI) is known to precipitate secondary myocardial injury, characterized by structural disruptions, inflammatory responses, and apoptotic alterations². Our study corroborates these findings and further demonstrates the therapeutic potential of TASI-1 and TASI-10 in mitigating such cardiac damage.

Histopathological analyses in our study revealed significant myocardial alterations in the TRAV group, including hyperemia, hemorrhage, and disruption of the cross-striated banding pattern of cardiomyocytes. These results are in line with earlier studies showing that structural damage to the heart might result from TBI. For example, a research by Cuisinier et al. found that TBI may cause cardiac dysfunction, possibly via mechanisms such as systemic inflammatory reactions and autonomic dysregulation¹⁹. Similarly, research by Hüttemann et al. observed left ventricular dysfunction in patients with severe brain injury, suggesting a link between neurological trauma and myocardial impairment²⁰.

Immunohistochemical assessments in our study revealed elevated expressions of β -tubulin, IL-1, and IL-6 in the TRAV group compared to the Sham group. These findings are consistent with existing literature indicating that traumatic brain injury (TBI) induces a robust inflammatory response, characterized by increased levels of pro-inflammatory cytokines such as IL-1 and IL-6. For instance, a study by Woodcock and Morganti-Kossmann highlighted the pivotal role of the IL-1 family in mediating inflammatory responses both centrally and peripherally following TBI²¹. Similarly, research by Kumar and Loane emphasized that cytokine-mediated inflammation significantly contributes to secondary pathology after TBI, affecting both central and peripheral tissues²². These studies support our observations of heightened inflammatory marker expression in

myocardial tissue post-TBI, suggesting a systemic inflammatory response that may contribute to myocardial injury.

Gene expression analyses revealed an upregulation of pro-apoptotic genes Bax and p53, alongside a downregulation of anti-apoptotic genes Sirt-1 and Bcl-2 in the TRAV group. This apoptotic shift aligns with findings from previous studies on traumatic brain injury (TBI), which have demonstrated that neuronal injury can trigger systemic apoptotic signaling pathways affecting peripheral organs, including the heart²³.

The pro-apoptotic protein Bax plays a crucial role in mitochondrial-mediated apoptosis, and its increased expression has been linked to enhanced cell death in various models of brain and cardiac injury²⁴. Similarly, p53, a well-known tumor suppressor, functions as a central regulator of apoptosis, particularly in response to cellular stress and DNA damage, and its upregulation has been implicated in TBI-induced neuronal and cardiac apoptosis^{25,26}. Conversely, Bcl-2, an anti-apoptotic protein, counteracts mitochondrial outer membrane permeabilization and is essential for cell survival; its downregulation following TBI has been associated with increased susceptibility to apoptosis in both central and peripheral tissues²⁷. Moreover, Sirt-1, a NAD⁺-dependent deacetylase, is known for its neuroprotective and cardioprotective roles, and its suppression has been correlated with oxidative stress, inflammation, and apoptosis in post-TBI pathology^{28,29}. These findings collectively support the hypothesis that TBI induces a systemic apoptotic response that extends beyond the central nervous system, potentially contributing to secondary organ damage through interconnected molecular pathways.

Earlier research demonstrated that caspase inhibitors and anti-inflammatory agents could reduce myocardial apoptosis and improve cardiac outcomes post-TBI³⁰. However, these interventions often lacked specificity and exhibited limited cardioprotective effects. In contrast, the present study shows that TASI-1 and

TASI-10 compounds specifically target apoptotic regulators, resulting in notable amelioration of pathological changes. Importantly, TASI-10 demonstrated superior efficacy compared to TASI-1, highlighting the potential of this compound for more effective cardioprotection^{15,31}.

CONCLUSION

In conclusion, our study reinforces the association between TBI and secondary myocardial injury, highlighting the role of inflammatory and apoptotic mechanisms. TASI provides cardioprotective benefits by showing a therapeutic effect at doses of 10 mg/kg. Future research should focus on elucidating the precise molecular mechanisms underlying TASI's effects and exploring its potential clinical applications in managing TBI-induced cardiac injury.

Ethics Committee Approval: By ARRIVE 2.0 guidelines (Animal Research: Reporting In Vivo Experiments), the protocols used in this study received ethical approval from the Suleyman Demirel University Local Animal Experiments Ethics Committee (Ref: 09.01.2025/01-435).

Conflict of Interest: The authors declared no conflicts of interest.

Financial Disclosure: The research was funded under Project TSG-2024-9515 by Suleyman Demirel University's Scientific Research Projects Coordination Unit.

REFERENCES

1. Maas AIR, Menon DK, Adelson PD, et al. Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol.* 2017;16(12):987-1048.
2. Krishnamoorthy V, Mackensen GB, Gibbons EF, Vavilala MS. Cardiac dysfunction after neurologic injury: what do we know and where are we going? *Chest.* 2016;149(5):1325-31.
3. Fesharaki-Zadeh A. Oxidative stress in traumatic brain injury. *Int J Mol Sci.* 2022;23(21):13000.
4. Liu X, Zhang L, Cao Y, et al. Neuroinflammation of traumatic brain injury: Roles of extracellular vesicles. *Front Immunol.* 2023;13:1088827.
5. Liberale L, Ministrini S, Carbone F, Camici GG, Montecucco F. Cytokines as therapeutic targets for

- cardio-and cerebrovascular diseases. *Basic Res Cardiol.* 2021;116(1):23.
6. Maass DL, White J, Horton JW. IL-1 β and IL-6 act synergistically with TNF- α to alter cardiac contractile function after burn trauma. *Shock.* 2002;18(4):360-6.
7. Caporizzo MA, Prosser BL. The microtubule cytoskeleton in cardiac mechanics and heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19(6):364-78.
8. Czabotar PE, Lessene G, Strasser A, Adams JM. Control of apoptosis by the BCL-2 protein family: implications for physiology and therapy. *Nat Rev Mol cell Biol.* 2014;15(1):49-63.
9. Özmen Ö, Aşçı H, Savran M, Şahin M, Ozmen O. Amantadine preserve VCAM immunoexpression levels in cardiac injury induced by brain trauma with its anti-inflammatory action and protective effect on the mitochondrial membrane. *Mehmet Akif Ersoy Univ J Heal Sci Inst.* 2024;12(3):15-23.
10. Ismail H, Shakkour Z, Tabet M, et al. Traumatic brain injury: oxidative stress and novel anti-oxidants such as mitoquinone and edaravone. *Antioxidants.* 2020;9(10):943.
11. Rodkin S, Nwosu C, Raevskaya M, et al. The Role of Hydrogen Sulfide in the Localization and Expression of p53 and Cell Death in the Nervous Tissue in Traumatic Brain Injury and Axotomy. *Int J Mol Sci.* 2023;24(21):15708.
12. Vaziri H, Dessain SK, Eaton EN, et al. hSIR2SIRT1 functions as an NAD-dependent p53 deacetylase. *Cell.* 2001;107(2):149-59.
13. Chen M, Liu J, Wu W, et al. SIRT1 restores mitochondrial structure and function in rats by activating SIRT3 after cerebral ischemia/reperfusion injury. *Cell Biol Toxicol.* 2024;40(1):31.
14. Cecon E, Oishi A, Jockers R. Melatonin receptors: molecular pharmacology and signalling in the context of system bias. *Br J Pharmacol.* 2018;175(16):3263-80.
15. Özden ES, Özcan MS, Savran M, et al. Effects of Tasimelteon Treatment on Traumatic Brain Injury Through NRF-2/HO-1 and RIPK1/RIPK3/MLKL Pathways in Rats. *Mol Neurobiol.* Published online 2025:1-10.
16. Sieminski M, Reimus M, Kałas M, Stępniewska E. Antioxidant and Anti-Inflammatory Properties of Melatonin in Secondary Traumatic Brain Injury. *Antioxidants.* 2024;14(1):25.
17. Marmarou A, Foda MAAE, Van Den Brink W, et al. A new model of diffuse brain injury in rats: Part I: Pathophysiology and biomechanics. *J Neurosurg.* 1994;80(2):291-300.
18. Hardeland R. Investigational melatonin receptor agonists. *Expert Opin Investig Drugs.* 2010;19(6):747-64.
19. Cuisinier A, Maufrais C, Payen JF, et al. Myocardial function at the early phase of traumatic brain injury: a prospective controlled study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2016;24:1-7.
20. Hasanin A, Zakaria D, Allam A. Cardiac injury in severe head trauma: a review of literature. *J Neurol Neuromedicine.* 2016;1(8).
21. Woodcock T, Morganti-Kossmann MC. The role of markers of inflammation in traumatic brain injury. *Front Neurol.* 2013;4:18.
22. Kumar A, Loane DJ. Neuroinflammation after traumatic brain injury: opportunities for therapeutic intervention. *Brain Behav Immun.* 2012;26(8):1191-201.
23. Yang Q, Zhou Y, Sun Y, et al. Will sirtuins be promising therapeutic targets for TBI and associated neurodegenerative diseases? *Front Neurosci.* 2020;14:791.
24. Borutaite V, Toleikis A, Brown GC. In the eye of the storm: mitochondrial damage during heart and brain ischaemia. *FEBS J.* 2013;280(20):4999-5014.
25. Plesnila N, Von Baumgarten L, Retiounskaia M, et al. Delayed neuronal death after brain trauma involves p53-dependent inhibition of NF- κ B transcriptional activity. *Cell Death Differ.* 2007;14(8):1529-41.
26. Sabet N, Soltani Z, Khaksari M. Multipotential and systemic effects of traumatic brain injury. *J Neuroimmunol.* 2021;357:577619.
27. Emir M, Ozisik K, Cagli K, et al. Effect of erythropoietin on bcl-2 gene expression in rat cardiac myocytes after traumatic brain injury. In: *Transplantation Proceedings.* Vol 36. Elsevier; 2004:2935-8.
28. Wei G, Wang J, Wu Y, et al. Sirtuin 1 alleviates neuroinflammation-induced apoptosis after traumatic brain injury. *J Cell Mol Med.* 2021;25(9):4478-86.
29. Wei C, Wang J, Yu J, et al. Therapy of traumatic brain injury by modern agents and traditional Chinese medicine. *Chin Med.* 2023;18(1):25.
30. Jarrahi A, Braun M, Ahluwalia M, et al. Revisiting traumatic brain injury: from molecular mechanisms to therapeutic interventions. *Biomedicines.* 2020;8(10):389.
31. Chen Z, Venkat P, Seyfried D, et al. Brain-heart interaction: cardiac complications after stroke. *Circ Res.* 2017;121(4):451-68.



Özgün Araştırma / Original Article

Üçüncü Basamak Bir Üniversite Hastanesinde Sezaryen Vakalarının Klinik Analizi: Retrospektif Klinik Çalışma

Rüstem Taş¹, Arzu Esen Tekeli¹, Nurettin Kurt¹, Celaledin Soyaloğlu¹, Ali Kendal Oğuz²

1 Dr. Rüstem Taş, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Van, Türkiye

2 Gaziyaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD. Diyarbakır, Türkiye

Geliş: 01.01.2025; Revizyon: 04.06.2025; Kabul Tarihi: 12.06.2025

Öz

Amaç: Bu çalışma, bir üçüncü basamak üniversite hastanesinde uygulanan sezaryen operasyonlarında tercih edilen anestezi yöntemleri ile postoperatif yoğun bakım ihtiyacı, intraoperatif ve postoperatif mortalite oranları arasındaki ilişkileri değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Yöntem: Retrospektif tasarımlı bu kohort çalışma kapsamında, 2018 ile 2023 yılları arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaşı Tıp Merkezi Hastanesi'nde genel veya rejyonal anestezi ile gerçekleştirilen 2709 sezaryen vakası analiz edilmiştir. Katılımcılara ait veriler, hastanenin dijital veri sisteminden retrospektif olarak toplanmıştır.

Bulgular: Çalışma kapsamındaki bireylerin yaş ortalaması $30,48 \pm 6,76$ yıldır. Sezaryen doğumların %66,3'ünde genel anestezi, %33,7'sinde ise spinal anestezi tercih edilmiştir. Postoperatif yoğun bakıma alınan hastaların oranı %0,6 olarak bulunmuştur. Genel anestezi kullanımının; artmış komorbidite sayısı, 1. ve 5. dakikalarda düşük APGAR skorları, yüksek ASA değerleri, HELLP sendromu, preeklampsi, plasenta invazyon bozuklukları, artmış eritrosit süspansiyonu ve taze donmuş plazma gereksinimi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Aynı faktörler, postoperatif yoğun bakım gereksinimi ile de anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur.

Sonuç: Bulgular, merkezimizde genel anestezinin sezaryen doğumlarda daha sık tercih edildiğini, ancak spinal anestezinin daha avantajlı klinik sonuçlar sunduğunu ortaya koymaktadır. Bu kapsamda, genel anestezi endikasyonlarının yeniden değerlendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Sezaryen, Genel anestezi, Spinal anestezi, APGAR skoru, Yoğun bakım

DOI: 10.5798/dicletip.1723079

Yazışma Adresi / Correspondence: Arzu Esen Tekeli, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Van, Türkiye e-mail: esentekeli190807@hotmail.com

Clinical Analysis of Cesarean Cases in a Tertiary University Hospital: A Retrospective Clinical Study

Abstract

Objective: This study aims to evaluate the relationship between the anesthesia techniques used during cesarean deliveries and the need for postoperative intensive care, as well as intraoperative and postoperative mortality rates, in a tertiary university hospital.

Methods: In this retrospective cohort study, a total of 2,709 cesarean deliveries performed under either general or regional anesthesia between 2018 and 2023 at Van Yüzüncü Yıl University Dursun Odabaşı Medical Center Hospital were analyzed. Data pertaining to the patients were collected retrospectively from the hospital's electronic medical record system.

Results: The mean age of the participants was 30.48 ± 6.76 years. General anesthesia was used in 66.3% of the cesarean deliveries, while spinal anesthesia was preferred in 33.7% of cases. The rate of postoperative intensive care unit (ICU) admission was found to be 0.6%. General anesthesia was significantly associated with increased comorbidity, lower 1st and 5th minute APGAR scores, higher ASA classifications, HELLP syndrome, preeclampsia, placental invasion anomalies, and increased need for erythrocyte suspension and fresh frozen plasma transfusion. These factors were also found to be significantly associated with the need for postoperative ICU care.

Conclusion: The findings indicate that general anesthesia remains the predominant choice for cesarean deliveries in our institution. However, spinal anesthesia appears to offer more favorable clinical outcomes. Therefore, it is recommended that the indications for general anesthesia in cesarean sections be carefully re-evaluated.

Keywords: Cesarean section, General anesthesia, Spinal anesthesia, APGAR score, Intensive care unit.

GİRİŞ

Dünya genelinde sezaryen operasyonlarının sayısı giderek artış göstermektedir¹. DSÖ tarafından önerilen ideal sezaryen oranı %5 ile %15 arasında belirtilmesine rağmen, 2002 yılı itibarıyla Türkiye’de bu oran %37 olarak kaydedilmiştir^{2,3}. Teknolojik ilerlemeler sayesinde sezaryen doğumlar daha güvenli hale gelmiş olsa da, bu yöntem halen yüksek maternal ve perinatal morbidite ve mortalite riski taşımaktadır⁴. Mevcut literatüre göre, sezaryen doğumlarda postoperatif morbidite oranı yaklaşık %35,7 olarak bildirilmektedir⁵.

Anestezi yöntemi, sezaryen uygulamalarında maternal ve neonatal sonuçlarda belirleyici rol oynamaktadır. Uzun yıllar boyunca genel anestezi, sezaryenlerde sıkça tercih edilen yöntem olmuştur. Hızlı etkisi ve kardiyovasküler stabilite avantajı nedeniyle tercih edilse de, fetomaternal geçiş gösteren ajanların kullanımı nedeniyle risk oluşturabilir⁶. Ayrıca, aspirasyon riski ve

entübasyon zorlukları gibi komplikasyonlar da bu yönetime eşlik edebilir^{7,8}.

Son dönemde, spinal ve epidural santral rejonel anestezi gibi bölgesel yöntemlere yönelim artmaktadır^{9,10}. Literatürde, bölgesel ve genel anestezinin yenidoğan sağlığı açısından benzer sonuçlar verdiği belirtilmekle birlikte, rejonel tekniklerin elektif vakalarda öncelikli tercih haline geldiği gözlemlenmektedir^{11,12}. Bununla birlikte, spinal anestezinin sempatik blokaja bağlı hipotansiyon etkisi nedeniyle uteroplental perfüzyonu azaltabileceği ve bu durumun neonatal sonuçlar üzerinde etkili olabileceği bilinmektedir¹³. Ayrıca, lomber ponksiyon sonrası gelişebilecek baş ağrısı, bulantı ve kusma gibi yan etkiler rapor edilmiştir^{9,14}. Bazı vakalarda, blok başarısızlığı nedeniyle genel anesteziye geçilmesi gerekebilir¹.

Anestezi seçimi, hastanın klinik durumu, obstetrik gereksinimler ve anestezistin deneyimi doğrultusunda şekillenmektedir ve

literatürde tek bir ideal yöntem üzerinde uzlaşa bulunmamaktadır¹⁵.

Öte yandan, postoperatif yoğun bakım gereksinimi, operasyon sırasında yaşanan komplikasyonlar, kan kaybı ve kan ürünleri ihtiyacı da maternal sağlık ve iyileşme sürecini doğrudan etkilemektedir. Bu faktörler, operasyon sonrası hasta yönetiminde önemli rol oynamaktadır¹⁶.

Bu çalışma ile, 2018-2023 yılları arasında üçüncü basamak bir hastanede gerçekleştirilen sezaryen operasyonlarında tercih edilen anestezi yöntemlerinin, yoğun bakım ihtiyacı ve klinik sonuçlarla ilişkisi retrospektif olarak değerlendirilmiş; anestezi tercihinin etkileyen faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEMLER

Araştırma Yeri ve Zamanı

Bu retrospektif kohort araştırma, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı ameliyathanesinde gerçekleştirilmiştir.

Araştırmanın Evreni

Araştırmaya, Ocak 2018 ile Aralık 2023 tarihleri arasında sezaryen ile canlı doğum yapan 2709 kadın dahil edilmiştir.

Dahil etme kriterleri:

- 18 yaş ve üzerindeki kadınlar
- Elektif ya da acil şartlarda gerçekleştirilen ve canlı doğumla sonuçlanan sezaryen operasyonları
- Kayıtlarda eksiksiz veri bulunan hastalar

Dışlama kriterleri:

- 18 yaş altı bireyler
- Ölü doğumla sonuçlanan sezaryenler
- Doğum eylemi esnasında aktif enfeksiyon yada sepsis gelişenler

- Eş zamanlı başka cerrahi işlem yapılan hastalar (örneğin histerektomi)
- Anestezi türü değişen olgular (rejyondan genel anesteziye geçiş)
- Takip verileri eksik olan veya takibi reddeden hastalar

Çalışma Prosedürü ve Veri Toplanması

Tüm olgulara ait aşağıdaki veriler hastanenin dijital arşiv sisteminden geriye dönük olarak elde edilmiştir:

- Preoperatif: Yaş, mevcut hastalıklar (preeklampsi, astım, plasenta invazyon anomalileri, vb.), sigara kullanımı, ASA skoru
- İntraoperatif: Anestezi türü (genel veya spinal), kullanılan inhaler ajanlar, intraoperatif kan transfüzyon gereksinimi
- Postoperatif: Eritrosit Süspansiyonu ile TDP gereksinimi, yoğun bakım ihtiyacı, uygulanan analjezi yöntemi (IV, rejyonal veya kombine), 1. ve 5. dakika APGAR skorları

Anestezi tercihi

Hastaya uygulanacak anestezi şekli, cerrahi ve anestezi ekiplerinin ortak kararıyla belirlenmiştir. Spinal anestezi; stabil hemodinamik durumu olan, kontraendikasyonu bulunmayan ve sezaryen endikasyonu mevcut hastalarda tercih edilmiştir. Spinal anestezinin uygun görülmediği durumlarda ise genel anestezi uygulanmıştır.

Genel anestezi endikasyonları:

- Koagülopati, enfeksiyon gibi spinal anestezi kontrendikasyonları
- Acil vakalarda hızlı indüksiyon gereksinimi
- Hasta tercihi veya anksiyetesi nedeniyle
- Spinal blokaj başarısızlığı sonucu geçiş

Etik Gereklilikler

Çalışma, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar No:

2023/13-02) ve Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Veriler anonimleştirilmiş olup, hastalara ek müdahale yapılmadığı için bilgilendirilmiş onam alınmamıştır.

İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 26.0 programı ile analiz edilmiştir. Kategorik veriler sayı ve yüzde, sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ve medyan değerler ile sunulmuştur. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda ki-kare, Fisher'in kesin testi ve normal dağılmayan veriler için Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Olguların Tanımlayıcı Özellikleri

Araştırmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması $30,48 \pm 6,76$ yıl olarak belirlenmiştir. Katılımcıların komorbidite sayısı ortalama $0,26 \pm 0,52$ iken, 1. dakika APGAR skoru ortalaması $6,87 \pm 1,59$; 5. dakika APGAR skoru ise $8,1 \pm 1,61$ olarak tespit edilmiştir.

Tablo I: Olguların yaş, komorbidite sayısı ve APGAR skorlarının dağılımı

Değişkenler	Ort $\pm$ SS (medyan)
Yaş (yıl)	$30,48 \pm 6,76$ (30)
Komorbidite sayısı	$0,26 \pm 0,52$ (0)
1.dk APGAR	$6,87 \pm 1,59$ (7)
5.dk APGAR	$8,1 \pm 1,61$ (8)

Olguların büyük çoğunluğunda (%93,4) ASA skoru 2 olarak kaydedilmiş; sigara içme oranı %1,7, preeklampsi sıklığı ise %3,8 bulunmuştur.

Tablo II: Olguların ASA skoru ve komorbiditelerinin dağılımı

Değişkenler	Sayı	Yüzde
ASA skoru		
1	2	0,1
2	2529	93,4
3	175	6,5
4	3	0,1
Komorbidite		
Preeklampsi	102	3,8
Astım	53	2,0
Sigara	46	1,7
Plasenta invazyon anomalisi	40	1,5
Toksoplazma	25	0,9
Plasenta previa	22	0,8
HELLP sendromu	10	0,4
Eklampsi	6	0,2

Kadınların %66,3'üne genel anestezi, %33,7'sine spinal santral rejonel anestezi uygulanmış; %2,3'ünde eritrosit süspansiyonu, %1,0'ında taze donmuş plazma transfüzyonu yapılmış ve %0,6 oranında postoperatif yoğun bakım ihtiyacı doğmuştur. Çalışma süresince intraoperatif veya postoperatif mortaliteye rastlanmamıştır.

Tablo III: Anestezi yöntemi, inhaler ajan türü, ES ve TDP replasmanı, postoperatif YBÜ ve analjezi ihtiyacının dağılımı

Değişkenler	Sayı	Yüzde
Anestezi yöntemi		
Genel anestezi	1795	66,3
Spinal anestezi	914	33,7
Inhaler ajan türü		
Yok	890	32,9
Desfluran	714	26,4
Sevofluran	1105	40,8
ES replasmanı		
Var	62	2,3
Yok	2647	97,7
TDP replasmanı		
Var	26	1,0
Yok	2683	99,0
Postoperatif YBÜ		
Yok	2693	99,4
Var	16	0,6
Analjezi		
IV analjezi	1763	65,1
Rejyonel analjezi	876	32,3
Kombine analjezi	70	2,6

Anestezi Yöntemine Göre Sonuçların Değerlendirilmesi

Genel anestezi uygulanan grupta, komorbidite sayısının spinal anestezi uygulananlara göre daha yüksek; 1. ve 5. dakika APGAR skorlarının ise anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır ($p < 0,001$).

Ayrıca genel anestezi uygulananlarda HELLP sendromu, preeklampsi ve plasenta invazyon anomalisi sıklığı da anlamlı düzeyde fazladır ($p < 0,05$).

Tablo IV: Anestezi yöntemine göre olguların yaş, komorbidite sayısı ve APGAR skorlarının dağılımı

Değişkenler	Anestezi yöntemi		p
	Genel anestezi (n = 1795)	Spinal anestezi (n = 914)	
	Ort ± SS (medyan)	Ort ± SS (medyan)	
Yaş (yıl)	30,36 ± 6,07 (30)	30,71 ± 7,95 (30)	0,368
Komorbidite sayısı	0,29 ± 0,54 (0)	0,2 ± 0,48 (0)	<0,001
1.dk APGAR	6,64 ± 1,68 (7)	7,33 ± 1,27 (8)	<0,001
5.dk APGAR	7,9 ± 1,73 (8)	8,5 ± 1,26 (9)	<0,001

Tablo V: Anestezi yöntemine göre olguların ASA skoru ve komorbiditelerinin dağılımı

Değişkenler	Anestezi yöntemi				p
	Genel anestezi (n = 1795)		Spinal anestezi (n = 914)		
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
ASA skoru					
1	2	0,1	0	0,0	0,003
2	1654	92,1	875	95,7	
3	136	7,6	39	4,3	
4	3	0,2	0	0,0	
Astım					
Yok	1764	98,3	892	97,6	0,288
Var	31	1,7	22	2,4	
Sigara					
Yok	1767	98,4	896	98,0	0,533
Var	28	1,6	18	2,0	
Toksoplazma hastalığı					
Yok	1774	98,8	910	99,6	0,059
Var	21	1,2	4	0,4	
HELLP sendromu					
Yok	1785	99,4	914	100,0	0,020
Var	10	0,6	0	0,0	
Eklampsi					
Yok	1790	99,7	913	99,9	0,670
Var	5	0,3	1	0,1	
Preeklampsi					
Yok	1713	95,4	894	97,8	0,003
Var	82	4,6	20	2,2	
Plasenta previa					
Yok	1776	98,9	911	99,7	0,067
Var	19	1,1	3	0,3	
Plasenta invazyon anomalisi					
Yok	1757	97,9	912	99,8	<0,001
Var	38	2,1	2	0,2	

Yine genel anestezi uygulanan hastalarda transfüzyonu ve intravenöz analjezi kullanımı eritrosit süspansiyonu, taze donmuş plazma daha yaygındır ($p<0,05$).

Tablo VI: Anestezi yöntemine göre ES replasmanı, TDP replasmanı ve analjezi özelliklerinin dağılımı

Değişkenler	Anestezi yöntemi				p
	Genel anestezi (n = 1795)		Spinal anestezi (n = 914)		
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
ES replasmanı					<0,001
Var	59	3,3	3	0,3	
Yok	1736	96,7	911	99,7	
TDP replasmanı					0,001
Var	25	1,4	1	0,1	
Yok	1770	98,6	913	99,9	
Analjezi					<0,001
IV analjezi	1750	97,5	13	1,4	
Rejyonal analjezi	2	0,1	874	95,6	
Kombine analjezi	43	2,4	27	3,0	

Postoperatif Yoğun Bakım İhtiyacına Göre Sonuçların Değerlendirilmesi

Postoperatif yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda; komorbidite sayısı belirgin şekilde daha fazla, 1. ve 5. dakika APGAR skorları ise daha düşüktür ($p<0,05$). Ayrıca bu grupta ASA skoru, eklampsi, preeklampsi ve plasenta invazyon anomalisi oranları da daha yüksektir ($p<0,05$).

Tablo VII: Postoperatif yoğun bakım ünitesi ihtiyacına göre olguların yaş, komorbidite sayısı ve APGAR skorlarının dağılımı

Değişkenler	Postoperatif YBÜ		p
	Yok (n = 2693)	Var (n = 16)	
	Ort ± SS (medyan)	Ort ± SS (medyan)	
Yaş (yıl)	30,48 ± 6,77 (30)	30,5 ± 5,59 (30)	0,871
Komorbidite sayısı	0,26 ± 0,52 (0)	1,06 ± 0,57 (1)	<0,001
1.dk APGAR	6,88 ± 1,58 (7)	5,25 ± 2,52 (6)	0,005
5.dk APGAR	8,11 ± 1,59 (8)	6,06 ± 3 (8)	0,002

Postoperatif YBÜ ihtiyacı olmayanlarla karşılaştırıldığında, YBÜ ihtiyacı olanlarda ASA skoru daha fazlaydı ($p<0,001$). Ek olarak YBÜ ihtiyacı olanlarda eklampsi, preeklampsi ve plasenta invazyon anomalisi sıklığı anlamlı düzeyde daha fazlaydı ($p<0,05$).

Tablo VIII: Postoperatif yoğun bakım ihtiyacına göre olguların ASA skoru ve komorbiditelerinin dağılımı

Değişkenler	Postoperatif YBÜ				p
	Yok (n = 2693)		Var (n = 16)		
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
ASA skoru					
1	2	0,1	0	0,0	<0,001
2	2518	93,5	11	68,8	
3	171	6,3	4	25,0	
4	2	0,1	1	6,3	
Astım					
Yok	2640	98,0	16	100,0	1,0
Var	53	2,0	0	0,0	
Sigara					
Yok	2647	98,3	16	100,0	1,0
Var	46	1,7	0	0,0	
Toksoplazma hastalığı					
Yok	2668	99,1	16	100,0	1,0
Var	25	0,9	0	0,0	
HELLP sendromu					
Yok	2684	99,7	15	93,8	0,058
Var	9	0,3	1	6,3	
Eklampsi					
Yok	2689	99,9	14	87,5	<0,001
Var	4	0,1	2	12,5	
Preeklampsi					
Yok	2594	96,3	13	81,3	0,020
Var	99	3,7	3	18,8	
Plasenta previa					
Yok	2672	99,2	15	93,8	0,123
Var	21	0,8	1	6,3	
Plasenta invazyon anomalisi					
Yok	2658	98,7	11	68,8	<0,001
Var	35	1,3	5	31,3	

Yoğun bakım ihtiyacı duyulan hastalarda, genel anestezi oranı %93,8'e ulaşmış, inhaler ajan kullanımı ve kan ürünleri replasmanı oranları da anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

Tablo IX: Postoperatif yoğun bakım ihtiyacına göre anestezi yöntemi, inhaler ajan türü, ES replasmanı ve TDP replasmanı özelliklerinin dağılımı

Değişkenler	Postoperatif YBÜ				p
	Yok (n = 2693)		Var (n = 16)		
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Anestezi yöntemi					0,020
Genel anestezi	1780	66,1	15	93,8	
Spinal anestezi	913	33,9	1	6,3	
Inhaler ajan türü					<0,001
Yok	890	33,0	0	0,0	
Desfluran	712	26,4	2	12,5	
Sevofluran	1091	40,5	14	87,5	
ES replasmanı					<0,001
Var	51	1,9	11	68,8	
Yok	2642	98,1	5	31,3	
TDP replasmanı					<0,001
Var	18	0,7	8	50,0	
Yok	2675	99,3	8	50,0	

Maaliyet Değerlendirmesi

Spinal regional anestezi ile yapılan sezaryen doğum maaliyet ortalaması 2022 yılında 203 TL iken, 2023'te 200 TL'ye gerilemiştir. Genel anestezi ile yapılan sezaryen doğumların maaliyet ortalaması ise aynı süre zarfında 427 TL'den 599 TL'ye yükselmiştir.

Tablo X: 2022 ve 2023 yıllarında sezaryen sırasında yapılan genel ve spinal anestezi maaliyeti

Yıl	Spinal anestezi ortalama maaliyeti	Genel Anestezi ortalama maaliyeti
2022	203 TL	427 TL
2023	200 TL	599 TL

TARTIŞMA

Sezaryen ile doğum, dünya çapında en sık uygulanan ameliyatlardan biri olup, anestezi yönetimi maternal sonuçlar üzerinde belirleyici bir etkiye sahiptir. Farklı sağlık sistemlerinde, anestezi uygulamaları ve perioperatif yönetim

yaklaşımları arasında büyük farklılıklar görülmektedir¹. Üçüncü basamak hastanelerde daha karmaşık olguların ele alınması nedeniyle, kullanılan anestezi yöntemlerinin ve perioperatif bakımın optimize edilmesi, maternal mortalite ve morbiditenin azaltılmasında kritik öneme sahiptir. Rejyonel anestezi teknikleri, olumlu güvenlik profilleri ve üstün maternal sonuçları nedeniyle yaygın olarak tercih edilse de, anestezi türü ile komplikasyon insidansı arasındaki ilişki; eşlik eden hastalıklar, cerrahinin zorluk derecesi ve kurumsal farklılıklar gibi birçok etkene bağlıdır. Türkiye'de yüksek hasta hacmine sahip üçüncü basamak bir hastanede bu tür ilişkilerin analiz edilmesi, klinik karar süreçlerine ve hasta güvenliğine önemli katkılar sunacaktır.

Sezaryen operasyonlarında kullanılan anestezi teknikleri, anne ile bebek sağlığı açısından sonuçları etkileyen önemli faktörlerdendir. En sık uygulanan yöntemler arasında genel anestezi, epidural, spinal ve kombine spinal-epidural anestezi yer alır. Her birinin avantaj ve dezavantajları bulunmakla birlikte, seçim; hastanın durumu, cerrah ve anestezi uzmanının deneyimi ve hastanenin uygulama protokollerine göre yapılmaktadır.

Genel anestezi, özellikle acil durumlarda hızlı ve etkili bir indüksiyon sağladığı için tercih edilmektedir. Ancak bu yöntemde solunum ile ilgili komplikasyonlar bulantı ve kusma ve postoperatif ağrı daha sık gözlemlenebilir. Ayrıca annenin bilincinin kapalı olması, doğum anına tanıklık edememesi gibi olumsuzluklar yaratabilir. Spinal anestezi ise hızlı etki başlangıcı ve yeterli analjezi derinliği ile dikkat çeker. Annenin uyanık olması, doğuma aktif katılım göstermesi ve bebekle erken temas kurabilmesi gibi avantajları vardır. Bununla birlikte, spinal anesteziye bağlı hipotansiyon ve postspinal baş ağrısı gibi komplikasyon riski de mevcuttur. Epidural anestezi, etkisinin titizlikle kontrol edilebilir olması nedeniyle uzun süren doğumlarda veya postoperatif analjezi

gereksiniminin devam etmesi beklenen olgularda tercih edilebilir. Ancak etkinliğinin daha geç başlaması ve uygulama zorluğu gibi dezavantajları bulunur. Kombine spinal-epidural anestezi ise her iki yöntemin avantajlarını bir araya getiren, hızlı başlangıç ve uzun süreli analjezi sağlayan bir tekniktir. Ancak teknik karmaşıklık ve potansiyel komplikasyonlar nedeniyle dikkatli uygulanması gerekir¹⁷.

Çalışma süresince gebelerin üçte ikisine genel anestezi, üçte birine ise spinal anestezi uygulanmıştır. Kocamanoglu ve ark., 1997–2002 yılları arasında yapılan değerlendirmelerinde, genel anestezinin rejyonal anesteziye oranla daha sık kullanıldığını ancak rejyonal anestezi uygulamalarında yıllar içinde belirgin bir artış olduğunu bildirmiştir. Aksoy ve ark. da 2003–2012 yıllarında benzer bir eğilim saptamış; 2003'te %34 olan rejyonal anestezi oranının 2012'de %69'a çıktığını belirtmiştir¹⁸.

Çalışmamızda %66,3 oranında genel anestezi uygulanması, küresel eğilimlerin tersine bir sonuçtur. Avrupa ülkelerinde spinal anestezinin baskın olarak tercih edilmesi, genel anestezinin hâlen yüksek oranda uygulanmasını eleştirel değerlendirme gerektirmektedir. Rejyonal anestezinin postoperatif analjezi kalitesi, düşük morbidite ve mortalite oranları gibi avantajları dikkate alındığında, kliniğimizde daha fazla tercih edilmesi gerektiği açıktır. Bulgularımıza göre, genel anestezi ile artmış komorbidite, düşük APGAR skorları, yüksek ASA değeri, HELLP sendromu, preeklampsi ve plasenta invazyon bozuklukları arasında ilişki tespit edilmiştir.

Yıldırım ve ark.¹⁹ ile Bowring ve ark.²⁰ tarafından yapılan çalışmalar da, rejyonal anestezinin APGAR skorları açısından daha üstün olduğunu göstermiştir. Diğer bir çalışmada, genel anestezi altında doğan 74 yenidoğan ile spinal anestezi altında doğan 63 yenidoğan karşılaştırıldığında, spinal anestezi

grubunun 1. dakika APGAR skorları ve umbilikal venöz pH değerlerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir²¹.

Wallace ve ark. ise, şiddetli preeklampsi nedeniyle acil sezaryene alınan hastalarda genel, epidural ve kombine teknikleri karşılaştırmış, maternal veya neonatal sonuçlar arasında anlamlı fark saptamamıştır²².

Çalışmamızda %2,3 oranında ES, %1 oranında TDP transfüzyonu uygulanmış; %0,6 oranında ise yoğun bakım ihtiyacı oluşmuştur. Bu gereksinimler genel anestezi uygulanan hastalarda daha yüksektir. Ayrıca bu hastalarda düşük APGAR skorları, yüksek ASA, eklampsi, preeklampsi, plasenta invazyonu, inhaler ajan kullanımı ve kan ürünleri transfüzyonu daha sık gözlemlenmiştir. Çalışma süresince mortaliteye rastlanmamıştır.

Sarı ve ark.'nın çalışmasında %0,31 oranında yoğun bakım ihtiyacı bildirilmiş; bazı vakalarda rejyonal anesteziden genel anesteziye geçiş gerekmiştir. Altı yıllık sürede mortalite görülmemiştir²³. Fransa'daki bir çalışmada, genel anestezi altında doğan yenidoğanlarda daha sık entübasyon, solunum müdahalesi, YBÜ'ye transfer ve neonatal mortalite saptanmıştır²⁴. Okafor ve ark. maternal mortaliteyi, başarısız entübasyon ve aspirasyon komplikasyonlarına bağlamıştır²⁵. Hawkins ve ark., 1980'lerde genel anestezinin rejyonal anesteziye göre 17 kat fazla ölüm riski taşıdığını ifade etmiştir²⁶. Eski literatürde genel anestezi, maternal morbidite ve mortalite açısından önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır^{27,28}.

Maliyet açısından değerlendirildiğinde, genel anestezi ile ilişkili komplikasyonlar, ilaç maliyetleri, yoğun bakım süresi ve müdahale gereksinimi göz önünde bulundurulduğunda spinal anestezinin daha avantajlı olduğu görülmektedir. Bu durum birçok çalışmada da bildirilmiştir^{29,30}. Rejyonal anestezinin daha hızlı mobilizasyon, daha kısa hastane yatışı ve

azalan postoperatif ağrı gereksinimi ile genel maliyetleri düşürdüğü düşünülmektedir.

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları vardır. Acil ve elektif sezaryen ayrımı yapılmamıştır. Cerrah ve anesteziist deneyimi, VKİ, doğum süresi, fetal komplikasyonlar, hastanın anestezi tercihi, APGAR dışında diğer neonatal sonuçlar, doğum tipi (tekil/ikiz), sezaryen endikasyonları ve pandeminin etkileri değerlendirme dışı kalmıştır. Mortalite olmaması olumlu bir bulgudur; ancak uzun dönem sonuçların değerlendirilememesi, literatüre katkının kapsamını sınırlamaktadır.

SONUÇ

Van YYÜ Tıp Fakültesi Dursun Odabaşı Tıp Merkezi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda 2018-2023 yılları arasında gerçekleştirilen 2709 sezaryen vakası retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgularımız:

- Olguların %66'sında genel anestezi, %34'ünde spinal anestezi uygulanmıştır.
- Genel anestezi daha çok riskli vakalarda kullanılmış; bu grupta transfüzyon, YBÜ ihtiyacı ve komplikasyonlar daha sık görülmüştür.
- Genel anestezi, düşük APGAR ve yüksek ASA skorları gibi olumsuz parametrelerle ilişkilidir.
- Spinal anestezi, daha düşük komplikasyon oranları ve etkin ağrı yönetimiyle öne çıkmıştır.
- 2022 ve 2023 yıllarına ait verilerde spinal anestezi daha düşük maliyetli bulunmuş; fark 2023'te belirginleşmiştir.

Sonuç olarak, spinal anestezi yalnızca klinik değil, aynı zamanda ekonomik açıdan da avantajlıdır. Çalışmamızda mortalite olmaması sevindirici olmakla birlikte, uzun dönem sonuçları ele alan daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Etik Kurul Kararı: Çalışma, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Karar No: 2023/13-02) ve Helsinki Bildirgesi

ilkelerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Veriler anonimleştirilmiş olup, hastalara ek müdahale yapılmadığı için bilgilendirilmiş onam alınmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Palanisamy A, Mitani AA, Tsen LC. General anesthesia for cesarean delivery at a tertiary care hospital: a retrospective analysis and 10-year update. *Int J Obstet Anesth.* 2011;20(1):10-6.
2. World Health Organization. Appropriate technology for birth revisited. *BJOG.* 2005;112(9):1219-22.
3. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2018 - Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. https://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2018/rapor/TNSA2018_anaRapor.pdf. Erişim: 15.09.2024.
4. Liu S, Liston RM, Joseph KS, Heaman M, Sauve R, Kramer MS. Maternal mortality and severe morbidity associated with low-risk planned cesarean delivery versus planned vaginal delivery at term. *CMAJ.* 2007;176(4):455-60.
5. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health.* 2014;2(6):e323-33.
6. Guglielminotti J, Landau R, Li G. Temporal trends in anesthesia-related adverse events in cesarean deliveries in the United States, 2003-2012. *Anesth Analg.* 2015;121(1):183-92.
7. Knight M, Bunch K, Tuffnell D, Shakespeare J, Kotnis R, Kenyon S, Kurinczuk JJ (Eds). *Saving Lives, Improving Mothers' Care - Lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2017-19.* MBRRACE-UK, 2021.
8. Li G, Warner M, Lang BH, Huang L, Sun LS. Epidemiology of anesthesia-related mortality in the United States, 1999-2005. *Anesthesiology.* 2009;110(4):759-65.

9. Bauer ME, Bernstein K, Dinges E, Deering SH, Bernstein J, Mhyre JM. Obstetric anesthesia workforce survey: a 2020 update. *Anesth Analg.* 2020;131(2):552-61.
10. Gizzo S, Noventa M, Faggian D, et al. Spinal anesthesia in caesarean delivery: pharmacological and clinical aspects of drugs and adjuvants. *Biomed Res Int.* 2014;2014:307543.
11. Kinsella SM, Carvalho B, Dyer RA, et al. International consensus statement on the management of hypotension with vasopressors during caesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesthesia.* 2018;73(1):71-92.
12. Afolabi BB, Lesi FE, Merah NA. Regional versus general anaesthesia for caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4):CD004350.
13. Costley PL, Eke AC, Adebayo A, et al. Effects of anesthesia type on neonatal outcomes in very preterm infants delivered by cesarean section. *J Perinatol.* 2021;41(10):2365-71.
14. Vallejo MC, Mandell GL, Sabo DP, Ramanathan S. Postdural puncture headache: a randomized comparison of five treatments. *Anesth Analg.* 2000;91(4):916-20.
15. Saygı A, Özdamar Ö, Gün İ, Emirkadı H, Müngen E, Akpak YK. Comparison of maternal and fetal outcomes among patients undergoing cesarean section under general and spinal anesthesia: a randomized clinical trial. *Sao Paulo Med J.* 2015;133(3):227-34.
16. Yılmaz Ergani S, Dicle İ, Aksan A, et al. Postoperative care in the caesarean intensive care unit: experience from a tertiary maternity hospital. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2023;24(1):42-7.
17. Bauer ME, Bernstein K, Dinges E, et al. Complications of anesthesia for cesarean delivery. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2021;48(1):67-82.
18. Aksoy M, Aksoy AN, Dostbil A, et al. Anaesthesia techniques for caesarean operations: retrospective analysis of the last decade. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2014;42(3):128-32.
19. Yıldız A, Kaya FN, Aksu R, Güler G. Retrospective evaluation of anesthesia techniques used for emergency gynecological surgeries. *Dicle Med J.* 2018;45(3):205-11.
20. Van de Velde M, Carvalho B. Advances in regional anesthesia for obstetrics. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016;29(3):262-7.
21. Rafiq S, Rajesh MC. Neonatal outcomes following cesarean delivery under general versus spinal anesthesia: a prospective cohort study. *J Obstet Anaesth Crit Care.* 2019;9(2):79-84.
22. Allen TK, Gordon ET, Nielsen KC, et al. Safety and efficacy of neuraxial anesthesia in patients with preeclampsia: a matched case-control study. *Anesth Analg.* 2020;130(1):187-93.
23. Sarı MA, Küçükgülü S, Özbilgin Ş, et al. Retrospective evaluation of anaesthetic techniques for caesarean. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2015;43(6):373-80.
24. Bidon C, Desgranges FP, Riegel AC, et al. Type of anaesthesia and neonatal outcome in code-red emergency caesarean sections: a retrospective cohort study. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2019;38(6):623-30.
25. Olutoye OA, Soyannwo OA. Trends in anaesthesia techniques for caesarean delivery in Nigeria: a 10-year review. *Niger J Clin Pract.* 2021;24(4):520-5.
26. Mhyre JM, Riesner MN, Polley LS, Naughton NN. A series of anesthesia-related maternal deaths in Michigan, 1985–2003. *Anesthesiology.* 2007;106(6):1096-104.
27. Imarengiaye CO, Ande AB. Anaesthesia-related complications requiring ICU admission following caesarean delivery: a 5-year review. *Niger Postgrad Med J.* 2016;23(3):133-7.
28. Eze GU, Ihedioha OC. Maternal and fetal outcomes in preeclamptic/eclamptic women undergoing caesarean delivery under different anaesthesia modalities: a comparative study. *Int J Obstet Anesth.* 2020;41:58-64.
29. Burrows LJ, Meyn LA, Weber AM. Maternal morbidity associated with elective cesarean delivery. *Obstet Gynecol.* 2004;103(6):1066-71.
30. Hadzic A, Williams BA, Karaca PE, et al. For outpatient hand surgery, a prospective comparison of clinical outcomes and cost savings between regional and general anesthesia. *Reg Anesth Pain Med.* 2005;30(6):508-14.



Özgün Araştırma / Original Article

Covid 19 Pandemisinde Primer İmmün Yetmezlik ve Kistik Fibrozis Tanılı Hastalarda Kaygı Durumlarının ve Ailelerinde Depresyon Varlığının Değerlendirilmesi

Elif Arık¹, Özlem Keskin¹, Ercan Küçükosmanoğlu¹, Mahmut Cesur¹, Zehra Hangül²

¹ Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

² Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

Geliş: 01.01.2025; Revizyon: 11.03.2025; Kabul Tarihi: 14.03.2025

Öz

Amaç: Primer immün yetmezliği (PİY) ve kistik fibrozis (KF) hastalığı olan çocukların ve birincil bakım veren ebeveynlerinin COVID-19 pandemisi sırasında kaygı düzeylerini ölçmeyi ve kaygı düzeylerinin hastaların klinik özellikleri ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Yöntemler: Çalışmaya 0-18 yaş arası 28 PİY hastası ve 0-18 yaş arası 28 KF hastası ve birincil bakım veren ebeveynleri dahil edildi. Kontrol grubuna çocuk polikliniği'ne başvuran ve kronik hastalığı olmayan 0-18 yaş arası 28 hasta ve onların birincil bakım veren ebeveynleri alındı. 8 yaş ve üzeri çocuklarda anksiyetenin durumunu ve özelliklerini değerlendirmek için Çocukluk Çağı Kaygı Bozuklukları Öz bildirim Ölçeği Çocuk Formu, ebeveynlere ise Beck depresyon ölçeği uygulandı.

Bulgular: Çocuklarda anksiyete bozukluklarını tarama ölçeğinin sorularını 8 yaş üstü 54 hasta cevaplamış, sağlıklı gruptan 20 çocuktan 10'u, primer immün yetmezlik grubundan 16 hastadan 9'u ve kistik fibrozis grubundan 18 hastadan 9'unun ölçek puanı >25 olmuştur. Ancak karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Annelere verilen Beck depresyon ölçek sonuçları gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p=0.136$).

