

Cilt / Volume: 1 - Sayı / Issue: 2
Yıl / Year: 2023



ACTA MEDICA RUHA
INTERNATIONAL JOURNAL OF MEDICINE AND HEALTH SCIENCES

E-ISSN: 2980-1184



Acta Medica Ruha

International Journal of Medicine and Health Sciences

ISSN: 2980-1184
Cilt/Vol: 1 Sayı/Issue: 2
Haziran/June 2023

<https://actamedicaruha.com>
editor@actamedicaruha.com

Acta Medica Ruha - International Journal of Medicine and Health Sciences

ISSN: 2980-1184
Cilt/Vol: 1 **Sayı/Issue:** 2
Haziran/June 2023

Yayımcı/İmtiyaz Sahibi (Publisher/Privilege Owner): Bişar Amaç Publishing (BİŞAR AMAÇ YAYINCILIK BASIM ORGANİZASYON TİCARET İTHALAT VE İHRACAT ANONİM ŞİRKETİ)

Yayinevi Sertifika No/Publisher Certificate Number: 72941

Yayinevi Adresi/Publisher Address: Seyrantepe District. 8076 St. No: 14/22 Karaköprü / Şanlıurfa, Türkiye.
Post code: 63320 E-mail: bisaramacpublishing@gmail.com

EDİTÖR KURULU / EDITORIAL TEAM

BAŞ EDİTÖR / EDITOR IN CHIEF

- **Bişar AMAÇ, Dr.** Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Şanlıurfa, Türkiye.

ALAN EDİTÖRLERİ / SPECIALITY EDITORS **Tıbbi Bilimler / Medical Sciences**

- **Orhan AMAÇ, M.D.** Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Şanlıurfa, Türkiye
- **Ali KARGI, M.D.** Şanlıurfa Haliliye İlçe Sağlık Müdürlüğü, Şanlıurfa, Türkiye
- **Ozan BATIGÜN, M.D.** QA Executive Consultancy, İstanbul, Türkiye
- **Murat Ziya BAĞIŞ, M.D.** Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Şanlıurfa, Türkiye

Eczacılık Bilimleri / Pharmacy Sciences

- **Sükran AMAÇ, Ecz.** İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İstanbul, Türkiye

Sağlık Bilimleri / Health Sciences

- **Serhat ERİŞ, Ph.D.** Eyyübiye Çağdaş Özel Eğitim Ve Rehabilitasyon Merkezi, Şanlıurfa, Türkiye
- **Nevin ADIN, Ph.D.** Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Malatya, Türkiye
- **Serap ÇETINKAYA ÖZDEMİR, Ph.D.** Sakarya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sakarya, Türkiye

Dil Editörü (İngilizce) / Language Editor (English)

- **Özlem ÖMÜRLÜ**, İngiliz Kültür Yabancı Dil Okulu / Eğitim Koordinatörü, İzmir, Türkiye

BİLİM VE DANIŞMA KURULU / SCIENCE AND ADVISORY BOARD

- **Doç. Dr. Cenk BALTA**, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Hatay, Türkiye
- **Dr. Alaa HİJAZİ**, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Şanlıurfa, Türkiye
- **Doç. Dr. Mesut ENGİN**, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bursa, Türkiye
- **Doç. Dr. Fatih GÜNGÖREN**, İstanbul Aydin Üniversitesi, WM Medikal Park Florya Hastanesi, İstanbul, Türkiye
- **Doç. Dr. Ümit Yaşar SİNAN**, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Kardiyoloji Enstitüsü, İstanbul, Türkiye
- **Doç. Dr. Mustafa ABANOZ**, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Şanlıurfa, Türkiye
- **Dr. Öğr. Üyesi Sıdika Özlem CENGİZHAN**, Adiyaman Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Adiyaman, Türkiye
- **Dr. Mustafa AKDİ**, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Şanlıurfa, Türkiye
- **Prof. Dr. Ahmad DARWAZAH**, Kardiyak Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı, Ramallah Hastanesi, Ramallah, Filistin
- **Prof. Dr. Asif HANIF**, Medical Research and Statistical Consultancy Training Centre (MRSCTC), Biostatistics, Public Health, Lahor, Pakistan
- **Öğr. Gör. Santi MARTİNİ**, Halk Sağlığı Fakültesi, Airlangga Üniversitesi, Endonezya
- **Dr. Wint Shwe Yee PHYO**, Hyogo Tıp Üniversitesi, Nöroşirürji Departmanı (Beyin Cerrahisi), Nishinomiya-hama, Japonya

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

[Cilt/Vol: 1, Sayı/Issue: 2, \(2023\)](#)

Araştırma Makaleleri

- **Deneysel Sıçan Yanık Modelinde Epidermal Growth Faktör (EGF) Ve Plateletten Zengin Plazmanın Etkisi**
Abdulkadir Calavul
Sayfa: 41-51
- **Evaluation Of Anxiety In Patients Applying To Anesthesia Out - Patient Clinic**
Sinem Erfidan
Sayfa:52-60
- **İnsan Koryonik Gonadotropin Hormonunun İnmemiş Testis Tedavisinde Kullanılması**
Olgaç Fazlı
Sayfa:61-69
- **Non-STEMI Tanısı Konulan COVID-19 Şüpheli Hastaların Tanı Ve Tedavi Süreçlerine Etki Eden Faktörler**
Şebnem Kılıç, Yusuf Yürümez, Hüseyin Gündüz, Sami Olkaç, Necip Gökhann Güner, Ensar Durmuş, Nuray Aslan
Sayfa:70-79
- **Visseral Adipozite İndeksi Karpal Tunel Sendromu İçin Bir Göstergə midir?**
Gülhan Sarıcam, Orkun Sarıcam
Sayfa:80-88
- **Nötropenik Hastalarda Akım Sitometrinin Ayırıcı Tanıdaki Yeri**
Ferda Çelik
Sayfa:89-100
- **Hipertrigliseridemiye Bağlı Akut Pankreatit Hasta Deneyimleri**
Mehmet Önder Ekmen
Sayfa:101-105
- **Plevral Efüzyonlarda Cerrahi Prosedürler ve Biyomarkerlerin Tanı ve Prognoza Katkısı**
Fatoş Kozanlı
Sayfa:106-115
- **Silviyan Araknoid Kist Tanısı İle Cerrahi Tedavi Ve Takip Yapılan Hastaların Semptomatik Ve Radyolojik Açıdan Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi**
Hidayet Safak Cine, Hikmet Turan Suslu
Sayfa:116-125
- **Postoperatif Deliryumda Dislipideminin Rolü**
Gülhan Sarıcam, Orkun Sarıcam
Sayfa:126-133

- **Metabolik Sendrom ve Sigara İlişkisi**
Rıfat Bozkuş
Sayfa:134-144
- **Primer Açık Açılı Glokomun Medikal Tedavisinin Peripapiller Hemodinamik Üzerine Etkisi**
Gökhan Erbakan
Sayfa:145-153

Derlemeler

- **Cinnamomum Zeylanicum - Tarçın**
Kübra Çiçekli
Sayfa:154-157
- **Aliç (Crataegus monogyna) ve Fitokimyasal Özellikleri**
Şükran AMAÇ, Bişar Amaç
Sayfa:158-166
- **Ağız Ve Diş Sağlığının Korunmasında CHX'li Gargara Kullanımına Fitoterapötiklerle Alternatif Tedavi Yöntemleri**
Pelin Özsöyler
Sayfa:167-172
- **Yaşlılarda Vegan Beslenme**
Tuğba Gül Dikme
Sayfa:173-183