Sonuç: Corona virüs salgını boyunca kliniğimiz pediatrik kistik fibrozis ve primer immün yetmezlik hastalarına bakım sağlamaya devam etti. Aynı tarihler arasında çeşitli şikayetlerle kliniğimize başvuran kronik hastalığı olmayan benzer yaştaki çocuklarla karşılaştırıldığında, tedavi için hastaneye gitmek zorunda kalan kronik hastaların anksiyete düzeylerinin benzer olduğu saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Anksiyete, Primer İmmün Yetmezlik, Kistik Fibrozis, kovid-19

DOI: 10.5798/dicletip.1723109

Yazışma Adresi / Correspondence: Elif Arık, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Gaziantep, Türkiye e-mail: drelif_tepe86@hotmail.com

Evaluation of the Anxiety Status of Patients and Families Diagnosed with Primary Immune Deficiency and Cystic Fibrosis During the COVID-19 Pandemic

Abstract

Objective: We aimed to measure the anxiety levels of children with cystic fibrosis (CF) and primary immunodeficiency (PID) and their primary caregiver parents during the COVID-19 pandemic and to examine the relationship of their anxiety with the clinical characteristics of the patients.

Methods: The study included 28 primary immunodeficiency patients aged 0-18 years and their primary caregivers, 28 cystic fibrosis patients between the ages of 0-18 and their primary caregiver parents. Patients aged 0-18 years without chronic disease who applied to the pediatric outpatient clinic and their primary caregiver parents were included in the study. To evaluate the state and characteristics of anxiety in children aged 8 years and above, the Childhood Anxiety Disorders Self-Report Scale Child Form was administered, and the Beck depression scale was administered to parents.

Results: 54 patients over the age of 8 answered the questions in the child form of screen for child anxiety related disorders, 10 of 20 children from the healthy group, 9 of 16 patients from the primer immunodeficiency group, and 9 of 18 patients from the cystic fibrosis group had a scale score >25. However, when the groups were compared, there was no statistically significant difference ($p>0.05$). The results of the beck depression inventory given to the mothers showed no discernible difference between the groups. ($p=0.136$).

Conclusion: During the coronavirus pandemic, our clinic continued to treat children with primary immunodeficiency and cystic fibrosis. The anxiety levels of chronic patients who had to come to the hospital for treatment were found to be similar to those of children of similar age without a chronic disease who applied to our clinic with different complaints during the same dates.

Keywords: Anxiety, Primary Immunodeficiency, Cystic Fibrosis, COVID-19.

GİRİŞ

Corona virüsü (COVID 19) ilk olarak 2019 Aralık ayında Çin'in Wuhan kentinde bildirildi ve ardından yayılarak dünya çapında bir salgına neden oldu. COVID 19' un neden olduğu hastalık geniş bir klinik yelpazeye sahiptir; asemptomatik seyredebileceği gibi, akut solunum sıkıntısı sendromuna ve ölüme neden olabilir^{1,2}. Pediatrik hastaların yetişkinlere göre daha hafif bir seyir gösterdiğine dair çok sayıda literatür bilgisi³ olmasına rağmen, ilk olarak Nisan 2020 de olmak üzere Kawasaki hastalığı, toksik şok sendromu ve ağır sepsise benzer klinik görünümü olan çocuklarda multisistem inflamatuvar sendrom (MIS-C) olarak ortaya çıkan yeni bir fenomen tanımlanmıştır^{4,5}. COVID 19 ile enfekte çocuklar asemptomatik taşıyıcılar olarak kalabileceği gibi, multisistem enflamatuvar sendrom, şiddetli akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gibi hayatı tehdit eden ağır klinik tabloyla gelebilirler. Çocuklar arasında semptomatik COVID-19 vakaları

çoğunlukla primer immün yetmezlikler (PiY), kronik akciğer hastalıkları ve kalp hastalığı olanlarda görülmüştür⁶. Sık enfeksiyonlar, düzenli hastane kontrolleri, gerekli görüldüğünde hastaneye yatışlar kronik hastalığı olan çocukların günlük yaşamlarını ve eğitimlerini olumsuz etkileyebilir. Bu nedenlerle, bu çocukların bakım veren ebeveynleri de yüksek psikolojik sıkıntı yaşamaktadır. COVID-19, kronik hastalığı olan çocukların ebeveynleri için olduğu kadar insanlık için de bir dönüm noktası olmuştur. Bir pandemi olmasa bile, bu çocuklar bağışıklık sistemlerindeki kusurlar nedeniyle bir dizi riskle karşı karşıyadır ve bu da ebeveynlerin potansiyel risklere karşı sürekli tetikte olmasını gerektirir. Ayrıca, bağışıklığı baskılanmış hastaların COVID-19 gibi viral enfeksiyonlar da dahil olmak üzere bulaşıcı hastalıklar için yüksek risk taşıdığı düşünüldüğünde, tedaviye devam etmek için hastaneye gitmek ile "korumak" (evde izolasyon) arasında karar

vermek, pandemi sırasında aileler için bir zorluk haline geldi. Bu durum üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları, sinüzit ve fırsatçı mikroorganizma enfeksiyonları gibi bulaşıcı hastalıklara yakalanma riski yüksek olan immün yetmezlik hastaları, kistik fibrozis (KF) hastaları ve ailelerinin kaygı düzeylerini yükseltebilir. Tüm dünyada büyük kaygı uyandıran COVID-19 ile ilgili Amerika ve Kanada'da yapılan anket çalışmalarında halkın hastalıkla ilgili kaygılarının yüksek olduğu görülmüştür. KF'li ve immün yetmezliği bulunan çocuklarda ve ailelerinde COVID-19 pandemisinin psikolojik etkileriyle ilgili her iki grubu kapsayan çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda, KF'li ve immün yetmezliği bulunan çocuklara primer bakım veren ebeveynlerin ve çocukların pandemi sırasında kaygı düzeylerinin ölçülerek hastaların klinik özellikleri ile kaygı düzeylerinin ilişkisini incelemeyi amaçladık.

YÖNTEMLER

Örneklem

Çalışmaya 15 Nisan 2022 – 15 Temmuz 2022 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji polikliniğimize başvuran 0-18 yaş arası PİY hastaları ve primer bakım veren ebeveynleri, KF hastaları ve primer bakım veren ebeveynleri, çocuk sağlığı ve hastalığı polikliniğine başvuran kronik hastalığı olmayan hastalar ve primer bakım veren ebeveynleri çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların primer bakım veren ebeveyni annesi idi. Görüşmeleri çocuk alerji immünoloji bölümünde düzenli olarak muayene eden doktorlar gerçekleştirdi. Görüşmeler çocuk ve ebeveyn ile ayrı ayrı yapıldı. Katılımcıların yaş, cinsiyet, eğitim, çalışma durumu, ailenin aylık geliri, hastalarda COVID 19 teşhisi veya temas geçmişi gibi bilgileri toplamak için sosyodemografik ve COVID 19 ile ilgili bir veri formu kullanıldı. Verdiği cevapları etkilememek için, katılımcılar anksiyete ölçekleri uygulandıktan sonra çalışmanın amacı

hakkında bilgilendirilmiş ve ardından COVID-19 ile ilgili anket uygulanmıştır ve annelere COVID-19 hakkında bilgi verilmiştir.

8 yaş ve üzerindeki hastaların ve kontrol grubundaki 8 yaş ve üzerinde olan hastaların dolduracağı çocukluk çağı kaygı bozuklukları öz bildirim ölçeği çocuk formu (KAY-BÖ), annelerin dolduracağı Beck depresyon ölçeği, COVID 19 bilgi düzey anketi ve kişisel bilgi formu kayıt altına alındı. 84 çocuktan 8 yaş üzeri olan 54'ü KAY-BÖ formunu doldurdu. KF'li ve immün yetmezliği nedeniyle İVİG tedavisi alan hastalar ve anneleri 'çalışma grubu' olarak belirlendi. "Kontrol grubu", aynı yaştaki sağlıklı çocuklar ve annelerinden oluşuyordu.

Ölçüm Araçları

Sosyodemografik veri formu: Katılımcıların yaş, cinsiyet, eğitim, çalışma durumu, ailenin aylık geliri, ailelerinde COVID 19 teşhisi veya temas geçmişi gibi bilgileri toplamak için araştırmacılar tarafından tasarlanmış sosyodemografik veri formu kullanıldı.

Çocukluk Çağı Kaygı Bozuklukları Öz Bildirim Ölçeği Çocuk Formu (KAY-BÖ): KAY-BÖ Çocuk Formu, 8 yaş ve üzeri çocuklarda anksiyetenin durumunu ve özelliklerini değerlendirmek için kullanılan bir anksiyete ölçme aracıdır. Birmaher vd. tarafından geliştirilen ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Çakmakçı tarafından yapılmıştır⁷. Ölçeğin hem çocuk hem ebeveyn formu bulunmaktadır. Bu çalışmada ölçeğin 41 maddelik çocuk formu kullanıldı; çocuktan her cümle için kendisine en uygun seçeneği işaretlemesi istendi. Her madde 0-2 arasında bir puan almaktadır. Ölçekten alınan toplam puanın yükselmesi kaygı düzeyinin de arttığı anlamına gelmektedir, 25 ve üzeri puanın, kaygı bozukluğu için uyarı niteliği taşıdığı kabul edilmektedir. Toplam puanın yanı sıra panik bozukluk veya anlamlı somatik yakınmalar (13 madde), yaygın kaygı bozukluğu (9 madde), ayrılık kaygısı (8 madde), sosyal kaygı (7 madde) ve okul korkusu (4

madde) alt ölçek puanları da hesaplanabilmektedir. Ölçekten alınabilecek toplam puan 0-82 arasında değişirken panik bozukluk/anlamli somatik yakınmalar alt ölçeği puan aralığı 0-26, yaygın kaygı bozukluğu alt ölçeği puan aralığı 0-18, ayrılık kaygısı alt ölçeği puan aralığı 0-16, sosyal kaygı alt ölçeği puan aralığı 0-14 ve okul korkusu alt ölçek puan aralığı 0-8'dir.

Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ): Depresyonun çeşitli belirtilerinin varlığını ve şiddetini ölçmek için primer bakım veren ebeveynlere Beck depresyon ölçeği (BDÖ) kullanıldı. 21 maddelik bir öz bildirim aracıdır ve toplam puan 0 ile 63 puan arasında değişmektedir. Türkçe formunun geçerlik ve güvenirlik çalışması Hisli ve ark. tarafından yapılmıştır⁸.

Gaziantep Üniversitesi etik kurulu tarafından (No:109 / Tarih:2022) ve çalışma protokolü T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından 06.04.2022 tarihinde onaylandı. Hastaların ebeveynlerinden veya yasal vasilerinden yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

İstatistiksel Analiz

Sayısal in normal dağılıma uygunluğu Shaphiro Wilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılan in 2 grupta karşılaştırılmasında Student t testi, 3 ve üzeri grupta karşılaştırılmasında ANOVA testi uygulanmıştır. Normal dağılmayan in 3 ve üzeri grupta karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Kategorik arasındaki ilişkiler Ki-kare testi ile test edilmiştir. Analizlerde SPSS 22.0 Windows versiyon paket programı kullanılmıştır. $P < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamıza PİY nedeniyle İVİG tedavisi alan 28 hasta ve primer bakım veren ebeveyni, KF tanısıyla takipte olan 28 hasta ve primer bakım veren ebeveyni ve 28 kontrol olgusu ve ebeveyni dahil edildi. Ortalama yaş KF, PİY ve kontrol grubunda sırasıyla 8.75 ± 4.64 , 9.64 ± 3.55 ve 9.71 ± 4.12 idi ($p=0.644$) (Tablo 1).

Gruplar arası yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo1'de gösterilmiştir; KF grubunda 14 (%50) kız, PİY grubunda 9 (%32) kız, kontrol grubunda 16 (%57) kız mevcut olup cinsiyet gruplarda dengeli dağılmıştır ($p=0.155$). 18 PİY hastasının tanısı; antikor eksikliği, 8 hastanın tanısı; kombine immün yetmezlik, 2 hastanın tanısı ise sendromik niteliklere eşlik eden kombine immün yetersizlikler idi. Tüm çocukların primer bakım veren ebeveyni annesi idi.

Gruplar arası anne ve baba yaşı, anne baba eğitim düzeyi ve meslekleri bakımından anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo1).

Tablo 1: Grupların sosyodemografik özellikleri, COVID 19 teması ve COVID 19 hakkında bilgi düzeyi

		Kontrol grubu N (%)	PİY N (%)	KY (N (%))	P
Yaşı		9.71 ± 4.12	9.64 ± 3.55	8.75 ± 4.64	0.644
Cinsiyet	Kız	16 (57.1)	9 (32.1)	14 (50)	0.155
	Erkek	12 (42.9)	19 (67.9)	14 (50)	
Anne yaşı		36 ± 6.75	37.29 ± 6.51	37.89 ± 6.51	0.550
Baba yaşı		39 ± 6.32	38.96 ± 6.10	42.18 ± 6.30	0.093
Anne eğitim durumu	Okur yazar/yok	3 (10.7)	1 (3.6)	5 (17.8)	0.066
	İlkokul	9 (32.1)	16 (57.1)	16 (57.1)	
	Orta okul	5 (17.9)	7 (25)	5 (17.9)	
	Lise	5 (17.9)	3 (10.7)	1 (3.6)	
	Üniversite/ Yüksek lisans	6 (21.5)	1 (3.6)	1 (3.6)	
	Ev hanımı	24 (85.7)	26 (92.9)	27 (96.4)	
Anne mesleği	İşçi	2 (7.1)	0 (0)	0 (0)	0.124
	Memur	2 (7.1)	2 (7.1)	0 (0)	
	Serbest meslek	0 (0)	0 (0)	1 (3.6)	
COVID 19 bilgi düzeyi anketi	<5 doğru	2 (7.1)	3 (10.7)	3 (10.7)	0.037*
	5-10 doğru	9 (32.1)	11 (39.3)	19 (67.9)	
	>10 doğru	17 (60.7)	14 (50)	6 (21.4)	
Diğer çocuk sağlık durumu	Sağlıklı	28 (100)	25 (89.3)	19 (67.9)	0.002*
	Hasta	0 (0)	3 (10.7)	9 (32.1)	
Kardeş ölüm öyküsü		0 (0)	8 (28.5)	5 (17.8)	0.012*
COVID 19 teması		1 (3.6)	1 (3.6)	3 (10.7)	0.453
COVID 19 enfeksiyonu geçirme öyküsü		4 (14.2)	1 (3.6)	3 (10.7)	0.338

PİY: Primer immün yetmezlik, KF: Kistik fibrozis

Gruplar arasında COVID-19 enfeksiyonu olan bireyle temas ve COVID-19 enfeksiyonu geçirme açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$), sağlıklı grupta 1 çocuğun,

PİY grubunda 1, KF grubunda 3 hastanın son iki hafta içinde teması olmuştu ve sağlıklı gruptan 4, PİY grubundan 1, KF grubundan 3 çocuk COVID-19 enfeksiyonu geçirmişti.

Çalışmamızda kronik hastalığı olan çocukların ve sağlıklı çocukların kardeş ölüm öyküsü ve kardeşinde kronik hastalık öyküsü açısından anlamlı fark saptandı ($p<0.05$).

8 yaş üzerindeki 54 hasta KAY-BÖ çocuk formundaki soruları cevapladı, sağlıklı gruptan cevap veren 20 çocuktan 10'u, PİY grubundan cevap veren 16 hastadan 9'u, KF grubundan cevap veren 18 hastadan 9'unun ölçek skoru >25 idi. Ancak gruplar karşılaştırıldığında anksiyete düzeyi >25 olan olgu sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu

($p>0.05$) (Tablo 2). Toplam puanın yanı sıra panik bozukluk veya anlamlı somatik yakınmalar, yaygın kaygı bozukluğu, ayrılık kaygısı, sosyal kaygı ve okul korkusu alt ölçek puanları da hesaplandı (Tablo3). Sağlıklı kontrol grubunda Panik bozukluk 8, Yaygın kaygı bozukluğu 5, Okul korkusu 2, Sosyal kaygı bozukluğu 4, Ayrılık kaygısı 9 çocukta mevcuttu, PİY grubunda Panik bozukluk 5, Yaygın kaygı bozukluğu 4, Okul korkusu 6, Sosyal kaygı bozukluğu 9, Ayrılık kaygısı 13 hastada mevcuttu, KF grubunda Panik bozukluk 9, Yaygın kaygı bozukluğu 6, Okul korkusu 5, Sosyal kaygı bozukluğu 8, Ayrılık kaygısı 11 hastada mevcuttu. Alt ölçek puanları her 3 grupta birlikte değerlendirildiğinde aralarında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo II: Gruplar arası anksiyete ve depresyon ölçek skor düzeyleri

		Kontrol grubu N (%)	PİY N (%)	KF N (%)	P
Annelere uygulanan Beck depresyon ölçek skoru	Minimal depresyon	15 (53.6)	6 (21.4)	12 (42.9)	0.136
	Hafif depresyon	7 (25)	16 (57.1)	11 (39.3)	
	Orta depresyon	5 (17.9)	3 (10.7)	4 (14.3)	
	"Şiddetli depresyon	1 (3.6)	3 (10.7)	1 (3.6)	
KAY-BÖ sonucu		22.85 ± 11.8	28.06 ± 12.63	25.22 ± 12.96	0.464

KAY-BÖ: çocukluk çağı kaygı bozuklukları öz bildirim ölçeği çocuk formu, PİY: Primer immün yetmezlik, KF: Kistik fibrozis

Tablo III: Gruplar arası KAY_BÖ alt ölçek skorlarının karşılaştırılması

	Kontrol grubu N (%)	PİY N (%)	KF N (%)	P
Panik bozukluk	8 (40)	5 (31.25)	9 (50)	0.538
Yaygın kaygı bozukluğu	5 (25)	4 (25)	6 (33.33)	0.812
Okul korkusu	2 (10)	6 (37.5)	5 (27.77)	0.144
Sosyal kaygı bozukluğu	4 (20)	9 (56.25)	8 (44.44)	0.072
Ayrılık kaygısı	9 (45)	13 (81.25)	11 (61.11)	0.086

KAY-BÖ: çocukluk çağı kaygı bozuklukları öz bildirim ölçeği çocuk formu, PİY: Primer immün yetmezlik, KF: Kistik fibrozis

Gruplar arasında annelere uygulanan Beck Depresyon Ölçeği sonuçları arasında da anlamlı fark saptanmadı ($p=0.136$).

Her üç grup arasında anne ve babaların eğitim düzeyi ve mesleği, COVID-19 bilgi anketinde yer alan sorulara verilen toplam doğru cevap sayısı açısından anlamlı bir fark bulunmadı.

TARTIŞMA

COVID-19, 2020 yılının başlangıcından itibaren tüm dünyaya yayıldı ve karantinanın psikolojik etkisine ek olarak, COVID-19'un kişisel ve küresel etkilerine ilişkin belirsizlik korku ve endişeye neden oldu. Daha önce yapılan çalışmalarda, salgınların anksiyete ve depresyon gibi birçok psikolojik etkisinin

olabileceği öne sürülmüştür⁹. Çocuklarda ve yetişkinlerde COVID-19 pandemisinin psikolojik etkisini değerlendiren çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen, pandeminin kronik hastalığı olan çocuklardaki etkisine ilişkin veriler azdır¹⁰.

Çalışmamızda KF, PİY hastalarının yaşları, cinsiyetleri ve birincil bakım veren annelerinin yaşları, eğitim düzeyleri ve meslekleri arasında fark saptanmamıştır.

Gruplar arasında COVID-19 enfeksiyonu olan bireyle temas ve COVID-19 enfeksiyonu geçirme öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Sağlıklı grupta 1 çocuğun, PİY grubunda 1, KF grubunda 3 hastanın son iki hafta içinde temas öyküsü ve sağlıklı gruptan 4, PİY grubundan 1, KF grubundan 3 çocuk COVID-19 enfeksiyonu geçirme öyküsü vardı. Hastalarımızda COVID-19 teması ve enfeksiyon geçirme ile kaygı düzeyi arasında ilişki olmadığını saptadık ($p>0.05$).

Çalışmamızda kronik hastalığı olan çocukların kardeşlerinde, sağlıklı çocukların kardeşlerine göre daha fazla kronik hastalık olduğu belirlendi ($p=0.002$). Sağlıklı grupta hiçbir çocuğun kardeşinde kronik hastalık yokken, 9 KF hastasının ve 3 PİY hastasının kardeşinde kronik hastalık olduğu öğrenildi. Bu durum KF' in ve PİY' in genetik geçişli olmasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca sağlıklı çocuklarda kardeş ölüm öyküsü yokken, 5 KF hastasının ve 8 PİY hastasının hastalarla aynı tanıli kardeş ölüm öyküsü mevcuttu ($p=0.012$).

Gruplar arasında annelere uygulanan Beck Depresyon Ölçeği sonuçları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ancak PİY annelerinde 3 kişide ağır depresyon saptanırken hem KF hem de kontrol grubunda birer kişide saptandı. Topal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, PİY nedeniyle İVİG tedavisi alan hastaların ebeveynlerinin kaygı düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu

bulundu¹¹. Yüksek anksiyete düzeylerine rağmen, İVİG tedavisi alan tüm hastaların pandemiden öncekiyle aynı aralıklarla tedavilerini almaya gelmelerini, ailelerin çocuklarını hastalıklardan korumayı kendi anksiyetelerinden daha önemli gördüklerini düşünmüşlerdir¹¹.

KF, PİY hastalarının ve kontrol grubunun KAY-BÖ çocuk formu sonuçlarına göre anksiyete düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak her 3 grupta da formdaki sorulara cevap veren çocuklardan, sağlıklı gruptan cevap veren 20 çocuktan 10'u, PİY grubundan 16 hastadan 9'u, KF grubundan 18 hastadan 9'unun ölçek skoru >25 idi. Kontrol grubunun da %50'sinde anksiyete oranını artmış olarak saptadık, normalde bu oran çocuklarda %8,6-17,7¹² arasında olup, pandemi nedeniyle kronik hastalığı olmayan çocuklarda da kaygı düzeyi arttığı için, kronik hastalığı olan grupla benzer sayıda çocukta anksiyete skorunun yüksek olduğunu ve istatistiksel olarak fark saptanmadığını düşünüyoruz.

Gruplar arasında Panik bozukluk, yaygın kaygı bozukluğu, ayrılık kaygısı, sosyal kaygı ve okul korkusu alt ölçek puanlarında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak ayrılık kaygısı istatistiksel olarak anlamlı saptanmasa da Sağlıklı kontrol grubunda 20 çocuktan 9'unda mevcuttu ve kronik hastalığı olan çocuklarda bu oran daha yüksekti; KF grubunda 18 hastanın 11'nde, PİY grubunda 16 hastadan 13'nde mevcuttu. Pandemi döneminde COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle ölenlerin sayılarının günlük olarak haberlerde verilmesi, birçok insanın bu enfeksiyon nedeniyle kaybedilmesi ve çocukların da bütün bunlara şahit olması ayrılık anksiyetesi yaşamalarına sebep olmuş olabilir.

Viral solunum yolu enfeksiyonları KF hastalarında daha şiddetli olma eğiliminde olduğundan, pandeminin ilk günlerinde hastalarımız ve aileleri COVID-19 enfeksiyonunun olası etkisi konusunda daha

fazla endişeliydi. Ancak şimdiye kadar, muhtemelen ailelerin ve hastaların sosyal temasları en aza indirme çabalarıyla ilişkili olabilecek, KF'li kişilerde yalnızca birkaç COVID-19 enfeksiyonu vakası rapor edilmiştir¹³. Bildirilen vakaların çoğunluğunun yetişkin KF hastaları olduğu ve COVID-19 enfeksiyonunun KF hastalığının şiddeti üzerinde belirgin bir etkisi olmadığı gösterildiği bununla birlikte, düşük vaka sayılarının ve COVID-19 enfeksiyonunun hafif seyrinin KF hastalarında bir rahatlamaya neden olduğunu varsayıyoruz, bu da hastalarımızdaki düşük kaygı düzeylerini kısmen açıklayabilir.

Senkalfa ve ark.¹⁰, da KF'li çocuklar ile sağlıklı çocuklar ile yaptıkları çalışmada, bizim sonucumuza benzer şekilde iki grup arasında COVID ile ilişkili kaygının anlamlı derecede farklı olmadığını bildirmiştir.

PİY hastalarımızın pandemi öncesinde aldıkları İVİG tedavisine pandemi süresince de devam ettikleri gözlemlendi. Halihazırda mevcut İVİG ürünleri, COVID 19'a karşı spesifik antikolar içermez, ancak COVID 19, Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü veya diğer insan koronavirüsleri için çapraz reaktif antikolar içerebilir. Bu nedenle İVİG preparatları potansiyel olarak COVID-19'a karşı bir miktar koruma sağlayabilir¹⁴. COVID-19 pandemisi sırasında immün yetmezliklerin yönetimini ele alan Avrupa alerji ve klinik immünoloji derneği (EAACI) kılavuzu da hastaların almakta oldukları tedaviye devam etmelerini önermektedir¹⁵.

Aydiner ve arkadaşları PİY hastalarının COVID-19'a yakalandıklarında, küresel nüfusa göre mortal komplikasyonlar açısından en az on kat daha fazla risk altında olduğunu göstermişlerdir¹⁶. Bu nedenle PİY hastalarının bir yandan İVİG tedavilerine devam etmesi gerekirken, bir yandan da COVID 19 bulaşından korunmak için dikkatli olmaları gerekmektedir.

COVID-19'un KF'li ve PİY'li hastalar üzerindeki etkisini belirlemek için daha fazla veriye ihtiyacımız var. Avrupa Kistik Fibrozis Derneği (ECFS) Hasta Kayıt Merkezi, ulusal kayıtlarla iş birliği içinde, COVID-19'un şiddetini öngören faktörleri belirlemek için uluslararası bir veri seti oluşturmuştur. Bununla birlikte, düşük sayıların ve hafif COVID-19 enfeksiyonu seyrinin KF hastalarında bir rahatlamaya neden olduğunu varsayıyoruz, bu da hastalarımızdaki düşük kaygı düzeylerini kısmen açıklayabilir.

Pandemi başlangıcında anksiyete için tetikleyiciler her yerde mevcuttu (örneğin, haberler, ölüm oranları) ve aşırı sosyal izolasyon, tüm hizmetler ve işletmelerin kapanması, çocuklar ve ergenlerin okula gidememesi da kaygı düzeylerini yükseltmiş olabilir. Zamanla kısıtlamaların azalması, okulların yüz yüze eğitime başlaması, çocukların sosyalleşmesi kaygı düzeylerinde azalmaya neden olmuş olabilir.

Sonuç olarak, COVID-19 pandemisi süresince pediatrik PİY'li hastaların ve KF hastalarının tedavisi kliniğimizde devam etmiştir. Tedavi için hastaneye gelmesi gereken kronik hastaların, aynı tarihler arasında kliniğimize farklı şikayetlerle başvuran kronik hastalığı olmayan benzer yaştaki çocuklarla karşılaştırıldığında kaygı düzeylerinin benzer olduğu görüldü. Pandemi boyunca sürekli bakıma ihtiyaç duyan KF ve PİY hastalarımızdan hiç kimse çalışmamız sırasında COVID-19'a yakalanmadı; bu durum, bulaşın en aza indirilmesinde maske kullanımı, sosyal izolasyon ve belirlenmiş mekanların kullanılması gibi önleyici adımların önemini bir kez daha vurguladı.

Etik Kurul Kararı: Üniversitemizin girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurul kurulundan onay alınmıştır (Karar no: 109, Tarih: 06.04.2022).

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382(18): 1708-20.
2. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10229): 1054-62.
3. Lee J, Kim KH, Kang HM, Kim JH. Do We Really Need to Isolate All Children with COVID-19 in Healthcare Facilities?. *J Korean Med Sci*. 2020; 35(29): e277.
4. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020; 395(10237): 1607-8.
5. Walker DM, Tolentino VR. COVID-19: The impact on pediatric emergency care. *Pediatr Emerg Med Pract*. 2020; 17(Suppl 6-1): 1-27.
6. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020; 145(6): e20200702.
7. Çakmakçı F (2004) Çocuklarda anksiyete bozukluklarını tarama ölçeği geçerlik ve güvenirlik çalışması. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi, Kocaeli, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi.
8. Hisli N. Beck depresyon envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliği, güvenirliği. *Psikoloji Dergisi* 1989; 7: 3-13.
9. Wheaton MG, Abramowitz JS, Berman NC, Fabricant LE, Olatunji BO. Psychological Predictors of Anxiety in Response to the H1N1 (Swine Flu) Pandemic. *Cogn Ther Res*. 2011; 36: 210-8.
10. Senkalfa BP, Eyuboglu TB, Aslan AT, et al. Effect of the COVID-19 Pandemic on anxiety among children with cystic fibrosis and their mothers. *Pediatr Pulmonol*. 2020; 55: 2128-34.
11. Topal ÖY, Metin A, Çöp E, Dinç GŞ, Üneri ÖŞ. Anxiety among the parents of pediatric patients receiving IVIG therapy during the Covid-19 pandemic. *Turk J Pediatr*. 2021; 63(5): 801-10.
12. Leung PW, Hung SF, Ho TP, et al. Prevalence of DSM-IV disorders in Chinese adolescents and the effects of an impairment criterion: a pilot community study in Hong Kong. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2008; 17(7): 452-61.
13. European Cystic Fibrosis Society. COVID-CF Project in Europe. Available from: <https://www.ecfs.eu/covid-cf-project-europe>.
14. Diez JM, Romero C, Gajardo R. Currently available intravenous immunoglobulin contains antibodies reacting against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 antigens. *İmmünotherapy*. 2020; 12: 571-6.
15. Brough HA, Kalayci O, Sediva A, et al. Managing childhood allergies and immunodeficiencies during respiratory virus epidemics- The 2020 COVID-19 pandemic: a statement from the EAACI-section on pediatrics. *Pediatr Allergy İmmünol*. 2020; 31: 442-8.
16. Karakoc Aydinler E, Bilgic Eltan S, Babayeva R, et al. Adverse COVID-19 outcomes in immune deficiencies: Inequality exists between subclasses. *Allergy*. 2022; 77(1): 282-95.



Özgün Araştırma / Original Article

Erkek Voleybolcuların Beslenme Tutumlarının, Egzersiz Bağımlılıklarının ve Egzersizde Davranışsal Düzenlemelerinin İlişkisi

Gönül Rezzan Tizar¹, Metin Can Kalaycı², Ercan Tizar², Velat Bozyel³, İrem Akpolat⁴, Büşra Özcan⁵

1 İnönü Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi, Doktora, Malatya, Türkiye

2 Dicle Üniversitesi, Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu, Antrenörlük Eğitimi Bölümü, Diyarbakır, Türkiye

3 Erzurum Teknik Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi, Yüksek Lisans, Erzurum, Türkiye

4 Memorial Hastanesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Diyarbakır, Türkiye

5 Siirt Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksek Okulu, Siirt, Türkiye

Geliş: 19.03.2025; Revizyon: 05.05.2025; Kabul Tarihi: 08.05.2025

Öz

Amaç: Bu araştırma erkek voleybolcuların beslenme tutumlarının, egzersiz bağımlılıklarının ve egzersizde davranışsal düzenlemelerinin ilişkisini incelemek amacıyla yapılmıştır.

Yöntemler: Araştırma, belirlenen amaç doğrultusunda nicel araştırma türünde korelasyonel araştırma desenine uygun olarak gerçekleştirildi. Araştırmanın evrenini Türkiye'deki erkek voleybolcular oluştururken; örneklemini ise yaşları 18 ile 32 arasında değişen toplam 170 erkek voleybolcu oluşturdu. Araştırmada kullanılan veri toplama aracı iki bölümden oluşmakta olup, birinci bölümde katılımcıların demografik bilgilerini belirlemeye yönelik "Kişisel Bilgi Formu", ikinci bölümde ise katılımcıların beslenme tutumları beslenme tutumlarını belirlemeye yönelik "Beslenme Tutum Ölçeği", egzersiz bağımlılıklarını belirlemeye yönelik "Egzersiz Bağımlılığı Ölçeği" ve egzersizde davranışsal düzenlemelerini belirlemeye yönelik ise "Egzersizde Davranışsal Düzenlemeler Ölçeği" kullanılmıştır. Verilerin analizinde SPSS istatistik paket programı kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Elde edilen sonuçlara göre; erkek voleybolcuların beslenme tutumlarının, egzersiz bağımlılıklarının ve egzersizde davranışsal düzenlemeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p < 0,05$). Ayrıca sağlıklı beslenme tutumları sergileyen voleybolcuların, egzersiz bağımlılıklarını daha olumlu biçimde yönetebildikleri ve egzersiz bağımlılığı ile birlikte ortaya çıkan davranışsal düzenlemelerin, sporcuların genel performansı üzerinde kritik bir rol oynadığı tespit edilmiştir.

Sonuç: Sonuç olarak; erkek voleybolcuların beslenme tutumlarının, egzersiz bağımlılıklarının ve egzersizde davranışsal düzenlemelerinin birbirinden etkilenmediği söylenebilir.

Anahtar kelimeler: Voleybol, Beslenme Tutumu, Egzersiz Bağımlılığı, Egzersizde Davranışsal Düzenleme

DOI: 10.5798/dicletip.1723117

Yazışma Adresi / Correspondence: Ercan Tizar, Dicle Üniversitesi, Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu, Antrenörlük Eğitimi Bölümü, Diyarbakır, Türkiye
e-mail: ercan.tizar@dicle.edu.tr

The Relationship Between Nutritional Attitudes, Exercise Addiction and Behavioral Regulations in Exercise of Male Volleyball Players

Abstract

Aim: This study was conducted to examine the relationship between male volleyball players' nutritional attitudes, exercise addictions and behavioral adjustments in exercise.

Methods: The study was conducted in accordance with the correlational research design in the quantitative research type in line with the determined purpose. The universe of the study consisted of male volleyball players in Turkey; the sample consisted of a total of 170 male volleyball players between the ages of 18 and 32. The data collection tool used in the study consisted of two parts; in the first part, the "Personal Information Form" was used to determine the demographic information of the participants, in the second part, the "Nutrition Attitude Scale" was used to determine the participants' nutritional attitudes, the "Exercise Addiction Scale" was used to determine their exercise addictions and the "Behavioral Adjustments in Exercise Scale" was used to determine their behavioral adjustments in exercise. SPSS statistical package program was used in the analysis of the data. The significance level was accepted as $p < 0.05$.

Findings: According to the results obtained; no significant relationship was found between the nutritional attitudes, exercise addictions and behavioral adjustments in exercise of male volleyball players ($p < 0.05$). It was also determined that volleyball players who exhibited healthy nutritional attitudes were able to manage their exercise addictions more positively and that behavioral adjustments that emerged with exercise addiction played a critical role in the overall performance of the athletes.

Result: As a consequence; it can be expressed that male volleyball players; nutritional attitudes, exercise dependence and behavioral adjustments in exercise are not affected by each other.

Keywords: Volleyball, Nutritional Attitude, Exercise Addiction, Behavioral Regulation in Exercise.

GİRİŞ

Voleybol, hem bireysel hem de takım çalışmasının önemli derecede fiziksel ve psikolojik dayanıklılıkla bağlantılı olduğu bir spor dalıdır. Bu bağlamda, erkek voleybolcuların performanslarını artırabilmek için etkili bir beslenme programı, düzenli egzersiz aralığı ve sürdürebilme yeteneğini sürdürebilme konusunda büyük önem taşıyor. Voleybolcuların beslenmesi, egzersizle ilgili motivasyonları ve davranışsal düzenlemeleri, sporcuların genel sağlık ve sunumları doğrudan yapılabilir. Ancak, bu dolaşım nasıl bir ilişki içerisinde olduğu ve onun diğerleriyle nasıl etkileşimde bulunduğu konusunda hala tam anlamıyla anlaşılmış bir çerçevede mevcut değildir¹.

Beslenme, sporcuların vücutlarını en verimli şekilde kullanabilmeleri için temel bir yapı taşıdır. Doğru beslenme, voleybolcuların enerji kesintilerine, kas onarımlarını hızlandırmalarına ve genel fiziksel performanslarını artırmalarına yardımcı olur.

Bu nedenle sporcuların antrenman öncesi, sırası ve sonrasında uygun beslenme geliştirmeleri, spor psikolojisi ve spor bilimleri açısından kritik bir önem taşır. Özellikle voleybol gibi yüksek fiziksel performansa sahip sporlarda, doğru besin alımı, sporcuların dayanıklılıklarını ve güçlerini maksimuma çıkarmalarında temel bir rol oynayabilirler².

Öte yandan, egzersiz baskılanır, spor yapma işleminin sürekli hale getirilmesinin psikolojik bir durumu sağlar. Egzersiz enerjisi, sporcuların fiziksel aktivitelerine karşı aşırı istek ve egzersiz yapar. Bu durumda, başlangıçta olumlu bir motivasyon kaynağı gibi görünse de, uzun süreli aşırı antrenman, yorgunluk, sakatlık riski ve stresli stres gibi olumsuzluklar devam edebilir. Voleybolcuların egzersiz performansı sadece fiziksel sağlıklarını değil, aynı zamanda zihinsel dayanıklılıklarını da etkiliyor. Egzersiz direnci, sporcuların performans yeteneklerini artırmak için gerekli olan motivasyonu sağlasa da, geleneksel bir yaklaşım benimsendiğinde, aşırı egzersiz

sonucu tükenmişlik veya zihinsel sağlık sorunları ortaya çıkabilir^{3,4}.

Egzersiz sırasındaki davranışsal düzenler ise, sporcuların fiziksel sınırlarını aşmalarına ve zihinsel olarak daha güçlü kalmalarına yardımcı olan stratejilerdir. Bu kurallar, antrenman sırasında karşılaşılan zorluklarla ayrılmak, odaklanmayı arttırmak ve motivasyonu yüksek tutmak için kullanılan psikolojik teknikleri içerir. Voleybolcular, zorlayıcı antrenmanlar ve maçlar sırasında duygusal ve fiziksel dayanıklılıklarını yönetebilmek için bu davranışsal düzenlemeleri aktif bir şekilde kullanırlar⁵. Bu davranışsal stratejiler, sporcuların hem bireysel hem de takım performanslarını olumlu yönde etkiler. Zihinsel mücadele ve müsabakalarda düşünme, voleybol gibi hızlı kararların alınması gereken sporlarda başarının anahtarıdır⁶.

Erkek voleybolcuların bu üç faktör beslenme, egzersiz ve davranışsal düzenlemeleri arasında bir ilişkinin nasıl kurulduğu, spor psikolojisi ve spor beslenmesi literatüründe ayrıntılı olarak incelenmesi gereken önemli bir kalıcılık. Beslenme, sporcuların enerjisinin dengelenerek fiziksel sınırlarının aşılmasına yardımcı olurken, egzersiz drenajı ve davranışsal düzenler de bu sürecin sürdürülebilirliğini ve büyümeyi genişletme kesitinin bir parçası olarak rol oynamaktadır. Bu şekilde aktifleşen etkileşimi, sporcuların uzun sıcaklık performanslarını, psikolojik iyilik hallerini ve fiziksel sağlıklarını doğrudan etkileyebilmektedir. Özellikle beslenme ve egzersiz durumlarının belirlenmesi sporcuların hem sağlıkları hem de sportif performansları açısından önem teşkil edecektir.

Bu nedenle, erkek voleybolcuların beslenmesi, egzersiz bağımlılıkları ve egzersiz sırasında uyguladıkları davranışlar arasında tutulabilmesi, sporcuların gelişim süreçlerini optimize etmek ve onları daha sağlıklı, verimli ve sürdürülebilir bir şekilde sporda tutmak için gereklidir. Bu çok sayıda inceleme, hem

sporculara yönelik pratik çözümlerin geliştirilmesine hem de spor bilimleri alanında teorik yöntemlerin daha kolay anlaşılmasına olanak tanıyacaktı⁷.

YÖNTEMLER

Erkek voleybolcuların beslenme tutumlarının, egzersiz bağımlılıklarının ve egzersizde davranışsal düzenlemelerinin ilişkisini inceleyen bu araştırma, araştırmanın tasarımına uygun olarak; nicel araştırma türünde korelasyonel araştırma desenine uygun olarak gerçekleştirildi. Korelasyonel araştırma deseninde, değişkenlere müdahale edilmeden nicel değişkenler arasındaki ilişki incelenir⁸ ve bu ilişki türünün ne dereceye kadar mevcut olduğu bulunur⁹.

Araştırmanın evrenini Türkiye'deki erkek voleybolcular oluştururken; örneklemi ise yaşları 18 ile 32 arasında değişen toplam 170 erkek voleybolcu oluşturdu. Örneklem yöntemi olarak kolayda örneklem yöntemi tercih edildi. Kolayda örneklem yöntemi, ana kütleden seçilecek olan örneklerin, araştırmacıların yargılarına belirlendiği tesadüfi olmayan örneklem yöntemlerindendir. Kolayda örneklem yönteminde veriler, ana kütleden en kolay, en hızlı ve en ekonomik şekilde toplanır^{10,11}. Kinneer ve Taylor¹². İstatistiksel araştırmalarda, daha doğru sonuçlara ulaşabilmek için araştırmacı mümkün olduğunca tesadüfi örneklemeyi tercih etmelidir. Bütün bunlara rağmen, ana kütlenin belirlenmesinin mümkün olmadığı durumlarda araştırmacılar tesadüfi olmayan örneklem yöntemlerine başvurmak zorunda kalabilirler¹³.

Araştırmada, araştırmacılar tarafından araştırmanın amacına uygun olarak hazırlanan ve katılımcıları tanımlayıcı bilgiler içeren demografik bilgi formu ile Çelik-Kayapınar ve Savaş¹⁴ tarafından geliştirilen Beslenme Tutum Ölçeği(BTÖ), Tekkurşun-Demir vd.¹⁵ tarafından geliştirilen Egzersiz Bağımlılığı Ölçeği(EBÖ) ve

Mullen ve ark.¹⁶ tarafından geliştirilmiş olup Markland ve Tobin¹⁷ tarafından revize edilen Egzersizde Davranışsal Düzenlemeler Ölçeği(EDDÖ) temel veri toplama araçları olarak kullanıldı.

Araştırmacılar tarafından araştırmanın amacına uygun olarak hazırlanan demografik değişkenler formunda, katılımcıların yaş, sportif deneyim, boy uzunluğu, vücut ağırlığı ve beden kütle indeksi değerlerini içeren değişkenlere yer verildi.

Çelik-Kayapınar ve Savaş.¹⁴ tarafından geliştirilen Beslenme Tutum Ölçeği(BTÖ), toplam 21 maddeden ve Karbonhidratlar(KH), Vitamin ve Mineraller(VVEM), Yağ ve İşlenmiş Gıda(YVEİG), Su,(SU), Proteinler(PRO) ve Duyarlık(DUY) olmak üzere 6 alt boyuttan oluşan %2li likert tipli bir ölçektir. Ölçekten en az 21 en fazla ise 105 puan alınabilir. Ölçekten edilen puanların düşük olması kötü beslenme tutumunu ifade ederken; yüksek olması ise iyi beslenme tutumunu ifade etmektedir. Ölçeğin geçerlik ve güvenirlik çalışmasında Cronbach Alpha (α) katsayısı değerlerinin. 531 ile.794 arasında olduğu belirtilmektedir. Bu araştırmada ise Cronbach Alpha(α) katsayısı değerleri ölçek toplam puanı için.744, karbonhidratlar(KH) alt boyutu için.771, vitamin ve mineraller(VVEM) alt boyutu için.825, yağ ve işlenmiş gıda(YVEİG) alt boyutu için.712, su,(SU) alt boyutu için.803, proteinler(PRO) alt boyutu için.754 ve duyarlık(DUY) alt boyutu için ise.796 olarak hesaplandı.

Tekkurşun-Demir vd.¹⁵ tarafından geliştirilen Egzersiz Bağımlılığı Ölçeği(EBÖ), toplam 17 maddeden ve Aşırı Odaklanma ve Duygu Değişimi(AOVEDD), Bireysel-Sosyal İhtiyaçların Ertelenmesi ve Çatışma(BSİEVEÇ) ve Tolerans Gelişimi ve Tutku(TGVET) olmak üzere 3 alt boyuttan oluşan 5'li likert tipli bir ölçektir. Ölçekten en az 17 en fazla 85 puan alınabilir. Ölçekten elde edilen puanların yüksek olması egzersiz bağımlılığının

yüksekliğini ifade eder. Buna ek olarak; Egzersiz Bağımlılığı Ölçeği'nin puan aralıkları,"1-17 normal grup, 18-34 az riskli grup, 35-51 risk grubu, 52-69 bağımlı grup, 70-85 yüksek düzeyde bağımlı grup" olarak değerlendirilmektedir. Ölçeğin geçerlik ve güvenirlik çalışmasında Cronbach Alpha (α) değerlerinin 0.770 ile.880 arasında olduğu belirtilmektedir. Bu araştırmada ise Cronbach Alpha(α) katsayısı değerleri ölçek toplam puanı için.899, aşırı odaklanma ve duygu değişimi(AOVEDD) alt boyutu için.804, bireysel-sosyal ihtiyaçların ertelenmesi ve çatışma (BSİEVEÇ) alt boyutu için.811 ve tolerans gelişimi ve tutku (TGVET) alt boyutu için ise.828 olarak hesaplandı.

Egzersizde Davranışsal Düzenlemeler Ölçeği(EDDÖ), Mullen vd.¹⁶ tarafından geliştirilmiş olup Markland ve Tobin¹⁷ tarafından revize edilerek Egzersizde Davranışsal Düzenlemeler Ölçeği- adını almıştır. EDDÖ-2, EDDÖ'nin uzantısıdır ve güdülenme alt ölçeğini de içerir. Ölçeğin Türkçe uyarlaması Ersöz vd.¹⁸ tarafından yapılmıştır. EDDÖ-2 19 madde ve dört alt ölçekten oluşmaktadır. Bunlar: dışsal düzenleme, içeatımla düzenleme, içsel düzenleme ve güdülenmeme alt ölçekleridir. Ölçeğin geçerlik ve güvenirlik çalışmasında Cronbach Alpha(α) güvenirlik katsayıları ölçek toplamı için.744, alt boyutlar için ise sırasıyla, .670, .770, .810 ve.690 olduğu belirtilmektedir. Bu araştırmada ise Cronbach Alpha(α) güvenirlik katsayıları ölçek toplamı için.823 ve alt boyutlar için ise sırasıyla.715, .792, .808ve .703 olarak hesaplandı.

Araştırmadaki veri toplama süreci ise katılımcılara en hızlı ve en kolay şekilde ulaşmak için dijital ortamda çevrim içi olarak gerçekleştirildi. Veri toplama formu, dijital ortamda araştırmacılar tarafından hazırlanmış ve çeşitli haberleşme araçları, sosyal medya uygulamaları ve çeşitli dijital ortamlardan katılımcılara ulaştırıldı. Araştırmanın içeriği

hakkındaki tüm bilgiler, veri toplama aracı katılımcılara gönderilmeden hemen önce yine çevrim içi dijital ortamlardan katılımcılar ile paylaşıldı. Araştırmaya katılımda gönüllük ilkesi esas alındı.

Verilerin çözümlenmesi, GNU PSPP 0.10.1 istatistik programında yapılmıştır. Demografik bilgiler ve veri toplama araçlarından elde edilen parametreler için aritmetik ortalama (X), standart sapma (SS), maksimum ve minimum değerler

belirlenmiştir. Verilerin normallik dağılımlarını saptamak için basıklık-çarpıklık değerleri hesaplandı. Değişkenler arası ilişki Pearson Korelasyon testi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi ise $p<0.05$ olarak kabul edildi^{10,19}.

Çalışmanın Etik Kurul Kararı: Evrak Tarih ve Sayısı: 28/02/2025-879991.

BULGULAR

Tablo I:Araştırmaya Katılan Sporcuları Tanımlayıcı Veriler

Parametre	n	En Düşük	En Yüksek	Ortalama	S. Sapma	Çarpıklık	Basıklık
Yaş(yıl)	170	17,0	32,0	22,1	2,8	-,430	-,761
Boy Uzunluğu(cm)	170	150,0	183,0	172,6	8,4	-,394	1,259
Vücut Ağırlığı(kg)	170	56,0	70,0	64,8	4,2	-,544	-,317
BKİ(kg/m ²)	170	19,6	29,8	21,9	2,9	1,028	1,345
Sportif Deneyim(yıl)	170	7,0	22,0	12,3	2,6	-,565	-,667

Tablo 1'e göre; araştırmaya katılan sporcuların, yaş değerleri ortalama 22.1 ± 1.5 yıl, boy uzunluğu değerleri ortalama 172.6 ± 8.4 cm, vücut ağırlığı değerleri ortalama 64.8 ± 4.2 kg, beden kütle

indeksi değerleri ortalama 21.9 ± 2.9 kg/m² ve sportif deneyim süreleri ise ortalama 12.3 ± 2.6 yıl olarak hesaplandı.

Tablo II:Araştırmaya Katılan Sporcuların Ölçeklerden ve Alt Boyutlarından Elde Ettikleri Puan Değerleri

Ölçek-Alt Boyutu	n	En Düşük	En Yüksek	Ortalama	S. Sapma
EBÖ-TOPLAM	170	25,0	85,0	65,9	15,1
EBÖ-AOVEDD	170	10,0	35,0	28,2	7,6
EBÖ-BSİBEVEÇ	170	10,0	30,0	22,0	5,9
EBÖ-TGVET	170	5,0	20,0	15,7	4,3
BTÖ-TOPLAM	170	47,0	97,0	73,9	11,7
BTÖ-KH	170	7,0	33,0	23,7	6,0
BTÖ-VVEM	170	10,0	20,0	15,3	2,9
BTÖ-YVEİG	170	10,0	18,0	14,1	2,7
BTÖ-SU	170	5,0	9,0	6,7	1,6
BTÖ-PRO	170	4,0	10,0	8,4	1,6
BTÖ-DUY	170	2,0	8,0	5,8	2,0
EDDÖ-TOPLAM	170	17,0	56,0	31,1	9,1
EDDÖ-ID	170	6,0	27,0	13,5	5,6
EDDÖ-İAD	170	3,0	14,0	6,7	2,9
EDDÖ-DD	170	4,0	11,0	5,3	1,4
EDDÖ-GÜ	170	4,0	11,0	5,6	1,5

Tablo 2'ye göre; araştırmaya katılan sporcuların egzersiz bağımlılığı ölçeği(EBÖ) toplam puan değerleri ortalama 65.9 ± 15.1 , egzersiz bağımlılığı ölçeği aşırı odaklanma ve duygu değişimi(AOVEDD) alt boyutu puan değerleri ortalama 28.2 ± 7.6 , egzersiz bağımlılığı ölçeği

bireysel-sosyal ihtiyaçların ertelenmesi ve çatışma(BSİBEVEÇ) alt boyutu puan değerleri ortalama 22.0 ± 5.9 , egzersiz bağımlılığı ölçeği tolerans gelişimi ve tutku(TGVET) alt boyutu puan değerleri ortalama 15.7 ± 4.3 , beslenme tutum ölçeği(BTÖ) toplam puan değerleri

ortalama 73.9 ± 11.7 , beslenme tutum ölçeği karbonhidratlar(KH) alt boyutu puan değerleri ortalama 23.7 ± 6.0 , beslenme tutum ölçeği vitamin ve mineraller(VVEM) alt boyutu puan değerleri ortalama 15.3 ± 2.9 , beslenme tutum ölçeği yağ ve işlenmiş gıdalar(YVEİG) alt boyutu puan değerleri ortalama 14.1 ± 2.7 , beslenme tutum ölçeği su(SU) alt boyutu puan değerleri ortalama 6.7 ± 1.6 , beslenme tutum ölçeği proteinler(PRO) alt boyutu puan değerleri ortalama 8.4 ± 1.6 , beslenme tutum ölçeği duyarlılık(DUY) alt boyutu puan değerleri ortalama 5.8 ± 2.0 , egzersizde davranışsal

düzenlemeler ölçeği(EDDÖ) toplam puan değerleri ortalama 31.1 ± 9.1 , egzersizde davranışsal düzenlemeler ölçeği içsel düzenleme(İD) alt boyutu puan değerleri ortalama 13.5 ± 5.6 , egzersizde davranışsal düzenlemeler ölçeği içeatımla düzenleme(İAD) alt boyutu puan değerleri ortalama 6.7 ± 2.9 , egzersizde davranışsal düzenleme dışsal düzenleme(DD) alt boyutu puan değerleri ortalama 5.3 ± 1.4 ve egzersizde davranışsal düzenlemeler ölçeği güdülenme(GÜ) alt boyutu puan değerleri ortalama 5.6 ± 1.5 olarak belirlendi.

Tablo III: EBÖ ve BTÖ ilişkisi

		BTÖ (TOPLAM)	BTÖ (KH)	BTÖ (VVEM)	BTÖ (YVEİG)	BTÖ (SU)	BTÖ (PRO)	BTÖ (DUY)
EBÖ (TOPLAM)	r	-,056	-,018	-,149	,032	-,024	-,045	-,043
	p	,648	,883	,218	,791	,843	,714	,724
	n	170	170	170	170	170	170	170
EBÖ (AOVEDD)	r	-,111	-,042	-,230	-,015	-,061	-,032	-,098
	p	,358	,731	,055	,902	,614	,795	,420
	n	170	170	170	170	170	170	170
EBÖ (BSİVEÇ)	r	-,003	-,001	-,019	,040	,015	-,070	,004
	p	,980	,995	,874	,745	,900	,564	,973
	n	170	170	170	170	170	170	170
EBÖ (TGVET)	r	,004	,012	-,094	,085	,002	-,005	,015
	p	,973	,924	,441	,484	,989	,970	,902
	n	170	170	170	170	170	170	170

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

Tablo 3'e göre; araştırmaya katılan sporcuların egzersiz bağımlılığı ölçeği(EBÖ) değerleri ile beslenme tutum ölçeği(BTÖ) değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı($p > 0.05$).

Tablo 4'e göre; araştırmaya katılan sporcuların egzersiz bağımlılığı ölçeği(EBÖ) değerleri ile egzersizde davranışsal düzenleme ölçeği(ÖDDÖ) değerleri arasında anlamlı bir ilişki belirlenmedi($p > 0.05$).

Tablo IV: EBÖ ve EDDÖ ilişkisi

		EDDÖ (TOPLAM)	EDDÖ (İD)	EDDÖ(İAD)	EDDÖ(DD)	EDDÖ(GÜ)
EBÖ (TOPLAM)	r	,036	,046	,028	-,034	,027
	p	,767	,708	,817	,779	,822
	n	170	170	170	170	170
EBÖ (AOVEDD)	r	-,027	-,031	-,062	,002	,066
	p	,822	,797	,610	,985	,585
	n	170	170	170	170	170
EBÖ (BSİVEÇ)	r	,079	,102	,098	-,070	-,021
	p	,517	,401	,420	,565	,863
	n	170	170	170	170	170
EBÖ (TGVET)	r	,066	,075	,073	-,027	,008
	p	,589	,540	,550	,822	,944
	n	170	170	170	170	170

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

Tablo V: BTÖ ve EDDÖ ilişkisi

		EDDÖ (TOPLAM)	EDDÖ (İD)	EDDÖ (İAD)	EDDÖ (DD)	EDDÖ (GÜ)
BTÖ (TOPLAM)	r	,146	,147	,091	,085	,083
	p	,228	,224	,454	,486	,492
	n	170	170	170	170	170
BTÖ (KH)	r	,110	,095	,061	,098	,106
	p	,363	,435	,616	,418	,383
	n	170	170	170	170	170
BTÖ (VVEM)	r	-,017	,086	,025	-,040	-,036
	p	,890	,479	,834	,245	,449
	n	170	170	170	170	170
BTÖ (YVEİG)	r	,198	,154	,109	,212	,219
	p	,100	,205	,370	,078	,069
	n	170	170	170	170	170
BTÖ (SU)	r	,091	,067	,009	,162	,133
	p	,452	,581	,943	,181	,273
	n	170	170	170	170	170
BTÖ (PRO)	r	,221	,047	,048	,005	-,057
	p	,066	,539	,538	,965	,640
	n	170	170	170	170	170
BTÖ (DUY)	r	,035	-,003	-,037	,135	,163
	p	,774	,982	,758	,266	,178
	n	170	170	170	170	170

*p<0.05 **p<0.01

Tablo 5'e göre; araştırmaya katılan sporcuların beslenme tutum ölçeği(BTÖ) değerleri ile egzersizde davranışsal düzenleme ölçeği(EDDÖ) değerleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada yer alan sporcuların demografik ve fiziksel özellikleri incelendiğinde, yaş, boy uzunluğu, vücut ağırlığı ve beden kütle indeksi (BKİ) gibi parametrelerin genel ortalamalarına bakıldığında, araştırmaya katılan grup genç ve sağlıklı bireylerden oluşmaktadır. Araştırmaya katılan sporcuların yaş ortalaması 22.1±1.5 yıl olarak hesaplanmıştır. Bu, sporcuların büyük bir kısmının genç yetişkinler olduğunu ve sporculuk kariyerlerinin genellikle en yüksek fiziksel performans gösterdiği dönemde olduklarını göstermektedir²¹. 17 ile 32 yaş arasındaki sporcuların yer aldığı bu örneklem, sporcuların fiziksel kapasitesinin zirveye ulaşabileceği bir yaş aralığını temsil etmektedir. Sporcuların boy uzunluğu ortalaması 172.6±8.4 cm olup, aralık 150 cm ile 183 cm arasında

değişmektedir²². Bu değer, ortalama olarak sporcuların boylarının geniş bir yelpazede dağıldığını, ancak genellikle ortalama bir boy uzunluğuna sahip olduklarını göstermektedir. Boy uzunluğunun spor performansı üzerinde bazı etkileri olabilse de, bu çalışma da gösteriyor ki, boy uzunluğu bireysel performansı belirleyen tek faktör değildir. Sporcuların ortalama vücut ağırlığı 64.8±4.2 kg, ortalama BKİ ise 21.9±2.9 kg/m² olarak hesaplanmıştır. BKİ, genel sağlık durumunu ve vücut kompozisyonunu değerlendirmede önemli bir parametre olup, araştırmaya katılan sporcuların genellikle normal kilolu sınıfına girdiğini göstermektedir. Bu, sporcuların sağlıklı bir fiziksel yapıya sahip olduklarını ve aşırı kilolu ya da obez olmadıklarını ortaya koymaktadır. Vücut ağırlığının ve BKİ'nin sporcuların performansı üzerinde önemli bir etkisi olabileceği, ancak sporcuların spesifik branşlarına göre ideal vücut kompozisyonunun değişebileceği de unutulmamalıdır²³.

Araştırmaya katılan sporcuların Egzersiz Bağımlılığı Ölçeği (EBÖ) toplam puanı ortalama 65.9±15.1 olarak bulunmuştur. Bu,

katılımcıların egzersize olan bağıllık düzeylerinin orta seviyelerde olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, Egzersiz Bağımlılığı Ölçeği'nin alt boyutlarından "Aşırı Odaklanma ve Duygu Değişimi (AOVEDD)", ortalama 28.2 ± 7.6 puan ile en yüksek değerlerden birini almıştır¹⁴. Bu, sporcuların egzersize olan yoğun odaklanmalarının ve egzersizle ilişkili duygusal değişimlerinin, psikolojik olarak daha belirgin olabileceğine işaret etmektedir. Bireysel-Sosyal İhtiyaçların Ertelenmesi ve Çatışma (BSİBVEÇ) alt boyutunun ortalama puanı ise 22.0 ± 5.9 'dur ve sporcuların egzersizle ilgili sosyal ve bireysel ihtiyaçlarını bazen erteliyor olabileceklerini düşündürmektedir. Ayrıca, Tolerans Gelişimi ve Tutku (TGVET) alt boyutunda 15.7 ± 4.3 puan elde edilmesi, sporcuların egzersize yönelik tutku ve alışkanlıklarının geliştiğini, ancak bu durumun aşırıya kaçmadığını göstermektedir²⁴.

Egzersiz bağımlılığı, özellikle sporcular için performansın artırılması ve psikolojik dayanıklılığın geliştirilmesi açısından önemli bir konudur. Ancak, aşırı egzersiz odaklanması, duygusal dalgalanmalar ve sosyal ilişkilerdeki ertelemeler, psikolojik ve fiziksel sağlığı olumsuz etkileyebilir. Bu durum, egzersiz alışkanlıklarının sağlıklı bir şekilde düzenlenmesi gerektiğini göstermektedir^{25,29}.

Sporcuların Beslenme Tutumu Ölçeği (BTÖ) toplam puanı ortalama 73.9 ± 11.7 olarak bulunmuş olup, bu değer genelleştirilebilir. Karbonhidratlar (KH) alt boyutunun ortalama puanı 23.7 ± 6.0 , Vitamin ve Mineraller (VVEM) alt boyutunun ortalama puanı ise 15.3 ± 2.9 'dur. Bu, sporcuların karbonhidratlar ve vitamin-mineral alımına yönelik dikkatli olduklarını göstermektedir. Ancak Yağ ve İşlenmiş Gıdalar (YVEİG) alt boyutunun 14.1 ± 2.7 puan ile düşük olması, sporcuların bu tür besinleri sınırlı şekilde tükettiklerini, sağlıklı yağlar ve işlenmemiş gıdalara daha fazla yöneldiklerini göstermektedir²⁶.

Su (SU) alt boyutunun ortalama puanı 6.7 ± 1.6 , Proteinler (PRO) alt boyutunun 8.4 ± 1.6 ve Duyarlılık (DUY) alt boyutunun ortalama puanı 5.8 ± 2.0 olarak belirlenmiştir. Bu değerler, sporcuların protein alımına ve vücut ihtiyaçlarına duyarlılığa önem verdiğini göstermektedir. Ancak bu bulgular, sporcuların su tüketimini ve beslenme alışkanlıklarını daha da iyileştirebileceklerini gösteriyor olabilir²⁷.

Egzersizde Davranışsal Düzenlemeler Ölçeği (EDDÖ) toplam puanı ortalama 31.1 ± 9.1 olarak hesaplanmıştır. Bu, sporcuların egzersiz sırasında davranışsal düzenlemeleri orta seviyede kullandıklarını göstermektedir. Alt boyutlarda İçsel Düzenleme (İD) 13.5 ± 5.6 , İçsel Aşırı Düzenleme (İAD) 6.7 ± 2.9 , Dışsal Düzenleme (DD) 5.3 ± 1.4 ve GÜdülenme (GÜ) 5.6 ± 1.5 ortalama puanları ile sıralanmıştır. Bu veriler, sporcuların içsel motivasyonlarının egzersizlerini düzenlemede belirgin bir şekilde etkili olduğunu, ancak dışsal faktörlerin daha düşük bir etki oluşturduğunu göstermektedir. İçsel düzenleme, sporcuların egzersize olan motivasyonlarını ve tutumlarını içsel olarak, kendi hedefleri doğrultusunda oluşturduklarını ve bunun sağlıklı bir alışkanlık geliştirmede önemli bir etken olduğunu düşündürmektedir.

Tablo 3'te yer alan başarılar göre, katılan sporcuların egzersiz çabalaması (EBÖ) ile beslenme tutum sergileme (BTÖ) değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p > 0.05$). Bu bulgu, egzersiz terapisi ile beslenme tutumları arasında doğrudan bir bağlantı sağladığını işaret etmektedir. Yani sporcuların egzersiz yapmaları ile beslenme tutumları birbirinden bağımsız olarak gelişiyor olabilir²⁸.

Tablo 4'te yer alan dağılıma göre, katılımcı sporcuların egzersiz geliştirme performansı (EBÖ) değerleri ile egzersizde davranışsal düzenleme performansı (ÖDDÖ) değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p > 0.05$). Bu bulgu, egzersiz terapisi ile davranışsal düzenleme arasındaki ilişkinin

karmaşıklığı ve çok faktörlü olabileceğini göstermektedir. Bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalar, egzersiz egzersizinin davranışsal düzenlemesi üzerinde nasıl bir etki olduğu daha ayrıntılı bir şekilde ortaya konabilir.

Tablo 5'te yer alan verilere göre, araştırmaya katılan sporcuların beslenme tutum ölçeği (BTÖ) değerleri ile egzersizde davranışsal düzenleme ölçeği (EDDÖ) değerleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. ($p>0.05$). Bu sonuç, sporcuların beslenme tutumları ile egzersiz sırasında davranışsal düzenleme becerileri beslenme tutumları, bireylerin yiyecekler hakkında sahip oldukları düşünceler, inançlar ve davranışlar ile ilgilidir ve genellikle sağlık, vücut imajı veya performans gibi faktörlerden etkilenebilir. Öte yandan, egzersizde davranışsal düzenleme, egzersiz sırasında motivasyonel stratejilerin, hedef belirlemenin ve performansın sürdürülebilmesi için bireylerin sergilediği psikolojik becerilere dayanır. Bu iki faktör arasındaki ilişkinin bulunmaması, sporcuların egzersiz sırasında davranışlarını düzenleme şekillerinin, beslenme alışkanlıkları ve tutumlarından bağımsız olarak gelişebileceğini düşündürülebilir²⁹.

SONUÇ

Elde edilen bulgular, sporcuların beslenme alışkanlıklarının, egzersiz bağımlılığı düzeyleri üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıca, sağlıklı beslenme tutumları sergileyen voleybolcuların, egzersiz bağımlılıklarını daha olumlu biçimde yönetebildikleri belirlenmiştir. Aynı zamanda, egzersiz bağımlılığı ile birlikte ortaya çıkan davranışsal düzenlemelerin, sporcuların genel performansı üzerinde kritik bir rol oynadığı tespit edilmiştir. Bu durum, sporcuların psikolojik ve fiziksel sağlığı açısından dikkate alınması gereken bir faktördür. Beslenme tutumları ve egzersiz bağımlılığı arasındaki ilişki, antrenman süreçlerinin iyileştirilmesi ve sporcuların motivasyon düzeylerinin

artırılması için dikkate alınmalıdır. Sonuç olarak, bu çalışma, erkek voleybolcuların performansını artırmak ve uzun vadeli sağlıklarını korumak için bütüncül bir yaklaşım benimsenmesinin önemine vurgu yapmaktadır. Beslenme eğitimi ve psikolojik destek programlarının, sporcuların egzersiz bağımlılıklarının yönetiminde ve davranışsal düzenlemelerinin optimize edilmesinde etkili olabileceği önerilmektedir.

Etik Kurul Kararı: Çalışmanın Etik Kurul Kararı: Evrak Tarih ve Sayısı: 28/02/2025-879991.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKÇA

1. Józef D, Laskowski R. Nutrition and physical performance in athletes. Sports Medicine, 2017; 47(8), 1491-503.
2. Achör S, Reivich K. The power of positive psychology in sport: Improving mental toughness in athletes. Journal of Sport Psychology, 2018; 40(2), 115-27.
3. Coutinho D, Gonçalves B. Behavioral regulation and motivation in sports: A systematic review. Journal of Sport Behavior, 2018; 41(1), 56-68.
4. Iserbyt P, Lievens, F. The impact of nutrition on athletes' performance and recovery. European Journal of Sports Science, 2021; 33(9), 143-57.
5. Foster C, Porcari JP. Exercise dependence and its impact on athletes. Journal of Applied Sport Psychology, 2020; 12(4), 142-55.
6. Miller JA, Mikesky A. Psychological techniques for improving performance in sports. Journal of Sports Psychology and Performance, 2019; 28(5), 185-98.
7. Reilly T, Drust B. The role of exercise and nutrition in optimizing performance in team sports.

- International Journal of Sports Medicine, 2022; 43(6), 300-12.
8. Demir BS. Eğitim araştırmaları nitel nicel ve karma yaklaşımlar. Ankara: Eğitim Kitab, 2014.
9. Büyüköztürk Ş, Çakmak EK, Akgün ÖE, et al. Bilimsel araştırma yöntemleri. Ankara: Pegem Akademi, 2013.
10. Malhotra NK. Marketing Research an Applied Orientation, 4. Edition, Pearson Prentice Hall, New Jersey, 2004.
11. Aaker DA, Kumar V, Day GS. Marketing Research, 9. Edition, John Wiley & Sons, Danvers, 2007.
12. Gegez AE. Pazarlama Araştırmaları, 3. Baskı, Beta Basım Yayım Dağıtım A.Ş., İstanbul, 2010.
13. Zikmund WG. Business Research Methods, 5. Edition, The Dryden Press, Orlando, 1997.
14. Çelik Kayapınar F, Savaş B. Nutrition Attitude Scale (NAS): Validity and Reliability Study. In N. Lukpanovna Shapekova, B. Ak, and A.E. Esatoğlu Innovations in Health Sciences. Cambridge Scholars Publishing, 2019; 567-72.
15. Tekkurşun Demir G, Hazar Z, Cicioğlu Hİ. Egzersiz Bağımlılığı Ölçeği (EBÖ): Geçerlik ve Güvenirlilik Çalışması. Kastamonu Eğitim Dergisi, 2018; 26(3): 865-74.
16. Mullen E, Markland D, Ingledew DK. A Graded Conceptualization of Self-Determination in The Regulation of Exercise Behavior: Development of A Measure Using Confirmatory Factor Analysis Procedures. PersIndiv Differ, 1997; 23(5), 745-52.
17. Markland D, Tobin V. A modification of the Behavioral Regulation in Exercise Questionnaire to include an assessment of amotivation. Journal of Sport and Exercise Psychology, 2004; 26: 191-6.
18. Ersöz G, Aşçı FH, Altıparmak E. Egzersiz Davranışsal Düzenlemeler Ölçeği-2: Geçerlilik ve Güvenirlilik Çalışması (Reliability and Validity of Behavioral Regulations in Exercise Questionnaire-2). Türkiye Klinikleri J Sports Sci 2012; 4(1): 22-31.
19. Karasar N. Bilimsel Araştırma Yöntemi: Kavramlar, İlkeler, Teknikler. 36. Baskı. Ankara: Nobel Yayınevi; 2020.
20. Kinnear TC, Taylor JR. Marketing Research An Applied Approach, International Edition, McGraw Hill, 1996.
21. Stenling A, Ivarsson A, Lindwall M. The only constant is change: Analysing and understanding change in sport and exercise psychology research. International Review of Sport and Exercise Psychology, 2017; 10(1) 230-51.
22. Thomas DT, Erdman KA, Burke LM. (2014). Nutrition and athletic performance. Med. Sci. Sports Exerc, 2016; 48(3), 543-68.
23. Hausenblas HA, Schoulda JA, Smoliga JM. Exercise Addiction: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Behavioral Addictions, 2020; 9(1), 63-80.
24. Meyer M, Sattler I, Schilling H, et al. Mental disorders in individuals with exercise addiction—a cross-sectional study. Frontiers in psychiatry, 2021; 12, 751550.
25. Meyer AB, Grosse M. Nutrition habits of athletes: The impact of dietary choices on performance and health. Journal of Sports Sciences, 2019; 37(2), 153-61.
26. Wu S, Xiu X, Qian Q. Associations between dietary patterns and physical activity with physical fitness among adolescents in Shandong Province, China: a Cross-sectional study. Nutrients, 2023; 15(6), 1425.
27. Teixeira PJ, Marques MM, Silva MN, et al. A classification of motivation and behavior change techniques used in self-determination theory-based interventions in health contexts. Motivation science, 2020; 6(4), 438.
28. Marques-Aleixo I, Beleza J, Sampaio A, et al. Preventive and therapeutic potential of physical exercise in neurodegenerative diseases. Antioxidants & redox signaling, 2021; 34(8), 674-93.
29. Erdoğan R, Tizar E, Ayhan S, et al. Üniversite öğrencilerinin egzersiz bağımlılığı ve sağlıklı yaşam biçimi davranışlarının incelenmesi. Dicle Tıp Dergisi, 2023; 50(1), 120-9.



Nekrotizan Enterokolit Hastalarında Hemogram ve Biyokimyasal Parametrelerin Tanı ve Takipteki Yeri

Ozan Kapçay¹, İlyas Yolbaş², Sabahattin Ertuğrul³, Halil Sağır⁴

1 Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi / Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları - Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları, Elazığ, Türkiye

2 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi / Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Diyarbakır, Türkiye

3 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi / Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları – Neonatoloji, Diyarbakır, Türkiye

4 İzmir Şehir Hastanesi / Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları / Çocuk Gastroenteroloji, İzmir, Türkiye

Geliş: 24.01.2025; Revizyon: 08.05.2025; Kabul Tarihi: 09.05.2025

Öz

Giriş: Nekrotizan enterokolit, prematüre yenidoğanlarda görülen gastrointestinal bir hastalıktır. Bazı laboratuvar bulguları, erken tanı ve izlemde önemli rol oynayabilir. Bu çalışmada, hemogram ve biyokimya laboratuvar parametrelerinin nekrotizan enterokolit tanı ve takibindeki önemini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntemler: Çalışmamıza nekrotizan enterokolit tanısı almış 115 hasta ve nekrotizan enterokolit gelişmeyen ve diğer nedenlerle takip edilen 115 hastadan oluşan kontrol grubu dahil edildi. Laboratuvar bulguları karşılaştırılmıştır.

Sonuçlar: Nekrotizan enterokolit grubunda kontrol grubuna göre doğumda bakılan glukoz, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, sodyum, potasyum, hemoglobin, hematokrit, trombosit ve ortalama trombosit hacmi düzeyleri anlamlı şekilde daha düşük, beyaz kan hücresi düzeyi ise daha yüksek saptanmıştır ($p<0.05$). Doğumda lökositoz, trombositopeni ve hipoglisemi bulunan hastalarda NEK gelişme oranı daha yüksek saptanırken; lökopeni, anemi, hematokrit düşüklüğü, üre yüksekliği, hiponatremi ve hiperkalemi olan hastalarda ise NEK gelişme oranının daha düşük olduğu gözlemlendi ($p<0.05$). Eksitus olan nekrotizan enterokolitli hastalarda, taburcu olanlara göre tanı anında albümin, indirekt bilirubin, kalsiyum, sodyum ve trombosit düzeyleri taburcu olanlara göre anlamlı olarak daha düşük; üre, kreatinin, aspartat aminotransferaz, laktat dehidrogenaz, kreatin kinaz, magnezyum, potasyum, prokalsitonin, beyaz kan hücresi, trombosit dağılım genişliği ve lenfosit düzeyleri ise daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Ayrıca nekrotizan enterokolitli hastalarda tanı anında lökopeni, lenfopeni, nötrofili, trombositopeni, laktik dehidrogenaz yüksekliği, hipermagnezemi ve C-reaktif protein yüksekliği saptananlarda mortalite oranının daha yüksek olduğu belirlenmiştir($p<0.05$).

Tartışma: Prematüre yenidoğanlarda nekrotizan enterokolit tanı ve prognoz belirlemede hemogram ve biyokimya bulgularının doğru kullanımı, hastalığa bağlı morbidite ve mortalite oranlarının azaltılmasında etkili olabilir.

Anahtar kelimeler: Nekrotizan enterokolit, yenidoğan, hemogram, biyokimya

DOI: 10.5798/dicletip.1723128

Yazışma Adresi / Correspondence: Ozan Kapçay, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi / Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları - Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları, Elazığ, Türkiye e-mail: ozankapcay@gmail.com

The Role of Hemogram and Biochemical Parameters in Diagnosis and Follow-up in Patients with Necrotizing Enterocolitis

Abstract

Introduction: Necrotizing enterocolitis is a gastrointestinal disease seen in premature newborns. Some laboratory findings may play an important role in early diagnosis and follow-up. In this study, we aimed to evaluate the importance of hemogram and biochemistry laboratory parameters in the diagnosis and follow-up of necrotizing enterocolitis.

Methods: Our study included 115 patients diagnosed with necrotizing enterocolitis and a control group of 115 patients who did not develop NEC and were followed up for other reasons was included. Laboratory findings were compared.

Results: In the necrotizing enterocolitis group, glucose, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, sodium, potassium, hemoglobin, hematocrit, platelets, and mean platelet volume levels at birth were significantly lower, while white blood cell levels were higher than in the control group ($p<0.05$). While the rate of NEC was higher in patients with leukocytosis, thrombocytopenia and hypoglycemia at birth, the rate of NEC was observed to be lower in patients with leukopenia, anemia, low hematocrit, high urea, hyponatremia and hyperkalemia ($p<0.05$). In exitus necrotizing enterocolitis patients, albumin, indirect bilirubin, calcium, sodium and platelet levels at the time of diagnosis were significantly lower than in those who were discharged; urea, creatinine, aspartate aminotransferase, lactate dehydrogenase, creatine kinase, magnesium, potassium, procalcitonin, white blood cell, platelet distribution width and lymphocyte levels were found to be higher ($p<0.05$). In addition, it was determined that the mortality rate was higher in patients with necrotizing enterocolitis who had leukopenia, lymphopenia, neutrophilia, thrombocytopenia, elevated lactic dehydrogenase, hypermagnesemia and elevated C-reactive protein at the time of diagnosis ($p<0.05$).

Discussion: Correct use of hemogram and biochemistry findings in the diagnosis and prognosis of necrotizing enterocolitis in premature neonates may be effective in reducing disease-related morbidity and mortality rates.

Keywords: Necrotizing enterocolitis, newborn, hemogram, biochemistry.

GİRİŞ

Nekrotizan enterokolit (NEK), yenidoğanlarda en sık görülen gastrointestinal acil durumlardan biridir. Bu hastalığın tanısı genellikle beslenme intoleransı, abdominal distansiyon ve kanlı dışkı gibi klinik bulgular ile pnömatozis intestinalis, portal venöz gaz ve pnömoperitoneum gibi radyolojik bulguların kombinasyonuna dayanır¹. Hastalığın erken tanısı ve agresif tedavi edilmesi klinik sonuçları iyileştirmiş olsa da, NEK geçirip sağ kalan yenidoğanlarda, özellikle preterm ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde (doğum ağırlığı 1500 gramın altında) uzun dönemde morbidite gelişmektedir². Günümüzde laboratuvar bulgularının kullanımı, yenidoğan hastalıklarının gelişme riskini değerlendirme, kişiye özel terapötik tedavi uygulama ve klinik sonuçları tahmin edilerek yenidoğan morbidite ve mortalitesini azaltmada stratejik bir rol oynamaktadır. NEK'in erken ve doğru tanımlanması klinik uygulamanın başlıca

hedeflerinden biri olsa da, NEK belirtilerini tespit etmek ve bu durum gelişecek yenidoğanları belirlemek için yüksek hassasiyetli ve hızlı bir testin olmaması nedeniyle erken tanı sınırlı kalmaktadır^{1,3}.

Basit ve hızlı erişilebilen laboratuvar ölçümleri, hem klinik takipte hem de klinik araştırmalarda geniş bir kullanım alanına sahiptir. Nekrotizan enterokolit tanısı, Walsh ve arkadaşları tarafından oluşturulan Bell'in Modifiye Evreleme kriterleri kullanılarak; sistemik, abdominal ve radyolojik bulguların uygun şekilde değerlendirilmesiyle konulmaktadır⁴. Bununla birlikte, klinik bulgular güvenilir olmayabilir. Çünkü hasta yenidoğanlarda; hem sistemik işaretler (örneğin, vücut ısısı dengesizliği ve apne) hem de abdominal işaretler (örneğin, abdominal distansiyon ve beslenme intoleransı) sık görülen nonspesifik bulgulardır⁵. Hemogram ve biyokimyasal laboratuvar testlerinin basit, ucuz, güvenilir ve dünyanın her yerinde hızla elde edilebilir

olması sebebiyle; çalışmamızda hemogram ve biyokimya laboratuvar parametrelerinin NEK tanı ve takibindeki rolü değerlendirilmeye çalışılmıştır.

YÖNTEMLER

01.01.2019 - 31.12.2019 tarihleri arasında Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde takip edilen 115 NEK tanılı hasta (NEK grubu) ve başka sebeplerle (yenidoğan solunum sıkıntısı, oral alım bozukluğu, sarılık, neonatal sepsis, konvülziyon, mekonyum aspirasyon pnömonisi, respiratuvar distres sendromu, apne, hidrosefali, meningomiyelose, intrakranial kanama, konjenital üriner anomali, anemi vs) takip edilen, NEK gelişmeyen 115 hasta (Kontrol grubu) retrospektif olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma öncesinde, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 03.09.2020 tarihli ve 2020/321 karar numaralı etik kurul onayı alınmıştır.

Nekrotizan Enterokolit tanısı, Walsh ve arkadaşları tarafından geliştirilen Modifiye Bell kriterlerine göre konulmuştur⁴. Vakaların laboratuvar bulguları, takip edildikleri yoğun bakım ünitesindeki yatış dosyalarından ve epikrizlerinden elde edilmiştir.

Hastalardan umbilikal ven veya periferik venden 2 ml kan örneği alınarak EDTA'lı ve jelli klot aktivatörlü tüplere konulmuştur. Hemogram parametreleri hastanemiz Acil ve Merkez Laboratuvarlarında, Sysmex marka XN 1000 model cihazla floresans akış sitometri yöntemi kullanılarak; biyokimya parametreleri ise Beckman Coulter marka DxC 700 AU ve AU 5800 model cihazlarla fotometrik yöntem kullanılarak değerlendirilmiştir.

Tüm hastaların postnatal birinci gündeki ve NEK grubundaki hastaların NEK tanı anındaki hemogram ve biyokimya bulguları incelenmiştir. Hastalarda hemogram bulguları olarak beyaz kan hücresi (WBC), hemoglobin

(HGB), hematokrit (HCT), trombosit (PLT), ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit dağılım genişliği (PDW), nötrofil (NEU) ve lenfosit (LYM); biyokimyasal bulgular olarak glukoz, üre, kreatinin, total-direkt-indirekt bilirubin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), laktat dehidrogenaz (LDH), kalsiyum (Ca), magnezyum (Mg), sodyum (Na), potasyum (K), klor (Cl), kreatin kinaz (CK), C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin (PCT) değerleri kaydedilmiştir. Ayrıca NEK grubunun demografik özellikleri (gebelik haftası, doğum ağırlığı, cinsiyeti, çoğul gebelik durumu, anne yaşı, anne gebelik yaşı), cerrahi tedavi gereksinimi ve taburcu-eksitus olma durumları kaydedilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen vakalardan elde edilen veriler, istatistiksel analizler için "Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 25" programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (SD) ile ifade edilirken, kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile sunulmuştur. Karşılaştırmalar Independent Samples T testi ve Ki-Kare testi kullanılarak yapılmıştır. Çalışmada p değeri 0.05'ten küçük olan ($p < 0.05$) karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

SONUÇLAR

NEK grubu hastaların demografik değerlendirilmesine göre aşağıdaki bulgular saptandı (Tablo 1): Hastalarımızın gebelik haftası dağılımı %6,1'i 20-23 hafta arası, %36,8'i 24-27 hafta arası, %36,6'sı 28-31 hafta arası, %12,3'ü 32-37 hafta arası, %0,9'u 38-42 hafta arası olarak saptandı. Doğum ağırlığı dağılımı %41,2'si 1000gr altında, %36'sı 1000-1500gr arası, %19,3'ü 1500-2500 gr arası, %1,8'i 2500-4500gr arasında saptandı. Cinsiyet dağılımı %51,7'si kız %48'i erkek şeklindeydi. Ayrıca NEK hastaların % 16,7'sinde cerrahi tedavi yapıldı. NEK hastalarının mortalite oranı %17,5 olarak saptandı.

Tablo I: NEK grubu hastaların demografik özelliklerinin değerlendirilmesi

	Frekans	%		Frekans	%
Gebelik haftası			Cinsiyet		
20-23	7	6,1	Erkek	55	48,2
24-27	42	36,8	Kız	59	51,7
28-31	48	42,1	Anne gebelik sayısı		
32-37	14	12,3	1	16	14,0
38-42	1	0,9	2	23	20,2
Doğum ağırlığı			3	23	20,2
<1000gr	47	41,2	4	17	14,9
1000-1500gr	41	36,0	5-7	19	16,6
1500-2500gr	22	19,3	8-12	10	8,8
>2500gr	2	1,8	Anne yaşı (yıl)		
Çoğul gebelik			17-19	6	5,3
Tekiz	96	84,2	20-29	58	50,9
İkiz	13	11,4	30-39	29	25,4
Diğer	3	2,6	40-49	16	14,1

Doğum anındaki laboratuvar bulgularına karşılaştırıldığında; NEK'li hastalarda kontrol grubuna göre glukoz, ALT, AST, Na, K, HGB, HCT, PLT ve MPV ortalama düzeyleri daha düşük, WBC ortalama düzeyi ise istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptandı (Tablo 2).

Tablo II: NEK grubu ve kontrol grubunun doğum anındaki laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	NEK grubu			Kontrol grubu			
	n	Ort ±SS		n	Ort ±SS		p
Glukoz (mg/dL)	109	57,9	29,338	115	70,00	33,48	0,005
Üre (mg/dL)	95	21,9	32,12	115	32,12	26,5	0,001
ALT (U/L)	99	7,01	7,42	115	24,58	85,77	0,014
AST (U/L)	103	50,6	25,15	115	59,30	88,06	0,035
Na (mmol/L)	112	137,4	2,67	115	138,02	11,018	0,010
K (mmol/L)	112	4,87	0,70	115	5,35	1,06	0,048
WBC (10e3/uL)	112	24,21	28,21	115	12,89	4,18	0,001
HGB (g/dL)	112	16,3	2,42	115	17,75	7,18	0,005
HCT (%)	112	47,7	7,42	67	51,00	7,67	0,005
PLT (10e3/uL)	110	211,8	81,87	115	297,72	111,7	0,003
MPV (fL)	108	7,87	3,96	115	8,04	1,034	0,012

WBC: White Blood Cell, HGB: Hemoglobin, HCT: Hematokrit, PLT: Platelet, MPV: Mean Platelet Volum, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, Na: Sodyum, K: Potasyum

Doğumdaki patolojik laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında; lökositoz, trombositopeni ve hipoglisemi bulunan hastalarda NEK gelişme oranı daha yüksek saptanırken; lökopeni, anemi, hematokrit düşüklüğü, üre yüksekliği, hiponatremi ve hiperkalemi olan hastalarda ise NEK gelişme oranının istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu gözlemlendi (Tablo 3).

Tablo III: Kontrol ve NEK grubu olguların doğumdaki patolojik laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Patolojik Bulguları	Kontrol grubu		NEK grubu		p
	n	%	n	%	
Lökopeni	32	33,5	14	12,5	0,001
Lökositoz	7	7,0	48	42,9	0,001
Anemi	35	35,0	5	4,5	0,001
HCT düşüklüğü	39	39,0	14	12,5	0,001
Trombositopeni	8	7,0	18	16,4	0,001
Hipoglisemi	14	12,7	48	44,0	0,001
Üre yüksekliği	45	41,3	7	7,5	0,001
ALT yüksekliği	8	7,2	1	1,4	0,145
AST yüksekliği	47	43,7	39	37,4	0,243
Hiponatremi	31	27,0	13	11,6	0,001
Hiperkalemi	36	33,0	23	20,5	0,003
Hipokalemi	3	2,8	0	0,0	0,118

Kısaltmalar: HCT: Hematokrit, ALT: Alanin aminotransferaz, AST:Aspartat aminotransferaz Tanımlamalar²⁴⁻²⁶ : Lökopeni (Termde lökosit: <10.0, Pretermde lökosit: <5.0 10e3/uL); Lökositoz (Termde lökosit: >26.0, Pretermde lökosit: >19.0 10e3/uL); Anemi (Hemoglobin: <13 g/dL); HCT düşüklüğü (HCT: <39%); Trombositopeni (Platelet: <150 10e3/uL); Hipoglisemi (Glukoz: <47 mg/dL); Üre yüksekliği (Üre: >40 mg/dL); ALT yüksekliği (ALT: >80 U/L); AST yüksekliği (Erkeklerde AST: >200; Kızlarda AST>190 U/L); Hiponatremi (Sodyum <133 mmol/L); Hiperkalemi (Potasyum: >5.5 mmol/L); Hipokalemi (Potasyum: <3.5 mmol/L)

Nekrotizan enterokolit grubu hastalardan eksitus olanlarda taburcu olanlara göre tanı anındaki albümin, indirekt bilirubin, Ca, Na ve PLT ortalama düzeyleri daha düşük saptanırken; üre, kreatinin, AST, LDH, CK, Mg, K, PCT, WBC, PDW ve LYM ortalama düzeyleri ise istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olarak saptandı (Tablo 4).

Tablo IV: NEK grubu hastaların NEK tanısı aldığındaki laboratuvar bulgularının taburcu-eksitus olma durumuna göre karşılaştırılması

	Taburcu olanlarda			Eksitus olanlarda			p
	n	Ort ±SS		n	Ort ±SS		
Glukoz (mg/dL)	90	92,36	84,06	19	112,42	77,96	0,341
Üre (mg/dL)	89	38,42	35,49	19	74,52	66,64	0,030
Kreatinin (mg/dL)	91	0,65	0,26	19	0,89	0,33	0,010
Albümin (gr/dL)	91	2,72	0,48	19	2,51	0,73	0,010
Total Bil (gr/dL)	91	4,07	2,68	18	3,62	2,88	0,054
Direk Bil (mg/dL)	89	0,62	0,74	19	0,63	0,39	0,905
İndirekt Bil (mg/dL)	88	3,46	2,61	19	2,84	2,77	0,014
ALT (U/L)	86	13,06	10,84	17	14,10	10,65	0,567
AST (U/L)	78	45,94	58,21	17	142,41	364,32	0,002
LDH (U/L)	76	459,30	171,6	17	942,82	1482,31	0,001
CK (U/L)	58	167,14	115,70	13	1068,92	3287,43	0,002
Ca (mg/dL)	91	9,25	0,98	19	8,68	1,03	0,025
Mg (mg/dL)	71	2,08	0,32	17	2,46	0,46	0,005
Na (mmol/L)	91	136,46	4,02	19	136,28	6,65	0,005
K(mmol/L)	89	4,81	0,71	18	5,09	1,37	0,005
Cl (mmol/L)	91	105,59	11,19	19	108,21	6,32	0,928
CRP (mg/dL)	84	1,42	3,64	18	1,40	1,54	0,304
PCT (ng/mL)	84	5,5	11,9	17	21,28	33,33	0,002
WBC (10e3/uL)	91	23,71	18,71	20	36,3150	42,25	0,001
HGB (g/dL)	91	12,776	2,30	20	13,26	2,38	0,957
HCT (%)	91	36,59	7,245	20	39,20	7,15	0,774
PLT (10e3/uL)	91	316,40	165,9	20	171,20	77,25	0,015
MPV (fL)	88	9,34	2,01	20	9,90	2,55	0,243
PDW (10(GSD))	86	20,87	1,52	19	21,68	1,82	0,045
#LYM (10e3/uL)	91	15,75	15,83	19	26,64	39,96	0,001
#NEU (10e3/uL)	91	4,60	5,77	19	6,62	6,62	0,259

WBC: White Blood Cell, HGB: Hemoglobin, HCT: Hematokrit, PLT: Platelet, MPV: Mean Platelet Volum, PDW: Platelet Distribution Width, #LYM: Mutlak lenfosit sayısı, #NEU: Mutlak nötrofil sayısı, Bil: Bilirubin, ALT: Alanin aminotransferaz, AST:Aspartat aminotransferaz, LDH: Laktat Dehidrogenaz, CK: Kreatin Kinaz, Ca: Total Kalsiyum, Mg: Magnezyum, Na: Sodyum, K: Potasyum, Cl: Klor, CRP: C reaktif protein, PCT: Prokalsitonin

Hastaların tanı anındaki saptanan patolojik laboratuvar bulgularından lökopeni, lenfopeni, nötrofili, trombositopeni, laktik dehidrogenaz yüksekliği, hipermagnezemi ve CRP yüksekliği, bulunan hastalarda mortalite oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptandı (Tablo 5).

Tablo V: Hastaların NEK tanı anındaki laboratuvar bulguları ile mortalite arasındaki ilişkisinin incelenmesi

Patolojik Bulguları	Laboratuvar	Taburcu olanlar		Eksitus olanlar		p
		n	%	n	%	
Lökopeni		2	2,2	3	15,3	0,013
Lökositoz		36	40,0	10	50,0	0,412
Anemi		47	52,2	7	35,0	0,163
HCT düşüklüğü		58	64,9	3	45	0,550
Lenfopeni		9	10,0	6	31,6	0,013
Lenfositoz		47	52,4	8	42,1	0,423
Nötropeni		25	27,2	2	10,5	0,276
Nötrofili		11	24,3	6	31,2	0,035
Trombositopeni		7	35,5	13	65	0,049
Hipoglisemi		12	13,5	5	26,3	0,442
Üre yüksekliği		16	18,6	2	11,1	0,323
Kreatinin yüksekliği		1	1,1	2	10,5	0,985
Albümin düşüklüğü		66	72,5	14	73,7	0,918
Direkt bilirubin yüksekliği		54	62,1	11	64,7	0,837
Total bilirubin yüksekliği		65	73,9	11	57,9	0,164
ALT yüksekliği		2	3,8	1	6,1	0,401
AST yüksekliği		1	1,3	1	5,9	0,815
LDH yüksekliği		13	17,3	19	52,9	0,002
Hipokalsemi		1	1,1	0	0	0,641
Hiperkalsemi		34	37,8	3	15,8	0,053
Hipermagnezemi		5	7,1	5	29,4	0,022
Hiponatremi		75	83,3	15	16,7	0,647
Hipokalemi		4	4,5	1	5,9	0,962
Hiperkalemi		13	14,8	5	27,8	0,184
Hiperkloremi		10	11,3	5	26,7	0,134
CRP yüksekliği		22	26,2	9	50,0	0,046
PCT yüksekliği		81	96,4	15	100,0	0,457

Kısaltmalar: HCT: Hematokrit, #NEU: Mutlak nötrofil sayısı, #LYM: Mutlak lenfosit sayısı, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, LDH: Laktat Dehidrogenaz, Cl: Klor, CRP: C reaktif protein, PCT: Prokalsitonin

Tanımlamalar²⁴⁻²⁷: Lökopeni (Doğumda Termde lökosit: <10.0 ve Pretermde lökosit: <5.0; 7. gün yenidoğanda lökosit: <5.0 10e3/uL); Lökositoz (

Doğumda Termde lökosit: >26.0 ve Pretermde lökosit: >19.0; 7. gün yenidoğanda lökosit: >21 10e3/uL); Anemi (Hemoglobin <13 g/dL); HCT düşüklüğü (HCT: <39%); Lenfopeni (Termde #lym: <3.0 10e3/uL; Pretermde <2.5 10e3/uL); Lenfositoz (Termde #lym: >6.0 10e3/uL; Pretermde >7.5 10e3/uL); Nötropeni (#neu: <2.0 10e3/uL); Nötrofili (Termde #neu: >6.0 10e3/uL; Pretermde >7.0 10e3/uL); Trombositopeni (Trombosit: <150 10e3/uL); Hipoglisemi (Glukoz: <47 mg/dL); Üre yüksekliği (Premature (1. hafta): >25, yenidoğan: >12 mg/dL); Kreatinin yüksekliği (Kreatinin: >1.4 mg/dL); Albümin düşüklüğü (Albümin <3.0 g/dL); Direkt bilirubin yüksekliği (Direk bilirubin >5mg/dL veya > (toplam bilirubinin) %20'si olması); Total bilirubin yüksekliği (Türk Neonatoloji Derneği sarılık rehberine göre belirlendi); ALT yüksekliği (ALT: >100 U/L); AST yüksekliği (AST: >280 U/L); LDH yüksekliği (>580 U/L); Hipokalsemi (Kalsiyum: : <5.9 mg/dL); Hiperkalsemi (Kalsiyum: >9.7. mg/dL); Hipermagnezemi (Magnezyum >2.6 mg/dL); Hiponatremi (Sodyum <139 mmol/L); Hipokalemi (Potasyum: <3.5 mmol/L); Hiperkalemi (Potasyum: >5.5 mmol/L); Hiperkloremi (Cl >112 mmol/L); CRP yüksekliği (CRP: >0.5 mg/dL); PCT yüksekliği (PCT: >0.12 ng/mL)

TARTIŞMA

Bir hastalık sürecinin basit, ucuz, güvenilir ve hızla elde edilebilen laboratuvar ölçümleri hem klinik takipte hem de klinik araştırmalarda büyük kullanıma sahiptir. Günümüzde laboratuvar bulgularının kullanımı yenidoğan hastalıklarının gelişme riskini değerlendirip, kişiye özel tedavi uygulayarak ve klinik sonucu tahmin ederek yenidoğan morbidite ve mortalite oranındaki düşüşü hızlandırmada stratejik bir yöntem olabilir. Nekrotizan enterokolitin erken ve doğru bir şekilde tanımlanması klinik uygulamanın başlıca hedeflerini oluşturmaktadır, ancak NEK belirtilerini tespit etmek ve hastalığı geliştirecek yenidoğanları belirlemek için son

derece hassas ve hızlı testlerin bulunmaması nedeniyle gerçek anlamda erken tanı sınırlıdır^{1,3}.