Olgu Sunumları

- **COVID 19 İle İlişkili Tekrarlayan Perikardit: Olgu Sunumu**
Şebnem Kılıç, Yusuf Yürümez, Fatih Çatal, Muharrem Kaner
Sayfa:184-189
- **Headache, Stiff Neck & Loss Of Consciousness: Differential Diagnosis Between Meningitis And Covid-19**
Şebnem Kılıç, Yusuf Yürümez, Nuray Aslan, Fatih Çatal
Sayfa:190-192

Effect Of Epidermal Growth Factor & Platelet-Rich Plasma In Experimental Rat Burn Model

Deneysel Sıçan Yanık Modelinde Epidermal Growth Faktör (EGF) Ve Plateletten Zengin Plazmanın Etkisi

Abdulkadir Calavul¹

1 Şanlıurfa Metrolife Hastanesi, <https://orcid.org/0000-0002-6790-128X>

Abstract

Introduction: Today, drugs are being tried with various methods for the early healing of burn wounds. However, no drug still shows the desired effect in burn healing.

Objective: This experimental study investigated the effects of platelet-rich plasma (PRP) and epidermal growth factor(EGF) on burn wounds.

Method: In this study, 48 Sprague-Dawley male rats aged 12 to 16 weeks weighing 350 – 450 g were used under general anesthesia. The rats in Group 1 were in the control group, and no application was made. Only EGF was applied to the burn area created on the backs of the rats in the 2nd group, EGF + PRP was applied to the burn area created on the backs of the rats in the 3rd group, and only PRP was applied to the burn area created on the backs of the rats in the 4th group.

Results: In terms of epidermis regeneration, there was a statistically significant difference between days 7, 14, and 21 of Groups 1, 3, and 4. Regarding granulation, there was a statistically significant difference between days 7, 14, and 21 of Groups 1, 2, and 3. Regarding inflammation, Groups 1, 2, and 4 are investigated seventh, 14th, and 21st days. There was a statistically significant difference between his days. In terms of hair follicle regeneration, there was a statistically significant difference between days 7, 14, and 21 of Groups 2, 3, and 4.

Conclusion: It was concluded that platelet-rich plasma and epidermal growth factor applied by intralesional and perilesional injection methods positively affected wound healing and accelerated wound healing in rats with third-degree burns.

Keywords: Burn, Platelet Rich Plasma, Epidermal Growth Factor.

Özet

Giriş: Günümüzde yanık yarasının erken iyileşmesi için çeşitli yöntemlerle ilaçlar denenmektedir. Ancak yanık iyileşmesinde halen istenen etkiyi gösteren ilaç bulunmamaktadır.

Amaç: Bu deneysel çalışma plateletten zengin plazma(PRP) ve epidermal büyümeye faktörünün (EGF) yanık yarası üzerine olan etkilerini araştırmak amacıyla yapılmıştır.

Yöntem: Bu çalışmada, genel anestezi altında 350 – 450 gr ağırlığında 12 – 16 haftalık 48 adet Sprague-Dawley erkek rat kullanıldı. PRPelde etmek için 8 adet rat kullanıldı. Kalan 40 rat randomizasyon listesine göre her grupta 10 rat olmak üzere 4 grup oluşturulduktan sonra sırtlarında 2 cm boyutunda 4 adet dişî olan tarak şeklindeki metal plaka ile tam kat yanık oluşturuldu. 1. grupta yer alan ratların kontrol grubu olup herhangi bir uygulama yapılmadı. 2. grupta yer alan ratların sırtlarında oluşturulan yanık alanına sadece EGF uygulaması, 3. grupta yer alan ratların sırtlarında oluşturulan yanık alanına EGF + PRP, 4. grupta yer alan ratların sırtlarında oluşturulan yanık alanına ise sadece PRP uygulandı. Gruplardan elde edilen preparatlar histopatolojik olarak incelenmekten sonra istatistiksel verilerle yorumlanıp karşılaştırıldı.

Bulgular: Epidermis rejenerasyonu açısından Grup 1,3 ve 4'ün 7, 14. ve 21. günleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır. Granülasyon açısından Grup 1,2 ve 3'ün 7, 14. ve 21. günleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır. İnflamasyon açısından Grup 1,2 ve 4'ün 7, 14. ve 21. Günleri arasında istatistiksel olarak

Corresponding Author: Abdulkadir Calavul, e-mail: calavul@hotmail.com

Received: 13.04.2023; **Accepted:** 30.04.2023; **Published Online:** 30.06.2023

Cite: Calavul A. Effect Of Epidermal Growth Factor & Platelet-Rich Plasma In Experimental Rat Burn Model. Acta Medica Ruha. 2023;1(2):41-51. <https://doi.org/10.5281/zenodo.7850981>



The journal is licensed under a [Attribution 4.0 International \(CC BY 4.0\)](#)

anlamlı fark çıkmıştır. Kıl folikül rejenerasyonu açısından Grup 2, 3 ve 4'ün 7, 14. ve 21. günleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır.

Sonuç: Üçüncü derece yanık oluşturulan ratlarda intralezyonel ve perilezyonel enjeksiyon yöntemiyle uygulana plateletten zengin plazma ve epidermal büyümeye faktörünün yara iyileşmesi üzerine olumlu etkilerinin olduğu ve yara iyileşmesini hızlandırdığı sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Yanık, Plateletten Zengin Plazma, Epidermal Büyümeye Faktörü.

INTRODUCTION

A burn is one of the most severe traumas every individual can face. Morbidity and mortality are very high due to the long duration of treatment and secondary infections added to it. Successful results are obtained with treatments such as early debridement and grafting of the burned area. However, different treatments are used in cases where early grafting cannot be performed for various reasons, such as the operation cannot be performed due to the poor general condition of the patient and the lack of good healthy skin to obtain a graft. Especially in patients with extensive burns, using various products for earlier wound healing can affect the patient's survival and reduce infectious complications (1). Wound care materials and artificial skins are produced and used for this purpose. Studies in this area are promising, and new solutions are being explored. However, no drug still shows the desired effect in burn healing. For this purpose, platelet-rich plasma and growth factors are used in all areas of medicine due to their properties that increase and regenerate wound healing (2).

Epidermal Growth Factor is a mitogenic polypeptide consisting of 53 amino acids found in different tissues and body fluids of many mammalian species. When injected subcutaneously, it transforms into a 48-amino acid shape and becomes active. EGF has a proliferative effect on cells of both mesodermal and ectodermal origin, especially keratinocytes and fibroblasts. EGF granulation tissue increases the level of collagen and glycosaminoglycans; as a result, epithelialization accelerates, and wound tensile strength increases. Submandibular salivary gland extracts, in which EGF is abundant, have an accelerating effect on wound healing. The most important known effect of EGF is that it accelerates wound healing. It is known to accelerate wound healing by stimulating the production of proteins and the migration of epithelial cells. The effect of EGF on wound healing goes through three processes: the inflammatory phase, the fibroblastic phase, and the remodeling phase. EGF, a mitogenic polypeptide, begins to act on wound healing at the end of the inflammatory phase and is known to induce the fibroblastic formation and stimulate the formation and epithelialization of granulation tissue (3).