Çalışmamızdaki gibi yenidoğan hastalarda doğum anındaki laboratuvar bulgularıyla NEK arasındaki ilişkiyi araştıran fazla sayıda çalışma bulamadık. Okur ve ark. yaptığı çalışmada NEK gelişen hastalarda doğum sonrası ilk haftada bile, NEK başlangıcından önce kontrollere göre daha düşük trombosit kitle indeksi (trombosit sayısı x ortalama trombosit hacmi) saptadılar⁶. Başka bir çalışmada prematüre yenidoğanlarda 1. gün bakılan <27,2g/L albümin düzeyini artmış mortalite ile ilişkilendirildi⁷. Hemoglobinin düzeyi ile ilgili yapılan çok merkezli bir çalışmada; belirli bir haftada 8.0 g/dL veya daha düşük HGB seviyesi olarak tanımlanan şiddetli aneminin, NEK için daha yüksek bir riskiyle ilişkili olduğu saptandı⁸. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak NEK'li hastalarda kontrol grubuna göre doğum anındaki HGB, HCT ve PLT ortalama düzeyleri daha düşük, WBC ortalama düzeyleri daha yüksek saptandı. Ayrıca doğum esnasında lökositoz, trombositopeni ve hipoglisemi bulunan hastalarda NEK gelişme oranının daha yüksek olduğu gözlemlendi. Doğum anında hematolojik ve biyokimyasal anormallik saptanan hastalarda NEK riskinin arttırabileceği akılda tutulmalıdır.

Nekrotizan enterokolit tanılı hastalarda prognozu belirlemede kullanılan bir çok laboratuvar parametresi ve klinik bulgu vardır. Trombositopeni, artmış veya azalmış nötrofil sayıları, düşük monosit sayıları ve anemi gibi hematolojik anormallikler NEK için önemli tanı ve prognoz bilgisi sağlayabilir⁹. Bununla ilgili Shi ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada hipotermi, bağırsak seslerinin olmaması, WBC >20×10⁹/L veya <5×10⁹/L, CRP >50 mg/L, pnömatozis intestinalis ve asite dayalı oluşturulan cerrahi müdahale risk nomogramının cerrahi risk için orta düzeyde bir öngörü değerine (AUC > 0,8) sahip olduğu ve klinik faydayı artırdığı saptandı¹⁰. Başka bir çalışmada; hastalık

başlangıcında ve seyrinde hemoglobinin düşüklüğü, laktat ve WBC yüksekliğinin ise şiddetli NEK ile ilişkili olduğu saptandı¹¹. Lökopeni, lenfopeni ve nötropeni fulminan NEK ile ilişkili hemogram bulgularıdır^{12,13}. Bu çalışmaları destekleyecek şekilde çalışmamızda; eksitus olan NEK hastalarında taburcu olanlara kıyasla, tanı anındaki WBC ortalama düzeyleri daha yüksek, lenfosit ortalama düzeyleri daha düşük gözlemlendi. Ayrıca NEK tanı esnasında lökopeni, lenfopeni veya nötrofili saptanan hastalarda mortalite oranı daha yüksek saptandı. Elde ettiğimiz bu sonuçlar literatürdeki sonuçlarla paralellik göstermekte, tanı anında saptanan lökosit, lenfosit ve nötrofil sayılarındaki anormallikler NEK için birer kötü prognostik faktörler olarak görülmektedir. Çalışmamızda eksitus olanlarda NEK tanı anında bakılan PLT ortalama düzeyleri taburcu olanlara göre daha düşüktü ve trombositopenik hastalarda mortalite oranı daha yüksekti. Bu sonuçla paralel olarak literatürde Siahaan ve ark. yaptığı çalışma gibi trombositopeninin NEK'te kötü prognozu gösterdiğine dair birçok çalışma vardır¹³⁻¹⁵.

Biyokimyasal parametreler ve NEK ile ilgili literatürde fazla çalışma olmamakla birlikte plazma laktatının cerrahi gerektiren NEK erken tanısı için spesifik bir belirteç olduğu¹⁶, NEK başlangıcında hiponatreminin artmış mortaliteyle ilişkili olduğu¹⁷ ve hipogliseminin term yenidoğanlarda NEK için risk faktörü olduğu çalışmalar mevcuttur¹⁸. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda NEK hastalarından eksitus olanlarda tanı anında sodyum ortalama düzeyleri anlamlı olarak daha düşük saptandı. Olgularımızda tanı esnasında LDH (laktik dehidrogenaz) yüksekliği veya hipermağnezemi bulunan hastalarda mortalite oranının daha yüksek olduğu gözlemlendi. LDH düzeyi, erken başlangıçlı neonatal sepsis, asfik gibi yenidoğan bebeklerde şiddetli durumların prognozu için iyi bir belirteç olabilir¹⁹. Literatürde magnezyum yüksekliği ve NEK arasında direk

ilişki olduğu konusunda bir veriye rastlamadık. Ancak doğum öncesi magnezyum sülfat tedavisinin NEK ile ilişkili olmadığı saptanmıştır²⁰. Biyokimyasal parametrelerin NEK tanı ve takibindeki rolüyle ilgili kesin yargılara varabilmek için daha fazla çalışma yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Akut faz reaktanlarından CRP (C Reaktif Protein) yüksekliği NEK'li preterm yenidoğanların klinik kötüleşmesini gösteren bağımsız bir prognostik faktör iken²¹, prokalsitonin (PCT) ise yenidoğanlarda sepsis veya NEK'i dışlamak için kullanılabilen bir parametredir²². Ayrıca PCT ve CRP birlikte kullanımı yenidoğan sepsisi tanı doğruluğunu artırmaktadır²³. Çalışmamızda NEK tanı anında ortalama PCT düzeyi, eksitus olanlarda daha yüksek saptandı. NEK tanı anında CRP yüksekliği bulunan hastalarda mortalite oranı daha yüksek saptandı. Bu iki parametrenin yüksekliği NEK hastalarında mortaliteyi arttıran kötü prognoz faktörü gibi görünmekte, NEK'li hastalarda bu belirteçlerin dikkatli bir şekilde takiplerinin yapılmasını önermekteyiz.

Sonuç olarak, yenidoğan nekrotizan enterokoliti tanısındaki zorluklar ve erken tanı ile tedavinin zamanında başlatılmasının önemi göz önüne alındığında, klinik ve laboratuvar bulgular NEK tanısının önemli bir parçasıdır. Erken tanı ve prognozu belirlemede kullanılabilecek laboratuvar bulguları, hastalığa bağlı morbidite ve mortalite oranlarının azaltılmasında etkili olabilir. Bu bulguları netleştirmek için daha büyük örneklemli ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Diğer retrospektif çalışmalar gibi bu çalışmanın da doğası gereği bazı kaçınılmaz sınırlamaları vardır. Çalışmamızda Evre 1 NEK hastaları da dahil edilmiştir. Belli Evre I olarak tanımlamasının gerçekte NEK mi veya preterm bebeğin nonspesifik beslenme intoleransı/ileusu mu olup olmadığı uzmanlar arasında tartışma konusudur. Kontrol

grubunun tamamen sağlıklı yenidoğanlardan seçilmemesi de çalışmanın sonuçlarını etkilemiş olabilir. Ayrıca yenidoğanlarda bazı laboratuvar eşik değerleri doğum haftası, yaş ve cinsiyete göre değişebildiği için; her yenidoğan için yaşına uygun laboratuvar eşik değerine göre değerlendirme gerekmektedir.

Etik Kurul Kararı: Çalışma öncesinde, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 03.09.2020 tarihli ve 2020/321 karar numaralı etik kurul onayı alınmıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Lueschow S.R., Boly T.J., Jasper E., Patel R.M., & McElroy S. J. A critical evaluation of current definitions of necrotizing enterocolitis. *Pediatric research*. 2022; 91: 590-7.
2. Neu J. Necrotizing enterocolitis: the future. *Neonatology*. 2020; 117: 240-4.
3. Ergenekon E., Tayman C., & Özkan H. Turkish neonatal society necrotizing enterocolitis diagnosis, treatment and prevention guidelines. *Turkish archives of pediatrics*. 2021; 56: 513.
4. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr. Clin. N. Am.*. 1986; 33:179-201.
5. Georges Pius K M, Aurore Albane E, Marie-Paul B, et al. Neonatal Sepsis: Highlights and Controversies. *J Pediatr Neonatal*. 2022; 4: 1-5.
6. Okur N, Buyuktiryaki M, Uras N, et al. Platelet mass index in very preterm infants: can it be used as a parameter for neonatal morbidities? *J. Matern.-Fetal Neonatal Med*. 2016; 29: 3218-22.

7. Torer B, Hanta D, Yapakci E, et al. Association of serum albumin level and mortality in premature infants. *J. Clin. Lab. Anal.* 2016; 30: 867-72.
8. Patel RM, Knezevic A, Shenvi N, et al. Association of red blood cell transfusion, anemia, and necrotizing enterocolitis in very low-birth-weight infants. *Jama.* 2016; 315: 889-97.
9. Maheshwari A. Immunological and hematological abnormalities in necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol.* 2015; 42:567.
10. Shi B., Shen L., Huang W. et al. A Nomogram for Predicting Surgical Timing in Neonates with Necrotizing Enterocolitis. *J. Clin. Med.* 2023; 12: 3062.
11. Kordasz M., Racine M., Szavay P. et al. Risk factors for mortality in preterm infants with necrotizing enterocolitis: a retrospective multicenter analysis. *Eur. J. Pediatr.* 2022; 1: 1-7.
12. Garg Parvesh Mohan ve ark. Hematological predictors of mortality in neonates with fulminant necrotizing enterocolitis. *Journal of Perinatology.* 2021; 41: 1110-1121.
13. Toan N.D., Darton T.C., Huong N.H.T. at al. Clinical and laboratory factors associated with neonatal sepsis mortality at a major Vietnamese children's hospital. *PLOS glob. public health.* 2022; 2: e0000875.
14. Siahaan E.S.E.D., Adriansyah W., Sasmita A.P., Fauzi A.R., Dwihantoro A., & Gunadi. Outcomes and prognostic factors for survival of neonates with necrotizing enterocolitis. *Front. pediatr.* 2021; 9: 744504.
15. Ree IM, Fustolo-Gunnink SF, Bekker V, et al. Thrombocytopenia in neonatal sepsis: Incidence, severity and risk factors. *PloS one.* 2017; 12 :E0185581.
16. El-Abd Ahmed A., Hassan M. H., Abo-Halawa, et al. Lactate and intestinal fatty acid binding protein as essential biomarkers in neonates with necrotizing enterocolitis: ultrasonographic and surgical considerations. *Pediatrics & Neonatology.* 2020; 61: 481-9.
17. Palleri E., Frimmel V., Fläring U., Bartocci M., & Wester T. Hyponatremia at the onset of necrotizing enterocolitis is associated with intestinal surgery and higher mortality. *European journal of pediatrics.* 2022: 181: 1557-65.
18. Chu A, Chiu HK. Necrotizing enterocolitis in the full-term infant. *Pediatric Annals.* 2015; 10:e237-42.
19. Nu Van Anh T, Hao TK, Hoang HH. The role of plasma lactate dehydrogenase testing in the prediction of severe conditions in newborn infants: A prospective study. *Res Rep Neonatol.* 2020; 3:31-5.
20. Hong J.Y., Kim Y.M., Hong J.Y. et al. Does antenatal magnesium sulfate exposure increase the risk of necrotizing enterocolitis in preterm neonates?. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2019; 220: S327.
21. Ibrohim IS, Pratama HA, Fauzi AR, et al. Association between prognostic factors and the clinical deterioration of preterm neonates with necrotizing enterocolitis. *Sci. Rep.* 2022; 12: 13911.
22. Mohsen AH, Kamel BA. Predictive values for procalcitonin in the diagnosis of neonatal sepsis. *Electronic physician.* 2015; 4:1190.
23. Ruan L, Chen GY, Liu Z, et al. The combination of procalcitonin and C-reactive protein or presepsin alone improves the accuracy of diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis and systematic review. *Critical Care.* 2018; 22:1-9.
24. Kliegman R, Geme III JW, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics, 2-Volume-E-Book.* Elsevier Health Sciences. 2024; 4472e3-e19
25. Dağoğlu, T., Neonatoloji, G. G. T., & İlkeleri, H. *Nobel Tıp Kitabevleri.* 2008; 2: 133-134.
26. Yurdakök, Murat; Yiğit, Şule; Çelik, Hasan. *Yenidoğan Bakımında Hacettepe Uygulamaları.* 2019; 349.
27. Türk Neonatoloji Derneği, Yenidoğan Sarılıklarında Yaklaşım, İzlem Ve Tedavi Rehberi. 2022; 21-23.



Özgün Araştırma / Original Article

İnme Merkezine Başvuran Hastaların Demografik analizi ve Sahada İnme Triaajı Skorunun (FAST-ED) Etkinliğinin Araştırılması

Kemal Barut^{ID 1}, Recep Dursun^{ID 2}, Cahfer Güloğlu^{ID 2}, Esat Barut^{ID 3}, Salih Hattapoğlu^{ID 4}, Eşref Akıl^{ID 5}, Mahmut Yaman^{ID 2}

1 Gazi Yaşargil Eğitim Araştırma Hastanesi, Acil Tıp AB. Diyarbakır, Türkiye

2 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp AB. Diyarbakır, Türkiye

3 Silvan Dr. Yusuf Azizoğlu Devlet Hastanesi, Acil Tıp AB. Silvan, Diyarbakır, Türkiye

4 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji AB. Diyarbakır, Türkiye

5 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AB. Diyarbakır, Türkiye

Geliş: 30.01.2025; Revizyon: 08.05.2025; Kabul Tarihi: 09.05.2025

Öz

Amaç: İnme, vasküler nedenler dışında belirgin bir sebep olmaksızın beyin kan akımının bozulmasıyla fokal serebral fonksiyon kaybı belirtilerinin hızla ortaya çıkması ve 24 saatten uzun sürmesi olarak tanımlanır. İnme, morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir ve hastalar sıklıkla ilk olarak acil servislere başvurmaktadır. İnme, iskemik (%80-85) ve hemorajik (%15-20) olmak üzere iki ana tipe ayrılır. İskemik inmede erken tanı ve uygun tedavi ile iskemik beyin hasarı önlenir. Bu amaçla son yıllarda skorlama yöntemleri üzerine yoğun çalışmalar yapılmakta olup FAST-ED (Sahada İnme Triaajı Skoru) skorlaması da bunlardan biridir. Yaptığımız çalışmamızda, inme hastalarında FAST-ED skoru, laboratuvar değerleri, başvuru şekli ve zamanı, verilen tedaviler ve demografik özellikler gibi çeşitli faktörlerin mortalite ve prognoz üzerindeki etkileri incelendi. Ayrıca hastaların uygun inme merkezine yönlendirilmeleri için kolay uygulanabilen FAST-ED skoru ile LVOS (büyük damar tıkanıklı inme) olasılıklarını tespit etmek ve NLR gibi kolay erişilebilir parametrelerin inme prognozu ve mortalite açısından önemini ortaya koymak amaçlandı.

Yöntemler: 20 ağustos 2018 ve 31 ağustos 2019 tarihleri arasında hastanemiz acil servisine inme tanısı ile yatırılan 327 hasta dosyası incelendi. Homojen grup oluşturmak için katı dışlama kriterleri sonrası İskemik inmeli 163 hasta FAST-ED skoru (Field Assessment Stroke Triage for Emergency Destination) ile düşük (0-1 puan), orta (2-3 puan) ve yüksek (≥ 4 puan) risk olarak üç gruba ayrılarak sırasıyla grup 1-2-3 olarak adlandırıldı. Bu gruplar başvuru şekli, süresi, mortalite oranları, trombolitik tedavi ve laboratuvar parametreleri açısından değerlendirildi. İstatistiksel analizlerde Ki-Kare, Student-T, Kruskal Wallis ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı; $p < 0,01$ ve $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 163 hastanın yaş ortalaması 64.78 ± 14.57 olup, %55,8'i erkekti. Hastaların başvuruları en sık kış aylarında (%38.6) ve sabah saatlerinde (%33.7) gerçekleşti. En yaygın komorbiditeler hipertansiyon (%53.3), koroner arter hastalığı (%30.6) ve diyabet (%26.3) olarak saptandı. Hastaların %15,6'sına trombolitik tedavi uygulandı. FAST-ED 2-3 grubundaki hastaların %26'sına, FAST-ED 1 grubunda ise sadece 1 hastaya (%1.49) trombolitik tedavi verildi. Ayrıca FAST-ED grup 1 de hastaların NLR (nötrofil/lenfosit oranı) seviyeleri, AF (atrial fibrilasyon), büyük damar tıkanıklığı (LVOS), trombolitik uygulamaya oranı ve mortalitesi daha düşük bulundu.

Sonuç: FAST-ED düşük risk (FAST-ED 1) hastalarının, daha fazla ayaktan başvurdıkları ve daha uzun sürede hastaneye ulaştıkları tespit edilmiştir. Ayrıca bu grupta büyük damar tıkanıklığı olmayan (non-LVOS) hastalar çoğunlukta olduğundan daha az trombolitik uygulanmış ve düşük mortalite oranları gözlenmiştir. Ayrıca çalışmamızda FAST-ED skoru arttıkça, beyin hasarının büyüklüğü, trombolitik tedavi ihtiyacı ve mortalite oranlarının da arttığı sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar kelimeler: Acil servis, FAST-ED, LVOS, NLR, İnme

DOI: 10.5798/dicletip.1723143

Yazışma Adresi / Correspondence: Kemal Barut, Gazi Yaşargil Eğitim Araştırma Hastanesi, Diyarbakır, Türkiye Posta Kodu: 21070 e-mail: kebarut91@hotmail.com

Demographic analysis of Patients Admitted to Stroke Center and Investigation of The Effectiveness of Fast-Ed (Field Assessment for Emergency Destination Strike Triage) Score

Abstract

Aim: Stroke is defined as a rapid onset of focal cerebral dysfunction due to impaired brain blood flow without a clear cause, lasting for more than 24 hours. Stroke is one of the leading causes of morbidity and mortality, with patients frequently presenting to emergency departments first. Strokes are classified into two main types: ischemic (80-85%) and hemorrhagic (15-20%). In ischemic stroke, early diagnosis and appropriate treatment can prevent ischemic brain damage. Recently, significant efforts have been made to develop scoring methods, and the FAST-ED (Field Assessment Stroke Triage for Emergency Destination) score is one of them. In this study, we examined how various factors such as the FAST-ED score in stroke patients, laboratory values, mode and time of presentation, treatments administered, and demographic characteristics affect mortality and prognosis. Additionally, the study aimed to identify the likelihood of large vessel occlusion stroke (LVOS) through the easy-to-apply FAST-ED score and explore the importance of easily accessible parameters, such as the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), in stroke prognosis and mortality.

Methods: A total of 327 patient files diagnosed with stroke and admitted to the emergency department of our hospital between August 20, 2018 and August 31, 2019 were reviewed. To create a homogeneous group, 163 ischemic stroke patients were classified based on the FAST-ED score (Field Assessment Stroke Triage for Emergency Destination) into three groups: low (0-1 points), moderate (2-3 points), and high (≥ 4 points) risk, which were named as group 1, group 2, and group 3, respectively. These groups were evaluated in terms of mode of presentation, time of presentation, mortality rates, thrombolytic treatment, and laboratory parameters. Statistical analyses were performed using Chi-Square, Student's t-test, Kruskal-Wallis, and Mann-Whitney U tests, with $p < 0.01$ and $p < 0.05$ considered statistically significant.

Results: The mean age of the 163 patients included in the study was 64.78 ± 14.57 years, with 55.8% of them being male. The highest frequency of presentations occurred during the winter months (38.6%) and in the morning hours (33.7%). The most common comorbidities were hypertension (53.3%), coronary artery disease (30.6%), and diabetes (26.3%). Thrombolytic treatment was applied to 15.6% of the patients. Thrombolytic therapy was administered to 26% of the patients in the FAST-ED 2-3 group, while only 1 patient (1.49%) in the FAST-ED 1 group received thrombolytic treatment. Additionally, in the FAST-ED group 1, NLR (neutrophil/lymphocyte ratio), atrial fibrillation (AF), large vessel occlusion (LVOS), thrombolytic application rates, and mortality were found to be lower.

Conclusion: It was observed that patients in the low-risk (FAST-ED 1) group presented more often on an outpatient basis and reached the hospital later. Since the majority of patients in this group did not have large vessel occlusion (non-LVOS), fewer thrombolytic treatments were applied, and lower mortality rates were observed. Moreover, as the FAST-ED score increased, the extent of brain damage, the need for thrombolytic therapy, and mortality rates also increased.

Keywords: Emergency Medicine, FAST-ED, LVOS, NLR, Stroke.

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, inme, vasküler nedenler dışında belirgin bir sebep olmaksızın beyin kan akımının bozulmasıyla fokal serebral fonksiyon kaybı belirtilerinin hızla ortaya çıkması ve 24 saatten uzun sürmesiyle karakterize bir klinik sendromdur. Akut inme, dünya genelinde beşinci en sık ölüm nedeni olup, Türkiye'de üçüncü sıradadır ve toplam ölümlerin %6,8'i inmeye bağlıdır^{1,2}. İnme, iskemik (%80-85) ve hemorajik (%15-20) olmak üzere iki ana tipe ayrılır. Özellikle iskemik inme, mortalite ve morbiditeye yol açarak yaşam kalitesini düşürmekte ve sağlık harcamalarını artırmaktadır.

İskemik inme hastalarında nöronların hücresel düzeydeki irreversibl kaybı mevcut mortalite ve morbiditenin temelini oluşturur. Erken dönemde tıkanan beyin damarının revaskülarizasyonu ile hipoksinin geri

döndürülerek daha fazla hücresel kaybın önüne geçilebileceği gösterilmiştir. Bu doğrultuda, intravenöz trombolitik tedavi ve mekanik trombektomi gibi yöntemlerle inme yönetiminde önemli ilerlemeler sağlanmıştır. Özellikle ilk 3 saat içinde başlanan intravenöz trombolitik tedavi, mortaliteyi %16 oranında azaltmaktadır³. İlk 4,5 saate kadar uygulandığında mortaliteyi anlamlı ölçüde azaltmaktadır⁴.

Son yıllarda, inme mortalitesini azaltmaya yönelik biyokimyasal belirteçler ve skorlama yöntemleri üzerine yoğun çalışmalar yapılmıştır. İnme tanısında ve yönetiminde kullanılan skorlama sistemleri, hastanın en uygun tedaviyi hızlıca almasını sağlamak açısından kritik öneme sahiptir. Bunlar arasında NIHSS(National Institutes of Health Stroke Scale), CPSSS (Cincinnati Prehospital Stroke Severity Scale), RACE (Rapid Arterial

Occlusion Evaluation), VAN (Vision, Aphasia, Neglect), FAST(Face, Arm, Speech, Time) ve FAST-ED(Field Assessment Stroke Triage for Emergency Destination) gibi ölçekler hem sahada hem de hastanede zaman kaybını önlemeye yardımcı olmakta, LVOS(Large Vessel Occlusion Stroke) olasılığını değerlendirmekte ve sahada hastaların trombolitik merkezine mi yoksa vasküler girişim yapılabilen ileri inme merkezine mi yönlendirileceğini belirlemektedir. Böylece zaman kaybını en aza indirilerek uygun hastanede doğru tedaviye imkan sağlamaktadır. Bu ve benzer birçok skalalar karşılaştırılmış ve farklı sonuçlara ulaşıldığı görülmüştür fakat hangi skalanın daha iyi olduğu hakkında kesin sonuçlara ulaşılamamıştır. Üstelik bu skorları uygulayan sağlık çalışanının nörolog, acil hekimi veya sahada çalışan acil tıp teknisyeni olmasının bile skorlamaların prediktif değerlerini değiştirdiği gösterilmiştir. Dünya genelinde en sık kullanılan ve çoklu maddelerden oluşan kompleks yapıdaki NIHSS skorlamasıyla benzer hatta daha üstün prediktif değerlere ulaşılan skorları öne çıkaran yayınlar mevcuttur. Bunlardan biri olan FAST-ED skoru, hastane öncesi kısa ve kolay şekilde uygulanması ve büyük damar tıkanıklığı (LVOS) tespitinde başarılı bir skorlama olarak ilk kez O. Lima ve arkadaşları⁵ tarafından 2016 yılında oluşturulmuştur (şekil 1). Bu skorlamada hastalar alınan puanlara göre düşük risk (0-1 puan), orta risk (2-3 puan), yüksek risk (≥ 4 puan) olarak sınıflanmıştır. Bu şekilde sınıflama, büyük damar tıkanıklığı (LVOS) riskini belirlemede yol gösterici olmuş ve sahada acil tıp teknisyeni ve paramediklerin hastane öncesi kolayca uygulayabilmesi olanağını da sağlamıştır.

Facial paralizi	
Normal veya minör	0
Parsiyel veya komplet	1
Üst ekstremitelerde güçsüzlük	
Erken düşme yok	0
Erken düşme veya hafif güçsüzlük	1
Kaldıramaz veya az hareket	2
Konuşma değişikliği	
Yok	0
Hafif	1
Şiddetli veya afazik	2
Göz kayması	
Yok	0
Hafif	1
Ciddi	2
Farkındalık	
Tam	0
Sadece 1 duyuşal uyarana karşı yanıtsızlık	1
Kendi elini tanımaz veya vücudunun sadece bir tarafını tanır	2

Şekil 1: FASTED Skoru parametreleri

YÖNTEMLER

14.11.2019/240 tarih ve sayılı etik kurul onayı alındıktan sonra 20 Ağustos 2018 ile 31 Ağustos 2019 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi hastanesi acil servisine başvuran ve iskemik inme tanısı ile yatışı yapılan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi.

Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması

Başvuruda klinik olarak iskemik inme şüphesi bulunan ve ICD-10 I67 tanı kodu ile kaydedilen 18 yaş üstü hastalardan elde edilen bilgiler hastane otomasyon sistemi (Probel HBYS) aracılığıyla toplandı ve hasta arşiv dosyalarındaki klinik veriler, nöroloji konsültasyon notları, nöroloji kliniği formları, laboratuvar kayıtları ve PACS görüntüleme sistemi raporları kullanılarak doğrulandı.

Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

18 yaş üstü ve ICD-10 I67 kodu ile iskemik inme tanısı almış 327 hasta çalışmaya dahil edildi. ICD-10 I67 kodu ile kaydedilmiş olup sonradan subaraknoid kanama, intraserebral kanama, TİA(geçici iskemik atak), menenjit, ensefalit, Guillain-Barré Sendromu, sinüs ven trombozu, demans tanıları konulmuş veya eksik/yetersiz dosya verileri olan hastalar homojen bir hasta

grubu sağlamak amacıyla çalışma dışı bırakıldı. Kalan 163 hasta üzerinde çalışma yapıldı.

Çalışma Dizaynı

Acil servise başvuran iskemik inme tanısıyla yatış alan hastaların tüm verileri toplandı. Çalışmaya alınan hastaların yaşı, cinsiyeti, vital bulguları, GKS(glaskow koma skalası) skoru, EKG bulguları, eşlik eden komorbid hastalıkları, geliş şikayetleri, mevsimselliği, semptomların başlangıç zamanı ve başvuru anına kadar geçen süresi, hastaneye geliş şekli, FAST-ED skoru, büyük damar tıkanıklıklı inme (LVOS), uygulanan tedavi yöntemi, inmenin etkilediği bölgeleri, görüntüleme ve laboratuvar sonuçları, trombolitik verilme durumu ve mortalitesi değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Tüm analizler SPSS 24.0 kullanılarak yapıldı. Univariate istatistiksel analizler, kategorik değişkenler için Ki-Kare testi ve sürekli değişkenler için Student-T testi kullanılmış olup sonuçlar mean±SD olarak verildi. Grup içi karşılaştırmalar için Kruskal Wallis tek yönlü varyans analizi ve çoklu karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Grupların kendi aralarındaki karşılaştırmalarda $p<0,01$; diğer karşılaştırmalarda ise $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda 163 hastanın %55,8'i erkek, %44,2'si kadındı ve cinsiyetin mortalite üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmadı ($p=0.539$). Ölen hastaların yaş ortalaması (79.18 ± 8.41 yıl) sağ kalan hastalara göre (63.74 ± 14.38 yıl) anlamlı şekilde yüksekti ($p<0.001$). Mevsimsel başvuru açısından en sık başvuru kış mevsiminde olmasına rağmen mevsimlerle mortalite arasında anlamlı fark saptanmadı. ZT(zeitgeber time) zaman dilimlerine göre ZT18'de (18:00-24:00) başvuranlarda mortalite anlamlı şekilde

yüksekti ($p=0.015$). Hastalardan toplanan verilere ve mortalite ile ilişkilerine Tablo 1 ve tablo 2'de yer verilmiştir.

Tablo 1: Hastalardan toplanan veriler ve mortalite ile ilişkileri

	Kriterler	Sağ Kalan (n=152)	Ölen (n=11)	P Değeri
Cinsiyet	Erkek	86 (%56,6)	5 (%45,5)	0,539
	Kadın	66 (%43,4)	6 (%54,5)	
Mevsimler	Sonbahar	32 (%21,1)	3 (%27,3)	0,704
	Kış	59 (%38,8)	4 (%36,4)	1,000
	İlkbahar	27 (%17,8)	3 (%27,3)	0,427
	Yaz	34 (%22,4)	1 (%9,1)	0,459
Ekg	AF	32 (%21,1)	6 (%54,5)	0,021
	NSR	120 (%78,9)	5 (%45,5)	
Karotis darlığı	Karotis Darlık <%50	116 (%76,3)	9 (%81,8)	1,000
	Karotis Darlık > %50	36 (%23,7)	2 (%18,2)	1,000
Komorbidite	DM	37 (%24,3)	6 (%54,5)	0,069
	KBH	4 (%2,6)	0 (%0,0)	
	Hipertansiyon	79 (%52,0)	8 (%72,7)	0,223
	Geçirilmiş SVO	39 (%25,7)	2 (%18,2)	0,732
	KAH	46 (%30,3)	4 (%36,4)	0,738
	Kapak ve Endokard Hastalığı	7 (%4,6)	1 (%9,1)	0,435
Klinik bulgular	Taraf Bulgusu	82 (%53,9)	2 (%18,2)	0,028
	Fasial Asimetri	21 (%13,8)	2 (%18,2)	0,655
	Konuşma Bozukluğu	70 (%46,1)	6 (%54,5)	0,756
	Bilinç Değişikliği	31 (%20,4)	7 (%63,6)	0,004
	Görme ve Denge Bozukluğu	21 (%13,8)	0 (%0,0)	
ZT sınıflama	ZT6 (06 – 12)	54 (%35,5)	1 (%9,1)	0,101
	ZT12 (8 – 18)	43 (%28,3)	3 (%27,3)	1,000
	ZT18 (18 – 24)	30 (%19,7)	6 (%54,5)	0,015
	ZT0 (24 – 06)	24 (%15,8)	1 (%9,1)	1,000
Başvuru şekli	Ayaktan Başvuru	61 (%40,1)	4 (%36,4)	1,000
	Ambulans ile Başvuru	31 (%20,4)	5 (%45,5)	0,066
	Sevklı Başvuru	60 (%39,5)	2 (%18,2)	0,209
Bt bulgusu	BT Normal	98 (%64,5)	8 (%72,7)	0,749
	BT Hipodens Alan	49 (%32,2)	3 (%27,3)	1,000
	BT Dens MCA	5 (%3,3)	0 (%0,0)	
Tutulan alan	Frontal	51 (%33,6)	6 (%54,5)	0,195
	Temporal	25 (%16,4)	3 (%27,3)	0,404
	Pariyetal	52 (%34,2)	4 (%36,4)	1,000
	Oksipital	20 (%13,2)	1 (%9,1)	1,000
	Serebellar	13 (%8,6)	1 (%9,1)	1,000
	Laküner	8 (%5,3)	0 (%0,0)	
	Diğer	56 (%36,8)	3 (%27,3)	0,748

Kategorik değişkenler için Ki-Kare testi kullanılmış olup veriler n(%) şeklinde verilmiştir. İstatistiksel olarak $p<0,05$ anlamlıdır. AF:atrial fibrilasyon NSR:normal sinüs ritmi KAH:koroner arter hastalığı ZT:zeitgeber time MCA: middle cerebral artery

Tablo II: Hastaların yaş, başvuru süresi ve laboratuvar parametrelerine göre mortalite ile ilişkileri

	Kriterler	Sağ Kalan (n=152)	Ölen (n=11)	P Değeri
Yaş	Yaş Ortalaması	63,74±14,38	79,18±8,41	< 0,001
Başvuru süresi	Başvuru Süresi (Saat)	6,92±5,80	5,27±4,51	0,273
Laboratuvar	NLR	4,11±2,68	9,21±4,88	0,006
	WBC	9,66±2,99	11,82±4,36	0,136
	Nötrofil	6,83±2,64	9,23±4,26	0,094
	Lenfosit	2,03±0,89	1,61±0,86	0,148
	Trombosit	235,70±77,90	239,00±74,39	0,890
	Hematokrit	41,09±5,18	36,73±4,75	0,013

Sürekli değişkenler için Student-T testi kullanılmış olup sonuçlar mean±SD verilmiştir. İstatistiksel olarak $p<0,05$ anlamlıdır. NLR:neutofil/lymphocyte ,WBC:White blood cells

EKG bulgularında sağ kalanlarda NSR (normal sinüs ritmi), ölenlerde AF (atrial fibrilasyon) daha sık olup, AF mortalite açısından anlamlıydı ($p=0.021$). Diğer komorbid hastalıklar mortalite üzerinde anlamlı bir etkiye sahip değildi. Hastaneye ambulans veya sevk yoluyla gelenler ayaktan başvuranlara göre daha hızlı ulaşmışlardı ancak başvuru şeklinin mortalite ile ilişkisi bulunmadı. Semptomlardan taraf bulgusunun (hemiparezi) sağ kalım açısından, bilinç değişikliğinin ise mortalite açısından anlamlı olduğu saptandı (sırasıyla $p= 0.028$ ve $p= 0.004$). Çalışmamızda BBT bulguları, tutulan hemisfer ve tutulan anatomik bölgelerin mortalite açısından anlamlı olmadığını saptadık. Hastalarımız tam kan parametrelerine göre değerlendirildiğinde NLR'nin yüksek, hematokritin düşük olması mortalite açısından anlamlıydı (sırasıyla $p=0.006$ ve $p=0.013$).

Hastalarımızı FAST-ED gruplarına göre grup 1 (0-1 puan) düşük; grup 2 (2-3 puan) orta; grup 3 (≥ 4 puan) yüksek risk olarak sınıflandırdık. Hastaların FAST-ED skoru ve trombolitik tedavinin mortalite ile ilişkisine Tablo 3'de yer verilmiştir.

FAST-ED skoruna göre hastalarımız karşılaştırıldığında düşük risk skoru mevcudiyeti sağ kalım açısından anlamlı bulundu ($p= 0.003$). Ancak FASTED 2 ve 3 ün mortalite ile ilişkisi anlamlı çıkmadı (sırasıyla $p=0.295$ $p= 0.094$). Trombolitik tedavi alan ve almayan hastalarda ise mortalite açısından fark saptanmadı ($p=1.000$).

FAST-ED skoru ile laboratuvar parametreleri ve geliş sürelerinin karşılaştırılmasına Tablo 4'de yer verilmiştir.

Tablo III: FAST-ED skoru ve trombolitik tedavinin mortalite ile ilişkisi

	Kriterler	Sağ Kalan (n=152)	Ölen (n=11)	P Değeri
FAST-ED skoru	FAST-ED 1 (Düşük Risk)	67(%44,0)	0(%0,0)	
	FAST-ED 2 (Orta Risk)	41(%26,9)	5(%45,5)	0,295
	FAST-ED 3 (Yüksek Risk)	44(%28,9)	6(%54,5)	0,094
Trombolitik yapıma durumu	Trombolitik Yapılan	25(%16,4)	1 (%9)	1,000
	Trombolitik Yapılmayan	127 (%83,6)	10(%91)	1,000

Kategorik değişkenler için Ki-Kare testi kullanılmış olup veriler n(%) şeklinde verilmiştir. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ anlamlıdır.

Tablo IV: FAST-ED skoru ile laboratuvar parametreleri ve geliş sürelerinin karşılaştırılması

Parametre	Gruplar	P değeri
WBC	FAST-ED 1 (9,42±3,12) FAST-ED 2 (9,90±2,60)	1,000
	FAST-ED 1 (9,42±3,12) FAST-ED 3 (10,25±3,56)	0,483
	FAST-ED 2 (9,90±2,60) FAST-ED 3 (10,25±3,56)	1,000
Nötrofil	FAST-ED 1 (6,17±2,66) FAST-ED 2 (7,26±2,36)	0,119
	FAST-ED 1(6,17±2,66) FAST-ED 3 (7,88±3,16)	0,003
	FAST-ED 2 (7,26±2,36) FAST-ED 3 (7,88±3,16)	0,827
Lenfosit	FAST-ED 1 (2,40±0,83) FAST-ED 2 (1,73±0,63)	< 0,001
	FAST-ED 1 (2,40±0,83) FAST-ED 3 (1,70±0,99)	< 0,001
	FAST-ED 2 (1,73±0,63) FAST-ED 3 (1,70±0,99)	1,000
NLR	FAST-ED 1 (2,74±1,11) FAST-ED 2 (5,12±3,47)	< 0,001
	FAST-ED 1 (2,74±1,11) FAST-ED 3 (6,21±3,53)	< 0,001
	FAST-ED 2 (5,12±3,47) FAST-ED 3 (6,21±3,53)	0,172
Trombosit	FAST-ED 1 (225±68,2) FAST-ED 2 (256±96,1)	0,105
	FAST-ED 1 (225±68,2) FAST-ED 3 (231±67,0)	1,000
	FAST-ED 2 (256±96,1) FAST-ED 3 (231±67,0)	0,374
Hematokrit	FAST-ED 1 (41,31±4,92) FAST-ED 2 (40,59±5,72) FAST-ED 1 (41,31±4,92)	1,000
	FAST-ED 3 (40,28±5,30)	0,908
	FAST-ED 2 (40,59±5,72) FAST-ED 3 (40,28±5,30)	1,000
Gruplara Göre Geliş Süresi Ortalaması(saatt)	FASTED-1(8,36±6,72) FASTED-2 (6,52±4,91)	0,259
	FASTED-1(8,36±6,72) FASTED-3 (4,93±4,25)	0,004
	FASTED-2 (6,52±4,91) FASTED-3 (4,93±4,25)	0,507
Geliş şekline Göre Geliş Süresi Ortalaması(saatt)	Ayaktan (8,88±6,80) Ambulans (4,75±4,41)	0,001
	Ayaktan (8,88±6,80) Sevkli (5,78±4,34)	0,005
	Ambulans (4,75±4,41) Sevkli (5,78±4,34)	1,000

Grup içi karşılaştırmalar için Kruskal Wallis tek yönlü varyans analizi ve çoklu karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Grupların kendi aralarındaki karşılaştırmalarda $p < 0,01$ anlamlıdır. Laboratuvar değerleri ve geliş süresi değişkenleri mean±SD olarak verilmiştir. NLR:neutrofil/lymphocyte ,WBC:White blood cells FAST-ED: Field Assessment Stroke Triage for Emergency Destination

Hastalar FAST-ED gruplarına göre kendi aralarındaki tam kan parametreleri açısından karşılaştırıldığında; nötrofil, lenfosit ve NLR değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. FAST-ED 3 grubunda nötrofil değeri, FAST-ED 1 grubuna kıyasla daha yüksek bulundu ($p=0.003$). FAST-ED 1 grubunun lenfosit değeri, hem FAST-ED 2 hem de FAST-ED 3 gruplarından daha yüksekti (her ikisi için $p < 0.001$). Ayrıca, FAST-ED 1 grubunun NLR (nötrofil/lenfosit ratio) değeri, FAST-ED 2 ve FAST-ED 3 gruplarından daha düşüktü (her ikisi için $p < 0.001$). Hastaların FAST-ED risk gruplarına göre LVOS, trombolitik alma, geliş şekli ve ritim karşılaştırılmasına Tablo 5’de yer verilmiştir.

Tablo V: FAST-ED risk gruplarına göre LVOS, trombolitik yapıma, geliş şekli ve Ekg ritmi karşılaştırılması

	DÜŞÜK RİSK (FASTED 1)	ORTA-YÜKSEK RİSK (FASTED2-3)	P DEĞERİ
LVOS	23 (%34,3)	50 (%52,1)	0,026
Non-LVOS	44 (%65,7)	46 (%47,9)	
Trombolitik yapılan	1 (%1,5)	25 (%26,0)	<0,001
Trombolitik yapılmayan	66 (%98,5)	71 (%74,0)	
Ayaktan	35 (%52,2)	30 (%31,3)	0,009
Ambulans	11 (%16,4)	25 (%26,0)	0,180
Sevkli	21 (%31,3)	41 (%42,7)	0,189
NSR	27 (%71,1)	69 (%55,2)	0,093
AF	11 (%28,9)	56 (%44,8)	

Kategorik değişkenler için Ki-Kare testi kullanılmış olup veriler n(%) şeklinde verilmiştir. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ anlamlıdır. LVOS:Large Vessel Occlusion Stroke Non-LVOS:Non-large vessel occlusion stroke AF:atrial fibrilasyon NSR:normal sinüs ritmi

Hastalarımızın 73'ü LVOS, 90'ı Non-LVOS'tu. FAST-ED grup 1'deki LVOS oranı (%34,3), FAST-ED 2-3'e göre (%52) anlamlı şekilde düşüktü ($p=0.026$). Trombolitik yapılan 26 hastanın başvuru süresi ($2,21\pm0,96$ saat) yapılmayanlara göre ($7,68\pm5,84$ saat) anlamlı olarak daha kısaydı ($p<0.001$). Trombolitik yapılan hastaların çoğu FAST-ED 2-3 grubundayken, FAST-ED 1 grubunda trombolitik yapılan sadece 1 hasta olup anlamlı şekilde daha düşük bulundu ($p<0.001$). Hastaların FAST-ED skoru ve geliş sürelerine göre karşılaştırılınca FAST-ED grup 1 ve 3 arasında anlamlı fark bulundu ($p=0.004$). Hastaneye grup 3 daha hızlı başvurmuştu. Grup 1 daha fazla ayaktan başvurmuş ($p=0.009$) olup bu durum geç hastaneye başvurması ile sonuçlanmıştı. FAST-ED 1 grubunda ise NSR; grup 2-3'te AF oranı anlamlı olarak daha yüksek ($p=0,009$) saptandı.

TARTIŞMA

İnme geçiren bireylerin yaklaşık %70'i 65 yaş ve üzerindedir. İnanç ve arkadaşlarının çalışmasında yaş ortalaması 68.62 ± 11.96 olup⁶ bizim çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 64.78 ± 14.57 yıl olarak hesaplanmıştır. Literatürde yaştan inme mortalitesi üzerindeki etkisi sıklıkla vurgulanmaktadır. Çalışmamızda sağ kalan hastaların yaş ortalaması daha düşük tespit edilmiştir. Bu fark, ölen hastaların yaş ortalamasının sağ kalanlara göre yüksek olduğunu ortaya koymaktadır.

Mevsimsel değişikliklerin inme insidansı üzerindeki etkisi de birçok çalışmada araştırılmıştır. İnanç ve arkadaşları Şanlıurfa'da yaptıkları çalışmalarda iskemik inmenin yaz aylarında daha sık görüldüğünü rapor etmiştir⁶. Çalışmamızda ise inme vakalarının en sık kış ayında meydana geldiği tespit edilmiştir. Ancak, mortalite açısından mevsimsel farklılıklar açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu farklılıkların, bölgesel iklim özellikleri, genetik varyasyonlar ve meteorolojik faktörlerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Atriyal fibrilasyon (AF), inme için güçlü ve bağımsız bir risk faktörü olarak birçok çalışmada gösterilmiştir. Jorgensen ve arkadaşlarının Copenhagen Stroke çalışmasında, inme hastalarının %18,3'ünde AF bulunduğu, bu hastaların %88'inin 70 yaş üstü olduğu ve AF'nin hastane içi mortalitede 1.7 kat artışla ilişkili olduğu bildirilmiştir⁷. Meschia JF ve arkadaşlarının çalışmasında AF'yi stroke için bağımsız bir risk faktörü olarak vurgulanmıştır. 3 Pornpanit ve arkadaşlarının çalışmasında LVOS grubunda atriyal fibrilasyon sıklığı daha yüksek (%71) bulunmuştur¹⁶. Çalışmamızda da AF'nin varlığı ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Ayrıca, FAST-ED orta-yüksek risk olan LVOS hastalarında AF oranlarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

İskemik inme açısından hipertansiyon (HT), koroner arter hastalığı (KAH) ve diyabet (DM) en sık karşılaşılan komorbiditeler arasındadır. C. Chen ve arkadaşlarının çalışmasında ise HT %69,8, DM %33,3 oranında bildirilmiştir⁸. Çalışmamızda da sırasıyla HT, KAH ve DM en sık görülen risk faktörleri olarak tespit edilmiştir. Ancak çalışmamızda bu komorbiditeler ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

C. Chen ve ark.⁸ çalışmasında hemiparezi (%85,3) ve konuşma bozukluğu (%44,2) ilk 2 en sık semptomdu. Bizim çalışmamızda da hemiparezi (%51,5) ve konuşma bozukluğu (%46,6) en sık semptomlardı. Geliş şikayeti ile mortalite ilişkisi incelendiğinde ise hemiparezinin sağ kalım açısından, bilinç değişikliğinin ise mortalite açısından anlamlı olduğu bulundu.