Platelet-rich plasma (PRP) is a natural fibrin-derived biomaterial used in all areas of medicine due to its wound-healing enhancing and regenerating properties. It provides micro vascularization and epithelium cell migration in the area where it is placed. In this way, it accelerates wound healing in open wounds. Platelet-rich plasma (PRP) forms a matrix for endothelial cells and fibroblasts with its tetra molecular structure. It accelerates angiogenesis and provides easy remodeling of fibrin. PRP is not only a simple fibrin structure but also a matrix that contains all molecules and cellular elements that provide healing (4).

This experimental study aimed to investigate the effects of platelet-rich plasma (PRP) and epidermal growth factor (EGF) on burn wounds.

METHOD

Experimental animals were procured from Dicle University Prof. Dr. Sabahattin PAYZIN Health Sciences Research and Application Center (DÜSAM) for the study. Rats were housed

in standard mass cages. Their feeding will be given in standard pellets. Room temperature was kept constant at approximately 21°C. Laboratory lighting was provided with 12 hours of daytime and 12 hours of the night, controlling the circadian rhythm. The humidity of the room is set to remain at 45±10%. A single surgeon performed all procedures.

Surgical procedures include 50 mg/kg Ketamine sodium (Ketalar® vial; Pfizer Ltd Şti, İstanbul, Turkey) and Xylazine hydrochloride (Rompun® vial, Bayer Inc, Germany) 10mg/kg mixture was administered intraperitoneally and performed under general anesthesia. Cefazolin sodium 0.25 gr/kg (Cefazol® vial, Mustafa Nevzat İlaç Sanayi, İstanbul, Turkey) was administered intramuscularly in the form of divided doses 1 hour before the operation and for three days after the operation. The working area on the backs of the rats was shaved and disinfected with a 10% povidone-iodine solution (Batticon®, Adeka İlaç Ltd Şti, Samsun, Turkey).

4-8 cc of blood was taken intracardially from rats (8 units) to obtain PRP under 60 mg/kg intraperitoneal pentobarbital (PentothalSodium®, Abbott Pharmaceuticals, İstanbul, Turkey) anesthesia. Electro-Mag branded centrifuge device in the Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, the laboratory was used to obtain PRP. After the blood was placed in the centrifuge device, it could be centrifuged for 10 minutes at a speed of 1200 rpm. At the end of the centrifuge, the platelet-poor plasma (PPP; platelet-poor plasma) and platelet-rich plasma (PRP; platelet-rich plasma) layer in the upper part of the tube were separated from the erythrocyte and leukocyte supernatant in the lower part and then centrifuged again at 10 min 3600 rpm. The concentrate obtained at the end of the centrifuge was prepared by counting the cells of PRP and preparing it to be approximately 1.000.000 platelets/µl. The PRP obtained was mixed with 0.25cc 10% calcium chloride solution and 0.125cc 300 IU pig thrombin solution (Fibriquick® Thrombin, BioMerieuxInc, Durham, NC, USA) before surgical application, and PRP was activated and then applied.

The comb-shaped metal plate with four females 2 cm in size was left on the flame for 30 seconds and then contacted the back area of the rats for 20 seconds to create a 3rd-degree burn. According to the Parkland formula, approximately 2 ml of ringer lactate was administered intraperitoneally for resuscitation after the burn. Daily analgesia and anti-biotherapy were provided after the procedure.

In our study, 48 Sprague Dawley male rats were used. Eight rats were used to obtain PRP. The remaining 40 rats were divided into four groups, with ten rats in each group according to the randomization list.

Group 1: The control group is the only burn created. In addition, no application was made. Group 2: Only EGF was applied to the burn area created on the backs of rats. On days 0, 3, 7, and 14, EGF was administered with intralesional and perilesional regeneration of 75 µg/day. Group 3: EGF + PRP was applied to the burn area created on the backs of rats. 0, 3, 7 andOn day 14, EGF was administered by intralesional and perilesional injections of 75 µg/day and PRP of approximately 1,000,000 platelets/µl. Group 4: Only PRP was applied to the burn area created on the backs of rats. On days 0, 3, 7, and 14, PRP was administered by intralesional and perilesional injection with approximately 1,000,000 platelets/µl.

After four weeks under ketamine anesthesia, the rats were sacrificed and transferred to formalin solution after taking samples from the treated burn sites. Transverse and longitudinal sections were taken from the tissues taken for histopathological examination. The findings were compared by scoring (0: None, 1: Less, 2: Medium, 3: Good, 4: Very good).

Statistical Analysis

The data were analyzed in IBM SPSS Statistics15.0 statistical package program. As a statistical analysis, categorical variables in the descriptive findings section are presented with numbers, percentages, and median. The Kolmogorov-Smirnov test investigated whether the distribution of continuous variables was close to normal. The significance of the difference in terms of the distribution of histopathological scores between the groups was investigated by Kruskal Wallis tests. The conditions that caused the difference were determined using the Mann-Whitney test in the binary comparison of the groups. Wilcoxon Signal test was used to determine the follow-up time(s) that caused the difference if the Friedman test statistic result was significant and to compare the significance of the difference in terms of histopathologic score distribution between any two follow-up times within the groups. In all analyses, the statistically significant level was taken as $p<0.05$.

RESULTS

Multiple simultaneous comparisons of the histopathological scores of each group on days 7, 14, and 21 are presented in Table 1. In terms of epidermis regeneration, there was a statistically significant difference between days 7, 14, and 21 of Groups 1, 3, and 4. ($p=0.013$, $p=0.014$, and $p=0.028$). In terms of granulation, there was a statistically significant difference between days 7, 14, and 21 of Group 1, 2, and 3. ($p=0.039$, $p=0.008$, and $p=0.003$) There was a statistically significant difference between days 7, 14, and 21 of Group 1, 2 and 4 in terms of inflammation. ($p=0.001$, $p=0.005$, and $p=0.045$) In terms of hair follicle regeneration, there was a statistically significant difference between days 7, 14, and 21 of Group 2, 3, and 4. ($p=0.005$, $p=0.032$, and $p=0.006$)

The results of multiple comparisons in histopathological scores between follow-up times within each group are given in Table 1. Regarding epidermis regeneration, when the groups were compared according to their follow-up times, a statistically significant difference was found between the 7th and 21st days of Group 1 and Group 3 and between the 7th and 14th days of Group 4 in terms of histopathological scores. ($p<0.05$). When the groups were compared in terms of granulation according to their follow-up times, a statistically significant difference was found in terms of histopathological scores between the 7-14th and 7-21st days of Group 1 and Group 2, between the 7-14th days of Group 3, and between the 7-21st days of Group 4 ($p<0.05$).

Multiple comparisons of groups at days 7, 14, and 21 in terms of epidermis regeneration are presented in Table 1. In terms of epidermis regeneration, there was a statistically significant difference between the groups in terms of median histopathological score levels on day 7, and there was a statistically significant difference in the histopathological score of Group 1 compared to Group 2, 3, and 4. ($p<0.001$; $p<0.001$ and $p=0.008$). In addition, there was a statistically significant difference in the histopathological score of Group 4 compared to Groups 2 and 3. ($p<0.001$ and $p=0.006$). No statistically significant difference existed between groups 2 and 3 ($p=0.067$). In terms of epidermis regeneration, there was a statistically significant difference between the groups in terms of median histopathological score levels within day 14, and there was a statistically significant difference in the histopathological score of Group 1 compared to Group 2, 3, and 4. ($p<0.001$; $p<0.001$ and $p=0.005$). In addition, there was a statistically significant difference in the histopathological score of Group 2 compared to Group 4. ($p=0.042$). There was no statistically significant difference between Groups 2 and 3 and Groups 3 and 4. ($p=0.654$ and $p=0.125$).