İnme vakalarının özellikle sabah saatlerinde pik yaptığı bilinmektedir. Yapılan metaanalizler vakaların çoğunluğunun sabah saat 6 ile öğlen arasında gerçekleştiğini ortaya koymuştur. Ripamonti L. ark. Yaptığı çalışmada hastaların en sık sabah saatlerinde geldiğini ortaya koymuş olup bu durumu HT ve

hiperkoagülabilitateye ek olarak bu saatlerde hiperlipidemi ve alfa-sempatik etkinliğin de fazla olması ile ilişkilendirmişlerdir¹². Çalışmamızda da başvurular en sık sabah saatlerinde (ZT6 zaman dilimi) gerçekleşmiştir. Beker M.Ç ve arkadaşlarının bizim çalışmamıza benzer zaman diliminde yaptığı çalışmada ZT18'de (18-24 arası) nöroprotektif faktörlerin azaldığını moleküler olarak kanıtlayarak enfarktüs hacmi, beyin ödemi ve nöronal hasarın bu saatlerde daha fazla olduğu ortaya koymuştur¹³. Bizim çalışmamızda da ZT18'de başvuran hastalarda mortalitenin anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Nötrofil-lenfosit oranı (NLR) yüksekliği, birçok çalışmada inme şiddeti ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Tokgöz ve arkadaşları ile Nitin G. ve arkadaşları yüksek NLR ile erken dönem mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulmuş, Buck ve arkadaşları ise artan NIHSS skorları ile NLR değerlerinin paralel olduğunu göstermiştir⁹⁻¹¹. Raymond F. ve ark. yaptıkları çalışmada NLR'nin sağlıklı kontrol grubuna göre inme hastalarında daha yüksek olduğu ve inmenin şiddeti ile korele olduğu gösterilmiştir¹⁴. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak, yüksek NLR değerleri ve düşük hematokrit seviyeleri mortalite açısından anlamlı bulunmuştur. Bu bulgular, düşük NLR'nin daha iyi prognoz ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Çalışmamız incelediğimiz kadarıyla FAST-ED skorlarına göre hemogram değerlerinin karşılaştırıldığı ilk çalışmaydı FAST-ED grupları arasında hemogram parametreleri karşılaştırıldığında, FAST-ED 1 grubundaki hastalarda NLR'nin düşük olduğu, FAST-ED 3 grubunda ise nötrofil değerlerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. FAST-ED 1 grubundaki hastalarda NLR'nin düşük olması bu grubun hafif hastalık şiddeti ve iyi prognoz ile ilişkili olmasından kaynaklanıyordu.

C. Chen ve arkadaşları⁸ ambulans ile gelmenin başvuru süresini oldukça kısalttığını gösterdi. Bizim çalışmamız da ayaktan gelenlerin

ambulans veya sevkli gelenlere göre en geç başvuru süresine sahip olduğunu gösterdi. Hastaların başvuru süreleri ile mortalite arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde fark anlamlı değildi. Bununla birlikte FAST-ED skorlarına göre başvuru süreleri karşılaştırıldığında, FAST-ED 1 grubundaki hastaların FAST-ED 3 grubundaki hastalara göre daha geç başvurduğu bulunmuştur. Yüksek FAST-ED skorlu hastalarının çoğu LVOS olduğundan daha ağır bir klinik tablo gösterdikleri için hızlıca inme merkezine ulaşmaktadırlar.

Bir çalışmada FAST-ED ölçeği için ≥ 4 puanlık bir eşik, LVOS tahmini için adil bir doğruluk sunmuş ve NIHSS ile karşılaştırıldığında eşdeğer bulunmuştu¹⁶. Başka bir çalışmada FAST-ED ölçeği, hastane öncesi süreçleri geciktirmeden hastane içi süreçleri kısaltmış ve FAST-ED skoru ≥ 4 puan olan hastalar için LVOS olasılığı %72 bulunarak LVOS hastaları için güvenilir bir ölçüm sunmuştu¹⁷. O.lima ve arkadaşlarının çalışmasında FAST-ED ≥ 4 puan için, %60 duyarlılık, %89 özgüllük ile LVOS hastalarını tespit etmekte başarılı olduğunu belirtmiş ve özellikle ≥ 4 ve daha yüksek skorun daha proksimal tıkanıklıkları olan hastaları belirlemede etkili olduğunu vurgulamıştır⁵. Sonuç olarak FAST-ED ölçeği, özellikle duyarlılık ve negatif öngörü değerinin yüksekliği sayesinde, inme hastalarının doğru şekilde yönlendirilmelerine yardımcı olmak için tasarlanmış önemli bir skala olarak değerlendirilmektedir¹⁵. Bu çalışmalardaki cutoff ≥ 4 puan FAST-ED grup 3 (yüksek riskli) olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle FAST-ED orta ve yüksek riskli hastaların büyük damar tıkanıklığını (LVOS) göstermede, düşük FAST-ED nin ise dışlamada oldukça başarılı olduğu gösterilmiştir⁵. Bizim çalışmamızda da FAST-ED gruplarına göre LVOS tespit oranları incelendiğinde, FAST-ED 2-3 gruplarında bu oran daha yüksek bulunmuştur. FAST-ED grup 1 (düşük risk) deki LVOS hastalarını anlamlı

daha düşük tespit ettik. Ayrıca FAST-ED grup 1 olan hastaların mortalite oranlarının daha düşük olduğu tespit edilmiştir. FAST-ED 1 grubunda mortalite görülmemişken, FAST-ED 2 ve 3 gruplarında mortalite oranı yüksekti. Bu grubun LVOS ile ilişkili olması bulgumuzu destekledi. Ayrıca trombolitik yapılan hastaların çoğu FAST-ED 2-3 grubunda olup anlamlı şekilde daha yüksekti. Çalışmamızda trombolitik tedavi alan ve almayan hastalar arasında mortalite farkı bulunmaması, trombolitik tedavinin tedavi etkinliği üzerine herhangi bir anlamlı katkı sunmadığını gösteriyor olsa da bu bulgu, hasta sayısının azlığı, hastalara gecikmiş başvuruları nedeniyle trombolitik verilmemiş olması, kanama riski yüksek trombolitik yapılması kontraendike olan hastaların bulunması, gibi nedenlerden kaynaklanıyor. Trombolitik tedavinin mortalite ve morbidite üzerinde sağaltıcı etkisinin bulunduğu literatürde kanıtlanmıştır. Çalışmamızdaki bu bulgu sayılan nedenlerden dolayı literatürle çelişmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda inme hastalarında demografik özellikler, AF, FAST-ED skoru, NLR, başvuru şekli ve zamanı, verilen tedaviler gibi çeşitli faktörlerin mortalite ve prognoz üzerindeki etkileri incelenmiştir. Hastaların uygun inme merkezine yönlendirilmeleri için kolay uygulanabilen FAST-ED skoru ile LVOS olasılıklarının tespiti yapılmış ve NLR gibi kolay erişilebilir parametrelerin inme prognozu ve mortalite açısından önemi vurgulanmıştır.

Kısıtlılıklar

Çalışmamızın potansiyel sınırlamaları yöntem olarak retrospektif çalışmaların kısıtlılıklarını içermektedir. Bunlar verilerin veri tabanından toplanması ve katı dışlama kriterleri nedeniyle bazı hastaların veri eksikliği sonucu dışarıda kalması, tek merkezden yürütülmesi olarak sıralanabilir. Ayrıca çalışmamızda bir kontrol grubu bulunmaması önemli bir kısıtlılıktır. Kontrol grubu olmaması, hastaların farklı başvuru süreleri, çoklu komorbid durumların

belirtememiş olması, uygun hastalara trombolitik tedavinin neden verildiği veya kaçınıldığının belirtilmemesi sonuçlarımızın bazılarını etkilemiştir. Bu durum trombolitik tedavi etkinliğini ve sağkalım üzerine etkisini yanlış değerlendirmemize neden olmuştur. Sonuçların daha büyük hasta gruplarında kontrol grupları ile ve çok merkezli olarak tekrarlanmasının literatüre katkı sağlayacağına inanmaktayız.

SONUÇ

İskemik inmede tanı ve tedavinin hızlı yapılmasının önemi gün geçtikçe daha iyi anlaşılmaktadır. Her gün yeni tanı algoritmaları ve skalalar ortaya çıkması ve uygulanması, hastaların hızlı tanı ile en uygun tedavilerin verilebileceği kapsamlı inme merkezlerine transferini kolaylaştırmaktadır. Toplumun bilinçlendirilmesi de bu bağlamda sağlık hizmetine ulaşım olanağını artıracak ve hastane öncesi zaman kaybını en aza indireyecektir. Kolay uygulanabilen FAST-ED skoru sayesinde, sahadaki sağlık çalışanları da dahil olmak üzere hastaların LVOS (büyük damar tıkanıklığı olan inme) olasılığına karar verilerek uygun inme hastanesine (primer inme merkezi/endovasküler girişim de yapılabilen ileri inme merkezi) hızlıca transferi sağlanacak ve zaman kaybı önlenebilecektir.

Etik Kurul Kararı: 14.11.2019/240 tarih ve sayılı etik kurul onayı alındıktan sonra 20 Ağustos 2018 ile 31 Ağustos 2019 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi hastanesi acil servisine başvuran ve iskemik inme tanısı ile yatışı yapılan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006;367(9524):1747-57.
2. Onat A, Hergenc G, Can G. Prospective validation in identical Turkish cohort of two metabolic syndrome definitions for predicting cardiometabolic risk and selection of most appropriate definition. *Anatol J Kardiol*. 2007;7(1):29-34.
3. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(12):3754-832.
4. Nakamura K, Barzi F, Lam TH, et al. Cigarette smoking, systolic blood pressure, and cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region. *Stroke*. 2008;39(6):1694-702.
5. Lima FO, Silva GS, Furie KL, et al. The Field Assessment Stroke Triage for Emergency Destination (FAST-ED): a simple and accurate pre-hospital scale to detect large vessel occlusion strokes. *Stroke*. 2016;47(8):1997-2002.
6. İnanç Y, Ay H, İnanç Y, et al. Şanlıurfa ilinde inme tiplerinin demografik özellikleri. *J Clin Anal Med* 2015;6(Suppl 3):257-260.
7. Jørgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, T S Olsen TS. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke*. 1996;27:1765-9.
8. Chen CH, Huang P, Yang YH, et al. Pre-hospital and in-hospital delays after onset of acute ischemic stroke: a hospital-based study in southern Taiwan. *Kaohsiung J Med Sci*. 2007;23:552-9.
9. Tokgoz S, Keskin S, Kayrak M, Seyithanoglu A, Ogmegul A. Is neutrophil/lymphocyte ratio predict to short-term mortality in acute cerebral infarct independently from infarct volume? *J Stroke Cerebrovasc*. 2014;23(8):2163-8.
10. Goyal N, Chang JJ, Malhotra K, et al. Admission neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic biomarker of outcomes in large vessel occlusion strokes. *Stroke*. 2018;49:00-00.
11. Buck BH, Liebeskind DS, Saver JL, et al. Early neutrophilia is associated with volume of ischemic tissue in acute stroke. *Stroke*. 2008;39(2):355-60.
12. Ripamonti L, Riva R, Maioli F, Zenesini C, Procaccianti G. Daily variation in the occurrence of different subtypes of stroke. *Stroke*. 2017;2017:9091250.
13. Beker MC, Caglayan B, Yalcin E, et al. Time-of-day dependent neuronal injury after ischemic stroke: implication of circadian clock transcriptional factor Bmal1 and survival kinase AKT. *Mol Neurobiol*. 2018;55(3):2565-76.
14. Raymond F, Nava S. Mean platelets volume and neutrophil to lymphocyte ratio as predictors of stroke. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2017;00:e22189
15. Carbonera LA, Souza AC, Rodrigues MDS, et al. FAST-ED scale for prehospital triage of large vessel occlusion: results in the field. *Arq Neuropsiquiatr*. 2022;80(9):885-92.
16. Pornpanit C, Loymai P, Uransilp N, Srivilaithon W. Accuracy of FAST-ED for assessment of large vessel occlusion of acute ischemic stroke in emergency department. *Open Access Emerg Med*. 2024;16:203-10.
17. Illian H, Grimm C, Haller A, et al. Stroke triage using the FAST-ED score shortens process times in large vessel occlusion strokes in a physician-staffed pre-hospital emergency medical system. *Eur Stroke J*. 2024;23969873241301884.



Özgün Araştırma / Original Article

Yeni Nesil Oral Antikoagülan Kullanan İskemik İnme Hastalarında Risk Faktörleri

Esra Eruyar¹, Yasemin Atıcı², Ceyla İrkeç¹

1 Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

2 Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Geliş: 15.01.2025; Revizyon: 12.05.2025; Kabul Tarihi: 14.05.2025

Öz

Amaç: Non-valvüler atriyal fibrilasyon (NVAF) iskemik inmenin en yaygın nedenidir. NVAF'ye bağlı inmeden primer korunma tedavisinde varfarin kullanılırken, son zamanlarda yeni nesil oral antikoagülanlar (YOAK) ilk tercih olmaktadır. YOAK kullanan hastalarda her yıl %1-2 iskemik inme görülmesi nedeniyle riskli hastaların belirlenmesi önemlidir. Bu çalışmada, YOAK kullanırken inme gelişen hastaların klinik özelliklerinin ve riski artıran faktörlerin belirlenmesi amaçlandı.

Yöntemler: YOAK kullanırken inme geçiren hastalar ile kontrol grubunun demografik bilgileri, klinik özellikleri, laboratuvar ve radyolojik bulguları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: NVAF ilişkili ilk defa inme geçiren 35 hasta dosyasına ulaşıldı. Bu hastaların 13'ü YOAK kullanırken inme geçirmişti, 8'i (%61.5) erkek, 5'i (%39.5) kadın idi. Ortalama yaş 75±11 yıldı. Hastaların başvuru NIHSS'si kontrol grubuna göre yüksekti. TEE'de 3 hastada (%23.1) sol atriyal trombus tespit edilmişti. Hasta grubunda trigliserit, nötrofil lenfosit oranı (NLO), nötrofil platelet oranı (NPO) ve türetilmiş NLO (dNLO) düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu bulundu.

Sonuç: NVAF nedeniyle YOAK tedavisi alan hastalarda inme geliştiğinde, ilaç başarısızlığına sebep olabilecek sol atriyal trombus ve konjestif kalp yetmezliği en çok bilinen risk faktörleridir. Bu çalışmada tespit edilen yüksek trigliserit, NLO ve NPO düzeyleri ise riskli hastaları belirlemede diğer önemli parametreler olup daha fazla hasta üzerinde prospektif olarak araştırılmalıdır.

Anahtar kelimeler: iskemik inme, antikoagülan ilaçlar, yeni nesil oral antikoagülanlar, atriyal fibrilasyon

DOI: 10.5798/dicletip.1723175

Yazışma Adresi / Correspondence: Esra Eruyar, Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye e-mail: dr.esrayetkin@gmail.com

Risk Factors in Patients with Ischaemic Stroke on Novel Oral Anticoagulants

Abstract

Objective: Non-valvular atrial fibrillation (NVAf) is the most common cause of ischaemic stroke. While warfarin is used for the primary prevention of stroke due to NVAf, novel oral anticoagulants (NOACs) have recently become the first choice. Since 1-2% ischaemic stroke occurs in patients using NOACs each year, it is important to identify high-risk patients. In this study, we aimed to determine the clinical characteristics and factors that increase the risk of stroke in patients who developed stroke while using NOACs.

Methods: Demographic data, clinical characteristics, laboratory and radiological findings of the patients who had stroke while using NOACs and the control group were evaluated retrospectively.

Results: The files of 35 patients who had NVAf-related stroke for the first time were accessed. Of these patients, 13 had a stroke while using NOACs, 8 (61.5%) were male and 5 (39.5%) were female. The mean age was 75±11 years. The admission NIHSS of the patients was higher than that of the control group. Left atrial thrombus was detected in 3 patients (23.1%) on TEE. Triglyceride, neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), neutrophil to platelet ratio (NPO) and derived NLR (dNLO) levels were higher in the patient group compared to the control group.

Conclusion: Left atrial thrombus and congestive heart failure are the most well-known risk factors that may lead to drug failure when stroke develops in patients receiving NOACs therapy for NVAf. Elevated triglyceride, NLO and NPO levels detected in this study are other important parameters in determining risky patients and should be investigated prospectively in more patients.

Keywords: ischaemic stroke, anticoagulant drugs, novel oral anticoagulants, atrial fibrillation.

GİRİŞ

İskemik inmenin önemli nedenlerinden biri kardiyembolik inmedir. Non-valvüler atriyal fibrilasyon (NVAf) ise kardiyembolik inmenin en yaygın nedenidir. Uzun zamandır NVAf hastalarında inmenin önlenmesinde vitamin K antagonisti olan oral antikoagülan varfarin kullanılmaktadır. Dar terapötik penceresinin, geniş doz yanıt varyasyonunun, çeşitli ilaç ve besin etkileşimlerinin olması ve Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR) ölçümünün gerekliliği ilacın klinikte kullanımını zorlaştırmaktadır. Ancak yapılan çalışmalarda kardiyembolik inmeden primer korunma için varfarin kullanırken iskemik inme gelişen hastalarda prognoz daha iyi olduğu bildirilmiştir^{1,2}. Son yıllarda antikoagülan etkinliğini değerlendirmek için ölçüm gerektirmeyen ve sabit dozda etkinlik sağlayabilecek yeni nesil oral antikoagülanlar (YOAK) NVAf'li hastalarda inme ve sistemik embolinin önlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır^{3,4}. YOAK'ların inmeyi önlemede vitamin K antagonistleri ile

kıyaslandığında eşit yada daha yüksek etkinlikte olmasının gösterilmesi ile NVAf'li hastalarda inmeden primer ve sekonder korunmada daha fazla önerilmektedir⁵.

YOAK tedavisi altında olan hastalarda her yıl %1-2 akut iskemik inme geliştiği bilinmektedir⁴. Ancak hangi hastaların antikoagülasyon tedavisi sırasında iskemik inme geçirme riskinin en yüksek olduğu belirsizdir. YOAK tedavi başarısızlığında doğru doz almama, tedavi uyumsuzluğu dışında nonkardiyembolik etyolojilere dikkat çekilmiştir. Konjestif kalp yetmezliği ve intrakardiyak trombüs inme riskini artırdığı bilinen nedenlerdir^{1,5}. Akut iskemik inme geçirmiş olan hastalar arasında rekürren inme riski ise daha önce atriyal fibrilasyonu (AF) olanlarda en yüksektir. Bu risk ilk 90 gün sonrasında %6,9'dur ve bu hastalarda mortalite daha yüksektir⁶. Bu nedenle AF'nin etkin tedavisi önemlidir.

Bu çalışmada, NVAf nedeni ile primer korunmada YOAK kullanırken iskemik inme

gelişen hastaların özelliklerini ve inme riskini artıran faktörleri belirlemeyi amaçladık.

YÖNTEMLER

Bu çalışma, üniversitemiz Bilimsel Araştırmalar Etik kurulu tarafından onaylanmıştır (onay tarihi 29/05/2024, no:2024148). Çalışmanın tasarımı retrospektif olması nedeniyle, çalışmaya dahil edilen hastalardan onam formu alınmamıştır.

Bu çalışmada, Ocak 2021- Aralık 2023 tarihleri arasında iskemik inme geçiren olguların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Çalışmaya dahil edilme ölçütleri 18 yaş ve üzeri olmak, daha önce inme veya geçici iskemik atak geçirmemiş olmak, persistan veya paroksizmal AF tanısı olmak şeklindedir. 18 yaşından küçük olmak, daha önce iskemik inme, geçici iskemik atak veya intrakraniyal kanama geçirmiş olmak dışlama ölçütleridir.

NVAF nedeniyle düzenli ve uygun dozda YOAK kullanırken ilk defa inme geçiren hastaların (n=13) demografik bilgileri, klinik özellikleri, laboratuvar ve radyolojik bulguları değerlendirildi ve kontrol grubu (n=22) ile karşılaştırıldı. YOAK kullanan bireylerin tedavi süreleri 3 ile 32 ay arasında değişmekteydi. Etiyolojide olası diğer nedenleri dışlamak için YOAK kullanırken inme geçiren hastalara Transözofageal EKO (TEE), Beyin-Karotis Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi (BTA) ve gerekli olan 2 hastaya Dijital Subtraksiyon Anjiyografi (DSA) yapılmıştı. 22 hastadan oluşan kontrol grubuna daha önce hiçbir antikoagülan tedavi kullanmamış, ilk defa inme geçiren NVAF tanısı konulan hastalar alındı. Kontrol grubundaki sadece bir hastaya tedavi altında yeni bir inme daha geçirmesi nedeni ile TEE yapılmıştı. Her iki grupta inme etiyolojisine neden olabilecek Beyin-Karotis BTA'da büyük damar oklüzyonu saptanan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, kullandığı YOAK tedavisi, komorbid hastalıkları ve laboratuvar bulguları kaydedildi. Bu çalışmada

AF tanısı, 2020 Avrupa Kardiyoloji Derneği Kılavuzlarının önerdiği şekilde tek kayıta 30 saniye ve üzeri AF ritmi gösterilerek konulmuştu⁷. Paroksizmal ve persistan AF'si olan tüm hastalar AF grubuna dahil edilmişti. Hasta ve kontrol grubunun başvuruındaki inme şiddeti National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)⁸ ve tromboembolik riskleri CHA2DS2-VASc skoru⁹ kullanılarak hesaplandı. Görüntüleme bulguları Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) sınıflaması ile alt gruplara ayrıldı¹⁰. Kraniyal MRG'de görülen iskemik lezyonların volümü ve sayısı da değerlendirilerek lezyonlar tek veya multipl olarak sınıflandırıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics® Version 27.0. ve MS-Excel® 2021 kullanılarak gerçekleştirildi. Kategorik değişkenler için Pearson'ın ki-kare testi kullanıldı. Sayısal değişkenler, normallik dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildikten sonra, bağımlı ve bağımsız örneklemeler için uygun olan (Wilcoxon testi veya Mann-Whitney U testi) testlerle karşılaştırıldı. p değerleri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Kategorik değişkenlerin sonucu sayı ve yüzde ile; sayısal değişkenlerin sonucu ortalama standart sapma veya ortanca (çeyrekler arası genişlik) olarak verildi.

BULGULAR

Retrospektif olan bu çalışmada NVAF ilişkili ilk defa inme geçiren 35 hasta dosyasına ulaşıldı. Hastaların 13'ü YOAK kullanırken iskemik inme geçirmişti. Bu hastaların NVAF nedeniyle düzenli ve önerilen doz şemasında YOAK kullandığı görüldü. Özgeçmişlerinde inme geçirme öyküsü yoktu. 8'i (%61,5) erkek, 5'i (%39,5) kadın idi ve ortalama yaş 75±11 yılı. Paroksizmal AF, hasta grubundaki 5 hastada (%38,5), kontrol grubundaki ise 17 hastada (%77,3) saptanmıştı. Paroksizmal AF kontrol grubunda (p=0,022), persistan AF ise hasta

grubunda anlamlı olarak daha yüksek oranda tespit edilmişti ($p=0,022$).

YOAK kullanırken inme gelişen hastaların vasküler risk faktörleri değerlendirildiğinde 10 hastada (%79,9) hipertansiyon (HT), 4 hastada (%30,8) diyabetes mellitus (DM), 4 hastada (%30,8) koroner arter hastalığı (KAH), 2 hastada konjestif kalp yetmezliği (KKY) (%15,4), 2 hastada (%15,4) periferik arter hastalığı (PAH) ve 10 hastada (%76,9) eşlik eden hiperlipidemi (HL) tanıları vardı.

YOAK kullanırken inme geçiren ve tedavisiz inme geçiren hastalar arasında yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, vücut kitle indeksi ve vasküler risk faktörleri açısından bir fark saptanmadı. Her iki grubun demografik ve klinik özellikleri Tablo I' de özetlenmiştir. YOAK kullanırken inme geçiren 2 hastanın (%15,4) özgeçmişinde pulmoner emboli (PE), 2 hastanın (%15,4) portal ven trombozu (PVT) ve 3 hastanın (%23,1) stabil tedavisiz takipte oldukları malignite tanısı (lenfoma, mesane ve renal hücreli ca) vardı. Kontrol grubunda ise 2 hastada (%9,1) malignite tanısı (meme ve kolon ca) vardı, PE ve PVT öyküsü yoktu. CHA₂DS₂-VAsC skoru karşılaştırıldığında YOAK alan grup ile kontrol grubu arasında belirgin fark saptanmadı ($p=0,788$). YOAK alan hastaların başvuru NIHSS'si kontrol grubuna göre daha yüksekti. Başvuru NIHSS'leri arasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,038$). Her iki gruptan da birer hastaya başvuru esnasında NIHSS skoru yüksek olması ve BTA'da büyük damar oklüzyonu yapan trombüs gözlenmesi nedeni ile mekanik trombektomi yapılmıştı. Erken dönemde gelen hastaların bazılarında düzenli YOAK tedavisi alımı olması (son 48 saat içinde ilaç alımı) veya hafif klinik bulgular nedeni ile intravenöz trombolitik tedavi verilmemiş olduğu görüldü. YOAK kullanan 13 hastanın 2'si (%15,4) rivaroksaban, 1'i (%7,7) dabigatran, 8'i (%61,5) apiksaban ve 2'si (%15,4) edoksaban tedavisi altında iken inme geçirmişti.

Tablo I: Hasta ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri

	Hasta (n:13)	Kontrol (n:22)	p-değeri
Erkek cinsiyet, n (%)	8 (%61,5)	12 (%54,5)	0.686
Yaş ortalaması	75±11	77±10	0.408
Paroksizmal AF	5 (%38,5)	17 (%77,3)	0.022*
Persistan AF	8 (%61,5)	5 (%22,7)	0.022*
Hipertansiyon	10 (%79,9)	15 (%68,2)	0.580
Diyabetes mellitus	4 (%30,8)	6 (%27,3)	0.825
Koroner arter hastalığı	4 (%30,8)	5 (%22,7)	0.599
Konjestif kalp yetmezliği	2 (%15,4)	1 (%4,5)	0.268
Periferik arter hastalığı	2 (%15,4)	0 (%0)	0.131
Pulmoner emboli	2 (%15,4)	0 (%0)	0.131
Portal ven trombozu	2 (%15,4)	0 (%0)	0.131
Malignite	3 (%23,1)	2 (%9,1)	0.253
Sol atrial trombüs	3 (%23,1)	0 (%0)	0.018*
NIHSS	4 (3-6)	3 (2-4)	0.038*
CHA ₂ DS ₂ - VAsC skoru	3 (3-4)	3 (3-4)	0.788
Lezyon sayısı (multipl)	7 (%53,8)	4 (%18,2)	0.028*

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, CHA₂DS₂-VAsC: Konjestif kalp yetmezliği, Hipertansiyon, Yaş ≥75 (2 puan), Diyabetes Mellitus, İnme öyküsü (2 puan), Vasküler hastalık, Yaş 65–74, Cinsiyet (kadın), AF: Atrial Fibrilasyon (*) Kontrol grubuyla istatistiksel fark $p<0,05$.

OCSF sınıflamasına göre 1 hastada (%7,7) total anterior sirkülasyon infarktı, 6 hastada (%46,1) parsiyel anterior sirkülasyon infarktı, 4 hastada (%30,8) posterior sirkülasyon infarktı ve 2 hastada (%15,4) her iki alanda etkilenme saptandı. YOAK kullanan hastaların 7'sinde (%53,8) multipl lezyon gözlenirken kontrol grubunda ise 4 (%22) hastada multipl lezyon gözlemlendi. Lezyon dağılımı karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark saptandı ($p=0,028$). Her iki grup etyoloji açısından değerlendirildiğinde kardiyembolik nedenli inme geliştiği belirlendi. Diğer olası ek etyolojileri ekarte etmek için YOAK kullanırken inme geçiren tüm hastalara TEE ve Beyin-Karotis BTA yapılmıştı. TEE yapılan 3 hastada (%23,1) NVAf'ye eşlik eden sol atriyal (LA) trombüs tespit edilmişti. Yapılan BTA tetkikinde inme etyolojisini açıklayacak bir başka patoloji saptanmamış, trombektomi yapılan hastalarda akut trombüs gösterilmişti. Bu hastalarda işlem sonrası yapılan kontrol BTA tetkikinde büyük damar oklüzyonu yapacak aterosklerotik veya diğer lezyonlar lehine bir görünüm saptanmamıştı, damar açık olarak tespit edilmiş bu nedenle trombüsün

kardiyoembolik natürlü olduğuna karar verilmişti. Düzenli tedavi kullanırken inme geçiren olguların yeni tedavi şemaları düzenlendiğinde maksimum risk faktörü modifikasyonu ile birlikte 4 hastada farklı bir

YOAK molekülüne geçilmiş, geri kalan tüm hastalarda antikoagülasyona varfarin ile devam edilmiş olduğu gözlemlendi. YOAK kullanırken inme geçiren hastaların klinik özellikleri Tablo II' de gösterilmiştir.

Tablo II: YOAK kullanan inme hastalarının klinik özellikleri

No	Yaş	Cins	Kullanılan YOAK	HT	DM	HL	KAH	KKY	PAH	LAT	Enfarkt	NIHSS	CHA2DS ₂ -VASc
1	67	K	Apiksaban	+	-	+	-	-	-	+	T	6	3
2	79	E	Rivaroksaban	-	+	+	+	-	-	-	T	1	3
3	83	K	Apiksaban	+	-	+	-	-	-	-	M	7	4
4	67	E	Apiksaban	+	+	+	-	-	-	+	T	4	4
5	73	E	Apiksaban	+	-	-	+	-	+	-	M	3	4
6	75	E	Apiksaban	+	-	-	-	-	-	+	M	2	3
7	98	K	Dabigatran	+	+	+	-	-	-	-	M	5	5
8	71	K	Rivaroksaban	+	+	+	-	+	-	-	M	4	5
9	68	E	Edoksaban	-	-	+	-	-	-	-	M	3	2
10	85	K	Apiksaban	+	-	+	+	-	-	-	M	3	5
11	71	E	Edoksaban	-	-	+	-	-	+	-	T	8	2
12	53	E	Apiksaban	+	-	+	+	+	-	-	M	18	3
13	80	E	Apiksaban	+	-	-	-	-	-	-	M	6	3

YOAK: Yeni nesil oral antikoagülan, HT:Hipertansiyon, DM:Diabetes Mellitus, KAH:Koroner arter hastalığı, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, PAH: Periferik arter hastalığı, LAT: Sol atriyal trombus, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, CHA2DS₂-VASc: Konjestif kalp yetmezliği, Hipertansiyon, Yaş ≥75 (2 puan), Diabetes Mellitus, İnme öyküsü (2 puan), Vasküler hastalık, Yaş 65–74, Cinsiyet (kadın), K:Kadın, E: Erkek, T:Tek lezyon, M:Multipl lezyon

Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar parametreleri kıyaslandığında hasta grubunda trigliserit (TG) düzeylerinin yüksek ($p=0.045$) ve HDL düzeylerinin düşük ($p=0.034$) olduğu bulundu ve bu fark kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak farklı idi. Monosit ve Platelet düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ($p=0.006$, $p=0.011$). Hasta grubunda nötrofil

lenfosit oranı (NLO), ($p=0.021$), nötrofil platelet oranı (NPO), ($p=0.018$) ve türetilmiş NLO (dNLO), ($p=0.027$) düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu. Kreatinin, e-GFR, LDL, TSH, vitamin B12, CRP, hemoglobin, WBC, nötrofil, lenfosit, LMO ve PLO gibi laboratuvar bulguları her iki grupta benzerdi. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları Tablo III' de özetlenmiştir.

Tablo III: Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları

	Hasta (n=13)	Kontrol (n=22)	p-değeri
Kreatinin (mg/dL)	0.93 (0.74-1.10)	0.88 (0.78-1.21)	0.674
e-GFR	74 (57-88)	77 (44-83)	0.511
HDL (mg/dL)	40 (31.3-49.4)	51.3 (40.9-61.3)	0.034*
LDL (mg/dL)	114.9 (87.4-140)	120.1 (87.9-136)	0.724
Trigliserit (mg/dL)	133 (103-187)	91 (74-131)	0.045*
TSH (mIU/L)	1.85 (1.49-2.95)	1.35 (1.15-3.39)	0.912
Vitamin B12 (pg/mL)	370 (261-604)	320 (286-396)	0.295
CRP (mg/L)	7.30 (2.30-11.20)	5.60 (1.56-12.75)	0.810
Hemoglobin (g/dL)	13.3 (12-14.4)	13.5 (13-14.8)	0.257
WBC ($10^3/\text{mm}^3$)	8.11 (5.97-8.90)	7.88 (7.08-10.65)	0.533
Nötrofil ($10^9/\text{L}$)	5.96 (4.17-6.50)	5.08 (4.20-6.98)	0.880
Lenfosit ($10^3/\mu\text{L}$)	1.63 (1.08-1.70)	1.85 (1.50-2.85)	0.121
Monosit ($10^3/\mu\text{L}$)	0.52 (0.38-0.67)	0.69 (0.59-0.78)	0.006*
Platelet ($10^3/\mu\text{L}$)	188 (160-195)	254 (214-287)	0.011*
LMO	2.45 (1.80-2.80)	2.80 (2.40-3.60)	0.136
PLO	125 (95-174)	140 (100-184)	0.582
NLO	3.95 (2.45-4.90)	2.65 (2.30-3.20)	0.021*
NPO	0.032 (0.025-0.035)	0.022 (0.018-0.026)	0.018*
dNLO	2.40 (1.80-3.10)	1.90 (1.60-2.10)	0.027*

e-GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, TSH: Tiroid Uyarıcı Hormon, CRP: C-reaktif protein, WBC: Beyaz kan hücresi, LMO: Lenfosit/Monosit, PLO: Platelet/Lenfosit, NLO: Nötrofil/Lenfosit, NPO: Nötrofil/Platelet, dNLO: Türetilmiş NLO (Nötrofil/WBC-Nötrofil)

(*) Kontrol grubuyla istatistiksel fark $p < 0.05$.

TARTIŞMA

YOAK kullanımının giderek artması ile bu tedaviler altında iskemik inme gelişen hastalar da daha fazla görülmektedir. YOAK'ların kullanımlarının kolay olması yanında kullanılacak dozun belirlenmesinde hastanın yaşı, kilosu, kanama riski ve ilaç-ilaç etkileşimi önemlidir¹¹. NVAF'li hastalar antikoagülan tedavi alsalar dahi inme riski taşımaktadır¹². YOAK tedavisi altında olan hastalarda her yıl %1-2 akut iskemik inme geliştiği bilinmektedir⁴. RE-LY çalışmasında yıllık iskemik inme veya sistemik emboli oluşumu varfarin grubunda %1,71, dabigatran 110 mg günde iki kez kullanan grupta %1,54 ve dabigatran 150 mg günde iki kez kullanan grupta ise %1,11 bulunmuştur¹³. Diker ve ark.¹⁴ yaptığı çalışmada rekürren inme geçiren hastaların %40'nı kronik AF'si olan hastalar oluşturuyordu ve bu hastalar antikoagülan tedavi kullanırken inme geçirmişlerdi. Yapılan çalışmalarda hangi hastaların antikoagülasyon tedavisi sırasında iskemik inme geçirme riskinin en yüksek olduğu ise belirsizdir. Varfarin tedavisi alan hastalarda antikoagülasyon tedavisinin yetersiz olması inme görülme oranını artırmaktadır; bu nedenle antikoagülasyon durumu protrombin zamanı ölçülerek izlenmelidir¹². Bunun tersine, YOAK kullanan hastalarda inmeye neden olan riskler henüz belirlenememiştir¹. YOAK kullanımında günlük doz alınsa da tedavi etkinliği plazma konsantrasyonuna bağlıdır. Tedavi başarısızlığındaki en önemli sebep atlanan dozlar veya gerekenden düşük doz kullanılmasıdır. Optimal tedavi için YOAK plazma konsantrasyonunun %70'den fazla olması gereklidir⁵. Çalışmamızda tedavi alan tüm hastalar NVAF tanılı olup primer korunma için daha önce Kardiyoloji doktoru tarafından başlanan düzenli ve uygun dozda YOAK kullanıyorlardı. Daha önce inme tanıları yoktu.

Düzensiz tedavi alan, doz atlayan ve endikasyon dışı düşük doz tedavi alan hastalar çalışmaya alınmadı. Plazma konsantrasyonu ölçülemediği için hasta ve yakınlarından alınan anamnez ile düzenli kullanım olduğuna karar verilmişti. Vasküler risk faktörleri açısından kontrol grubu ile benzer özellikler taşıyorken hemen hemen her hastada en az bir vasküler risk faktörü eşlik ediyordu. 7 hastanın özgeçmişinde tromboza yatkınlıklarını gösteren PE, PVT ve ilaçsız takipte oldukları stabil malignite tanıları vardı. Aile öyküleri sorgulandığında bir özellik gözlenmemiştir.

Uygun dozda ve düzenli YOAK kullanımına rağmen literatürde trombüs gelişiminin olabileceği bildirilmiştir⁴. Bu hastalarda intrakardiyak trombüs ve konjestif kalp yetmezliği tedavi başarısızlığı olarak gösterilmiştir^{1,5,16}. Cappellari ve ark.¹⁷ çalışmasında YOAK tedavi başarısızlığında nonkardiyoembolik etyolojilere dikkat çekmiştir. Çalışmamızda diğer eşlik edebilecek etyolojileri açığa çıkarmak için YOAK kullanırken inme geçiren tüm hastalara TEE, Beyin-Karotis BTA, gerekli hastalarda DSA yapılmış kardiyak emboli dışı nedenler ekarte edilmişti. TEE yapılmış olan 13 hastanın 3'ünde NVAF'ye eşlik eden LA trombüs saptanmıştı. Calabrò ve ark.¹⁸, İtalyan Kardiyoloji Derneği'nin Tromboz Çalışma Grubu ve Girişimsel Kardiyoloji Çalışma Grubu adına, LA trombozlu AF'de YOAK kullanımına ilişkin bir inceleme sunmaktadır. Yazarlar, atriyal/LA appendiks trombozlu hastalarda YOAK için kanıt düzeyinin, AF'de inme önleme için YOAK'lar üzerine yapılan birçok randomize kontrollü çalışmayla ve daha yakın zamanda kardiyoversiyonda kullanımlarıyla karşılaştırıldığında hala nispeten düşük olduğunu kabul etmektedir. Bizim çalışmamızda da NVAF'ye eşlik eden LA

trombozlu hastalar YOAK etkisi düşük kaldığı için inme geçirmiş olabilirler.

Antikoagülan ilaçlarla AF tedavisi iskemik emboli riskinin azaltılması için gerekli olup AF tedavisine ilişkin kılavuzlar, AF 'ye bağlı inme riskini gösteren CHA2DS2- VASc skorlama sistemi kullanılarak gerekli hastalarda tedavi başlanmasını önermektedir^{5,19}. Yapılan çalışmalarda geçirilmiş inme veya yüksek CHA2DS2- VASc skoru YOAK kullanımı sırasında inme gelişimi için öngörücüdür²⁰. Kanai ve ark.²¹ inmeden sekonder korunma için YOAK kullanırken rekürren inme geçiren hastalarda infarkt volümünün azaldığını ve prognozun iyi olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda ise her iki grupta da rekürren inme geçiren hasta yoktu, hastalar primer korunma için YOAK kullanıyorlardı. Her iki grup CHA2DS2- VASc skorları yüksekti ancak CHA2DS2- VASc skorları arasında anlamlı bir fark saptanmadı. YOAK kullanırken inme geçiren hastaların geliş NIHSS skorlarının görece yüksek olduğu, bu hastalarda infarkt volümünün düşük olduğu ve multipl infarktların fazla olduğu gözlemlendi. NIHSS yüksek olmasını ilk defa inme geçiren hastalarda etyolojideki farklılıklar ve risk faktörleri nedeni ile YOAK tedavisinin yetersiz kalmasına bağlayabiliriz. İnfarkt volümünün düşük olması ise literatürü destekler şekilde düzenli YOAK kullanımı ile ilişkilidir.

YOAK ilişkili 71.683 hastanın alındığı dört klinik çalışmanın meta-analizinde, YOAK'ların varfarine kıyasla iskemik inme ve tromboemboliyi önlemede daha etkili olduğu, ayrıca hemorajik inmede ve total mortalitede azalma yaparak klinik fayda sağladığı görülmüştür²². Randomize klinik çalışmaların sonuçlarına göre YOAK'ların en az varfarin kadar etkili olduğu hatta dabigatranın 2x150 mg dozda ve apiksabanın varfarine üstün olduğunu görmekteyiz. YOAK'ların varfarine kıyasla etkilerinin hızlı başlaması ve bitmesi, tedaviye başlangıç sırasında veya tedaviye ara

verilmesi gereken durumlarda köprülemeye ihtiyaç duyulmaması, ilaç veya gıda etkileşiminin çok az olması, klinik kullanımda tercih edilmesini sağlamıştır. Polifarmasinin gerekli olduğu durumlarda (özellikle yaşlılarda) ilaç etkileşiminin az olması önemli bir avantaj sağlamaktadır. YOAK etkisi yaş, cinsiyet, etnisite, vücut kitle indeksinden fazla etkilenmediği için fiks dozlarda laboratuvar kontrolü gerektirmeden tahmin edilebilir bir antikoagulan etki sağlanabilmektedir. Tüm bu nedenlerden dolayı, son yıllarda yayınlanan kılavuzlarda eğer kontrendike bir durum yoksa oral antikoagülan ajan olarak ilk tercih olarak YOAK'lara da başlanabileceği vurgulanmaktadır. Eğer uygun hastalarda varfarinle hedef INR değerleri tutturuluyorsa, varfarinin YOAK'larla değiştirilmesine gerek olmadığı unutulmamalıdır. Ayrıca ilaç uyumu düşük olan hastalarda etkisinin kısa olması nedeniyle YOAK'lar tercih edilmemelidir^{23,24}.

YOAK'ları doğrudan kıyaslayan çalışmaların olmadığını vurgulamak gerekiyor. Diğer YOAK'larla kıyaslandığında atılım yolunun daha çok karaciğerden olması, böbrek atılımının daha az olması ve doz azaltılmasına gerek olmaması nedeniyle böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda apiksaban tercih edilmektedir. Ciddi karaciğer yetersizliği olan hastalarda, tüm YOAK'lar kontraendikedir²³. Bu çalışmada YOAK kullanan hastalarda böbrek ve karaciğer yetmezliği yoktu. İnme geçiren NVAf'li YOAK kullanan 13 hastanın 8'i (%61,5) apiksaban, 2'si (%15,4) rivaroksaban, 1'i (%7,7) dabigatran ve 2'side (%15,4) edoksaban tedavisi alıyordu. Dabigatran 110 mgr 2*1 kullanan hasta HAS-BLED skoru ≥ 3 olup, 98 yaşında ve geçirilmiş retinal kanama öyküsü nedeni ile; Apiksaban 2.5 mgr 2*1 kullanan hasta ise 83 yaşında, 54 kg ve GİS kanaması öyküsü nedeni ile düşük doz tedavi kullandığı görüldü. YOAK altında inme geçiren 3 hastada NVAf'ye eşlik eden LA trombus, 7 hastanın özgeçmişlerinde PE, PVT ve malignite öyküsü

olması, 2 hastada KKY olması literatürü destekler şekilde tedavi başarısızlığını açıklayabilir. Hasta sayısının az olması nedeni ile YOAK kullanan hastalar arasında ilaç etkisi açısından bir karşılaştırma yapılamadı.

Diğer taraftan yapılan çalışmalarda yüksek kan lipidleri yüksek pıhtılaşma faktörleri seviyeleriyle ilişkilendirilmiştir²⁵. Yüksek TG düzeyleri ve YOAK arasında etkileşim doğrudan araştırılmamış olmakla birlikte dolaylı bazı etkiler olabilir. Yüksek TG düzeyleri hepatosteatoz ve CYP450 gibi bazı karaciğer enzimlerini etkiler. Bu durum YOAK biyoyararlanımını, plazma düzeylerini ve etkinliğini değiştirebilir²⁶. Ayrıca TG yüksekliği, TNF alfa ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımı ile sistemik inflamasyonu artırır bu durum da pıhtılaşma faktörlerini ve fibrinolitik sistemi etkiler²⁷. Pek çok çalışma akut iskemik inmede nöroinflamasyonun rolünü göstermiştir. Boz ve ark.²⁸ çalışmalarında akut iskemik inmede ilk başvuruda yüksek ölçülen NLO ve NPO düzeylerinin olumsuz fonksiyonel sonuç ve mortalite ile ilişkisini gösterdi. Bizim çalışmamızda bu durumu destekler şekilde NLO, NPO ve dNLO oranının artması inflamasyonun arttığını göstermektedir. Hasta grubundaki artmış NLO, NPO ve yüksek TG düzeylerinin inflamasyona katkıda bulunarak, fibrinolitik sistemi etkileyip olumsuz fonksiyonel sonuçlara yol açtığı düşünülebilir.

TG etkisi ile PAI-1 düzeyi artar PAI-1 fibrinolitik sistemi baskılar bu da pıhtının çözülmesini engeller²⁹. Simpson ve ark.³⁰ yaptığı çalışmada ise şiddetli hipertrigliseridemi olan 18 hastada (ortalama açlık plazma trigliseridi 5,7 mmol/L) plazma fibrinojen ve pıhtılaşma faktörü Xc konsantrasyonları normolipidemik karşılaştırma grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti. Fibrinolitik aktivite hiperlipidemik hastalarda anlamlı derecede düşüktü. Altı aylık tedavi (diyet veya diyet ve klofibrat) hastaların ortalama plazma trigliseridini 3,1 mmol/L'ye düşürdü ve

pıhtılaşma faktörleri VIIc ve Xc'de düşüşe ve fibrinolitik aktivitede anlamlı bir artışa neden oldu. Bu değişkenlerin hiçbirini karşılaştırma grubunda değişmedi. Yükselmiş fibrinojen ve faktör VIIc konsantrasyonları kardiyovasküler mortalite için risk faktörleridir ve yükselmiş faktör Xc ve düşmüş fibrinolitik aktivite her ikisi de iskemik kalp hastalığı riski yüksek gruplarda bulunmuştur. Popülasyon çalışmalarında trigliseridlerin iskemik kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olarak sürekli görünmemesine rağmen, bu veriler TG'de belirgin bir artışın hiperkoagülabilitate ile ilişkili olabileceği için antihiperlipidemik tedavi gerektirdiğini düşündürmektedir.

Kim ve ark.²⁵ kan lipidlerinin protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve trombin üretim testi (TGA) dahil olmak üzere genel pıhtılaşma testlerinin sonuçlarını etkileyip etkilemediğini araştırdığı çalışmada prokoagülan faktörler II, VII, IX, X ve XI ile antikoagülan faktörler protein C ve protein S, TG ile önemli korelasyonlar gösterdi ve prokoagülan faktörler II, V, VII, IX, X, XI ve XII ile antikoagülan faktörler antitrombin ve protein C, toplam kolesterol ile korelasyon gösterdi. Kan lipid düzeyleri ile PIVKA-II düzeyleri arasında korelasyon yoktu. Yüksek trigliserit düzeylerine (≥ 200 mg/dL) sahip denekler, düşük TG düzeylerine sahip olanlara göre daha kısa PT değerleri gösterdi. Ancak, aPTT değeri kan lipid düzeyleri açısından değişmedi. Yüksek TG veya yüksek kolesterol gruplarındaki (≥ 240 mg/dL) denekler yüksek gecikme süresi, zirveye ulaşma süresi ve endojen trombin potansiyeli düzeylerine sahipti. Toplam kolesterol, PT ve TGA değerlerinin önemli bir belirleyicisiydi. Yüksek kan lipidleri normal popülasyonda artmış pıhtılaşma aktivitesiyle ilişkili bulundu. Yüksek TG düzeylerinin endotel fonksiyon bozukluğu yaparak YOAK'ların pıhtılaşma engelleyici süreçlerini zorlaştırması diğer bir etken olabilir. Bizim çalışmamızda tedavi alan hastalarda

anlamli olarak yüksek TG, NLO ve NPO düzeylerinin LA trombüs ve KKY dışında YOAK etkisini azaltan faktörler olması dikkat çekicidir ve daha önce bildirilmemiş olması değerlidir. Sonuç olarak, yüksek TG düzeylerinin metabolik bozukluklar, karaciğer fonksiyon bozukluğu, endotel fonksiyon bozukluğu ve inflamasyon gibi dolaylı yollarla tedavi etkinliğini etkileyebileceğini düşünüyoruz. Bu nedenle, yüksek TG seviyeleri olan bireylerin YOAK tedavisi altında dikkatlice izlenmesi, potansiyel etkileşimlerin ve risklerin yönetilmesi önemlidir. Yüksek TG düzeylerinin YOAK tedavisinin etkisini azaltabileceği göz önünde bulundurulmalı ve tedavi edilmelidir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Bu çalışma az sayıda hastayı araştırdı ve doğası gereği retrospektifti. Hasta grubunda TEE yapıldığı halde kontrol grubundaki 1 hasta dışındaki diğer hastalara endikasyon olmadığı için TEE yapılamaması her iki grupta karşılaştırma açısından yetersizlik yaratmıştır. Bu nedenle, mevcut bulguları doğrulamak için daha fazla sayıda hasta ile prospektif çalışmalar gerekmektedir. Düzenli YOAK kullanan hastalarda ilaç plazma düzeyinin ölçülememesi de ilacın etkisini değerlendirmeyi engellemektedir.

SONUÇ

NVAF nedeniyle YOAK tedavisini düzenli kullanan hastaların uygun dozda ilaç almıyor olması inme yönünden yüksek riskli bu popülasyonda optimal tedavinin önemini göstermektedir. Tedavi etkinliğini değerlendiren bir laboratuvar parametresinin olmaması nedeniyle doz atlanmaması, optimal dozda ve düzenli kullanılması yeterli kan plazma konsantrasyonunun sağlanması açısından önemlidir. Eğer varfarin kullanan hastalarda hedef INR değerleri tutturuluyorsa, varfarinin YOAK'larla değiştirilmesine gerek yoktur. Ayrıca, ilaç uyumu düşük olan hastalarda YOAK'ların etkisinin kısa olması nedeniyle varfarin tercih edilmesi daha uygun

olacaktır. YOAK tedavisi kullanırken inme gelişen hastalarda optimal doz, düzenli kullanım sorgulanması yanında mutlaka olası diğer etyolojiye katkıda bulunan faktörlerin araştırılması ve tedavinin bu faktörler göz önünde bulundurularak düzenlenmesi rekürren inme gelişimini engelleyecektir. Tedavi başarısızlığına sebep olabilecek LA trombüs ve KKY dışında bu çalışmada tespit edilen yüksek TG, NLO ve NPO düzeyleri göz önünde bulundurularak riskli hastalar belirlenmelidir.

Etik Kurul Kararı: Bu çalışma, üniversitemiz Bilimsel Araştırmalar Etik kurulu tarafından onaylanmıştır (onay tarihi 29/05/2024, no:2024148). Çalışmanın tasarımı retrospektif olması nedeniyle, çalışmaya dahil edilen hastalardan onam formu alınmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Hayashi T, Kato Y, Fukuoka T, et al. Clinical Features of Ischemic Stroke during Treatment with Dabigatran: An Association between Decreased Severity and a Favorable Prognosis. Intern Med. 2015; 54: 2433-7.
2. Kim BJ, Kim HJ, Do Y, et al. The impact of prior antithrombotic status on cerebral infarction in patients with atrial fibrillation. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2014; 23: 2054-59.
3. Eşkut N, Tarı M, Yarcı B, et al. Ischemic cerebrovascular disease in patients using Non-vitamine K oral anticoagulan treatment. Medical Journal of Izmir Hospital Turkey. 2023; 27: 14-20.
4. Almutairi AR, Zhou L, Gellad WF, et al. Effectiveness and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Atrial

- Fibrillation and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-Analyses. *ClinTher.* 2017; 39: 1456–78.
5. Sepehri Shamloo A, Dagues N, Hindricks G. 2020 ESC guidelines on atrialfibrillation: Summary of the most relevant recommendations and innovations. *Herz.* 2021; 46: 28-37.
6. Paciaroni M, Agnelli G, Caso V, et al. Prediction of Early Recurrent Thromboembolic Event and Major Bleeding in Patients with Acute Stroke and Atrial Fibrillation by a Risk Stratification Schema: The ALESSA Score Study. *Stroke.* 2017; 48: 726-32.
7. Hindricks G, Potpara T, Dagues N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021; 42: 373-498.
8. Kwah LK, Diong J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). *J Physiother.* 2014; 60: 61.
9. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369-429.
10. Asdaghi N, Jeerakathil T, Hameed B, et al. Oxfordshire community stroke project classification poorly differentiates small cortical and subcortical infarcts. *Stroke* 2011; 42: 2143-8.
11. Maura G, Billonnet C, Drouin J, et al. Oral anticoagulation therapy use in patients with atrial fibrillation after the introduction of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: findings from the French health care databases, 2011-2016. *BMJ Open.* 2019; 9: e026645.
12. Albertsen IE, Rasmussen LH, Overvad TF, et al. Risk of stroke or systemic embolism in atrial fibrillation patients treated with warfarin: a systematic review and meta- analysis. *Stroke.* 2013; 44: 1329-36.
13. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1139-51.
14. Diker S, Tanburoğlu A. Relationship of Atrial Fibrillation with Recurrent Ischemic Stroke/ Transient Ischemic Attack. *Dicle Med J.* 2022; 49: 187-92.
15. Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, et al. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost.* 2011; 106: 968-77.
16. Arihiro S, Todo K, Koga M, et al. Three-month outcomes in Japanese stroke/TIA patients with non-valvular atrial fibrillation after initiating oral anticoagulants: Thesamurai-NVAF study. *Int J Stroke.* 2016; 11: 565–74.
17. Cappellari M, Bovi P. Continuation of direct oral anticoagulants in the acute phase of ischemic stroke. A caseseries. *J Thromb Thrombolysis.* Springer US; 2017; 43: 248–51.
18. Calabrò P, Gragnano F, Cesaro A, et al. NOACs in patients with atrial fibrillation and atrial thrombosis: An appraisal of current evidence. *Arch Cardiovasc Dis.* 2020; 113: 642-51.
19. Ülkü S, Altay S, Gedikli Ö, et al. Real-World Data on the Incidence of Stroke, Myocardial Infarction, and Mortality Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients in Türkiye: New Oral Anticoagulants-TURKey Study. *Anatol J Cardiol.* 2024; 28: 19-28.
20. Olivera P, Gavin O, Rivero E, et al. Acute Ischemic Events in Patient Receiving Direct Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation: Incidence, Outcome and Clinical Profile. *Blood.* 2016; 128: 1442-4.
21. Kanai Y, Oguro H, Tahara N, et al. Analysis of Recurrent Stroke Volume and Prognosis between Warfarin and Four Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants' Administration for Secondary Prevention of Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018; 27: 338–45.
22. Özer N. Clinical studies conducted with new oral anticoagulants in atrial fibrillation: Which oral anticoagulant can be considered for which case in light of the clinical studies? *Turk Kardiol Dern Ars.* 2016; 44: 33-40.

23. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014; 383: 955–62.
24. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014; 130: 2071–104.
25. Kim JA, Kim JE, Song SH, et al. Influence of blood lipids on global coagulation test results. *Ann Lab Med*. 2015; 35: 15-21.
26. Kotronen A, Joutsu-Korhonen L, Sevastianova K, et al. Increased coagulation factor VIII, IX, XI and XII activities in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2011; 31: 176-83.
27. Tangvarasittichai S, Pongthaisong S, Tangvarasittichai O. Tumor Necrosis Factor- α , Interleukin-6, C-Reactive Protein Levels and Insulin Resistance Associated with Type 2 Diabetes in Abdominal Obesity Women. *Indian J Clin Biochem*. 2016; 31: 68-74.
28. Boz P, Boz M, Acar D, et al. The Effect of Neutrophil to Lymphocyte and Neutrophil to Platelet Ratios on Prognosis in Stroke Patients. *Dicle Tıp Dergisi*. 2022; 49: 558-64.
29. Brouwers MC, Govers-Riemslog J, Schalkwijk CG, et al. Plasma PAI-1 levels are independently related to fatty liver and hypertriglyceridemia in familial combined hyperlipidemia, involvement of apolipoprotein E. *Thromb Res*. 2008; 122: 466-72.
30. Simpson HC, Mann JI, Meade TW, et al. Hypertriglyceridaemia and hypercoagulability. *Lancet*. 1983; 321: 786-90.



Özgün Araştırma / Original Article

Çocuklarda Preseptal ve Orbital Selülit: Tek Merkez 6 Yıllık Deneyim

Bilal Sertakan¹, Kamil Yılmaz¹

1 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Geliş: 25.03.2025; Revizyon: 20.05.2025; Kabul Tarihi: 21.05.2025

Öz

Amaç: Preseptal ve orbital selülit, pediatrik hastalarda periorbital enfeksiyonlara ve çeşitli nedenlere bağlı gelişebilen önemli bir morbidite nedenidir. Özellikle orbital selülit, ciddi komplikasyonlara yol açabildiği için erken tanı ve uygun tedavi kritik önem taşımaktadır. Bu çalışmada, preseptal ve orbital selülit tanısı alan çocuk hastaların klinik, laboratuvar, radyolojik ve tedavi süreçlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: 2016-2022 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başvuran, preseptal veya orbital selülit tanısı almış 0-18 yaş arasındaki 92 pediatrik hasta retrospektif olarak incelendi. Demografik özellikler, başvuru şikayetleri, etyolojik faktörler, laboratuvar parametreleri, radyolojik bulgular, aşılama durumu ve tedavi süreçleri analiz edildi.

Bulgular: Olguların %70,7'si preseptal, %29,3'ü orbital selülit tanısı aldı. Yaş ortalaması 6.51±4.76 yıl olup, %53,3'ü erkekti. Yaş gruplarına göre dağılımda %27,2'si 0-2 yaş, %47,8'i 2-10 yaş ve %25'i 10-18 yaş grubundaydı. Etolojik faktörler arasında en sık üst solunum yolu enfeksiyonu (%33,7) ve sinüzit (%18,5) saptandı. Diş apsesi 10-18 yaş grubunda (%26,1), konjonktivit ise 0-2 yaş grubunda (%28) daha sık gözlemlendi ($p<0,05$). Mevsimsel dağılımda en fazla vaka kış aylarında saptandı. Olguların %66,3'ü tam aşılandı ve aşılanma ile hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Başvuru şikayetleri arasında ödem (%87) ve hiperemi (%78,3) en sık görülen semptomlardı. Orbital selülitli hastalarda hareket kısıtlılığı (%44,4), proptozis (%40,7) ve ağrı (%51,9) daha yaygındı ($p<0,05$). Sinüs tutulumu açısından orbital selülit grubunda etmoid (%74,1) ve frontal sinüs (%22,2) tutulumunun preseptal selülit grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$).

Laboratuvar incelemelerinde, orbital selülitli hastalarda nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve CRP değerleri daha yüksek bulundu. Tedavi sonrası her iki grupta da CRP, WBC ve nötrofil değerlerinde anlamlı düşüşler saptandı ($p<0,05$).

Radyolojik değerlendirmede, orbital selülitli hastalarda abse oluşumu (%51,9) belirgin olarak daha yüksek saptandı ($p<0,001$). Ayrıca, orbital selülitli hastalarda menenjit komplikasyonu %7,4 oranında görüldü. Hastaların %82,6'sı yatarak tedavi edilirken, %17,4'ü ayaktan takip edildi.

Sonuç: Orbital selülit, preseptal selülitte kıyasla daha ciddi klinik seyir göstermekte ve yüksek komplikasyon riski taşımaktadır. Yaş gruplarına göre farklı etyolojik faktörlerin ön planda olması, tanı ve yönetimde yaşa özel yaklaşımların önemini vurgulamaktadır. Erken tanı, uygun antibiyotik tedavisi ve gerektiğinde cerrahi müdahale, hastaların prognozunu belirleyen temel unsurlardır.

Anahtar kelimeler: Apse, nötrofil lenfosit oranı, preseptal selülit, orbital selülit

DOI: 10.5798/dicletip.1723186

Yazışma Adresi / Correspondence: Kamil Yılmaz, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye, e-mail: drkamiliyilmaz@gmail.com

Preseptal and Orbital Cellulite in Children: Single Center 6-Year Experience

Abstract

Aim: Preseptal and orbital cellulitis is a significant cause of morbidity in paediatric patients due to periorbital infections and various etiologies. Orbital cellulitis can lead to serious complications, so early diagnosis and appropriate treatment are crucial. This study aimed to evaluate the clinical, laboratory, radiological and therapy course of paediatric patients diagnosed with preseptal and orbital cellulitis.

Methods: 92 paediatric patients aged 0-18 years with preseptal or orbital cellulitis admitted to Dicle University Faculty of Medicine between 2016 and 2022 were retrospectively reviewed. Demographic characteristics, complaints at presentation, aetiological factors, laboratory parameters, radiological findings, vaccination status and treatment procedures were analysed.

Results: Preseptal and orbital cellulitis were diagnosed in 70.7% and 29.3% of cases, respectively. The mean age was 6.51 ± 4.76 years and 53.3% were male. According to age groups, 27.2% were in the 0-2 age group, 47.8% in the 2-10 age group and 25% in the 10-18 age group. The upper respiratory tract infection (33.7%) and sinusitis (18.5%) were the most common aetiological factors. Dental abscess was more common in the 10-18 age group (26.1%) and conjunctivitis was more common in the 0-2 age group (28%) ($p < 0.05$). The seasonal distribution showed the highest number of cases in the winter months. 66.3% of cases were fully vaccinated and no significant association was found between vaccination and disease severity ($p > 0.05$).

Oedema (87%) and hyperemia (78.3%) were the most common presenting symptoms. Limitation of movement (44.4%), pyroptosis (40.7%) and pain (51.9%) were more frequent in patients with orbital cellulitis ($p < 0.05$). Regarding sinus involvement, ethmoid (74.1%) and frontal sinus (22.2%) involvement was higher in the orbital cellulitis group compared to the preseptal cellulitis group ($p < 0.05$).

In laboratory analyses, neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and CRP levels were higher in patients with orbital cellulitis. Significant decreases in CRP, WBC and neutrophil levels were observed in both groups after treatment ($p < 0.05$).

Radiologically, abscess formation (51.9%) was significantly higher in patients with orbital cellulitis ($p < 0.001$). In addition, meningitis complications were seen in 7.4% of patients with orbital cellulitis. While 82.6% of patients were treated as inpatients, 17.4% were followed up as outpatients.

Conclusion: Orbital cellulitis has a more severe clinical course and a higher risk of complications than preseptal cellulitis. The prominence of different aetiological factors according to age groups emphasises the importance of age-specific approaches in diagnosis and management. Early diagnosis, appropriate antibiotic treatment and surgical intervention if necessary are the main factors determining the prognosis of patients.

Keywords: Abscess, Neutrophil lymphocyte ratio, preseptal cellulitis, orbital cellulitis.

GİRİŞ

Preseptal selülit (PS) ve orbital selülit (OS), pediatrik vakalarda farklı anatomik bölgelerde enflamatuvar reaksiyon oluşturup ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir. Preseptal selülit, orbital septumun önünde bulunan yumuşak dokuların enfeksiyonuna denir. Orbital selülit ise septumun arka kısmında kalan yapıların enfeksiyonu olarak ifade edilir. Bu iki durumda pediatrik vakalarda erişkin vakalara kıyasla daha sıktır ve preseptal selülit, orbital selülitte yaklaşık üç kat daha fazla görülür¹. Periorbital selülit eğer etkin bir şekilde tedavi edilmezse orbital abse, menenjit, subperiosteal abse, serebral abse ve kavernoöz sinüs trombozu ile kafa içine yayılım

gösterebilir. Bunlar gibi nadir fakat ciddi komplikasyonlar genellikle tüm periorbital enfeksiyonların etkin ve hızlı tedavisinin sebebi olarak belirtilir².

Sinüzit ve Üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE), orbital selülit için en yaygın predispozan faktör olup aynı zamanda preseptal selülitin de önemli bir nedenidir¹. Bunun yanında, bazı enfeksiyonların komşuluk yoluyla yayılması (üst solunum yolu enfeksiyonu, konjonktivit, dakriyosistit, diş enfeksiyonları) cilt veya orbital travma ile anatomik bütünlüğün bozulması, oftalmolojik cerrahi, böcek ısırıkları veya cilt enfeksiyonu gibi başka etyolojiler de görülmektedir³. Preseptal selülit ve orbital selülit göz çevresinde

ödem ve hiperemiye neden olur. Göz hareketleriyle ağrı, Oftalmopleji, kemozis varlığı orbital selülitte ortaya çıkar ve preseptal selülitte pek görülmez⁴.

Şiddetli preseptal selülit semptomları olmayan ve bir yaşından daha büyük vakalar, vital bulgu bozukluğu olmaması ve yakın takibin sağlanması koşuluyla ayaktan tedavi edilebilir. Ancak orbital selülit veya diğer komplikasyonlardan herhangi biri olduğu düşünüldüğünde veya kanıtlandığında vakalar yatırılarak tedavi edilmelidir².

Bu çalışmada, preseptal/orbital selülit tanısı almış olan olguların demografik verileri, etyolojik nedenleri, klinik bulguları, tedavi yöntemleri ve süresi, yatış durumları, komplikasyon gelişimi açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEMLER

Bu çalışmaya 01.01.2016-01.01.2022 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanelerine başvuran, 1ay-18 yaş arası, preseptal selülit ve orbital selülit tanısı alıp ayaktan veya yatarak tedavi edilen 92 olgu dahil edildi. Olgulara ait veriler yazılı dosya ve dijital kayıtlar incelenerek retrospektif olarak elde edildi. Hastaların demografik özellikleri, klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları, uygulanan tedavi yöntemleri ve yatış süreleri değerlendirildi. Çalışmamızda hastaların başvuru esnasındaki; Başvuru tarihi, yaşı, doğum tarihi, cinsiyet, başvuru zamanı, başvuru esnasındaki şikâyeti, etyolojik faktörler, eğer sinüs tutulumu var ise tutulan sinüs bilgisi, laboratuvar tetkik sonuçları, yapılmış ise radyolojik görüntüleme özellikleri, tedavide kullanılan ilaçlar, yatış süresi, tedavi süresi, eğer gelişmiş ise komplikasyon türü, hastalara cerrahi girişim yapıp yapılmadığı analiz verileri kayıt altına alındı.

1 aydan küçük ve 18 yaşından büyük olgular ve dosya kayıtlarında eksik veri bulunan olgular çalışma dışında bırakılmıştır.

Vaka grupları süt çocukluğu (0-2 yaş), çocukluk (2-10 yaş) ve adolesan (10-18) yaş grubu olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Aşılama durumları ulusal aşı veri takip sisteminden elde edildi.

Elde edilen bu verilerin analizi ile periorbital selülit ve orbital selülit tanısı almış, ayaktan ve/veya yatarak tedavi gören hastaların laboratuvar, radyolojik ve klinik özellikleri, etyolojik nedenleri, tedavi yaklaşımları, yatış süreleri ve komplikasyonları ortaya çıkarılarak sağlık yönetim sistemine katkı sunulması amaçlandı.

Bu çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun 17.05.2023 tarihli, 180 no'lu kararında verilen izinle yürütülmüştür.

İstatistiksel analiz

Bu çalışmada SPSS 22.0 versiyonu kullanıldı. Kategorize edilmiş verilerin analizinde Pearson ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlı kabul seviyesi $p < 0.05$ ti. Verilerin belirlenen normal dağılıma uygunluğunu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiş olup, testlerde normal dağılım göstermeyen sürekli verilerin 3 ve daha fazla grubun kıyaslanmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Bu testin sonucunda $p < 0.05$ çıkması halinde farkların hangi gruplar arasında çıktığını belirlemek için alt grupların her bir ikili kombinasyonları arasında Mann Whitney U testi uygulandı. Bunun yanında normal dağılım göstermeyen sürekli verilerin 2 grubunun karşılaştırılmasında da Mann Whitney U testi kullanıldı. İki sürekli veri arasındaki ilişkiyi test etmek için verilerin normal olarak dağılmadığı durumlarda ise Spearman Korelasyon analizi kullanılıp bu ilişki rho kat sayısı ile ifade edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 92 hasta dahil edilmiş olup, bunların 65'i (%70,7) preseptal selülit ve 27'si (%29,3) orbital selülit tanısı almıştır. Olguların 49'u (%53,3) erkek ve 43'ü (%46,7) kız idi.

Olguların yaş ortalaması 6,51±4,76 yıl (min: 9 ay, maks: 17 yıl) olarak belirlenmiştir. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımları incelendiğinde, 25 hastanın (%27,2) 0-2 yaş, 44 hastanın (%47,8) 2-10 yaş, 23 hastanın (%25) 10-18 yaş grubunda olduğu görüldü (Tablo I). Vakaların %82,6'sı (n=76) yatırılarak tedavi edilirken, %17,4'ü (n=16) ayaktan tedavi edilmiştir.

Mevsimsel dağılımda ise, her iki grupta da en yüksek oranın kış mevsiminde (%49,2 preseptal, %40,7 orbital) olduğu görülmektedir. Toplam grubun %66,3'ü tam aşılı olarak tespit edildi. Preseptal selülit ve orbital selülit hastaları aşılama, mevsim, yaş ve cinsiyet açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü ($p>0,05$) (Tablo I).

Tablo I: Demografik Özellikler

Değişkenler	Toplam n=92	Grup PreseptalSelülit n=65	OrbitalSelülit n=27	P değeri
Yaş, yıl, ortalama	6,51±4,76	6,31±4,86	6,99±4,57	0,539
Cinsiyet, n (%)				
Kız	43 (%46,7)	27 (%41,5)	16 (%59,3)	0,121
Erkek	49 (%53,3)	38 (%58,5)	11 (%40,7)	
Mevsim				
İlkbahar	27 (%29,3)	16 (%24,6)	11 (%40,7)	0,099
Yaz	14 (%15,3)	11 (%16,9)	3 (%11,1)	0,360
Sonbahar	8 (%8,7)	6 (%9,2)	2 (%7,4)	0,568
Kış	43 (%46,7)	32 (%49,2)	11 (%40,7)	0,305
Bağışıklanma				
Tam aşılı	61 (%66,3)	45 (%69,2)	16 (%59,3)	0,247
Aşısız, Eksik Aşılı Sayı	31 (%33,7)	20 (%30,8)	11 (%40,7)	0,357
Yaş				
0-2	25 (%27,2)	18 (%27,7)	7 (%25,9)	0,862
2-10	44 (%47,8)	32 (%49,2)	12 (%44,4)	0,676
10-18	23 (%25)	15 (%23,1)	8 (%29,6)	0,509

Olguların en sık başvuru şikayetleri ödem (%87) ve hiperemi (%78,3) idi. Etiyolojik nedenler incelendiğinde en sık ÜSYE (%33,7) ve sinüzit (%18,5) saptanmıştır. Olguların başvuru şikayetleri kıyaslandığında hareket kısıtlılığı, proptozis ve ödemin orbital selülitli vakalarda anlamlı oranda yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Preseptal ve orbital selülitte neden olan etyolojiler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$, Tablo II).

Sinüs tutulumları değerlendirildiğinde, toplam grupta olguların %55,4'ünde maksiller ve %51,1'inde etmoid sinüs tutulumu olduğu görülmüştür. Orbital selülit tanılı vakalarda etmoid ve frontal sinüs tutulumu, preseptal selülit tanılı vakalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo II).

Tablo II: Klinik ve laboratuvar Özellikler

Değişkenler	Toplam Grup n= 92	Preseptal Selülit n=65	Orbital Selülit n=27	P değeri
Etyoloji				
Üsye, Sayı (%)	31 (%33,7)	18 (%27,7)	13 (%48,1)	0,051
Sinüzit, Sayı (%)	17 (%18,5)	11 (%16,9)	6 (%22,2)	0,373
Tanımlanmamış, Sayı (%)	13 (%14,1)	12 (%18,5)	1 (%3,7)	0,056
Diş absesi, Sayı (%)	10 (%10,9)	7 (%10,8)	3 (%11,1)	0,962
Konjonktivit, Sayı (%)	10 (%10,9)	9 (%13,8)	1 (%3,7)	0,145
Travma, Sayı (%)	6 (%6,5)	4 (%6,2)	2 (%7,4)	0,571
Böcek sokması, Sayı (%)	5 (%5,4)	4 (%6,2)	1 (%3,7)	0,637
Başvuru Bulguları				
Ödem, Sayı (%)	80 (%87)	53 (%81,5)	27 (%100)	0,011
Hiperemi, Sayı (%)	72 (%78,3)	51 (%78,5)	21 (%77,8)	0,942
Kemozis, Sayı (%)	25 (%27,2)	15 (%23,1)	10 (%37)	0,133
Hareket kısıtlılığı, Sayı (%)	13 (%14,1)	1 (%1,5)	12 (%44,4)	<0,001
Proptosis, Sayı (%)	10 (%10,9)	1 (%1,5)	9 (%33,3)	<0,001
Sinüs Tutulumu				
Maksiller, Sayı (%)	51 (%55,4)	34 (%52,3)	17 (%63)	0,241
Etmoid, Sayı (%)	47 (%51,1)	27 (%41,5)	20 (%74,1)	0,004
Sfenoid, Sayı (%)	14 (%15,2)	8 (%12,3)	6 (%22,2)	0,186
Frontal, Sayı (%)	10 (%10,9)	4 (%6,2)	6 (%22,2)	0,034
Kan Parametreleri				
WBC, ort±ss	14,72±7,01	14,67±7,30	14,85±6,39	0,911
Hb, ort±ss	12,17±1,76	12,23±1,89	12,02±1,44	0,605
Htc, ort±ss	37,55±5,79	37,13±3,75	38,55±9,01	0,284
trombosit, ort±ss	325,34±117,75	318,98±107,62	340,63±140,26	0,425
Nötrofil, ort±ss	9,77±6,20	9,52±6,03	10,36±6,68	0,561
Lenfosit, ort±ss	3,57±2,38	3,76±2,63	3,12±1,58	0,248
Nötrofil/Lenfosit, ort±ss	3,929±3,385	3,657±3,176	4,584±3,826	0,233
Mpv, ort±ss	8,31±1,56	8,32±1,54	8,28±1,65	0,926
Crp, ort±ss	45,02±58,20	42,53±56,41	51,02±63,01	0,527
ESR, ort±ss	35,05±22,16	35,96±21,18	33,95±23,78	0,769
Radyolojik Bulgu				
Dansite artışı, n (%)	29 (%31,5)	22 (%33,8)	7 (%25,9)	0,313
Mukozal kalınlaşma, n (%)	20 (%21,7)	16 (%24,6)	4 (%14,8)	0,227
Ödem, n (%)	16 (%17,4)	11 (%16,9)	5 (%18,5)	0,854
Abse, n (%)	16 (%17,4)	0 (%0)	16 (%59,3)	<0,001
Komplikasyon				
Abse	14 (%15,2)	0 (%0)	14 (%51,9)	<0,001
Abse ve menenjit	2 (%2,2)	0 (%0)	2 (%7,4)	0,027
Menenjit	1 (%1,1)	1 (%1,5)	0 (%0)	0,707
Sinüs trombozu	1 (%1,1)	1 (%1,5)	0 (%0)	0,707
Yok	74 (%80,4)	63 (%96,9)	11 (%40,7)	<0,001

WBC: beyaz küre sayısı, Hb: Hemoglobin, htc: hematokrit, Mpv: ortalama trombosit hacmi, Crp: c reaktif protein, ESR: Eritrosit sedimantasyon hızı

Kan parametreleri karşılaştırıldığında, beyaz küre (WBC), hemoglobin (Hb), hematokrit (Htc), trombosit, nötrofil, lenfosit, nötrofil/lenfosit oranı (NLO), ortalama trombosit hacmi (Mpv), C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimantasyon hızı (ESR) değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$, Tablo II).

Radyolojik olarak incelendiğinde; dansite artışı (%31,5) ve mukozal kalınlaşma (%21,7) her iki grupta da en sık görülen bulgulardır. Ancak, abse varlığı orbital selülit grubunda, preseptal selülit grubuna göre anlamlı derecede daha yüksektir ($p<0,001$). Benzer şekilde, abse (%51,9) ve abse ile birlikte menenjit (%7,4) komplikasyonları da orbital selülit grubunda preseptal selülit grubuna göre anlamlı derecede daha sık görülmektedir.

($p<0,001$, $p=0,027$). Komplikasyon görülmeyen hasta oranı preseptal selülit grubunda (%96,9) orbital selülit grubuna göre (%40,7) anlamlı derecede daha yüksektir ($p<0,001$, Tablo II).

Etyolojik nedenler yaş gruplarına göre incelendiğinde, özellikle diş absesi 10-18 yaş grubunda (%26,1) diğer yaş gruplarına göre daha sık görülürken, konjonktivit 0-2 yaş grubunda (%28) daha sık tespit edilmiştir ($p=0,024$, $p=0,006$, Tablo III).

Tanılarına göre tedavi sonrası ve öncesi kan parametreleri karşılaştırıldığında; hem preseptal hem de orbital selülit gruplarında NLO ve CRP düzeylerinde tedavi öncesine göre anlamlı düşüşler gözlenmiştir ($p<0,05$). Preseptal selülit grubunda WBC ve nötrofil değerlerinde de anlamlı düşüşler ($p<0,001$) saptanmıştır. Orbital selülit grubunda ise Hb ve

Htc değerlerinde tedavi sonrası anlamlı düşüşler ($p<0,05$), WBC ve nötrofil değerlerinde ise anlamlılığa yakın düşüşler ($p<0,06$) tespit edilmiştir (Tablo IV).

Tablo III: Etyolojik Nedene Göre Yaş Gruplarının Karşılaştırılması

	Yaş Grupları (Yıl)			p değeri
	0-2 n (%)	2-10 n (%)	10-18 n (%)	
Böcek sokması	2 (%8)	2 (%4,5)	1 (%4,3)	0,802
Diş absesi	1 (%4)	3 (%6,8)	6 (%26,1)	0,024
Konjonktivit	7 (%28)	2 (%4,5)	1 (%4,3)	0,006
Sinüzit	2 (%8)	12 (%27,3)	3 (%13)	0,104
Travma	2 (%8)	3 (%6,8)	1 (%4,3)	0,872
Üsye	6 (%24)	16 (%36,4)	9 (%39,1)	0,473
Tanımlanmamış	5 (%20)	6 (%13,6)	2 (%8,7)	0,528
Yatış süresi, ortalama	7,00±6,35	8,08±4,68	10,63±4,83	0,383
Tedavi süresi, ortalama	12,92±4,52	12,37±3,73	12,48±4,76	0,872

Tablo IV: Tanılarına Göre Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Kan Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Preseptal Selülit			Orbital Selülit		
	Tedavi öncesi (ortalama)	Tedavi sonrası (ortalama)	p değeri	Tedavi öncesi (ortalama)	Tedavi sonrası (ortalama)	p değeri
NLO	3,67±2,57	1,28±1,09	0,001	4,98±3,98	1,72±1,94	0,019
MPV	7,61±1,50	7,54±1,81	0,864	8,43±1,85	8,14±1,42	0,641
CRP	67,48±55,55	5,46±5,67	<0,001	77,97±83,73	9,89±15,66	0,018
ESR	25,50±30,40	19,50±19,09	0,590	41,14±26,92	39,57±18,74	0,898
Wbc	18,30±9,51	9,99±4,22	0,001	15,84±8,77	9,86±3,94	0,056
Nötrofil	11,90±6,24	3,98±2,79	<0,001	11,52±8,58	5,78±4,46	0,052
Lenfosit	4,64±3,91	5,08±3,65	0,475	2,88±1,32	3,65±1,79	0,179
Hb	12,29±1,19	12,03±1,58	0,429	12,20±1,74	11,47±1,79	0,044
Htc	37,22±3,50	36,52±3,83	0,506	37,50±5,30	34,63±4,52	0,021
Trombosit	338,72±99,24	398,50±120,47	0,091	341,05±147,14	331,43±115,60	0,781

NLO : Nötrofil lenfosit oranı, MPV : ortalama trombosit hacmi , WBC: beyaz küre sayısı , Hb: Hemoglobin, htc: hematokrit ESR: Eritrosit sedimantasyon hızı

Abse varlığı ile kan değerleri arasındaki korelasyon incelendiğinde, abse varlığı ile Htc ($r=-0,272$, $p<0,01$) ve NLO ($r=-0,332$, $p<0,01$) arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon

bulunmuştur. Ayrıca, nötrofil değeri ile de negatif yönde anlamlılığa yakın bir korelasyon ($r=-0,233$, $p<0,05$) saptanmıştır (Tablo V).

Tablo V: Abse ve Kan Değerleri Arasındaki Pearson Korelasyon Analizi

	Wbc	Hb	Htc	Trombosit	Neu	Lenfosit	NLO	Mpv	Crp	ESR
Abse										
r	-0,133	-0,078	-0,272	-0,154	-0,233	0,200	-0,332	-0,068	-0,134	-0,073
p	0,205	0,460	<0,01	0,143	<0,05	0,056	<0,01	0,519	0,203	0,638

NLO: Nötrofil lenfosit oranı, MPV : ortalama trombosit hacmi , WBC: beyaz küre sayısı , Hb: Hemogloblin, htc: hematokrit , ESR: Eritrosit sedimantasyon hızı

TARTIŞMA

Periorbital selülit, orbital septum önündeki deri altı dokunun ve septum arkasındaki yumuşak dokunun enfeksiyonları olarak tanımlanmakta olup, preseptal ve orbital selülit olarak iki farklı klinik tabloya ayrılmaktadır. Bu çalışma, pediatrik popülasyonda preseptal ve orbital selülit vakalarının demografik, etyolojik, klinik, radyolojik, laboratuvar ve tedaviye yanıt özelliklerini detaylı şekilde inceleyerek literatürde yer alan verilerle karşılaştırılmıştır.

Literatürde, preseptal selülitin pediatrik yaş grubunda daha yaygın olduğunu ve özellikle 5 yaş altı çocuklarda sıkça gözlemlendiğini belirtmişlerdir. Ayrıca, erkek çocuklarda periorbital enfeksiyonların daha sık görüldüğünü ve vakaların kış mevsiminde yoğunlaştığını rapor etmişlerdir^{3,5-9}.

Çalışmamızda preseptal selülit oranı %70,7 iken, orbital selülit oranı %29,3 olarak bulunmuştur. Hastaların yaş ortalaması 6,51 ± 4,76 yıl olup, erkek cinsiyetin (%53,3) kadınlardan (%46,7) biraz daha fazla etkilenmiş olduğu görülmüştür. Mevsimsel dağılımda ise vakaların en sık kış aylarında görüldüğü saptanmıştır. Çalışmamızdaki preseptal ve orbital selülit oranları literatürdeki sonuçları desteklemektedir. Kış aylarındaki yoğunlaşmanın, ÜSYE ve sinüzit gibi predispozan faktörlerin mevsimsel dağılımı ve çocukların enfeksiyonlara yatkınlığı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yaş ortalamamızın literatürdeki bazı çalışmalardan farklılık göstermesi, örneklem özelliklerimizden kaynaklanabilir.

Shih ve ark. preseptal selülitte ÜSYE ve konjonktivit, orbital selülitte ise sinüzit ve diş apsesi gibi etyolojik faktörlerin öne çıktığını bildirmişlerdir⁷. Ayrıca, Gonçalves ve ark. yaşa bağlı olarak küçük çocuklarda konjonktivit, daha büyük yaş gruplarında ise diş kökenli

enfeksiyonların daha etkili olduğunu vurgulamışlardır¹⁰.

Çalışmamızda en sık etyolojik nedenler ÜSYE ve sinüzit olarak bulunmuştur. Bununla birlikte, diş apsesi gibi komşuluk yoluyla yayılan enfeksiyonlar ve konjonktivit gibi diğer nedenler de saptanmıştır. Özellikle 10-18 yaş grubunda diş apsесinin diğer yaş gruplarına göre daha sık görülmesi dikkat çekicidir. Çalışmamızın etyolojik dağılımı, literatürde bildirilen yaşa bağlı farklılıklarla genel olarak uyum göstermektedir. Küçük yaş grubunda konjonktivit, daha büyük yaş grubunda ise diş apsесinin nispeten daha sık görülmesi, bu enfeksiyonların farklı yaş gruplarındaki anatomik ve immünolojik özelliklerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. ÜSYE ve sinüzitin her iki grupta da en sık etyolojik nedenler arasında yer alması, periorbital selülitin patogeneğinde bu enfeksiyonların önemli bir rol oynadığını desteklemektedir.

Murphy ve ark. ile Şuchaň ve ark çalışmalarında preseptal selülit vakalarında tipik olarak göz kapağı ödemi ve eritem gözlemlenirken, orbital selülit vakalarında göz hareketleriyle artan ağrı, proptosis, kemozis ve hareket kısıtlılığı gibi semptomların daha belirgin olduğunu ifade etmişlerdir^{5,11}.

Çalışmamızda preseptal selülit vakalarında en sık başvuru şikayetleri ödem (%87) ve hiperemi (%78,3) iken, orbital selülit vakalarında hareket kısıtlılığı, proptosis ve ödemin anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki klinik bulgular, literatürdeki preseptal ve orbital selülit arasındaki semptom farklılıklarını açıkça ortaya koymaktadır. Orbital selülitte göz hareketleriyle artan ağrı, proptosis ve hareket kısıtlılığı gibi bulguların daha belirgin olması, enfeksiyonun orbital septumun arkasındaki dokuları daha fazla etkilediğini göstermektedir ve literatürle tutarlıdır.

Suhaili ve ark. yaptıkları çalışmada etmoid ve maksiller sinüslerin tutulumunun özellikle orbital selülit vakalarında abse ve menenjit gibi ciddi komplikasyonlara zemin hazırladığını ifade etmişlerdir¹².

Çalışmamızda Radyolojik incelemelerde sinüslerde dansite artışı ve mukozal kalınlaşma her iki grupta da sık görülmekle birlikte, abse varlığı orbital selülit grubunda anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca, orbital selülit tanılı vakalarda etmoid ve frontal sinüs tutulumunun preseptal selülit tanılı vakalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunması da dikkat çekicidir. Çalışmamızın radyolojik bulguları, Orbital selülitte abse oluşumunun daha sık görülmesi ve etmoid ile frontal sinüs tutulumunun belirgin olması, bu sinüslerin orbital enfeksiyonların yayılımında ve komplikasyonların gelişiminde önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

Pan ve ark. ile Wladis ve ark. çalışmalarında orbital selülitli vakalarda CRP, nötrofil sayısı ve NLO başlangıçta yüksek olduğunu ve tedavi ile bu değerlerde anlamlı düşüşler görüldüğünü rapor etmişlerdir^{13,14}. Benzer şekilde, Nishikawa ve ark. ile Bülbül ve ark. bazı çalışmalarda WBC ve nötrofil değerlerinde anlamlı fark bulunmamakla birlikte, CRP'nin tanıda ve tedavi izleminde önemli olduğunu vurgulamışlardır^{15,16}.

Çalışmamızda hem preseptal hem de orbital selülit gruplarında tedavi öncesinde WBC, nötrofil sayısı, CRP ve ESR gibi inflamatuvar belirteçlerde artış saptanmıştır. Tedavi sonrasında ise bu değerlerde anlamlı düşüşler gözlenmiştir. Abse varlığı ile hematokrit (Htc) ve nötrofil/lenfosit oranı arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Çalışmamızdaki laboratuvar bulguları, literatürdeki inflamatuvar belirteçlerin seyri ile uyumludur. Tedavi sonrası inflamatuvar belirteçlerdeki düşüş, antibiyotik tedavisinin etkinliğini desteklemektedir. Abse varlığı ile Htc ve NLO oranı arasındaki negatif korelasyonun

mekanizması daha fazla araştırmayı gerektirmekle birlikte, abse oluşumunun lokal ve sistemik inflamatuvar yanıtı farklı şekillerde etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda orbital selülit tanılı vakalarda abse (%51,9) ve abse ile birlikte menenjit (%7,4) gibi komplikasyonların preseptal selülit grubuna göre anlamlı derecede daha sık görülmesi, orbital selülitin daha ciddi bir klinik tablo olduğunu ve agresif tedavi gerektirdiğini göstermektedir. Literatürde de orbital selülitin görme kaybı gibi ciddi komplikasyonlara yol açabileceği belirtilmektedir.

Çalışmamızda vakaların %82,6'sı yatırılarak tedavi edilirken, %17,4'ü ayaktan tedavi edilmiştir. Orbital selülitli vakalardaki yüksek komplikasyon oranı, bu vakaların genellikle yatırılarak ve daha yakından takip edilmesini gerektirdiğini desteklemektedir.

McCormick ve ark. ile Schwartz ve ark. Haemophilus influenzae tip b (Hib) aşısının uygulanmaya başlamasından sonra periorbital selülit insidansında düşüş gözlemlendiğini, ancak vakaların tamamen ortadan kalkmadığını rapor etmişlerdir^{17,18}. Çalışmamızda hastaların %66,3'ünün tam aşıldığı tespit edilmiştir. Aşılanma oranımızın literatürdeki çalışmalarla karşılaştırılması, aşılanma programlarının periorbital selülit insidansı üzerindeki etkisini daha net ortaya koyabilir. Ancak, aşılanmış bireylerde de vakaların görülmesi, diğer patojenlerin ve farklı enfeksiyon yollarının da etkili olabileceğini düşündürmektedir. Mikrobiyoloji sonuçlarının düşük pozitiflik oranı nedeniyle çalışmamızda kesin patojen dağılımı belirlenememiştir.

Çalışmamızın bazı kısıtlamaları bulunmaktadır. Retrospektif bir çalışma olması nedeniyle, bazı verilerin eksikliği veya kayıt tutarlılıklarındaki farklılıklar sonuçları etkileyebilir. Ayrıca, tek merkezli bir çalışma olması nedeniyle elde edilen bulguların genellenebilirliği sınırlı olabilir.

SONUÇ

Bu çalışma, pediatrik preseptal ve orbital selülit vakalarının klinik, laboratuvar ve radyolojik özelliklerini detaylı şekilde inceleyerek, literatürde yer alan verilerle karşılaştırılmış ve önemli benzerlikler ile bazı farklılıklar ortaya koymuştur. Sonuç olarak, özellikle orbital selülit vakalarında daha ciddi klinik seyir, yüksek komplikasyon riski ve belirgin inflamatuvar yanıt gözlenmiştir. Erken tanı, doğru laboratuvar ve radyolojik değerlendirme ile uygun antibiyotik tedavisi ve gerektiğinde cerrahi müdahale, hastaların prognozu açısından kritik öneme sahiptir. Ayrıca, aşılama durumunun etkileri de, insidansı tamamen ortadan kaldırmasa da, hastalık şiddetinin ve komplikasyon oranlarının azaltılmasına katkıda bulunmaktadır. Gelecekte, daha geniş kapsamlı ve prospektif çok merkezli çalışmaların, bu klinik tablonun patogenezi, etyolojisini ve yönetim stratejilerini daha da netleştirmesi beklenmektedir.

Etik Kurul Kararı: Bu çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun 17.05.2023 tarihli, 180 no'lu kararında verilen izinle yürütülmüştür.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKÇA

1. Mathew AV, Craig E, Al-Mahmoud R, et al. Paediatric post-septal and pre-septal cellulitis: 10 years' experience at a tertiary-level children's hospital. The British journal of radiology. 2014;87(1033):20130503.
2. Bingen E, Cohen R, Jourenkova N, Gehanno P. Epidemiologic study of conjunctivitis-otitis

syndrome. The Pediatric infectious disease journal. 2005;24(8):731-2.

3. Georgakopoulos CD, Eliopoulou MI, Stasinou S, et al. Periorbital and orbital cellulitis: a 10-year review of hospitalized children. European journal of ophthalmology. 2010;20(6):1066-72.

4. Wald ER. Periorbital and orbital infections. Infectious disease clinics of North America. 2007;21(2):393-408.

5. Murphy DC, Meghji S, Alfiky M, Bath AP. Paediatric periorbital cellulitis: A 10-year retrospective case series review. Journal of paediatrics and child health. 2021;57(2):227-33.

6. Santos JC, Pinto S, Ferreira S, et al. Pediatric preseptal and orbital cellulitis: A 10-year experience. International journal of pediatric otorhinolaryngology. 2019;120:82-8.

7. Shih EJ, Chen JK, Tsai PJ, Lin MC, Bee YS. Antibiotic Choices for Pediatric Periorbital Cellulitis-A 20-Year Retrospective Study from Taiwan. Antibiotics (Basel, Switzerland). 2022;11(10).

8. Upile NS, Munir N, Leong SC, Swift AC. Who should manage acute periorbital cellulitis in children? International journal of pediatric otorhinolaryngology. 2012;76(8):1073-7.

9. Ivanišević M, Ivanišević P, Lešin M. Epidemiological characteristics of orbital cellulitis among adult population in the Split region, Croatia. Wiener klinische Wochenschrift. 2019;131(9-10):205-8.

10. Gonçalves R, Menezes C, Machado R, Ribeiro I, Lemos JA. Periorbital cellulitis in children: Analysis of outcome of intravenous antibiotic therapy. Orbit (Amsterdam, Netherlands). 2016;35(4):175-80.

11. Šuchaň M, Horňák M, Kaliarik L, et al. Orbital complications of sinusitis. Ceska a Slovenska Oftalmologie: Casopis Ceske Oftalmologicke Spolecnosti a Slovenske Oftalmologicke Spolecnosti. 2014;70(6):234-8.

12. Suhaili DN, Goh BS, Gendeh BS. A ten year retrospective review of orbital complications secondary to acute sinusitis in children. The Medical journal of Malaysia. 2010;65(1):49-52.

13. Pan H, Li L, Zhong H, Wu Z, Zhang D. [Management of nasal orbital cellulitis in children]. *Zhonghua er bi yan hou tou jing wai ke za zhi* = Chinese journal of otorhinolaryngology head and neck surgery. 2015;50(1):14-9.
14. Wladis EJ, Bohnak CE, Law JJ, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratios Distinguish Idiopathic Orbital Inflammation From Orbital Infectious Disease. *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery*. 2024;40(2):178-80.
15. Nishikawa Y, Oku H, Tonari M, et al. C-reactive protein may be useful to differentiate idiopathic orbital inflammation and orbital cellulitis in cases with acute eyelid erythema and edema. *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)*. 2018;12:1149-53.
16. Bülbül L, Özkul Sağlam N, Kara Elitok G, et al. Preseptal and Orbital Cellulitis: Analysis of Clinical, Laboratory and Imaging Findings of 123 Pediatric Cases From Turkey. *The Pediatric infectious disease journal*. 2022;41(2):97-101.
17. McCormick DW, Molyneux EM. Bacterial meningitis and Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine, Malawi. *Emerging infectious diseases*. 2011;17(4):688-90.
18. Schwartz GR, Wright SW. Changing bacteriology of periorbital cellulitis. *Annals of emergency medicine*. 1996;28(6):617-20.



Özgün Araştırma / Original Article

Normal Plasenta ve Plasenta Perkreata Vakalarında E ve P Kaderinin Dağılımı

Mesut Kaplan¹, M. Aydın Ketani¹, Elif Agaçayak²

1 Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

2 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Geliş: 30.01.2025; Revizyon: 21.05.2025; Kabul Tarihi: 22.05.2025

Öz

Amaç: Bu çalışmada, hamilelikte önemli fonksiyonlar üstlendiğine inanılan hücre adezyon moleküllerinden olan kaderinler (E- ve P-kaderin) hem normal hem perkreatalı insan plasentalarındaki lokalizasyonları ile ekspresyonlarını ve plasantasyona katılan dokularda bu faktörlerin rollerinin bulunup bulunmadığını araştırmaktır.

Yöntemler: Çalışmamıza; Temmuz 2023 - Eylül 2023 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran normal plasenta yerleşimi olan 22 hasta ve plasenta perkreatata spektrumu olan 22 hastanın, doğum sonrası elde edilen plasentalarından histolojik takip için küçük parçalar alındı. Plasenta perkreatata spektrumu olan hastaların tanısı USG ile konulduktan sonra sezaryen sonrası plasantanın histopatolojik incelenmesi ile konfirme edildi. Alınan doku örnekleri rutin histolojik doku işleme sonrasında parafinde bloklandı. Parafin bloklardan seri kesitler alındı. Parafin kesitlere E- ve P-Kaderin proteinleri için immunohistokimyasal boyama yöntemi uygulandı.