Table 1. Multiple Comparison Of Groups On Days 7, 14 And 21 In Terms Of Epidermis Regeneration

Epidermis Regeneration		Control Group 1 (n=10)		EGF Group2 (n=10)		EGF+PRP Group 3 (n=10)		PRP Group4 (n=10)		P-value	
		n	(%)*	n	(%)*	n	(%)*	n	(%)*	<0,001	
Day 7	None	8	80	-	-	-	-	2	20		
	Mild	2	20	1	10	3	30	7	70		
	Moderate	-	6	6	0	7	70	1	10		
	Good	-	3	30	-	-	-	-	-		
	Median	0		2		2		1			
	(Min-Max)	(0-1)		(1-3)		(1-2)		(0-2)			
		n	(%)*	n	(%)*	n	(%)*	n	(%)*	<0,001	
Day 14	None	3	30	-	-	-	-	-	-		
	Mild	7	70	1	10	2	20	5	50		
	Moderate	-	-	8	80	7	70	5	50		
	Good	-	-	1	10	1	10	-	-		
	Median	Median		2		2		1,5			
	(Min-Max)	(0-1)		(1-3)		(1-3)		(1-2)			
		n	(%)*	n	(%)*	n	(%)*	n	(%)*	<0,001	
Day 21	None	2	20	1	10	-	-	-	-		
	Mild	7	70	1	10	-	-	6	60		
	Moderate	1	10	5	50	5	50	4	40		
	Good	-	-	3	30	5	50	-	-		
	Median	1		2		2,5		1			
	(Min-Max)	(0-2)		(0-3)		(2-3)		(1-2)			

(%)*: Colonpercentage **: Kruskal Wallis Test wasused.

Multiple comparisons of groups on days 7, 14, and 21 in terms of granulation are presented in Table 2. There was a statistically significant difference in median histopathological score levels between the groups within the seventh day in granulation. Bilateral comparisons showed a statistically significant difference in the histopathological score of Groups 2 and 3. ($p=0.007$). There was no statistically significant difference in the binary comparison of the other groups. ($p>0.05$) In terms of granulation, there was a statistically significant difference between the groups regarding median histopathological score levels within day 14, and there was a statistically significant difference in the histopathological score of Group 1 compared to Group 2 and 3 in bilateral comparisons. ($p=0.044$ and $p=0.001$). In addition, there was a statistically significant difference in the histopathological score of Group 2 and Group 4 compared to Group 3. ($p=0.019$ and $p=0.001$). There was no statistically significant difference between groups 1 and 4 and 2 and 4. ($p=0.661$ and $p=0.089$). There was no statistically significant difference in median histopathological score levels between the groups within the 21st day regarding granulation. ($p=0.134$) ; There was a statistically significant difference in

the histopathological score of Group 3 and Group 1 in the bilateral comparisons. ($p=0.021$). There is no statistically significant difference in the binary comparison of the other groups. ($p>0.05$)

Table 2. Comparison Of Granulation, Multiple Groups In 7, 14 And 21 Days

Granulation		Control Group 1 (n=10)		EGF Group2 (n=10)		EGF+PRP Group 3 (n=10)		PRP Group4 (n=10)		P-value
Day 7	None	4	40	4	40	-	-	1	10	0,010
	Mild	5	50	5	50	4	40	7	70	
	Moderate	1	10	1	10	6	60	2	20	
	Good		1		1		2		1	
	(Min-Max)		(0-2)		(0-2)		(1-2)		(0-2)	
Day 14	None	6	60	2	20	-	-	5	50	<0,001
	Mild	4	40	6	60	3	30	5	50	
	Moderate	-	-	2	20	7	70	-	-	
	Good		1		2		3		1,5	
	(Min-Max)		(1-2)		(1-3)		(2-3)		(1-2)	
Day 21	None	5	50	3	30	1	10	3	30	0,134
	Mild	5	50	6	60	6	60	4	40	
	Moderate	-	-	1	10	3	30	3	30	
	Good		1,5		2		2		2	
	(Min-Max)		(1-2)		(1-3)		(1-3)		(1-3)	

(%)*: Colonpercentage **: Kruskal Wallis Test was used.

When the groups were compared in terms of inflammation (Table 3) according to their follow-up times, a statistically significant difference was found between the 7-14th and 7-21st days of Group 1 and Group 2 and between the 7-14th days of Group 4 in terms of histopathological scores. ($p<0.05$). In terms of hair follicle regeneration, when the groups were compared according to their follow-up times, there was a statistically significant difference in terms of histopathological scores between days 7-14 of Group 1, between days 7-14 and 7-21 of Group 2, between days 7-21 of Group 3, and between days 7-14 and 7-21 of Group 4. ($p<0.05$).

Table 3. Comparison Of Inflammation, Multiple Groups In 7, 14 And 21 Days

Inflammation		Control Group 1 (n=10)	EGF Group2 (n=10)	EGF+PRP Group 3 (n=10)	PRP Group4 (n=10)	P-value				
		n	(%)*	n	(%)*	n	(%)*	n	(%)*	
Day 7	None	1	10	1	10	5	50	3	30	0,002
	Mild	3	30	3	30	5	50	7	70	
	Moderate	6	60	6	60	-	-	-	-	
	Good		4		4		2,5		3	
	Min		(2-		(2-4)		(2-3)		(2-3)	
	Max		4)							
Day 14	Mild	-	-	3	30	2	20	1	10	0,606
	Moderate	7	70	5	50	5	50	7	70	
	Good	3	30	2	20	3	30	2	20	
	Median		2		2		2		2	
	Min		(2-		(1-3)		(1-3)		(1-3)	
	Max		3)							
Day 21	Mild	2	20	-	-	1	10	2	20	0,738
	Moderate	5	50	7	70	8	80	5	50	
	Good	3	30	3	30	1	10	3	30	
	Median		2		2		2		2	
	Min-Max)		(1-3)		(2-3)		(1-3)		(1-3)	

(%)*: Colonpercentage **: Kruskal Wallis Test wasused.

DISCUSSION

Burn is one of the most severe traumas faced by the human body. Mortality is still high due to long-term treatment and secondary infections that are often added to it. Today, drugs are being tried with various methods for the early healing of the burn wound. However, no drug still shows the desired effect in burn healing. Bone marrow is suppressed due to silver sulfadiazine use and sepsis, especially after significant burns (5). This is an essential factor that suppresses wound healing in burns.

Platelet-rich plasma (PRP) is a natural fibrin-derived biomaterial used in all areas of medicine due to its wound-healing enhancing and regenerating properties. It provides micro vascularization and epithelium cell migration in the area where it is placed. In this way, it accelerates the healing of open wounds (6). Platelet-rich plasma (PRP) forms a matrix for endothelial cells and fibroblasts with its tetra molecular structure. It accelerates angiogenesis and provides easy remodeling of fibrin. Platelet-rich plasma is a simple fibrin structure and a matrix containing all the molecules and cellular elements that promote healing (7).

Platelet-rich plasma not only contains a large number of platelets but also contains all clotting factors. Many cytokines and growth factors secreted from activated platelets affect various stages of wound healing. Platelets begin secreting these factors approximately 10 minutes after clotting, and over 95% of the growth factors are secreted within an hour. After preparation, PRP remains stable for about 8 hours (8).