Bulgular: E- kaderin immünaktivitesi normal plasantanın sinsityotrofoblast ve desidual hücrelerinde kuvvetli olmasına karşın perkreatalı plasentada bu immünaktivitenin düşük olduğu, buna bağlı olarak koryon villus morfolojik yapılarında bozulma ve trofoblastik invazyonu etkileyebileceğini gözlemledik. E kaderin immünaktivitesi Perkeata olgularında belirteç olabileceği buna karşın normal plasentalarda ve perkreatalı plasentalarda P- kaderin immünaktivitesi e- kaderine göre zayıf olarak izlendi.

Sonuç: E kaderin immünaktivitesinin düşüklüğüne bağlı olarak, perkreatalı plasentalarda koryon villus morfolojik yapılarında bozulma ve trofoblastik invazyonu etkileyebileceğini, bir belirteç olarak gözlenmesine karşın P kaderin immün aktivitesi normal ve perkreatalı plasentalarda önemli bir ayırt edici farklılığı ortaya koymamıştır.

Anahtar kelimeler: Kaderin, plasenta, perkreatata

DOI: 10.5798/dicletip.1723203

Yazışma Adresi / Correspondence: M. Aydın Ketani, Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye e-mail: maketani@gmail.com

Distribution of E and P Cadherin in Normal Placenta and Placenta Percreata

Abstract

Objective: In this study, we investigated the localization and expression of cadherins (E- and P-cadherins), cell adhesion molecules believed to have important functions in pregnancy, in both normal and perforated human placentas and whether these factors play a role in tissues involved in placentation.

Methods: In our study, small pieces were taken for histological follow-up from 22 patients with normal placenta placement and 22 patients with placenta percreta spectrum who were admitted to University of Dicle, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology between July, 2023 and September, 2023 and whose placentas were not viable, had no connection with the body, would not be sent to pathology as a sample, and were obtained after delivery. The diagnosis of patients with placenta percreta spectrum was made by USG and confirmed by histopathologic examination of the placenta after cesarean section. The tissue samples were blocked in paraffin following routine histological tissue processing (dehydration, transparency, polishing) and then serial sections with a thickness of 5 micrometers and 100 micron intervals were taken from the blocks. E- and P-Cadherin proteins were stained on paraffin sections. Paraffin sections were immunohistochemically stained for E- and P-Cadherin proteins.

Results: We observed that E-cadherin immunoactivity was strong in syncytiotrophoblast and decidual cells of normal placenta, but this immunoactivity was low in placenta with perforated placenta, which may affect chorionic villus morphologic structures and trophoblastic invasion. E-cadherin immunoactivity may be a marker in percreta cases, whereas P-cadherin immunoactivity was weaker than E-cadherin immunoactivity in normal placentas and placentas with percreta.

Conclusion: Although the immunoactivity of E cadherin was observed as a marker that may affect chorionic villus morphological structures and trophoblastic invasion in perforated placentas due to low immunoactivity of E cadherin, the immune activity of P cadherin did not reveal a significant difference between normal and perforated placentas.

Keyword: Cadherin, placenta, percreata.

GİRİŞ

Çalışmamızın amacı; hücre adezyonu ile doku organizasyonunda ve morfogenezinde önemli role sahip olan transmembran proteinlerinden E ve P kaderinin insanların normal ve perkreatalı plasentadaki immueksprasyonunu belirlemektir.

Normal yerleşimli plasenta ve Plasenta perkreat spektrumu olan hastaların plasenta numunelerinde bulunduğu düşünülen E ve P-kaderin proteinlerinin ekspresyonlarını ortaya koymayı amaçlanmıştır. Plasenta perkreat spektrumu olan hastalarda bu proteinlerin normal plasenta olan hastalara göre daha yüksek bulunması, bu proteinlerin plasenta perkreatanın patogenizinde rol oynayabileceklerini ve plasentanın farklı bölgelerinde immün aktivitesi incelenmiştir. Normal yerleşimli plasenta olan kişiler ile plasenta perkreatası olan hastalardan alınan

plasenta örneklerinde E- ve P- kaderin ekspresyonlarının bulunup bulunmadığını ortaya koyarak, E- ve P- kaderinin doku ve hücrelerdeki olası rolleri dikkate alındığında, insanlarda plasenta perkreatanın patolojisindeki mekanizmaların aydınlatılmasına yönelik temel bilgilerin elde edilmesi açısından önem arz etmektedir.

Plasentanın oluşumunda herhangi bir düzensizlik, aksaklık, intrauterin büyüme kısıtlaması, preeklampsi gibi plasentasyon sonucunda gibi sorunlu hamileliklere neden olmaktadır. Bu sorunlardan kaynaklı olarak hem annenin hem de fötüsün yaşam boyu sağlığını olumsuz yönde etkilenebilmektedir¹.

Bu düzensizliklerden biri olan yapışık plasenta, genellikle plasentanın uterusu anormal yapışmasını tanımlamak için kullanılan terminolojidir. Plasental adezyonun derinliğine bağlı olarak yapışık plasenta akreata, inkreata

ve perkreata olarak tanımlanır. Yapışık plasenta, maternal endometriyum ve göç eden trofoblastlar arasındaki etkileşim bozulduğunda ve uteroplasental dolaşım kesintiye uğramasından şekillenmektedir². Plasenta akreata tablosunda, plasenta uterusun yüzeysel miyometriyumunu istila etmiştir. Plasenta increatada ise plasenta uterusun derin miyometriyumunu istila eder, plasenta perkreata (PP) da da, plasenta uterus duvarına nüfuz eder ve uterusun seröz tabakasına ulaşır ve hatta uterusu yakın organları bile istila edebilmektedir³.

E ve P-kadherinlerin çeşitli dokularda lokalizasyonları ve dağılımları immunohistokimya da dahil olmak üzere çeşitli moleküler teknikler ile ortaya konulmuştur. Ayrıca, meme bezinde alveolar ve duktual tümör hücrelerinde ve kolon kanserlerinin epitelial ve stromal hücrelerinde kaderinlerin yoğun ekspresyonları görülmüştür⁴. Plasental trofoblastlarda P-kadherin immün reaktivitesinin azalmasının spontan abortusun etiyopatogenezinde rol aldığı da rapor edilmiştir⁵.

Koryon villuslarının miyometriuma hatta perimetriuma kadar olan yapışıklığına plasenta perkreata vakaların da izlenebilir. Villuslar normaldir ve trofoblastik herhangi bir çoğalma göstermezler. Üçüncü trimestir kanamaları bu plasenta anomalilerinin yaygın bir bulgusu olarak izlenmiştir⁶.

Plasental adeziyon anormalliklerinin en az görülen alt tipi olan plasenta perkretada plasentanın tüm uterusun miyometriyum ve komşu organlara invazyonu ile karakterize olup, bu olguların şekillenmesinde trofoblastik invazyon önemli etkenlerdendir⁷.

Ayrıca antenatal dönemde plasental adeziyon anormalliklerinin öntanısının koyulması; hastaların peripartum histerektomi, kan transfüzyonu gereksinimi, yoğun bakım ünitesinde takip gereksinimi gibi muhtemel

süreçler hakkında bilgilendirilmeleri açısından da çok önemli olgudur. Özellikle öyküsünde geçirilmiş sezaryen sektiyo, myomektomi, metroplasti gibi nedenlerle uterin skarı olan her gebe plasenta miyometriyum ilişkisi açısından detaylı olarak incelenmelidir⁸.

YÖNTEMLER

Çalışmamız Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığının 17.05.2023 tarih ve 144 sayılı kararı ile etik onay almıştır.

Çalışmamıza; Mayıs 2023 -Eylül 2023 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran normal plasenta yerleşimi olan 22 hasta ve plasenta perkreta spektrumu olan 22 hastanın canlılığı olmayan, vücut ile bağlantısı bulunmayan, patolojiye örnek olarak gönderilmeyecek olan, doğum sonrası elde edilen plasentalarından histolojik takip için küçük parçalar alındı.

Kontrol grubunda (normal plasenta yerleşimi) olan hastaların plasentaları servikal ostian 2 cm uzaklıkta ve miyometriyal, serozal invazyon bulgusu olmayan ve öykülerinde plasenta invazyon anomalisi olmayan hastalar incelendi. Hastaların gestasyonel haftaları son adet tarihlerine göre ya da ilk trimester ultrasonografiye göre hesaplandı.

İnvazyon tespit edilen olgular doppler USG aracılığı ile tespit edilen hastalardan operasyon öncesi aktif kanama ve ağrı şikâyeti olanlar hastaneye yatırılırken, diğer hastalar haftalık kontrollere çağrılarak, ayaktan takip işlemi yapıldı. Şikayet olgusuna sahip ve doppler USG aracılığı ile tespit edilen hastalar 37. gebelik haftasından sonra elektif sezaryana alındılar. Tüm cerrahi operasyonlar, jinekologlar ve kadın doğum uzmanları tarafından yapıldı. Koruyucu cerrahi isteyen hastalara da öncelikle ameliyatın riskleri anlatılarak ve sonrasında uterus koruyucu cerrahi için onamları alındı. Ameliyatlar esnasında konservatif cerrahi

planlanan hastalara spinal anestezi, spinal anestezi için kontrendike olan veya sezaryen histerektomi yapılacak hastalara da genel anestezi işlemleri yapıldı. Histerektomi uygulanan hastalara da öncelikle Pf annenstiel insizyonu tercih edilmiş ve umbilikal median insizyon işlemleri yapılmıştır. Konservatif tedavi hedeflenen hastalarda plasenta tamamen alınarak ve invazyon bulunmasına göre göre hemostatik sütür kullanıldı. Bazı hastalarda hipogastrik arter bağlanmış veya balon tamponad uygulandı. Postoperatif olarak hastalar 1. ve 6. aylarda kontrole çağrılarak, gerekli kontrolleri yapıldı. Sezaryen operasyonunu takiben hastaların plasentanın histopatolojik incelenmesi yapıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, gravida, parite, abortus sayıları, küretaj öyküleri, ek hastalıkları, aile öyküleri, sigara öyküleri not edildi.

Alınan doku örnekleri rutin histolojik doku işleme sonrasında (dehidrasyon,  effa la tırma, parlatma)parafinde bloklandı. Paraffin bloklarından 5 mikrometre kalınlığında ve 100 mikron aralıklarla seri kesitler alındı. E ve P-Kaderin proteinleri için immunohistokimyasal boyama yöntemi uygulandı.

 mmunohistokimyasal Boyama Metodu

Çalışmada kullanılan olan E ve P-Kaderin primer antik rları Tablo I'de sunulmuştur.

Tablo I:  mmunohistokimyasal çalışmada kullanılan Antik rlar

Antik�r Adı	Sulandırma oranı	Firma
Anti-E Cadherin antibody Polyclonal	IgG Rabbit 1:50 1/500	Abcam (ab15148)
Anti-P cadherin antibody Polyclonal	IgG Rabbit 1:100 1/1000	Abcam (ab137729)

Dokularda  ekillenmi  olan antijen-antikör reaksiyonlarını göstermek amacıyla da kromojen olarak 3'3-diaminobenzidine hidrokloride (DAB) substrat ile 5-10 dakika inkübasyona tabi tutuldu. Zıt boyama için Gill hematoksileni kullanıldı. Hazırlanan

preparatlar entellan ile kapatılıp ve ışık mikroskopu altında reaksiyonların yerleşim yerleri ve şiddeti değerlendirildi.  mmunohistokimyasal boyamada kullanılan antik rların ekspresyonlarının doğruluklarını göstermek için negatif kontrollerden faydalanılmıştır. Negatif kontrol için dokulara primer antik rlar yerine normal tav an ya da fare serum IgG'si eklenerek prosedür tamamlandı.

Boyamalar sonrası preparatlar, Nikon-Eclipse 400 DSRI Nikon dijital fotoğraf makinesi (NIS Elements Imaging Software-version 3.10) ata manlı araştırma mikroskopunda incelenerek değerlendirildi ve fotoğraflandı.

 mmunohistokimyasal boyanma, yoğunluk (intensity score) ve oransal skordan (proportional score) oluşan total skor (Quick score) olarak isimlendirilen ikili derecelendirme yöntemi kullanılarak semikantitatif olarak değerlendirildi. Yoğunluk skorunda (I), hücrelerdeki pozitif boyanma yoğunlukları değerlendirilirken, oransal skorda (P) ise pozitif boyanan hücrelerin yüzde oranı belirlendi. Seri kesitlerde, 10x, 20x ve 40x objektif büyütmede gelişi güzel seçilen üç farklı bölgede ortalama 100 adet trofoblast (sito- ve sinsityotrofoblast) ve f tal mezenşimal hücreler sayıldı. Daha sonra elde edilen değerlerin ortalaması alınarak her bir örnek için tek bir değer elde edildi.

 mmunohistokimyasal boyanma sonuçlarındaki skora ı leme aşağıdaki gibi yapıldı.

Yoğunluk skoru

0: Negatif (yüksek büyütmede hiçbir hücrede boyanma yok)

1: Zayıf (sadece yüksek büyütmede görülen boyanmış hücreler)

2: Orta (düşük büyütmelerde kolaylıkla görülen boyanmış hücreler)

3: G   l  ( ok düşük büyütmelerde görülen boyanmış hücreler)

Oransal skor

0: 0	%11-33: 3
%1<: 1	%34-66: 4
%1-10: 2	%67-100: 5

Yoğunluk skoru ve oransal skor toplandığında 0-8 arasındaki “Quick score-total skor” elde edilen veriler Tablo II’de verilmiştir.

Tablo II: İmmunohistokimyasal boyanma sonuçların semikantitatif değerlendirilmesi

Parametreler	Doku bölümleri	Doku katmanları	Normal	Perkreat a
E Kaderin	Plasenta	Desidua hücreleri	++/++ +	++
		Sinsityotrofoblastlar	++/++ +	++
		Hofbauer hücreleri	N	N
		Koryon mezenşimi	++	+
		Villus kapillar endoteli	++	+
	Göbek kordonu	Kordon epiteli	+	+
		Arteria umblikalis endoteli	-+	-+
		Vena umblikalis endoteli	-+	-+
		Arteria umblikalis mediasi	N	N
		Vena umblikalis mediasi	N	N
		Wharton peltesi	N	N
P Kaderin	Plasenta	Desidua hücreleri	+	N
		Sinsityotrofoblastlar	+	+
		Hofbauer hücreleri	N	N
		Koryon mezenşimi	N	N
		Villus kapillar endoteli	+	+
	Göbek kordonu	Kordon epiteli	N	N
		Arteria umblikalis endoteli	N	N
		Vena umblikalis endoteli	N	N
		Arteria umblikalis mediasi	N	N
		Vena umblikalis mediasi	N	N
		Wharton peltesi	N	N

BULGULAR**İmmunohistokimyasal Bulgular****E- Kaderin Normal Plasenta Dokusunda İmmünoaktivitesinin Değerlendirilmesi**

Plasentanın fetal yarımına ait onkoryonik villusların sinsityotrofoblastların apikal kısımlarında E kaderin immün ekspresyonu kuvvetli, normal plasentanın fotal yarımına ait koryon mezenşim hücrelerinde de orta düzeyde boyandığı görüldü(Şekil-1A).

Koryon villuslarında bulunan kan damarlarının endotel hücrelerinde orta düzeyde, Hofbauer hücreleri ve mezenşim hücrelerinde E- kaderin immün ekspresyonu izlenmedi(Şekil-1B).

Normal vakaların plasentasının desidua bazalise ait desidua hücrelerinin çoğunluğunda e-kaderin immunoreaktivitesi kuvvetli düzeyde gözlemlendi (Şekil-1C).

E- Kaderinin Normal Göbek Kordonu Dokusundaki İmmünoaktivitesinin Değerlendirilmesi

Normal vakalara ait göbek kordonlarının arteriya ve vena umblikalislerin endotel tabakalarında zayıf E- kaderin immunekspresyonu tespit edildi, Arteria / Vena (a./v.) umblikalis mediasında ise boyama negatifti (Şekil-1D).

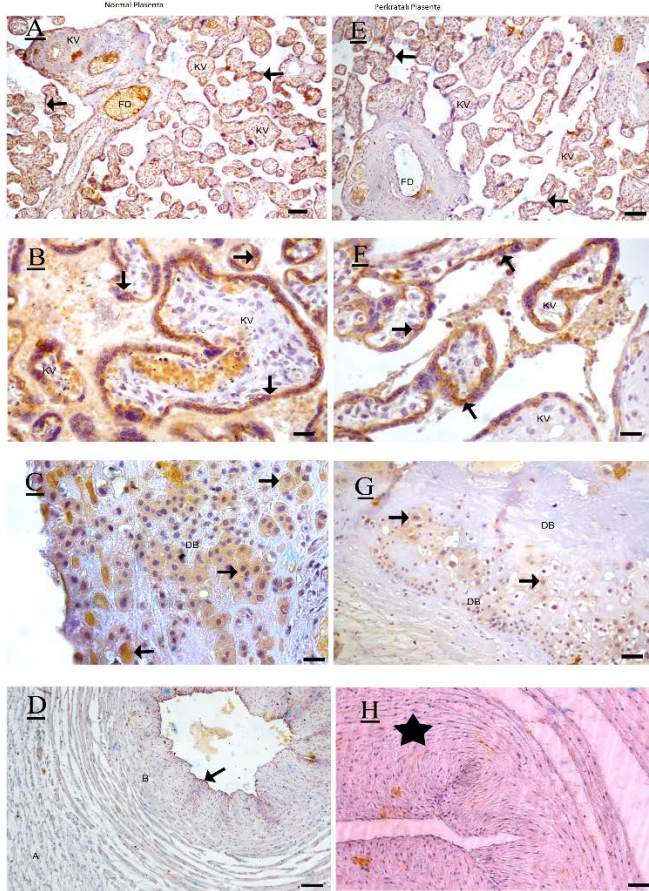
E- Kaderinin Perkreatalı Plasetalarda İmmünohistokimyasal Değerlendirilmesi

Koryon villuslarının sinsityotrofoblastlarda orta düzeyde boyanma izlendi. Perkreatalı vakaların plasentanın fotal yarımına ait koryon villuslarında bulunan kan damarlarının endotel hücrelerinde ve mezenşim hücrelerinde zayıf, buna karşılık hofbauer hücrelerinde E- kaderin immün ekspresyonu gözlenmedi (Şekil-1E,F).

Perkreatalı vakaların plasentasının desidua bazalise ait desidua hücrelerinin çoğunluğunda E-kaderin immunoreaktivitesi orta düzeyde izlendi (Şekil-1G).

E- Kaderinin Perkreatalı Plasentalara ait Göbek Kordonu Dokusundaki İmm nohistoaktivitesinin Değerlendirilmesi

Perkreatalı plasentaların göbek kordonunda E - kaderin immüno ekspresyonu kordon epitelin hücrelerinde, arteriya ve vena umblikalislerin endotel tabakalarında v m k z bağ dokusunda zayıf düzeyde boyama gözlemlenirken göbek kordonlarının./v.umblikalis media tabakasında ise boyama negatif idi ( ekil-1H).



Şekil 1 A:Plasenta F talıs . E- kaderin immün ekspresyonu . KV: koryon villusu, FD: villusa ait kapiller, ok: Sinsityotrofoblastlar. Bar:100  m, B:Plasenta F talıs.E- kaderin immün ekspresyonu. KV:koryon villusu, FD: villusa ait kapiller, ok: Sinsityotrofoblastlar. Bar: 25 m., C:Plasenta maternalis. E- kaderin immün ekspresyonu. DB: Desidua bazalis, ok: Desidua hücreleri. Bar:25 m., D: Göbek Kordonu. E- kaderin imm n ekspresyonu. Arteria Umbilicalis. A: M k z bağdoku (Wharton peltesi), Ok: endotel tabakası, B:Damarın media tabakası. Bar:100 m, E: Plasenta F talıs.E- kaderin imm n ekspresyonu. KV:koryon villusu, FD: villusa ait kapiller, ok: Sinsityotrofoblastlar. Bar: 100 m, F: Plasenta F talıs.E- kaderin imm n ekspresyonu. KV:koryon villusu, ok:

Sinsityotrofoblastlar. Bar:25 m, G: Plasenta maternalis. E- kaderin immün ekspresyonu. DB: Desidua bazalis, ok: Desidua hücreleri. Bar:25 m, H: Göbek Kordonu. E- kaderin immün ekspresyonu. Arteria Umbilicalis. yildiz:umbilicalisin media tabakası. Bar: 50  m.

P- Kaderinin Normal Plasenta Dokusunda İmmünoaktivitesinin Değerlendirilmesi

Plasentanın fetal yarımına ait onkoryonik villusların sinsityotrofoblastlarında, koryon villuslarındaki kan damarlarının endotel hücrelerinde P kaderin immün ekspresyonu zayıf olduğu izlendi( ekil-2A). Bu gruba ait vakalarda Hofbauer hücreleri ve mezenşim hücrelerinde P- kaderin immün ekspresyonu negatif olarak izlendi( ekil-2B).

Normal vakaların plasentasının desidua bazalise aitdesidua hücrelerinin çoğunluğunda P-kaderin immunoreaktivitesizayıf düzey olarak değerlendirildi ( ekil-2C).

P- Kaderinin Normal Göbek Kordonunda İmmünohistokimyasal Değerlendirilmesi

Göbek kordonunda, kordon epitelin hücrelerinde, müköz bağ dokusunda, Arteri Umblikalis ve Vena Umbilicalise ait kapiller damar endotel h crelerindeP kaderin ekspresyonu izlenmedi ( ekil-2D).

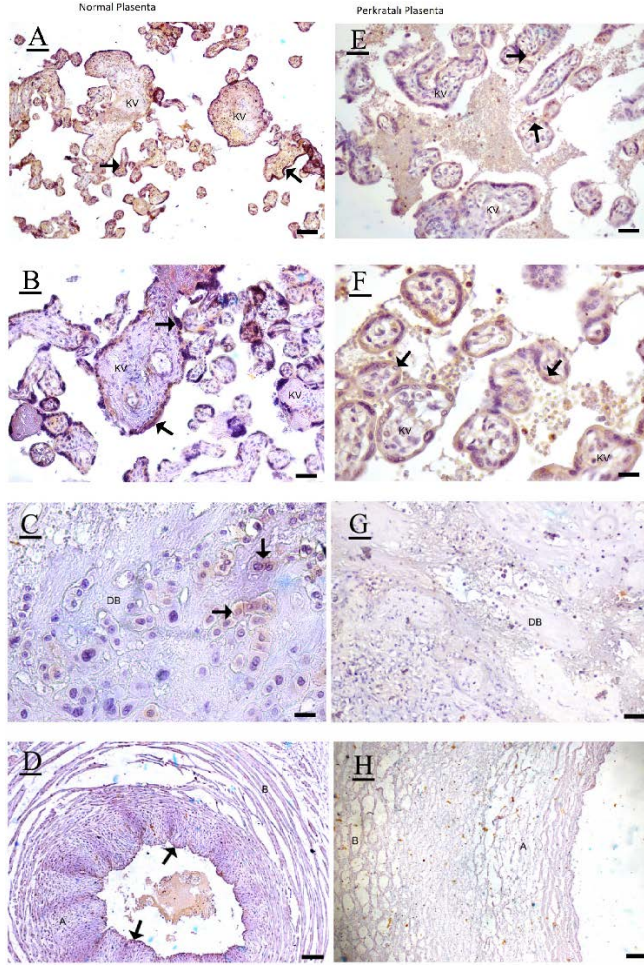
P- Kaderinin Perkreatalı Plasentalarda İmmünohistokimyasal Lokalizasyonun Değerlendirilmesi

Perkreatalı vakaların plasentanın f tal yarımına ait koryon villuslarında bulunan kan damarlarının endotel hücrelerinde ve mezenşim hücrelerinde ve hofbauer hücrelerinde P- kaderin immün ekspresyonu gözlenmedi ( ekil-2E,F).

Perkreatalı vakaların plasentasının desidua bazalise ait desidua hücrelerinin çoğunluğunda P-kaderin immunoreaktivitesizayıf düzeyde izlendi ( ekil-2G).

P-Kaderinin Perkreatalı Gruba Ait Göbek Kordonu Dokusunda İmmünoaktivitesinin Değerlendirilmesi

Perkreatalı plasentaların göbek kordonunda P-kaderin immüno ekspresyonu kordon epitelin hücrelerinde, a./v umblikalislerin endotel tabakalarında ve müköz bağ dokusunda ve göbek kordonlarının a./v. umblikalis media tabakasında ise boyama negatif olarak izlendi (Şekil-2H).



Şekil 2 A:Plasenta Föalis . P- kaderin immün ekspresyonu . KV: koryon villusu, ok: Sinsityotrofoblastlar. Bar:50µm, B:Plasenta Föalis . P- kaderin immün ekspresyonu . KV: koryon villusu, ok: Sinsityotrofoblastlar. Bar:50µm, C: Plasenta maternalis. P- kaderin immün ekspresyonu. DB: Desidua bazalis, ok: Desidua hücreleri. Bar:25µm, D: Göbek Kordonu. P- kaderin immün ekspresyonu. Arteria Umbicalis. B: Müköz bağdoku (Wharton peltesi), Ok: endotel tabakası. Bar:50µm, E: Plasenta Föalis.P- kaderin immün ekspresyonu. KV:koryon villusu, ok: Sinsityotrofoblastlar. Bar:50µm, F: Plasenta Föalis.P- kaderin immün ekspresyonu. KV:koryon villusu, ok: Sinsityotrofoblastlar. Bar: 50µm, G: Plasenta maternalis. E- kaderin immün ekspresyonu. DB: Desidua bazalis. Bar: 100µm, H: Göbek Kordonu. P- kaderin immün ekspresyonu. Arteria Umbicalis. A: Damarın media tabakası, B: Müköz bağdoku (Wharton peltesi) Bar: 50µm.

TARTIŞMA

Araştırmanın tasarlanmasında; insan plasentasının yapısal özellikleri ile bu özelliklere bağlı olarak hücre adezyon moleküllerinin plasentadaki lokalizasyonlarının immunohistokimyasal yöntemle belirlenmesini ve bu moleküllerin ekspresyonlarındaki gebelik sürecine bağlı değişiklikleri ve plasenta perkreat vakalı hastalarda E- ve P-kaderin lokalizasyonu ve ekspresyonlarının bulunup bulunmadığını ortaya koyan yeterli araştırma bulunmaması etkili olmuştur.

Plasental trofoblastlarda P-kadherin immünreaktivitesinin azalmasının spontan abortusun etiyopatogenezinde rol aldığı da bildirilmiştir⁵.

E ve P-kaderinlerin çeşitli dokularda lokalizasyonları ve dağılımları immunohistokimya da dahil olmak üzere çeşitli moleküler teknikler ile ortaya konulmuştur⁹.

Erken gebelik döneminde, ekstrasvillöz sitotrofoblast (EVT) hücreleri plasental villusun ucundan ayrılarak desidua, myometrium ve uterin venleri istila eder¹⁰. EVT'lerin maternal dokuya bu göçü geçicidir ve hücresel adezyon molekülleri ve kemokinler tarafından düzenlenir¹¹.

Anormal plasenta yapışma olayı olan plasentaperkreta (PP), koryonik villusların miyometrium, uterus serozası ve komşu organlara invazyonu ile karakterize ciddi bir gebelik komplikasyonlarından birisidir¹².

Hamilelik döneminde plasenta hızlı değişimlere uğramakta ve dinamik bir büyüme gözlenir, aynı zamanda hücresel yapısında değişiklikler şekillenir. Plasental büyümeden ağırlıklı olarak sorumlu olan sitotrofoblast, kademeli olarak farklı anatomik konumlara ve farklılaşmış işlevlere sahip çeşitli hücrelere sahiptir¹³.

Sinsityotrofoblastlar çok çekirdekli hücreler olup, koryon villuslarının en dışında yer alırlar.

Fetal kompartman ile anne arasındaki birincil hücresel bariyerdir. Doğrudan anne kanı ile temas halinde olduğu için anne kanından metabolik alışverişin yanında aynı zamanda her iki organizmanın immünolojik işbirliği için de gereklidir¹⁴.

Çalışmamızda, normal ve perkreatalı vakaların koryon villuslarında yer alan Hofbauer hücrelerinde gerek e- kaderin ve gerekse P- kaderin immun ekspresyonu izlenmedi. Bu olgu çalışmamızın spesifik bulguları arasında yer almaktadır.

Kanserli hastalar üzerinde yapılan çalışmalar, E- Kaderin'in bir tümör baskılayıcı olarak işlev gördüğünü ve E-kaderin işlevindeki bir azalmanın kanserin ilerlemesine ve uzak organ metastazına yol açabileceğini göstermiştir¹⁵.

E- kaderin immun ekspresyonu hem birinci hemde ikinci trimester koryonik villus sitotrofoblastlarında gözlemlenmiştir¹⁶.

Çalışmamızda; Plasentanın fetal yarımına ait onkoryonik villusların sinsityotrofoblastların apikal kısımlarında E kaderin immün ekspresyonu kuvvetli olarak boyanmış olduğu gözlemlenmiştir, aynı şekilde normal plasentanın fetal yarımına ait koryon mezenşim hücrelerinde de orta düzeyde E kaderin immün aktivitesine sahip olduğunu gözlemledik, bu bulgular önceki çalışmalar ile uyumlu göstermekte idi. Ancak perkreatalı vakalarda, normal vakalara ait plaseenta fetalislerin E- kaderin immün ekspresyonu ile karşılaştırdığımızda; koryon villuslarının sinsityotrofoblastlarda orta düzeyde boyanma izlendi. Normal ve perkreatalı plasentalardaki immunohistokimyasal bulgularımız, Büyük ve Arkadaşlarının yapmış oldukları araştırmalara paralellik göstermektedir. Büyük ve Arkadaşları, trofoblastik E-cadherin ekspresyonu PP etiopatogenezinde önemli bir role sahip olabileceği, PP hastalarında negatif TGF- β ekspresyonu oranı düşük olmasına

rağmen, gruplar arasındaki farkın anlamlı olmadığını ortaya koymuşlardır¹⁷.

Plasentada e- kaderin ana kaderin olması muhtemeldir, buna karşın P kaderin ana molekülünden değildir. İnsanlarda P-kaderin ekspresyonu ve kanser ilerlemesi, tümörjenez modellerinde iyi bir şekilde belgelenmiştir¹⁸. Ancak bunun yanında P kaderin ekspresyonuna yönelik kötü prognoz için yararlı bir belirteç olup olamayacağı konusunda bazı spekülasyonlar olsa da, bu ilişkiyi düzenleyen mekanizma henüz tam olarak açıklanmamıştır. Çalışmamızda; normal plasentalarda ve perkreatalı plasentalarda P- kaderin immunaktivitesi e- kaderine göre zayıf olarak izlendi. Bu bulgu trofoblastik invazyonda bir belirteç durumunu ortaya koyamadık.

Kaderinin plasental sinsityal trofoblastlarda ve implantasyon sırasında endometriyumdaki desidualize hücrelerle ilişkiye giren ekstrasvillöz sitotrofoblastlarda lokalizasyonu tespit edilmiş, Klasik kaderin grubu arasında, çok düşük oranda P-kaderin varlığı molekülü önceki araştırmalarda da sadece insan plasentasında gösterilebilmiştir¹⁹.

Normal vakaların plasentasının desidua bazalise ait desidua hücrelerinin çoğunluğunda e-kaderin immunoreaktivitesi kuvvetli düzeyde iken perkreatalı plasentalarda boyamayı orta düzeyde gözlemledik. Buna karşın P kaderin desidual hücrelerinde immunekspresyonu normal ve perkreatalı vakalarında zayıf olarak izlendi.

P-kaderin ekspresyonu birçok dokuda geçicidir ve kalıcı ekspresyonu epidermis, mezotelyum ve korneal endoteli gibi belirli dokularla sınırlıdır²⁰.

Çalışmamızda göbek kordonuna ait yapılarda E ve P-kaderin immün ekspresyonunu inceledik ancak gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edemedik.

Li ve Arkadaşlarının çalışmalarında; trofoblastların maternal dokuya invazyonundaki yetersizliğin preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği gibi gebelik komplikasyonlarına, aşırı invazyonun ise PP gibi plasental yapışma anomalilerine yol açabileceğini ifade etmişlerdir²¹.

P-kaderin, çeşitli dokuların lokal bölgelerinde E-kaderin ile birlikte eksprese edilmiş ve P-kaderinin ekspresyonunun başlangıcı veya sona ermesi, diğer kaderinlerde olduğu gibi hücre katmanlarının bağlanması veya ayrılması ile yakından ilişkili olduğu gözlemlenmiştir²².

Embriyoda özgün adeziyon moleküllerinin ekspresyonu, hücre göçü ve doku diferansiyasyonu için kaderinler gereklidir. Kaderinler, morfogenez ve farklılaşmayı hızlandıran moleküllerdir. Embriyo henüz morula safhasındayken, blastomerler arasında bağlantının kurulması ve hücresel bütünlüğün sağlanması özellikle E-kaderin tarafından gerçekleştirilir²³.

Epitel hücreleri başta olmak üzere ektoderm veya endoderm kaynaklı proliferen olan tüm epiteliyal hücrelerden E- kaderin eksprese edilir. E-kaderin; embriyonun preimplantasyonu döneminde morula ve blastosist ile hücre-hücre bağlanma bölgelerinde yoğun olarak izlenmektedir. Epitel bütünlüğünü sağlayan interselüler bir yapıştırıcı olarak işlev gördüğü rapor edilmiştir²⁴.Elde ettiğimiz bulgular literatür bilgileri ile uyum içindedir.

Terminolojik olarak P kaderin plasental kaynaklı kaderin olarak isimlendirilmesine karşın çalışmamızda normal ve perkratalı plasenta bölümlerinde zayıf bir immunaktivite göstermiştir.

Kaderinlerin ekspresyonu ve yerleşimi, plasenta gelişiminin farklı aşamalarındaki trofoblast gelişimi ile yakın ilişki altındadır. Örneğin; E-kaderin villöz sitotrofoblasttan eksprese edilir ve sinsityotrofoblasta

farklılaşma olduğunda kaybolur²⁵. Çalışmamızda; normal vakaların sinsityotrofoblastların çoğunluğunda e-kaderin immunoreaktivitesi kuvvetli düzeyde izlenirken, Perkratalı vakaların plasentasının sinsityotrofoblastlarında çoğunluğunda E-kaderin immunoreaktivitesi orta düzeyde idi. Söz konusu durum 37. haftadaki plasenta fetalise ait sinsityotrofoblastların E- kaderin immun aktivitesi önceki çalışmalardan farklılık göstermiştir.

Babawale ve arkadaşlarının ilk trimester plasenta villuslarını ve desidua parietalisi in vitro değerlendirdikleri çalışmalarında da migratuvar trofoblastların E-kaderin down-regulasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir²⁶. Çalışmamızda; normal vakaların plasentasının desidua bazalise ait desidua hücrelerinin çoğunluğunda e-kaderin immunoreaktivitesi kuvvetli düzeyde izlenirken, Perkratalı vakaların plasentasının desidua bazalise ait desidua hücrelerinin çoğunluğunda E-kaderin immunoreaktivitesiorta düzeyde izlendi. Bulgularımız, Babawale ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmaları²⁷ destekler niteliktedir. Ancak normal ve perkratalı plasentaların desidual hücrelerinde P kaderin immun aktivitezisini zayıf olarak gözlemledik.

Duzyj ve arkadaşlarının 2015 yılında E-kaderin ve plasenta akreata arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmalarında plasenta-miyometrium ara yüzeyine yakın ekstravillöz trofoblastların, derin myometriumdakilere oranla E-kaderin immunekspirasyonu daha zayıf olduğunu bildirmişlerdir²⁸. Çalışmamızda; normal vakaların plasentasının desidua bazalise ait desidua hücrelerinin çoğunluğunda e-kaderin immunoreaktivitesi kuvvetli düzeyde izlenirken, Perkratalı vakaların plasentasının desidua bazalise ait desidua hücrelerinin çoğunluğunda E-kaderin immunoreaktivitesi orta düzeyde izlendi. Bulgularımız Duzyj ve arkadaşlarının²⁸ çalışmaları ile uyum göstermektedir.

Durmaz G.'nin 2020 yılında hazırlamış olduğu Tıpta Uzmanlık Tezinde, P-kaderinin plasenta previa ve plasenta akreata spektrumu olan olgulardaki ekspresyon seviyesini belirlemek üzere bir araştırma yapmıştır. Araştırmasında; plasenta invazyon ve migrasyon anomalileri ile kontrol grubunun p-kaderin açısından boyanma skor ve gradelerinin hasta grubu ile karşılaştırmalarda immunekspresyonu zayıf tespit etmişlerdir. Bunun yanında çalışmalarında hem plasenta migrasyon ve invazyon bozukluğu olan olgular kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve P-kaderinin plasenta bozuklukluğu tespit edilen olgularda ekspresyonunun azaldığını tespit etmişlerdir²⁹.

Yapmış olduğumuz çalışmada; Plasentanın fetal yarımına ait villusların sinsityotrofoblastların apikal kısımlarında, koriyon villuslarında bulunan kan damarlarının endotel hücrelerinde P kaderin immün ekspresyonu hem kontrol hemde perratalı plasenta vakalarında zayıf olduğu tespit ettik. Ayrıca Hofbauer hücreleri ve mezenşim hücrelerinde P- kaderin immün ekspresyonu negatif idi. Ancak Durmaz ve arkadaşlarının yapmış oldukları araştırmada²⁹, P kaderin ekspresyonunun invazyon ve migrasyon olan plasenta previa, plasenta akreata fazla olduğu raporlamışlardır. Bizim çalışmamızda normal plasenta ve perkrate plasentalarına ait sinsityotrofoblastların aynı boyanmasında, invazyonu tetikleyen faktörlerin uterus kaynaklı faktörler olabileceği düşüncesini uyandırmaktadır.

SONUÇ

E- kaderin immünaktivitesi normal plasentanın sinsityotrofoblast ve desidual hücrelerinde kuvvetli olmasına karşın perkreatal plasentada bu immünaktivitenin düşük olduğu, buna bağlı olarak koryon villus morfolojik yapılarında bozulma ve trofoblastik invazyonu etkileyebileceğini gözlemledik. E kaderinin immünaktivitesi perkreatal olgularında belirteç olabileceği buna karşın normal plasentalarda ve perkreatal

plasentalarda P- kaderinin immünaktivitesi e- kaderine göre zayıf olarak izlendi.

Bu bulgular ışığında; Perkreatal vakalarında E ve P kaderin gibi faktörlerin rolünü gösterebilmek için uzun vadeli detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Etik Kurul Kararı: Çalışmamız Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığının 17.05.2023 tarih ve 144 sayılı kararı ile etik onay almıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (DÜBAP) tarafından Veteriner.23.09 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare no conflict of interest.

Financial Disclosure: This study was supported by Dicle University Scientific Research Projects Coordinatorship (DÜBAP) with the project numbered Veteriner.23.09.

KAYNAKLAR

1. Yawei L, Xiaoying F, Rui W, et al. Single-cell RNA-seq reveals the diversity of trophoblast subtypes and patterns of differentiation in the human placenta. *Cell Research*.2018;28:819–32.
2. Alev Ö, Aslı Y, Sezen K. The Role of Osteopontin in the Pathogenesis of Placenta Percreta. *Ginekologia Polska*.2018; 89, 8, 437–41.
3. Qingyuan J, Lei DNC, Junshu LY, Gao JZ. Integrative Analysis Provides Multi-Omics Evidence for the Pathogenesis of Placenta Percreta. *J Cell Mol Med*. 2020;24:13837–52.
4. Sağsöz H, Liman N, Akbalık ME, et al. Expression of cadherins and some connective tissue components in cow uterus and placenta during pregnancy. *Research in Veterinary Science*.2022;151: 64-79.
5. Şahin H, Akpak YK, Berber U, et al. Expression of P-cadherin (cadherin-3) and E-selectin in the villous trophoblast of first trimester human placenta. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*.2014;15(1): 13-7.

6. Persaud TVN, Moore KL Çeviren: Yıldırım M, Okar İ, Dalçık H. Klinik Yönleri ile İnsan Embriyolojisi 1. Basım, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti, İstanbul. 2002; s: 131-46.
7. Oyelese Y, Smulian JC. Placenta previa, placenta accreta, and vasa previa. *Obstet Gynecol* .2006;107(4):927-41.
8. Jauniaux E, Alfirevic Z, Bhide AG, et al. Placenta Praevia and Placenta Accreta: Diagnosis and Management: Green-top Guideline No. 27a. *BJOG* 2019;126(1):e1-e48).
9. Sağsöz H, Akbalık ME, Ketani MA, et al. Expression of cadherins and some connective tissue components in cow uterus and placenta during pregnancy. *Research in Veterinary Science*.2022;151: 64-79.
10. Borbely AU, Sandri S, Fernandes IR. et al. The term basal plate of the human placenta as a source of functional extravillous trophoblast cells. *Reprod Biol Endocrinol* 2014;12:7-19.
11. Pafilis J, Batistatou A, Iliopoulou A, et al. Expression of adhesion molecules during normal pregnancy. *Cell and Tissue Res* 2007;329:1-11.
12. Fitzpatrick KE, Sellers S, Spark P, et al. Incidence and risk factors for placenta accreta/increta/percreta in the UK: a national casecontrol study. *PLoS One* 2012;7:52893.
13. Aplin JD, Myers JE, Timms K, Westwood M. Tracking placental development in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(9):479-494; DOI:10.1038/s41574-020-0372-6.).
14. Ander SE, Diamond MS, Coyne CB. Immune responses at the maternal-fetal interface. *Sci Immunol*. 2019;4(31):eaat6114; DOI:10.1126/sciimmunol.aat6114.).
15. Zhong YC, Zhang T, Di W, Li WP. Thrombin promotes epithelial ovarian cancer cell invasion by inducing epithelial-mesenchymal transition. *J Gynecol Oncol* 2013;24:265-72.
16. Zhou Y, Damsky C, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. *J Clin Invest* 1997;99:2152e64.
17. Bıyık I, Metineren H, Ozturk E, et al. Placental T-Cadherin Correlates With Trophoblastic Invasion Anomalies: Placenta Percreta and Fetal Growth Restriction. *Int J Gynecol Pathol*. 2023;1:42(3):293-300.
18. Knudsen KA, Wheelock MJ. Cadherins and the mammary gland. *J Cell Biochem* 2005;95:488e96.
19. Shimoyama Y, Yoshida T, Terada M, et al. Molecular cloning of a human Ca²⁺-dependent cell-cell adhesion molecule homologous to mouse placental cadherin: its low expression in human placental tissues. *J Cell Biol* 1989; 109: 1787-94.
20. Campbell S, Swann HR, Seif MW, Kimber SJ, Aplin JD. Cell adhesion molecules on the oocyte and preimplantation human embryo. *Hum Reprod* 1995; 10: 1571-8.
21. Li CM, Hou L, Zhang H, Zhang WY. CCL17 induces trophoblast migration and invasion by regulating matrix metalloproteinase and integrin expression in human first-trimester placenta. *Reprod Sci* 2014; 10.1177/1933.
22. Sunder S, Lenton EA. Endocrinology of the peri-implantation period. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000; 14: 789-800.
23. Crockard AD, Boylan MT. Corticosteroids effects on neutrophil adhesion molecules. *Int. J. Clin. Lab. Res.*,1998; 28, 110-5.
24. Saygılı Ö, Gültekin F. Hücre adezyon molekülleri. *T. Klin. Tıp. Bil.*, 1999; 19, 362-5.
25. Boer DCJ, DE Van, KH Van. Changing roles of cadherins and catenins during progression of squamous intraepithelial lesions in the uterine cervix. *Am J Pathol* 1999;155:505-15.
26. Babawale MO, Van NS, Pignatelli M, et al. Morphological interactions of human first trimester placental villi co-cultured with decidual explants. *Hum Reprod* 1996;11: 444-50.
27. Babawale MO, Mobberley MA, Ryder TA, Elder MG, Sullivan MH. Ultrastructure of the early human fetomaternal interface co-cultured in vitro. *Hum Reprod* 2002;17(5):1351-7.
28. Duzyj CM, Buhimschi IA. The invasive phenotype of placenta accreta extravillous trophoblasts associates with loss of E-cadherin *Placenta* 2015;36- 645-51.
29. Durmaz G. Plasenta Yapışma anomalilerinde adezyon molekülü olan P- kaderinin rolü. *Tıpta Uzmanlık Tezi*, 2020.



Özgün Araştırma / Original Article

Genel Anestezi İndüksiyonu Sonrası Gelişen Hipotansiyonu Öngörmede İnferior Vena Cava Kollapsibilite İndeksinin Ölçümünün Rolü

Zülfü Savaş¹, Gönül Ölmez Kavak²

¹ Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Abd. Diyarbakır, Türkiye

² Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Abd. Diyarbakır, Türkiye

Geliş: 10.01.2025; Revizyon: 12.06.2025; Kabul Tarihi: 13.06.2025

Öz

Amaç: Çalışmamızın amacı, anestezi indüksiyonu sonrası hipotansiyonun öngörülmesi için İnferior Vena Cava Kollapsibilite İndeksi (IVC-CI) sensitivite ve spesifitesini değerlendirmektir.

Yöntemler: Hastanemizde elektif cerrahi prosedür uygulanan hastalara işlem öncesi IVC-CI hesaplandı. Hastalar buna göre iki gruba ayrıldı. Hastalar intra operatif ve post operatif dönemde hemodinamik olarak takip edildi. Belirlenmiş kriterlere göre hipotansiyon gelişme durumu değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamıza 49 hasta alındı. Hastaların ortalama; yaşı $40,32 \pm 11,06$, Vücut Kitle İndeksi (VKİ) $26,53 \pm 3,97$ kg/m² idi. Hastalarımızın %65,3 (n=32)'ü kadın %34,7 (n=17)'si erkek cinsiyeteydi. Hastaların %32,5'i (n=16) Kollapsibilite indeksi + (CI+) grupta, 67,5'i (n=33) CI- grupta saptandı. CI – gruptaki hastaların %24,2'si (n=8) hastada işlem sırasında takipte hipotansiyon gelişti. CI + gruptaki hastaların ise %56,3'ünde hipotansiyon saptandı (p=0,027).

Sonuç: IVC-CI'nin net olarak belirlenmiş bir cut-off değeri bulunmamaktadır. Ancak yapılmış çalışmalar ışığında bu değerin %40-50 arasında olması muhtemeldir. Hastaya ait diğer demografik özellikler ve diğer parametreler de hesaba katılarak; her cerrahi işlem öncesi IVC-CI hesaplanması ve işlem sırasında ve sonrasında alınacak tedbirlerin buna göre alınmasını öneriyoruz.

Anahtar kelimeler: Kollapsibilite, Hipotansiyon, Anestezi, Ultrasonografi

DOI: 10.5798/dicletip.1723209

Yazışma Adresi / Correspondence: Zülfü Savaş, Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Sur/ Diyarbakır, Türkiye e-mail: zulfusavas@hotmail.com

The Role of Inferior Vena Cava Collapsibility Index in Predicting Hypotension After Induction of General Anesthesia

Abstract

Aim: The aim of our study is to evaluate the sensitivity and specificity of the Inferior Vena Cava Collapsibility Index (IVC-CI) in predicting hypotension following anesthesia induction.

Method: IVC-CI was calculated for patients undergoing elective surgical procedures before the operation in our hospital. The patients were divided into two groups accordingly. Patients were hemodynamically monitored during the intraoperative and postoperative periods. The occurrence of hypotension was evaluated based on predetermined criteria.

Results: A total of 49 patients were included in our study. The patients' mean age was 40.32 ± 11.06 years, and their Body Mass Index (BMI) was 26.53 ± 3.97 kg/m². Of our patients, 65.3% (n=32) were female and 34.7% (n=17) were male. Among the patients, 32.5% (n=16) were in the Collapsibility Index + (CI+) group, and 67.5% (n=33) were in the CI- group. Hypotension developed in 24.2% (n=8) of patients in the CI- group during monitoring. In the CI+ group, 56.3% of the patients developed hypotension (p=0.027).