Platelet-rich plasma effectively combines soft and hard tissue reconstruction in oral and maxillofacial surgery. Many studies show that PRP increases wound healing in chronic wounds that do not heal (9). Again, in acute traumas and incisional wounds, PRP has been shown to positively affect wound healing up to twice as much (7). Platelet-rich plasma increases epithelial differentiation and allows collagen to be organized into tightly packed bundles of fibers more dense and parallel to the epidermis (10). It has been shown that wounds treated with platelet-rich plasma do not have prolonged inflammation leading to scar growth and bacterial infections and that the inflammation phase is shortened (7).

In our study, when the histopathological findings were examined one by one, In terms of epidermis regeneration, there was a statistically significant difference between days 7, 14, and 21 of Group 1, 3, and 4. ($p=0.013$, $p=0.014$, and $p=0.028$) In terms of granulation, there was a statistically significant difference between days 7, 14 and 21 of Group 1, 2 and 3. ($p=0.039$, $p=0.008$ and $p=0.003$) There was a statistically significant difference between days 7, 14 and 21 of Group 1, 2 and 4 in terms of inflammation. ($p=0.001$, $p=0.005$ and $p=0.045$).

Şençimen et al. (11) performed autogenous bone graft and PRP membrane for the treatment of alveolar defect and closure of the oro-nasal opening in a 21-year-old male patient with unilateral cleft lip and palate who did not improve despite two previous operations and reconstructed the alveolar defect by taking an autogenous bone graft from the anterior iliac crest under general anesthesia. Approximately 6 ml of PRP membrane was obtained by centrifugation of 80 ml of blood intravenously. In the clinical and radiographic examination performed in the second postoperative month, it was observed that the oronasal opening was closed, and bone healing was achieved in which graft survival occurred.

EGF is a mitogenic polypeptide consisting of 53 amino acids found in different tissues and body fluids of many mammalian species. When injected subcutaneously, it transforms into a 48-amino acid shape and becomes active. EGF receptors described in many cell culture media may be of nonepidermal origin. It performs its effect on the cell by binding to its receptors. Receptors have been shown in fibroblasts, cornea, lens, small intestine epithelium, glia, and epithelial carcinoma cells. It combines with EGF receptors outside the cell. Triphosphate binds to activate adenosine triphosphate and tyrosine kinases, after which cell proliferation accelerates (12). EGF is most commonly secreted by mesodermal cells. EGF is endogenously secreted from the human submandibular salivary gland. EGF plays a significant role in embryogenesis, angiogenesis, and repair of tissues and vascular systems. EGF has been experimentally shown to accelerate wound healing in many studies (13). Studies on systemic administration of EGF have shown that EGF accelerates wound healing by adhering to epithelialization, granulation tissue formation, and new vessel formation (14-19).

Türkyılmaz et al. (20) and Memişoğlu et al. (21) concluded that topical application of EGF accelerates wound healing. As a result of the studies conducted by Babül et al. (22), they reported that EGF accelerated wound healing. In his research on wound healing of different forms of EGF, Şimşek (23) reported that EGF applied topically with bioadhesive gels accelerates wound healing compared to systemic and solution-form applications.

Erbaş et al. (24) reported that EGF increased serum zinc levels in their studies showing the accelerating effects of EGF in wound healing, while Türkmen et al. (25) reported that EGF increased liver prostaglandin E2 levels but had no effect on brain prostaglandin E2 levels. Aral (14) stated that the effect of EGF on skin allografts did not prevent the rejection of skin allografts in the study he investigated.

In the study by Özçetin et al. (26), seven child patients treated in the burn unit used gel material containing EGF, one of the current treatment alternatives, during dressings. The contributions of EGF applied in this way on wound healing have been shown in different studies (27-28). Similarly, we observed the positive effects of EGF application on burn wound healing.

Considering all the results of our study, a very consistent relationship is exhibited between the groups regarding all the evaluation criteria used. In our study, when the groups were compared regarding epidermis regeneration according to their follow-up times, a statistically significant difference was found between the 7-21st days of Group 1 and Group 3 and between the 7-14th days of Group 4 terms of histopathological scores ($p<0.05$). In terms of granulation, when the groups were compared between the groups according to their follow-up times, there was a statistically significant difference in terms of histopathological scores between the 7-14th and 7-21st days of Group 1 and Group 2, between the 7-14th days of Group 3, and between the 7-21st days of Group 4 ($p<0.05$). There was a statistically significant difference in histopathological scores between days 7 and 14 of Group 4 ($p<0.05$).

CONCLUSION

In our experimental model, platelet-rich plasma and epidermal growth factors applied by intralesional and perilesional injection methods positively affect wound healing in rats with third-degree burns. Based on these results, Epidermal growth factor and platelet-rich plasma can be used clinically in burns. Especially in patients who do not have the opportunity to graft and have a large burn surface, epidermal growth factor, and platelet-rich plasma may be an alternative for these patients since the rapid healing of the burn areas will reduce complications and increase survival.

Funding: There is no specific funding related to this research.

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

Abbreviations

ATP: Adenosine triphosphate

EGF: Epidermal growth factor

FGF: Fibroblast growth factor

HE: Hematoxylin-eosin

IGF: Insulin-like Growth Factor

IL-1: Interleukin-1

NO: Nitric oxide

PDGF: Platelet-derived growth factor

PMNL: Polymorphonuclear leukocyte

PRP: Platelet rich plasma

PTZ: Prothrombin time

TFP: Platelet poor plasma

TGF- α :Transformative growth factor- α

TGF- β :Transformative growth factor- β

VEGF: Vascular endothelial growth factor

REFERENCES

- 1.** Palackic A, Jay JW, Duggan RP, Branski LK, Wolf SE, Ansari N, El Ayadi A. The therapeutic Strategies to Reduce Burn Wound Conversion. Medicina (Kaunas). 2022 Jul 11;58(7):922. doi:10.3390/medicina58070922.
- 2.** Surowiecka A, Chrapusta A, Klimeczek-Chrapusta M, Korzeniowski T, Drukała J, Strużyna J. MesenchymalStemCells in BurnWound Management. Int J Mol Sci. 2022 Dec 5;23(23):15339. doi:10.3390/ijms232315339.
- 3.** Shakhakarmi K, Seo JE, Lamichhane S, Thapa C, Lee S. EGF, a veteran of woundhealing: highlights on its mode of action, clinical applications with focus on woundtreatment, and recent drug deliverystrategies. ArchPharmRes. 2023 Mar 16. doi:10.1007/s12272-023-01444-3.
- 4.** Verma R, Kumar S, Garg P, Verma YK. Platelet-richplasma: a comparative and economica ltherapy for wound healing and tissue regeneration. Cell Tissue Bank. 2022 Oct 12:1–22. doi:10.1007/s10561-022-10039-z.
- 5.** Monstrey S, Assesment of burn dept hand wound healing potential. Burns. 2008;34: 761-769.
- 6.** Sonnleitner D, A simplified technique for producing platelet-rich plasma and platelet concentrate for intraoral bone grafting techniques: a technicalnote. Int J Oral Maxillofac Implants. 2000;15: 879-604
- 7.** Carter CA, Platelet-richplasma gel promotes differentiation and regeneration during equine wound healing. Experimental and Molecular Pathology, 2003;74: 244- 255.
- 8.** Tekin A, Effects of platelet richplasma on colonic anastomosi s. Journal of Surgical Research, 2007;146:190-194.
- 9.** Ganio C, The treatment of nonhealing wound susingautologous platelet-derivedgrowthfactors. J Foot Ankle Surg. 1993;32: 263-8.
- 10.** Kaps C, Human platelet supernatant promotes proliferation but not differantiation of auricularchondrocytes. Med Biol Eng Comput. 2002;40: 485-90.
- 11.** Şençimen M, Gülses A, Özkaraynak Ö, Varol A, Okçu KM, Doğan N. Trombositten zengin fibrin membran kaplıtojen kemik grefti ile tek taraflı alveol yarığı onarımı. Hacettepe Diş Hekimliği Dergisi 2009, 37-42.
- 12.** Klegerman M. E, Plotnikoff N. R, Proteins as BiologicalResponseModifiers, in Klegerman. M. E, Grovers, M. J, (EDS), Pharmaceutical Biotechnology, Interpharm Press, USA, (1992).
- 13.** Cohen S. The Epidermal Growth Factor (EGF), Cancer, 51 1787-1791 (1983).
- 14.** Aral İ. L, Epidermal Büyüme Faktörü (EGF)'nin Deri Allogrefleri üzerine olan Etkilerinin Histopatolojik Olarak araştırılması. Doktora Tezi, Gazi Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilimdalı, Ankara, (1993).
- 15.** Aral İ. L, Güngör N, Oygür T,Cinel L, Epidermal Büyüme Faktörü (EGF)"nin Deri Allogrefleri Üzerine Olan Etkilerinin Histo patolojik Olarak Araştırılması. G.U. Diş. Hek. Fak. Der. 1995;12(1):47-53.