Conclusion: There is no clearly defined cut-off value for IVC-CI. However, based on previous studies, this value is likely to be between 40-50%. Considering the other demographic characteristics and parameters of the patient, we recommend calculating the IVC-CI before each surgical procedure and taking necessary precautions during and after the procedure accordingly.

Keywords: Collapsibility, Hypotension, Anesthesia, Ultrasonography.

GİRİŞ

Genel anestezi, hayati işlevlerde değişiklik yapmaksızın; geçici bilinç kaybı, ağrı hissinin engellenmesi, reflekslerin kaybı ve gerektiğinde kas gevşemesi durumudur. Anestezik maddeler, beyinde, beyin sapında ve omurilikteki özel reseptörlere bağlanarak bilinç kaybı oluşturmakta; beyin sapına etkileriyle de motor blokaj meydana getirmektedirler¹.

Anestezikler uygulama yollarına göre ve etkilerine göre çeşitli sınıflara ayrılabilir. Genel anestezi için genellikle intravenöz (IV) ve inhale anestezikler kombine kullanılmaktadır. Anestezik maddelerin genelinin kardiyak debiyi ve kan basıncını azaltıcı yan etkileri bulunmaktadır. Bu sebeple cerrahi işlemler sırasında hastalar bu açıdan monitörize izlenmektedir².

Genel anestezi altında cerrahi işlem uygulanacak hastalarda, operasyon öncesi, sırası ve sonrasında sistemik arter basıncının normal seviyelerde tutulması hayati önem

taşır³. Hipotansiyon, organ beslenmelerini azaltarak böbrek, kalp, beyin, karaciğer başta olmak üzere tüm organların fonksiyonlarında bozulmaya yol açarak hastanede kalış süresini uzatabilmekte ve ölüm dahil kötü sonuçlara sebep olabilmektedir⁴. Anestezik ilaçlar, uzun süreli açlık, yetersiz sıvı alımı, damar içi sıvı hacminin azalması veya yetersiz olması gibi sebepler hipotansiyon oluşumunu tetikleyebilmektedir⁵. Hipotansiyon gelişimi önceden tahmin edilebilmektedir. Bunun için çokça geliştirilmiş metod bulunmaktadır⁶.

Solunumu düzenli ve spontan olan hastalarda, ultrasonografi (USG) kullanılarak ölçülen ve hesaplanan vena kava inferior kollapsibilite indeksinin (IVC-CI) sıvı eksikliğini belirlemede önemli bir parametre olduğu birçok araştırmada belirtilmiştir⁷. Yöntemin basit, ucuz ve noninvaziv olması, santral venöz basınç (CVP) ölçümü veya arteriyel basınç izlemine kıyasla avantajlar sağlamaktadır⁸.

Çalışmanın temel amacı, anestezi indüksiyonu sonrası hipotansiyonun öngörülmesi için Vena

kava inferior (IVC)'dan türetilen IVC-CI parametresinin hipotansiyon ön gördürme sensitivite ve spesifitesini değerlendirmektir. Bu çalışma ile hedeflenen anestezi yönetim çeşitlerine katkıda bulunmaktadır.

YÖNTEMLER

Çalışma Dizaynı

02.02.2024- 31.04.2024 tarihleri arasında hastanemizde elektif cerrahi prosedür planlanan ve dahil edilme kriterlerini sağlayan hastalar çalışmamıza dahil edilmiştir. Hastalar, çalışma ile ilgili tüm detaylar hakkında hem sözel hem de yazılı olarak bilgilendirilmiş ve tüm katılımcılar için aydınlatılmış onam belgesi düzenlenerek imzaları alınmıştır.

Dahil edilme kriterleri; 18-65 yaş arasında, ASA II/III, genel anestezi altında, kardiyovasküler prosedürler dışında, elektif cerrahi prosedür planlanan 48 gönüllü hasta olarak belirlenmiştir.

Dışlanma kriterleri ise;

Çalışmaya katılmak istemeyen hastalar, ASA IV grubu hastalar, sistolik kan basıncı 180 mmHg üstü veya 90 mmHg altında olan hastalar, pulmoner arter basıncı 40 mmHg üstünde olan hastalar, bilinen karotis darlığı mevcut olan hastalar, feokromasitoma hastaları, IVC nin optimal olarak görüntülenemediği hastalar, gebeler ve öngörülen veya görülemeyen zor hava yolu olan hastalar olarak belirlenmiştir.

Çalışmamız için etik kurul onayı Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 17.01.2024, 192 numaralı karar ile alınmıştır.

Tüm hastalar ameliyathanenin premedikasyon bölümüne alınarak elektrokardiyogram (EKG), nabız, non-invaziv arteriyel kan basıncı (NIBP) ve periferik arteriyel oksijen satürasyonu (SpO2) ve vücut sıcaklığı yönünden monitörize edilmiştir.

Ultrasonografik taramalar, anestezide ultrason kullanımı alanında deneyimli, yeterli eğitimi almış 2 anestezi uzmanından biri tarafından gerçekleştirilmiştir. Hastanemizde mevcut ultrason makinesi kullanılmıştır (GE Logiq, Bothell, WA, Almanya). Ölçümler için konveks prob (4 MHz) kullanılmıştır. İnferior vena kava B-modunda longitudinal paramedian subksifoid pencereden görüntülenmiştir. M-mod için hepatik ven girişinin proksimalinde ve sağ atriyumdan 0,5-3 cm uzaklıkta olan venin son bölümü seçilmiş ve ölçümler Amerikan ve Avrupa Kardiyoloji Derneklerinin uzlaşma belgesinde önerildiği şekilde yapılmıştır.

Hastanın normal solunumu altında damarın maksimal ekspirasyon ve inspirasyon çapları kaydedilmiş (IVC ekspirasyon çapı ve IVC inspirasyon çapı) ve aşağıdaki formül kullanılarak kollapsibilite indeksi (IVCCI) hesaplanmıştır; $(IVC \text{ ekspirasyon çapı} - IVC \text{ inspirasyon çapı}) / IVC \text{ ekspirasyon çapı} \times 100 = IVCCI$. Ekspirasyon ve inspirasyondaki IVC çapı aynı solunum döngüsü sırasında ölçüldü.

Ölçülen IVC-CI'ye göre iki grup oluşturuldu. Hemodinamik ve solunumsal bulguları kaydedilen hastalar ameliyathaneye alındı. 3 dakika preoksijenasyon sonrası hastalara genel anestezi sağlamak için yaşa, kiloya, göre 1-2 mg/kg iv midazolam, fentanil (1-2 µg/kg), propofol (1,5-2 mg/kg) ve nondepolarizan kas gevşeticiler (roküronyum veya veküronyum) uygulanarak indüksiyon yapıldı. Hastalar entübe edilmeden önce solunum ve hemodinamik belirtiler yeniden ölçüldü.

Anestezi indüksiyonunu takiben hipotansiyon; Ortalama Arteriyel basınç (OAB)'da 65 mmHg'nin altına bir düşüş ve/veya OAB'de başlangıca göre %30'un üzerinde bir düşüş olarak tanımlandı. Hastaların operasyon süresince vital bulguları 5 dk bir ölçülerek kaydedildi. Anestezi indüksiyonundan sonraki 30 dakika içinde yapılan ölçümler çalışma için not alındı.

İstatistiksel Analiz

Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 paket programında değerlendirilmiştir. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n, % değerleri, sürekli verilerde ise ortalama±standart sapma (Ort±SS) değerleri ile gösterilmiştir. Gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi (Pearson Chi-kare) uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. İkili grupların karşılaştırılmasında Student T testi ve Mann Whitney U-testi kullanılmıştır. Çoklu grup ortalama karşılaştırmaları için Oneway ANOVA ve Kruskal-Wallis testleri kullanılmıştır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Demografik Veriler

Çalışmamız katılma kriterlerini karşılayan 49 gönüllü kişi dahil edildi. Hastaların ortalama yaş değeri $40,32 \pm 11,06$, ortalama Vücut Kitle İndeksi (VKİ) değeri $26,53 \pm 3,97$ kg/m² idi. Hastalarımızın cinsiyet dağılımı %65,3 (n=32) hasta kadın %34,7 (n=17) hasta erkek cinsiyet olarak elde edildi. Hastaların preop dönemde anestezi açısından risk belirleme skoru olan American Society of Anesthesiologists (ASA) skoru dağılımında; %14,2 (n=7) hasta ASA I, %71,6 (n=35) hasta ASA II, %14,2 (n=7) hasta ASA III olarak sınıflandırıldı (ASA IV olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi) Ek hastalık varlığı incelendiğinde %74,5 (n=36) hastada ek bir hastalık saptanmazken %26,5 (n=13) hastada eşlik eden bir hastalık saptandı (Tablo I). Çalışmaya katılan hastalarda mevcut olan ek hastalıklar Tablo II de, hastaların geçirdikleri cerrahi türleri ise Tablo III de açıklanmıştır.

Tablo I: Demografik Özellikler

n=49	Ort	±SS
Hasta Yaşı (min-max)	40,32 (19-64)	11,06
VKI (min-max)	26,53(19,05-35,16)	3,97
	n	%
Cinsiyet		
Kadın	32	65,3
Erkek	17	34,7
ASA		
ASA I	7	14,2
ASA II	35	71,6
ASA III	7	14,2
Ek hastalık		
Yok	36	73,5
Var	13	26,5

n: Hasta sayısı, Ort: Ortalama değer, SS: Standart sapma, VKİ: Vücut kitle indeksi, ASA: American Society of Anesthesiologists.

Tablo II: Ek hastalıklar

n=13	n	%
Bir adet ek hastalığı olanlar	6	46
Birden fazla ek hastalığı olanlar	7	54
n: Hasta sayısı		

Sadece bir ek hastalığı olan hastaların 2 tanesinde hipertansiyon, 2 tanesinde guatr diğer kalan hastalarda da astım ve intrakraniyal kitle görülmüştür.

Birden fazla ek hastalığı olan hastalarda ise 2 hastada hipertansiyon ve diyabet, bir hastada hipertansiyon ve Parkinson, bir hastada koroner arter hastalığı ve astım olduğu görülmüş, kalan hastalarda ise hipertansiyon ve diyabete ek olarak guatr, astım, romatoid artirt olduğu görülmüştür.

Tablo III: Hastaların opere edildiği bölümler

n=49	n	%
Obstetri ve Jinekoloji	13	26,5
Genel Cerrahi	12	24,4
Kulak Burun ve Boğaz	6	12,2
Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi	5	10,2
Beyin ve Sinir Cerrahisi	5	10,2
Üroloji	4	8,1
Göğüs Cerrahi	2	4
Ortopedi	1	2
Göz hastalıkları	1	2
n: Hasta sayısı		

Çalışmamıza katılan hastaların preop hemodinamik ve görüntüleme verileri incelendiğinde; IVC max değeri ortalama $1,99 \pm 0,54$ cm, IVC min değeri ortalama $1,30 \pm 0,49$ cm olarak saptanmıştır. Bu değerler ile hesaplanan IVC-CI ortalamaları $\%35,20 \pm 12,87$ olarak bulunmuştur. Hastaların hesaplanan IVC-CI değerlerine göre 2 gruba ayrılmıştır. Buna göre; Hastaların $\%67,3'$ ü ($n=33$) hastada yeterli kollapsibilite saptanmayan grupta ($IVC-CI < \%40$), $\%32,7'$ si ($n=16$) ise yeterli kollaps ölçülen grupta ele alınmıştır ($IVC-CI > \%40$). Literatür verileri ışığında $\%40$ ve üstünde bir indekse sahip hastalar, yeterli kollapsibilitesi olan (CI+), diğer bir deyişle intravasküler volümü fazla olmayan (dehidrate olan hastalar) grup olarak kabul edildi. $<\%40$ bir indekse sahip hastalar, yeterli kollapsibilitesi olmayan (CI-), diğer bir deyişle intravasküler volümü fazla olan (dehidrate olmayan hastalar) grup olarak kabul edildi.

Hipotansiyon Gelişen ve Gelişmeyen Grupların İncelenmesi

Çalışmamızda, anestezi indüksiyonunu takiben OAB'de 65 mmHg'nin altına bir düşüş ve/veya OAB'de başlangıca göre $\%30'$ un üzerinde bir düşüş olması hipotansiyon olarak tanımlandı. Buna göre çalışmamıza katılan 49 hastanın $\%34,6'$ sında ($n=17$) hipotansiyon gelişti, $\%65,4'$ ünde ($n=32$) hipotansiyon gelişmedi.

Bu şekilde iki gruba ayırdığımız hastaların hemodinamik ve demografik özelliklerinin kıyası yapıldığında; hipotansiyon gelişmeyen grubun başlangıç OAB ortalaması $95,63 \pm 11,44$ mmHg iken hipotansiyon gelişen grubun ortalaması $107,88 \pm 12,62$ olarak saptandı. Hipotansiyon gelişen grubun başlangıç OAB değerleri gelişmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olarak saptandı ($p=0,001$). Hipotansiyon gelişmeyen grubun IVC max ortalaması $2,07 \pm 0,53$ cm iken hipotansiyon gelişen grubun ortalaması $1,82 \pm 0,55$ olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel açıdan bir fark saptanmadı

($p=0,128$). Hipotansiyon gelişmeyen grubun IVC min ortalaması $1,42 \pm 0,50$ cm iken hipotansiyon gelişen grubun ortalaması $1,07 \pm 0,39$ olarak saptandı. Hipotansiyon gelişen grubun IVC min değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük saptandı ($p=0,020$). Hipotansiyon gelişmeyen grubun IVC-CI ortalaması $\%32,46 \pm 10,51$ iken hipotansiyon gelişen grubun ortalaması $\%40,36 \pm 15,48$ olarak saptandı. Hipotansiyon gelişen grubun IVC-CI değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptandı ($p=0,040$).

IVC Kollapsibilite İndeksine Göre Grupların İncelenmesi

Hastaların $\%32,5'i$ ($n=16$) CI+ grupta, $67,5'i$ ($n=33$) CI- grupta saptandı. CI - gruptaki hastaların $\%24,2'si$ ($n=8$) hastada işlem sırasında takipte hipotansiyon gelişti. CI + gruptaki hastaların ise $\%56,3'ünde$ hipotansiyon saptandı. CI+ grupta (yeterli kollapsibilite sağlanan, diğer bir deyişle intravasküler volümü fazla olmayan grupta) CI- gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek oranlarda hipotansiyon saptandı ($p=0,027$) (Tablo: IV).

Tablo IV: IVC Kollapsibilite İndeksine Göre Grupların İncelenmesi

			Hipotansiyon Gelişme Durumu		p
			Yok	Var	
IVC Kollapsibilite indeksi grupları	CI- ($IVC-CI < \%40$)	n (%)	25 ($\%75,8$)	8 ($\%24,2$)	0,027*
	CI+ ($IVC-CI \geq \%40$)	n (%)	7 ($43,8\%$)	9 ($56,3\%$)	

TARTIŞMA

Anestezi indüksiyonunu takiben hipotansiyonu öngörmeye inferior vena kava kollapsibilite indeksinin ölçümü değerli bir araç olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Klinik uzmanlar, IVC-CI ve IVC-aort indeksi gibi parametreleri değerlendirerek hastanın

hemodinamik durumu hakkında bilgi sahibi olabilmektedir ve hipotansiyonun meydana gelmesini öngörebilmektedirler⁹⁻¹¹.

IVC çapı ve solunumla değişkenliği de çeşitli hasta popülasyonlarında yüksek özgüllük göstererek indüksiyon sonrası hipotansiyonun güçlü öngörücüleri olarak tanımlanmaktadır¹². IVC-CI, spinal anestezi, elektif cerrahi prosedürler ve diz eklemi replasman ameliyatları gibi farklı klinik senaryolarda değerlendirilmiş ve bu ölçümün farklı ortamlarda hipotansiyonu öngörmeye çok yönlülüğünü gösterilmiştir¹³⁻¹⁵.

Liu ve ekibi tarafından 27 çalışma ile yapılan bir metaanaliz çalışmasında (2024) tarafından yapılan çalışmalar, başlangıçtaki IVC çapı ve IVC-CI'nin; yaş, cinsiyet, kilo, boy, vücut kitle indeksi ve vücut yüzey alanına göre değişebileceğini öne sürmektedir. Bu demografik özellikler, IVCCI değerlerinin yorumlanmasını ve hipotansiyon riski ile olan ilişkisini etkileyebileceğini belirtmektedir¹⁶. Bizim yaptığımız çalışmada da hipotansiyon gelişmeyen grubun yaş ortalaması $37,74 \pm 10,19$ iken hipotansiyon gelişen grubun ortalaması $45,31 \pm 11,28$ olarak saptandı. Hipotansiyon gelişen grup istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yaşlı bulundu ($p=0,025$). Hipotansiyon gelişmeyen grubun VKİ ortalaması $25,71 \pm 3,79$ iken hipotansiyon gelişen grubun ortalaması $28,12 \pm 3,92$ olarak saptandı. Hipotansiyon gelişen grup istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek VKİ'ye sahip bulundu ($p=0,048$). Tüm literatür verileri ve kendi verilerimiz ışığında ulaştığımız sonuç yan faktörlerin de hipotansiyon gelişimi açısından göz önünde bulundurulması gerekliliğidir.

Zhang ve ark tarafından yapılan çalışmada pre op ölçülen IVC-CI açısından incelendiğinde hipotansiyon gelişen grupta ortalama IVC-CI %50 olarak ölçülmüş ve gelişmeyen grupta aynı değer ortalama %31 olarak saptanmıştır. Hipotansiyon gelişen grubun IVC-CI ortalaması

istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$)¹⁷.

Agarwal ve ekibi, genel popülasyonda indüksiyon sonrası hipotansiyonu öngörmeye IVC-CI'nin için en iyi cut-off değeri olarak $\geq 63.3\%$ olarak saptamışlardır. Agarwal'ın çalışması ile mevcut çalışmalar arasındaki fark, çalışılan popülasyonların demografik ve komorbid özellikleri açısından farklılığından kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir¹⁸.

Topal ve ark tarafından yapılmış olan çalışmada hipotansiyon gelişen grupta ortalama IVC-CI %41,7 olarak ölçülmüş ve gelişmeyen grupta aynı değer ortalama %38,0 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada IVC-CI karşılaştırması ile hipotansiyonun öngördürücülüğü istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ($p=0,213$)¹⁹.

Maçiulienė ve ark yaptığı bir başka çalışmada da hipotansiyon gelişen grupta ortalama IVC-CI %38,4 olarak ölçülmüş ve gelişmeyen grupta aynı değer ortalama %34,7 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada da IVC-CI karşılaştırması ile hipotansiyonun öngördürücülüğü istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ($p=0,521$)¹³.

Ni ve ark yaptığı çalışmada hipotansiyon gelişen grupta ortalama IVC-CI %46,1 olarak ölçülmüş ve gelişmeyen grupta aynı değer ortalama %37,0 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada IVC-CI değeri yüksek olan grupta daha çok hipotansiyon geliştiği saptanmıştır ($p<0,001$)²⁰.

Lal ve ark yaptığı çalışmada hipotansiyon gelişen grupta ortalama IVC-CI %50,22 olarak ölçülmüş ve gelişmeyen grupta aynı değer ortalama %35,23 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada da IVC-CI değeri yüksek olan grupta daha çok hipotansiyon geliştiği saptanmıştır ($p<0,001$)²¹.

Bizim yaptığımız çalışmada hipotansiyon gelişmeyen grubun IVC-CI ortalaması $32,46 \pm 10,51$ iken hipotansiyon gelişen grubun ortalaması $40,36 \pm 15,48$ olarak saptandı. Hipotansiyon gelişen grubun IVC-CI değerleri

istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptandı ($p=0,040$).

SONUÇ

İndüksiyon sonrası hipotansiyonla gelişimi ile ilgili en yaygın değiştirilebilir risk faktörü hipovolemidir ve volüm durumunun optimize edilmesi amacıyla sıvı tedavisi yönetiminin yapılması hipovolemiyi önleme konusunda temel olarak kabul edilir. Hipovolemiyi tespit etmek için kullanılan yöntemler, klinisyene indüksiyon öncesi volüm durumunu optimize etme ve indüksiyon sonrası hipotansiyon oluşumunu önleme şansı sağlar.

IVC kollapsibilite indeksi ile anestezi indüksiyonu sırasında gelişebilecek hipotansiyon arasındaki ilişki, anestezi alanında şüpheli sonuçları olsa da çoğu çalışma ile kanıtlanmış bir ilişkidir. Çalışmalar, işlem öncesi hesaplanan IVC-CI ile genel anestezi veya spinal anestezi indüksiyonunu takiben hemodinamik değişiklikleri öngörmede etkili olduğunu göstermektedir. Bu parametreleri kullanarak klinisyenler, hipotansiyon riski daha yüksek olan bireyleri preoperatif olarak belirleyebilir ve yönetim stratejilerini buna göre özelleştirerek optimal hasta sonuçlarını sağlamak için çaba gösterebilirler.

IVC-CI, indüksiyon sonrası hipotansiyon riski taşıyan hastaları belirlemek için kolay, noninvaziv ve cazip bir seçenektir ve daha fazla araştırılmalıdır. Hastaya ait diğer demografik özellikler ve diğer parametreler de hesaba katılarak; her cerrahi işlem öncesi IVC-CI hesaplanması ve işlem sırasında ve sonrasında alınacak tedbirlerin buna göre alınmasını öneriyoruz.

Etik Kurul Kararı: Çalışmamız için etik kurul onayı Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 17.01.2024, 192 numaralı karar ile alınmıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Klinik Anestezi Temelleri, 3.Türkçe Baskı Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2017.
2. Yi S, Cao H, Zheng W, et al. Targeting the opioid remifentanyl: Protective effects and molecular mechanisms against organ ischemia-reperfusion injury. Biomed Pharmacother. 2023 Nov;167:115472.
3. Bocskai T, Karádi K, Burián A, et al. A narkózis hatására a kognitív funkciókra [The effect of anesthesia on cognitive functions]. Ideggyogy Sz. 2016 Jul 30;69(7-8):255-60.
4. Meng L. Heterogeneous impact of hypotension on organ perfusion and outcomes: a narrative review. Br J Anaesth. 2021 Dec;127(6):845-61.
5. Myrberg T, Lindelöf L, Hultin M. Effect of preoperative fluid therapy on hemodynamic stability during anesthesia induction, a randomized study. Acta anaesthesiologica Scandinavica. 2019;63(9):1129-36.
6. Futier E, Lefrant JY, Guinot PG, et al. Effect of Individualized vs Standard Blood Pressure Management Strategies on Postoperative Organ Dysfunction Among High-Risk Patients Undergoing Major Surgery: A Randomized Clinical Trial. Jama. 2017;318(14):1346-57.
7. Karacabey S, Sanri E, Güneysel Ö. : A Non-invasive Method for Assessment of Intravascular Fluid Status: Inferior Vena Cava Diameters and Collapsibility Index. Pakistan Journal of Medical Sciences, July-August 2016; 32: 836-40.
8. Zhao J, Wang G. : Inferior Vena Cava Collapsibility Index Is a Valuable and Non-Invasive Index for Elevated General Heart End-Diastolic Volume Index Estimation in Septic Shock Patients. Medical Science Monitor, 2016 Oct 20; 22:3843-8.

9. Jin G, Liu F, Yang Y, et al. Carotid blood flow changes following a simulated end-inspiratory occlusion maneuver measured by ultrasound can predict hypotension after the induction of general anesthesia: an observational study. *BMC Anesthesiol.* 2024;24(1):13.
10. Choi MH, Chae JS, Lee HJ, Woo JH. Pre-anaesthesia ultrasonography of the subclavian/infraclavicular axillary vein for predicting hypotension after inducing general anaesthesia: A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2020;37(6):474-81.
11. Lal J, Jain M, Rahul, et al. Efficacy of inferior vena cava collapsibility index and caval aorta index in predicting the incidence of hypotension after spinal anaesthesia- A prospective, blinded, observational study. *Indian J Anaesth.* 2023;67(6):523-9.
12. Mohammed S, Syal R, Bhatia P, et al. Prediction of post-induction hypotension in young adults using ultrasound-derived inferior vena cava parameters: An observational study. *Indian J Anaesth.* 2021;65(10):731-7.
13. Mačiulienė A, Gelmanas A, Jaremko I, et al. Measurements of Inferior Vena Cava Diameter for Prediction of Hypotension and Bradycardia during Spinal Anesthesia in Spontaneously Breathing Patients during Elective Knee Joint Replacement Surgery. *Medicina (Kaunas).* 2018;54(3):49.
14. Maitra S, Baidya DK, Anand RK, Subramaniam R, Bhattacharjee S. Carotid Artery Corrected Flow Time and Respiratory Variations of Peak Blood Flow Velocity for Prediction of Hypotension After Induction of General Anesthesia in Adult Patients Undergoing Elective Surgery: A Prospective Observational Study. *J Ultrasound Med.* 2020;39(4):721-30.
15. Sethi D, Jadhav VL, Garg G. Role of Inferior Vena Cava Collapsibility Index in the Prediction of Hypotension Associated With Central Neuraxial Block: A Prospective Observational Study. *J Ultrasound Med.* 2023;42(9):1977-85.
16. Liu C, An R, Liu H. Preoperative Ultrasound for the Prediction of Postinduction Hypotension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med.* 2024;14(5):452.
17. Zhang J, Critchley LA. Inferior Vena Cava Ultrasonography before General Anesthesia Can Predict Hypotension after Induction. *Anesthesiology.* 2016;124(3):580-9.
18. Agarwal J, Panjiar P, Khanuja S, et al. Correlation of preoperative inferior vena cava diameter and inferior vena cava collapsibility index with preoperative fasting status, patient demography and general anaesthesia associated hypotension: A prospective, observational study. *Indian J Anaesth.* 2022;66(Suppl 6):S320-7.
19. Topal S, Karasu D, Yilmaz C, et al. The relationship between collapsibility index of inferior vena cava and hypotension after spinal anesthesia. *Eur Res J.* May 2021;7(3):319-25
20. Ni TT, Zhou ZF, He B, Zhou QH. Inferior Vena Cava Collapsibility Index Can Predict Hypotension and Guide Fluid Management After Spinal Anesthesia. *Front Surg.* 2022;9:831539. Published 2022 Feb 17
21. Lal J, Jain M, Rahul, et al. Efficacy of inferior vena cava collapsibility index and caval aorta index in predicting the incidence of hypotension after spinal anaesthesia- A prospective, blinded, observational study. *Indian J Anaesth.* 2023;67(6):523-9.



Letter to Editor / Editöre Mektup

Evaluation of Etiological Causes and Demographic Characteristics of Neonatal Seizures in Adıyaman University Training and Research Hospital: A Retrospective Study

Hasan Akduman ¹

1 Department of Neonatology, Ankara Etlik City Hospital Ankara, Türkiye

Received: 13.12.2024; Revised: 29.04.2025; Accepted: 05.05.2025

Abstract

I read interestingly the article by Ipek et al¹, which was published in your journal. The authors reported the causes of clinical convulsion in neonates treated in their unit and found that the most common cause of neonatal seizure is hypoxic-ischemic encephalopathy in term babies and germinal matrix bleeding in preterm babies. However, some methodological and interpretative aspects may provide a further contribution to the article.

Keywords: Neonatal convulsion, perinatal asphyxia, ischemia

Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Yenidoğan Nöbetlerinin Etiyolojik Nedenlerinin ve Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi: Retrospektif Bir Çalışma

Öz

Derginizde yayınlanan Ipek ve ark.'nın (1) makalesini okudum. Yazarlar, ünitelerinde tedavi edilen yenidoğanlarda klinik konvülsiyon nedenlerini bildirdiler ve yenidoğan nöbetlerinin en yaygın nedeninin tam doğan bebeklerde hipoksik-iskemik ensefalopati ve erken doğan bebeklerde germinal matriks kanaması olduğunu buldular. Ancak, bazı metodolojik ve yorumlayıcı yönler makaleye daha fazla katkı sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: Yenidoğan nöbeti, perinatal asfiksi, iskemi.

DOI: 10.5798/dicletip.1723218

Correspondence / Yazışma Adresi: Hasan Akduman, Ankara Etlik City Hospital, Department of Neonatology Ankara, Türkiye e-mail: akduman2004@yahoo.com.tr

To the Editor,

After reading the article, some methodological and theoretical concerns regarding the article are noted below.

In the introduction section, it is stated that one of the aims of the study is to determine the etiological causes of newborns admitted to the neonatal intensive care unit (NICU) due to seizures. However, the number of patients subjected to imaging (MRI, USG), screened for metabolic diseases, or underwent genetic research has not been specified. In the literature, the rate of neonatal convulsions due to idiopathic (unknown) causes has been reported as 9%.² However, this rate is 37.5% in the study. Similarly, genetic factors constitute approximately 10% to 15% of the cases^{3,4}. Authors should explain how this difference in the distribution occurred and indicate what interventions could be made to reduce this rate.

In the study, more than half of the patients didn't undergo an EEG examination, probably due to unavailability. That means that seizures in most patients were defined clinically, without any neuromonitoring. Since a significant rate of neonatal seizures is only detected electrographically, with minimal or no clinical findings, making a diagnosis solely clinically causes some convulsions to be overlooked⁵⁻⁷. In a study by Murray et al. (n = 526 electrographic seizures), 34% of seizures had a clinical correlation on video and only a 9% detection rate based on clinical observations by experienced clinicians⁶. Therefore, a study with inclusion criteria of clinical diagnosis limits the representativeness of the findings.

The sentence you wrote in the discussion section, 'An APGAR score lower than seven at 5 min, is one of the criteria for perinatal asphyxia. A score lower than three indicates severe, and a score lower than seven shows moderate neuro/cardiorespiratory depression'⁸ is

unfortunately out of date and has no additional contribution to the discussion. The American Academy of Pediatrics (AAP) Guidelines on Neonatal Resuscitation (2020) states the criteria for perinatal asphyxia as follows: Apgar ≤ 5 at one and/or five minutes suggests perinatal asphyxia. Persistently low scores indicate severity. In addition, as you wrote in the discussion section, the most common metabolic cause of neonatal convulsion is not hypocalcemia but hypoglycemia^{9,10} and in the study by Nair et al., which you cited as a reference, the most common metabolic cause was stated as hypoglycemia, not hypocalcemia. This was likely due to misinterpretation and requires an Erratum.

In conclusion, although this study shows the causes of clinical neonatal convulsions in a local NICU, addressing the above-mentioned concerns could enable more effective interpretation of the findings and improve the care of critically ill neonates.

Conflict of Interest: The authors declared no conflicts of interest.

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

REFERENCES

1. İpek R, Akar S, Aşık A, Ballı H. Evaluation of Etiological Causes and Demographic Characteristics of Neonatal Seizure in Adiyaman University Training and Research Hospital, Türkiye: A Retrospective Study. 2024; 51:361-67.
2. Glass HC, Shellhaas RA, Wusthoff CJ, et al. Contemporary Profile of Seizures in Neonates: A Prospective Cohort Study. *J Pediatr* 2016; 174:98–103.e1.
3. Kaur S, Pappas K. Genetic Etiologies of Neonatal Seizures. *Neoreviews* (American Academy of Pediatrics). 2020; 21: e663-e672.
4. Pisani F, Spagnoli C, Falsaperla R, et al. Seizures in the neonate: A review of etiologies and outcomes. *Seizure*. 2021; 85:48-56.

5. Malone, A. Ryan CA, Fitzgerald A, et al. Interobserver agreement in neonatal seizure identification. *Epilepsia*. 2009; 50:2097-101
6. Murray DM, Boylan GB, Ali I, et al. Defining the gap between electrographic seizure burden, clinical expression and staff recognition of neonatal seizures. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* 93, F187–F191
7. Nash KB, Bonifacio SL, Glass HC, et al. Video-EEG monitoring in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Neurology*. 2011; 76:556–62
8. McGuire W. Perinatal asphyxia. *BMJ CLIN Evid*. 2007; 2007: 320.
9. Volpe JJ. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in the Term Newborn: Pathophysiology and Clinical Aspects. *Neurology of the Newborn*, 6th Edition, 2018.
10. Perlman JM. Neonatal Hypoglycemia and Neurological Outcomes. *Seminars in Neonatology*, 2004.



Üst Ekstremitede Yerleşen Nadir Görülen bir Lupus Vulgaris Vakası

Dündar Can Dündar¹, Engin Şenel¹, Muhammed Enes Gürbüz¹, Yılmaz Baş²

1 Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Çorum, Türkiye

2 Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Çorum, Türkiye

Geliş: 04.02.2025; Revizyon: 10.04.2025; Kabul Tarihi: 11.05.2025

Öz

Tüberküloz (TB), Mycobacterium tuberculosis bakterisinin neden olduğu ve kronik granülomatöz inflamatuvar yanıtla seyreden önemli bir enfeksiyon hastalığıdır. Deri TB, diğer organlarla karşılaştırıldığında oldukça seyrek rastlanan bir patolojidir. Dermatoloji polikliniklerine başvuran bireylerde, deri TB görülme oranının %0,1 ile %0,5 arasında değiştiği farklı çalışmalarda belirtilmiştir. Deri TB'nin etken patojenleri arasında M. tuberculosis, M. bovis ve nadiren BCG aşısının atenüe suşu yer almaktadır. En yaygın deri TB tipi olan Lupus vulgaris (LV), kronik ve ilerleyici bir form olup, genellikle daha önce TB basiline maruz kalmış duyarlı bireylerde gelişir. LV'nin tanısı klinik bulgular ve histopatolojik incelemelerle konulmakta olup, tedavisi dörtlü antitüberküloz rejimi ile yapılmaktadır. Bu çalışmada, yirmi yıl önce sağ el bileğinde küçük bir papül olarak başlayan ve büyüyen lezyon nedeniyle başvuran bir LV vakası sunulmaktadır. Hastaya yapılan biyopsi sonucu LV tanısı konulmuş ve altı aylık tedavi sonrası lezyonlarda gerileme gözlemlenmiştir. Deri TB'nin nadir bir formu olan LV, genellikle baş ve boyun bölgesinde görülürken, bu olgu nadir tutulum olarak el bileğinde tespit edilmiştir. Deri TB'nin erken tanı ve tedavisi, komplikasyonların önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Kutanoz tüberküloz, lupus vulgaris, tüberküloz

An Uncommon Case of Lupus Vulgaris Localized in the Upper Extremity

Abstract

Tuberculosis (TB) is an infectious disease caused by Mycobacterium tuberculosis, typically characterized by a chronic granulomatous inflammatory response. Cutaneous TB is relatively rare, with an incidence between 0.1% and 0.5% among patients attending dermatology clinics. The main pathogens responsible include M. tuberculosis, M. bovis, and, in rare cases, the attenuated strain of Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccine. Lupus vulgaris (LV), the most common cutaneous TB form, is a progressive and chronic disease that often occurs in individuals previously exposed to TB. Diagnosis is confirmed through clinical evaluation and histopathological examination, with treatment based on a quadruple anti-tuberculosis regimen. This report presents a case of LV that began as a small papule on the right wrist twenty years ago, progressively enlarging. Biopsy confirmed LV, and after six months of treatment, lesion regression was observed. Although LV usually affects the head and neck, this case represents a rare involvement of the wrist. Early diagnosis and treatment are critical for preventing complications.

Keywords: Tuberculosis, Cutaneous, Lupus Vulgaris, Tuberculosis.

DOI: 10.5798/dicletip.1723231

Yazışma Adresi / Correspondence: Dündar Can Dündar, Çepni Mahallesi İnönü Caddesi Erol Olçok EAH Merkez/Çorum, Türkiye e-mail: dundar170@hotmail.com

GİRİŞ

Tüberküloz (TB), Mycobacterium tuberculosis bakterisinin neden olduğu ve kronik granülomatöz inflamatuvar yanıtla seyreden önemli bir enfeksiyon hastalığıdır. Deri TB, diğer organlarla karşılaştırıldığında oldukça seyrek rastlanan bir patolojidir. Dermatoloji polikliniklerine başvuran bireylerde, deri TB görülme oranının %0,1 ile %0,5 arasında değiştiği farklı çalışmalarda belirtilmiştir¹. Deri TB vakalarında, başlıca etken mikroorganizmalar arasında M. tuberculosis, M. bovis ve nadiren M. bovis'in zayıflatılmış suşu olan Bacillus Calmette-Guerin (BCG) bulunmaktadır². Lupus vulgaris (LV), deri TB'nin en sık görülen formudur³. LV, daha önce TB basiline maruz kalmış duyarlı bireylerde gelişen, kronik ve ilerleyici bir deri TB formudur⁴.

İmmün sistemi orta düzeyde olan bireylerde, endojen TB'nin hematojen, lenfojen ve komşuluk yoluyla yayılması sonucu reenfeksiyon şeklinde TB gelişebilir. Aynı zamanda, primer inokülasyon TB'si veya BCG aşısını takiben de ortaya çıkabilir⁵. BCG aşılamaının ardından LV gelişimi oldukça nadirdir. Tek bir aşılama ile riskin 1/100.000 ile 1/200.000 arasında olduğu belirtilmiştir⁶. Deri TB'de özellikle kronik lezyonlara sahip vakalarda, tüberküloz basillerinin tespit edilmesi ve kültür ortamında çoğaltılması oldukça zordur. Tanı genellikle klinik bulgular ve histopatolojik incelemelerle konulur. Tanısal süreçte, Tüberkülin Deri Testi (TDT) ve Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) gibi laboratuvar testleri yardımcı yöntemler olarak kullanılır⁷. Olgumuzun sunumunda amaç, lupus vulgaris lezyonları olan hastanın tanı ve tedavisinde izlenen basamaklar paylaşarak literatüre katkıda bulunmak, atipik bölgelerdeki LV vakaları için yol gösterici olmaktır.

OLGU SUNUMU

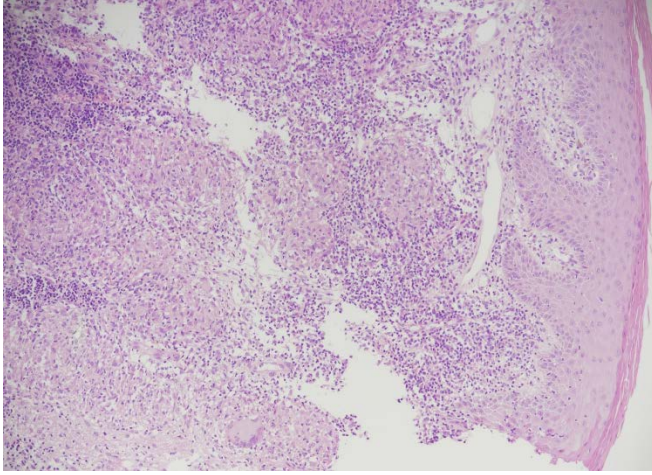
Yetmiş bir yaşında ev hanımı olan hasta, 20 yıl önce sağ el bileğinde küçük bir papül olarak başlayan ve zamanla büyüyen bir lezyon nedeniyle kliniğimize başvurdu. Hastanın geçmiş tıbbi öyküsünde, dermatoloji kliniğine tekrarlayan başvuruları mevcuttu. Hipertansiyon tanısı nedeniyle zofenopril tedavisi almakta olan hastanın bir böbreği atrofik durumdaydı. Bunun dışında ek bir hastalığı bulunmamaktaydı. Hasta, 20 yıl önce hayvancılıkla uğraşmıştı, başvuru sırasında ateş, gece terlemesi veya öksürük gibi sistemik semptomlar mevcut değildi. Dermatolojik muayenesinde, sağ el bileğinin medial kısmında, yaklaşık 3x4 cm çapında, kırmızı-mor renkte, kalın skuamlı ve kaşıntısız likenoid plak görüldü (Resim 1).



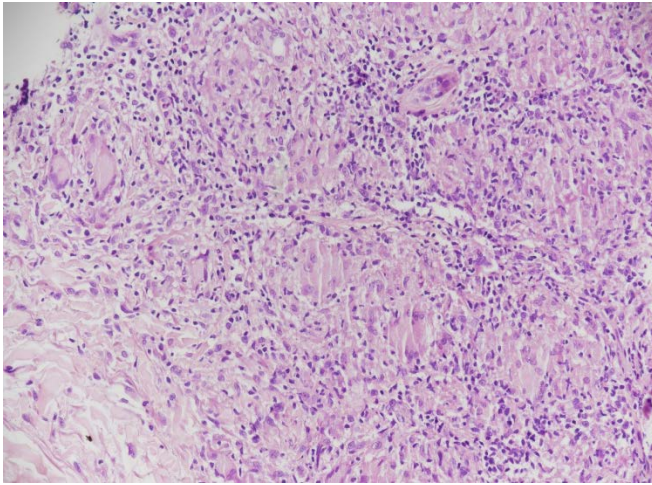
Resim 1. Sağ el bileği medialinde kırmızı-mor endüre kalın skuamlı plak

Hastadan lupus vulgaris, tüberkülozis verrükoza kutis, sarkoidoz ve liken planus ön tanıları ile punch biyopsi yapıldı. Patolojik incelemede 4x büyütmede lamina propria ve retiküler dermiste, ortalarında nekroz içermeyen epitelioid histiositler ve lenfoid hücrelerden oluşan nonkazeifiye granülom yapıları (Resim 2) 20x büyütmede granülom

yapılarında Langhans tipi multinükleer dev hücreler (Resim 3) görüldü ve hastaya lupus vulgaris tanısı konuldu. Tedavi olarak dörtlü anti-tüberküloz rejimi uygulanmaya başlandı. Tedavi süreci, iki ay süreyle izoniazid, rifampisin, pirazinamid ve etambutol; ardından dört ay süreyle izoniazid ve rifampisin kullanılarak toplamda altı ay sürdü. Tedavi sonrası takipte, hastanın papüler lezyonlarının hiperpigmentasyon bırakarak gerilediği görüldü (Resim 4).



Resim 2. Lamina propria ve retiküler dermiste, ortalarında nekroz içermeyen epitelioid histiositler ve lenfoid hücrelerden oluşan nonkazeifiye granülom yapıları (H&E, x4)



Resim 3. Granülom yapılarında Langhans tipi multinükleer dev hücreler (H&E, x20)



Resim 4. Sağ el bileği medialinde yer yer atrofik hiperpigmente yama.

TARTIŞMA

Deri TB, akciğer dışı tüberkülozun nadir rastlanan bir formudur. Hastalığın etiolojisinde, basilin deriye ekzojen veya endojen yollarla ulaşması önem taşır. Deri tüberkülozunun en sık karşılaşılan tipi olan LV, genellikle servikal adenit veya pulmoner tüberküloz gibi aktif tüberküloz odaklarından ya da inaktif basilleri içeren odaklardan lenfojen veya hematojen yayılım sonucunda gelişir. Olgumuzda, geçmişte tüberküloz öyküsü bulunmamaktaydı ve TDT pozitif olarak tespit edildi. Fizik muayenede periferik lenfadenopati mevcut değildi ve aktif pulmoner veya pulmoner dışı organ tutulumuna dair bulgular saptanmadı. Bu durum, olgumuzda bulaşın primer inokülasyon yoluyla gerçekleştiğini düşündürmüştür.

Lupus vulgaris lezyonları genellikle baş bölgesinde lokalize olup, en sık etkilenen alanlar burun, yanaklar ve kulak memeleridir. Daha az sıklıkta boyun, ekstremiteler ve gövde bölgelerinde de görülebilir⁸. Olgumuzda nadir bir tutulum örneği olarak el bileğinde lezyon gözlemlenmiştir.

LV lezyonları, başlangıçta yumuşak kıvamda, şeffaf, kırmızimsı-kahverengi, derine yerleşmiş tüberküller şeklindedir. Bu tüberküller üzerine

bir lam ile bastırıldığında (diaskopi), elma jölesini andıran sarımsı bir renk aldığı gözlemlenir ve bu bulgu, LV varlığını güçlü bir şekilde düşündürür⁸. Tüberküller, iyileşirken atrofik skatrisler bırakabilir ve bu skatrisler üzerinde yeni lezyonlar gelişebilir; bu özellik LV'nin karakteristik bulgularından biridir. A Motta ve ark.'nın sundukları 33 yaş kadın hastanın boynun ön tarafında olan skrofuloderma skarı üzerinde LV geliştiği bildirilmiştir⁹.

Tanı amacıyla deri lezyonundan alınan biyopsinin histopatolojik incelemesinde, epiteloid hücreler ve Langhans tipi dev hücrelerin oluşturduğu granülomların mevcut olduğu; buna karşın, kazeifikasyon nekrozunun minimal veya bulunmadığı gözlemlenir. Basil, dokuda nadiren saptanır ve genellikle kültür ortamında üremesi tespit edilemez. Çoğu vakada TDT pozitifdir¹⁰. Lupus vulgaris lezyonları progresif olabilir ve tedavi edilmediğinde ömür boyu sürebilir. Skatrislere bağlı mikrostomi, ektropiyon, burunda tama yakın doku kaybı ve eklem kontraksiyonları gibi sekeller gelişebilir. Ayrıca, olguların %10'unda skar üzerinde skuamöz hücreli karsinom gelişebilir⁹.

SONUÇ

TB insidansı ve prevalansının yüksek olduğu ülkeler arasında yer alan ülkemizde, derideki kronik lezyonların ayırıcı tanısında tüberküloz (TB) olasılığı mutlaka değerlendirilmelidir. Deri TB'nin erken tanı ve tedavisi komplikasyon gelişmesinde önleyici bir role sahiptir. Tanının doğrulanması amacıyla kültür ve biyopsi işlemlerinin gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Sistemik semptomlar açısından vaka sorgulanmalı fakat sistemik semptomların yokluğu tüberküloz hastalığını dışlamamalıdır. Ayrıca hastamızda olduğu gibi ekstremitelerde de LV'nin olabileceği akılda tutulmalı ayırıcı tanılarda akla getirilmelidir.

Hasta Onam: Hastanın klinik bilgilerinin alınması ve yayınlanması için hastadan bilgilendirilmiş onam formu imzalı olarak alınmıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Çalışma için herhangi bir kurumdan finansal destek alınmamıştır.

Declaration of Conflicting Interests: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: No financial support was received from any institution for the study

KAYNAKLAR

1. Kumar B, Muralidhar S. Cutaneous tuberculosis: a twenty-year prospective study. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3(6):494-500.
2. Baylan O, Arca E, Özcan A, et al. Polymerase chain reaction-based detection of Mycobacterium tuberculosis complex in lupus vulgaris: a case report. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(9):1147-50.
3. Wozniacka A, Schwartz RA, Sysa-Jedrzejowska A, Borun M, Arkuszewska C. Lupus vulgaris: report of two cases. *Int J Dermatol* 2005;44(4):299-301.
4. Brasiello M, Zalaudek I, Ferrara G, et al. Lupus vulgaris: a new look at an old symptom--the lupoma observed with dermoscopy. *Dermatology* 2009;218(2):172-4.
5. Tüzün Y, Bahçetepe N. Lupus vulgaris. *Dermatoz* 2006;5(1):38-44.
6. Walker SL, Lozewicz S, Sood R, et al. Lupus vulgaris due to Mycobacterium bovis Bacillus Calmette-Guérin (BCG) at the site of previous BCG vaccination. *Clin Exp Dermatol* Doi:10.1111/j.1365-2230.2008.03057.x
7. Altunay IK, Kayaoglu S, Ekmekci TR, Kutlu S, Arpag ES. Lupus vulgaris of the popliteal fossa: a delayed diagnosis. *Dermatol Online J* 2007;13(3):12.
8. Tappeiner G, Wolff K. Tuberculosis and other mycobacterial infections. In: Freedberg IM, ed. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 6th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2003. p.1933-50.
9. Motta A, Feliciani C, Toto P, et al. Lupus vulgaris developing at the site of misdiagnosed scrofuloderma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003;17(3):313-315. doi:10.1046/j.1468-3083.2003.00783.x
10. Aliğaoğlu C, Atasoy M, Yıldırım Ü, Engin Rİ, Timur H. Lupus Vulgaris with Unusual Involvement. *European Journal of General Medicine*. 2007;4(3).