- 16.** Bhora F. Y, Dunkin B. J, Batzri S, Aly H. M, Bass B. L, Sidawy A. N, Harmon J. W, Effect of GrowthFactors on Celi ProliferationandEpithelization in Human Skin,J. Res. Surg. 1995;59 (2):236-244.
- 17.** Guglietta A, Sullivan P. B, Clinical Applications of Epider mal GrowthFactor, Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1995;7(10) pp. 945-950.
- 18.** Steenfos H. H, Growth Factorsand Wound Healing, Scand. J. Recons. Surg. HandSurg. 1994;28(2) pp 95-105.
- 19.** Wingren U, Franzen L, Larson G. M, Malcherek P, Schultz G.S, Epidermal Growth Factor Accelerates Connective Tissue Wound Healing in the Perforaled Rat Mesentary, J. Surg. Res. 53(l)p48-54(1992).
- 20.** Türyilmaz A, Çelebi N, Gönül B, Epidermal Büyüme Faktörü (EGF)nün Yara İyileşmesindeki Rolü. FABAD J. Pharm. Sci. 1996; 21,61-69.
- 21.** Memişoğlu E, Öner F, Ayhan A, Başaran L, Kaş HS, Hıncal A. Wound Healing Effectiveness of Chitosan Gel Preparations Withand Without EGF in Rabbit Model. Proceed. 8TM inler. Pharm. Technol. Symp. (IPTS). Sept. 9-i 1, 1996, Ankara-Turkey.
- 22.** Babül A, Gönül B, Özogul C, Dinçer S, Erdoğan D, Pınar L, Çelebi N, EGF Accelerates Mice Skin Wound Healing, Proceed. 8th inler. Pharm. Technol. Symp. (IPTS-96), Sept. 9-1 1, 1996, Ankara-Turkey.
- 23.** Şimşek MB, Farklı oranlardaki Epidermal Büyüme Faktörünün Yara İyileşmesi Üzerine Etkisinin Histopatolojik Olarak Araştırılması, Doktora Tezi, G.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ağiz, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı, 1998.
- 24.** Erbas D, Oygur T, Anıl A. Submandibular bez ekstresinin yara iyileşmesine olan etkisi. G.Ü. Dishek. Fak. Der. 1988;5 (2):139-147.
- 25.** Türken M, Erbaş D, Yılmaz D, SMG Ekstresinin Submandibuler Bezi ve Kan PG Seviyelerine Etkileri, G.Ü. Tip. Fak. Dergisi. 1989;5(1) pp 109-115.
- 26.** Özçetin B, Altıntaş M, Sarıkaya S, et al. Çocuk yanıklarında epidermal büyüme faktörlü tedavi deneyimimiz. I. Ulusal Çocuk Yanıkları Kongresi. 2011. Poster sunumu.
- 27.** Jahovic N, Güzel E, Arbak S, et al. Thehealing-promotingeffect of saliva on skin burn is mediatedby epidermal growthfactor (EGF): role of theneutrophils. Burns. 2004; 30: 531-538.
- 28.** Değim Z, Çelebi N, Alemdaroğlu C, et al. Evaluation of chitosan gel containingliposome-loaded epidermal growth factor on burnwound healing. International WoundJ ournal. 2011; 8: 343-354.

Evaluation Of Anxiety In Patients Applying To Anesthesia Out - Patient Clinic

Sinem Erfidan¹

1 Bornova Türkan Özilhan Devlet Hastanesi, <https://orcid.org/0000-0002-3849-6932>

Abstract

Objective: To determine the effects of demographic factors as age, education, gender, marital status on anxiety level and anxiety levels and reasons of the patients those will be operated electively.

Method: A total of 800 patients ≥ 18 years who has been prepared for elective surgery and completed the questionnaire at the anesthesia outpatient clinic have been enrolled in this study. Patients ≥ 18 years old, who were classified as ASA I – III according to the American Society of Anesthesiologists (ASA), literate individuals, subjects without any psychiatric or neurological disease, patients who did not use psychiatric drugs or alcohol (chronic consumers) were included in the study.

Results: The highest STAI – I value was found in 31 – 50 age group. Pre-operative STAI – I value was higher in women ($p < 0.001$). When anesthesia history was evaluated 479 of the 700 patients were received anesthesia previously and STAI – I scores were numerically higher in these patients (43.3 ± 9.4 vs. 41.8 ± 9.7) ($p = 0.056$). University graduates had higher levels of anxiety on awakening during surgery ($p = 0.002$). When the relation between the anesthesia anxiety scores and gender was evaluated women mostly anxious about the post-operative pain and their family.

Conclusion: It is natural that one could experience a certain form of anxiety before, during and after a surgical procedure. This research elaborated that being women and no previous history of anesthesia had significantly affected per-operative anxiety. Briefing the patient in anesthesia examination might play an important role to relieve the patient.

Keywords: Anesthesia. Anxiety, State-Trait Inventory Test, Surgery, Survey.

Özet

Amaç: Elektif şartlarda opere edilecek olan hastaların anksiyete düzeylerini, nedenlerini, yaş, eğitim durumu, cinsiyet, medeni durum gibi demografik özelliklerin anksiyete düzeyine etkisini belirlemektir.

Yöntem: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği Anestezi Polikliniği'nde, elektif şartlarda operasyon planlanan, 18 yaş üstü 800 yetişkin hasta ankete alındı. American Society of Anesthesiologists (ASA) sınıflamasına göre ASA I ve III grubu, okuma yazma bilen, psikiyatrik ve nörolojik herhangi bir hastalığı olmayan, psikiyatrik ilaç ve kronik alkol kullanmayan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Toplanan 800 anket formundan tam doldurulmuş olan 700 anket değerlendirmeye alındı. Hastaların ortalama, yaş değerleri $18-83$ (40.95 ± 15.68) olarak bulundu. STAI-I skoru 42.3 ± 9.7 (en düşük 21 ve en yüksek 77) olarak bulundu. En yüksek STAI – I değeri 31 – 50 yaşları arasında olan hastalarda bulundu. Kadın hastaların preoperatif STAI – I değerleri, erkeklerden yüksek bulundu ($p < 0.001$). Hastaların anestezi öyküsü incelendiğinde 700 hastanın 479'nun daha önce anestezi aldığı ve bu hastaların STAI – I skorlarının sayısal olarak daha önce anestezi öyküsü olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu görüldü (43.3 ± 9.4 karşı 41.8 ± 9.7). Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p = 0.056$). Bütün hastaların eğitim durumları ile ameliyat sırasında uyuyanların sayısı üniversitede mezunlarında anlamlı olarak yüksek bulundu ($p = 0.002$). Anestezi endişe skorları ve cinsiyet arasındaki ilişki incelendiğinde kadınların en fazla ameliyat sonrası ağrısından ve geride kalan ailesi için endişelendiği görüldü ($p = 0.000$ ve $p = 0.000$).

Sonuç: Bir kişinin cerrahi işlem öncesinde, sırasında ve sonrasında belirli bir kaygı biçimi yaşaması doğaldır. Bu araştırmada kadın hastaların ve daha önce anestezi öyküsü olmayan bireylerin ameliyatlarındaki kaygıyı

Corresponding Author: Sinem Erfidan, e-mail: sinem.erfidan@gmail.com

Received: 13.04.2023; **Accepted:** 01.05.2023; **Published Online:** 30.06.2023

Cite: Erfidan S. Evaluation Of Anxiety In Patients Applying To Anesthesia Out - Patient Clinic. Acta Medica Ruha. 2023;1(2):52-60. <https://doi.org/10.5281/zenodo.7851063>



The journal is licensed under a [Attribution 4.0 International \(CC BY 4.0\)](#).

önemli ölçüde etkilediği gösterilmiştir. Anestezi muayenesinde hastayı bilgilendirmek hastayı rahatlatmada önemli rol oynayabilir.

Anahtar Kelimeler: Anestezi; Anksiyete, Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri Testi, Cerrahi, Anket.

INTRODUCTION

Pre-operative evaluation of the patient includes determining the physical and psychological state of the patient, taking the pharmacological and therapeutic history, laboratory findings and determining the risk of anesthesia. This is followed by informing the patient and pre-operative preparation with pharmacological and non-pharmacological methods. Pre-operative medication is an application to prepare the patient psychologically and pharmacologically (1).

Anxiety has been reported before surgery in 60-80% of patients who have undergone surgery (2, 3). Norris and Baird (4) reported that 60% of the patients were anxious before surgery in a cohort of 500 individuals. The State – Trait Anxiety Inventory (STAI) has been commonly used in research to measure the pre-operative anxiety level of the patients. Domar et al. (5) reported a mean anxiety score of 45 according to the STAI scale on 523 patients, 57% of whom were gynecological patients. Similar results were published by Volunteer et al.(6) as they measured the pre-operative anxiety level as 40.76 in 83 patients, Turhan et al.(7) as they found the preoperative STAI-I mean score 46.80 in women and 39.54 in men.

Anxiety levels were found to be higher in women, in patients brought to surgery by their family and friends, in patients who would undergo cardiac and vertebral surgery, in young people and in those with previous negative anesthesia experience (8).

Pre-operative preparation has many purposes. But the most important thing is to relieve anxiety. For this purpose, during the preoperative visit, the patient should be informed about the anesthesia method to be applied, and his fear and anxiety should be eliminated (5). The attention of the anesthesiologist can greatly reduce the patient's anxiety, even without the use of medication. Providing adequate support and accurate information to patients before surgery has a great effect on reducing anxiety and improving patient outcomes (9).

Garden et al. reported that, 82% of the patients who underwent surgery wanted to know more about the pre-operative intervention, and it was understood that the most requested information was the length of stay in the hospital (10). Bugge et al., observed that patients asked more about pain, duration of anesthesia, reduced risk of daily activities, and less sedative or complications (11). Bondy et al. concluded that the anxiety in the preoperative period decreased with the information given in the video or brochure about the anesthesia procedures (12).

Surgical intervention and type of anesthesia have an important place among the causes of preoperative anxiety. Studies have shown that the most common source of anxiety in terms of anesthesia was general anesthesia, and this concern was expressed as "not being able to wake up from anesthesia". On the other hand, the most important anxiety in patients who will be operated with regional anesthesia was "being awake and aware of what is around" and "the surgical site did not sufficiently become numb" (13).

Anxiety occurs in 60 – 80% of patients pre-operatively and causes increased blood pressure and pulse rate, excessive sympathetic activity during intubation leading to use of higher doses of anesthetic drugs, postoperative nausea, vomiting, increase in pain and analgesic requirement, delay in wound healing, duration of recovery and hospital stay(14).

Within the scope of this study, we aimed to elucidate the causes and level of anxiety and anxiety related to anesthesia in patients who applied to our institution.

METHOD

This research was a cross-sectional survey of 800 adult patients scheduled for elective surgery in order to determine their anxiety levels and evaluate possible causes. All procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008. The study has been approved at by the ethics committee of 9 Eylül University Medical Faculty.

Patients ≥18 years old, who were classified as ASA I – III according to the American Society of Anesthesiologists (ASA), literate individuals, subjects without any psychiatric or neurological disease, patients who did not use psychiatric drugs or alcohol (chronic consumers) were included in the study.

Patients <18 years old, with psychiatric or neurological disorders, had difficulty in establishing cooperation, using psychiatric drugs and chronic alcohol were excluded.

In order to measure the pre-operative anxiety level, the information about the cases has been collected via questionnaire formed with the "preoperative anxiety and anxiety assessment form". The questionnaire consists of 15 questions including the STAI anxiety scale and anxiety scores. Demographic information such as age, gender, education, the type of planned operation and surgical department, whether they have received anesthesia previously were collected. The "STAI FORM TX-I" test, which is used to measure the situational anxiety of patients, consists of two sub-units, each containing 20 statements and measuring trait and state anxiety separately. The trait anxiety part was planned to measure what was felt in the last 7 days, and the other sub-unit was planned to measure what was felt at that moment.

Likert Scale, had a scoring range from 1 to 5, and had been used to evaluate concerns about anesthesia (Concern 1: Strongly Disagree, Worry 2: Disagree, Worry 3: Neither disagree nor agree, Worry 4: Agree, Worry 5: Strongly Agree). The patients were asked to fill out the questionnaire while they were waiting in the Anesthesia Clinic. At the end of the questionnaire, the STAI score and the anxiety score of the patients were calculated by scoring manually.

Statistical Analysis

Statistical analyzes of the data obtained in the study were performed with the SPSS 15.0 (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, IL, USA) program. Significance level was accepted as $p<0.05$. Variables indicated by count were evaluated via Chi-square analysis, when the variables indicated by measurement were in accordance with normal distribution. T-test has been utilized in comparison of 2 groups, with analysis of variance in comparison of more than 2 groups, with Mann Whitney U test. Kruskal Wallis Analysis was utilized when they were not in accordance with normal distribution. KENDALL correlation analysis was applied to categorical variables. The validity of the anesthesia anxiety score was evaluated with Crombach Alpha.

The power analysis of the sample size has been calculated. Based on monthly number of 160 cases, it was planned to recruit at least 113 patients per month at a 95% confidence interval (CI), with an acceptable error rate of 5%, with a frequency of 50% in cases of

unknown frequency. The data collection period lasted 6 months. It is planned to reach at least 678 people within 6 months. In this study, a total of 700 patient data were evaluated.

RESULTS

A total of 800 patients participated in the survey and 700 fully filled out of the 800 questionnaire forms were evaluated. The mean, minimum and maximum age values of the patients were found to be 18–83 years old(40.95 ± 15.68 years). In this study, the STAI – I score was found to be 42.3 ± 9.7 (the lowest 21 and the highest 77). Crombo alpha test was 0.92.

When the relationship between the genders of the patients and their STAI – I values was examined, it was determined that the STAI – I values of female patients in the pre-operative period were higher than that of male patients, and this difference between the two groups was statistically significant ($p < 0.001$) (Table 1).

Table 1. The Relationship Between Patients' Gender And STAI – I Scores

Gender	n	%	STAI – I	P Value
Male	324	46.29	40.0 ± 10.2	
Female	376	53.71	44.2 ± 8.8	< 0.001*
Total	700	100	42.3 ± 9.7	

*: $p < 0.05$

When the relationship between age groups and STAI – I was examined, the STAI – I values of the 31 – 50 age group and the >51 age group were found to be numerically higher than the 18 – 30 age group. The highest STAI – I value was found in the 31 – 50 age group. These values were found to be statistically significant ($p = 0.034$) (Table 2).

Table 2. The Relationship Between Age Groups And STAI – I Scores

Age Groups (years)	n	%	STAI – I	P Value
18 – 30	210	30	40.9 ± 9.0	0.034*
31 – 50	273	39	42.7 ± 10.2	
≥51	217	31	43.2 ± 9.5	

*: $p < 0.05$

When the educational status of all patients was examined, it was seen that the education level did not affect the STAI score ($p = 0.051$). The STAI – I scores of the primary school graduates were numerically high. It was determined that the lowest STAI – I score belonged to university graduates. However, the difference was not statistically significant. When the relationship between occupational groups and STAI – I values of all patients was examined, no significant difference was found between occupational groups ($p = 0.067$).

When the anesthesia history of the patients was examined, it was determined that 479 of 700 patients had received anesthesia before. The number of previous anesthesia was found to be at least 1 and at most 17. It was observed that the STAI – I scores of the patients who had not received anesthesia before were numerically higher. The STAI – I values of patients who had previously received anesthesia and those who did not were 41.8 ± 9.7 and 43.3 ± 9.4 , respectively. When the obtained values were analyzed statistically, this difference was not found significant ($p = 0.056$).

When the relationship between the types of operations planned for the patients and pre-operative anxiety was examined, it was seen that the lowest was 49 (7%) in orthopedics and highest was 153 (21.9%) plastic surgery. The type of operation with the lowest STAI – I score was observed to be eye, and the highest one was obstetrics and urology (Table 3).

Table 3. The Relationship Between Operation Types Of The Patients And The STAI – I Scores

	N(%)	STAI – I Median ± SD	P Value
Obstetrics and Gynecology	112 (16)	45.7±8.0	
General Surgery	95 (13.6)	43.6±10.6	
Urology	61 (8.7)	41.9±11.5	
Plastic surgery	153 (21.9)	39.7±9.16	< 0.001*
Ear Nose Throat	68 (9.7)	40.7±9.11	
Eyelash	38 (5.4)	37.2±11.2	
orthopedics	49 (7)	41.0±9.5	
External Anesthesia	118 (16.9)	45.4±8.4	

*: p < 0.05

When the educational status of all patients was examined, it was seen that the number of those who were worried about waking up during the surgery was the highest among university graduates. This difference was statistically significant (p=0.002).

Table 4. Evaluation Of The Relationship Between Anesthesia Anxiety Scores And History Of Anesthesia

Anesthesia Concern Questions	Previous History of Anesthesia (n=479)	No History of Anesthesia (n=216)	Total Score	P Value
1	1.94±1.02	2.19 ± 1.07	2.02±2.00	0.002*
2	2.0±1.04	2.23 ± 1.10	2.08±1.06	0.008*
3	2.29±1.18	2.39 ± 1.24	2.32±1.20	0.346
4	2.74±1.26	2.62 ± 1.23	2.70±1.25	0.242
5	2.26±1.17	2.24 ± 1.16	2.25±1.17	0.855
6	2.37±1.22	2.46 ± 1.24	2.40±1.23	0.366
7	2.36±1.18	2.46 ± 1.14	2.39±1.17	0.215
8	2.14±1.09	2.08 ± 1.05	2.12±1.08	0.602
9	2.28±1.14	2.20 ± 1.16	2.25±1.15	0.302
10	2.29±1.15	2.32 ± 1.21	2.30±1.17	0.944
11	2.21±1.21	2.14 ± 1.17	2.19±1.20	0.540
12	2.0±1.05	2.10 ± 1.11	2.03±1.07	0.314
13	2.31±1.27	2.19 ± 1.19	2.27±1.24	0.304
14	2.09±1.12	1.97 ± 1.11	2.05±1.12	0.150
15	2.49±1.37	2.30 ± 1.31	2.43±1.35	0.117

*: p < 0.05

When the relationship between age groups and anesthesia anxiety scores was examined, the highest score was reached in the 18 – 30 age group in the 1st item, "I am worried about the lack of knowledge of the anesthesiologist" (p=0.048). The highest score in the second item, "I am worried about the lack of experience of the anesthesiologist", was reached in the 18 – 30 age group (p=0.014). In the fourth item, "I am worried about post-operative pain," the highest score was reached in the 31 – 50 age group (p=0.001). When the answers to the other items were examined, it was found that they were not statistically significant.

When the anesthesia history of the patients was examined, it was determined that 479 of 700 patients had received anesthesia previously. When the anesthesia anxiety scores and the anesthesia history of the patients were examined, it was seen that the anxiety scores of the items "I am worried about the lack of knowledge of the anesthesiologist" and "I am worried about the lack of experience of the anesthesiologist" were higher in those who did not have a history of anesthesia. This difference was found to be statistically significant($p=0.002$ for item 1, $p=0.008$ for item 2) (Table 4).

DISCUSSION

STAI, which is used to measure pre-operative anxiety, is accepted as the gold standard in the literature (15). It was first developed as a tool to measure the level of anxiety in healthy people, but later it was found to be useful in measuring anxiety in patients (16). In our study, we found the preoperative STAI – I mean score of the patients to be higher in women (44.2 ± 8.8) than in men (40.0 ± 10.2). Our results were also in parallel with the anxiety levels reported in previous studies. Women having higher anxiety in the pre-operative period was due to the fact that women experienced more anxiety related to separation from the family and that they could express their concerns more easily.

When the relationship between age and pre-operative anxiety level was examined, different results were achieved in the literature. Some researchers have reported that age did not affect pre-operative anxiety level (17). Shevde and Panagopoulos(18)published lower pre-operative anxiety levels in the elderly. In our study, a significant correlation was found between age groups and anxiety scores. In this study, the STAI – Ivalues of the group aged 31 – 50 years and the group over the age of 51 were found to be higher. In our study, when the relationship between age and anxiety was evaluated, it was found that the anxiety of patients over 30 years of age was lower than patients under 30 years of age.

In previous literature, there were studies showing that the previous anesthesia experience of the patients was an important variable on the level of pre-operative anxiety. In one study, anxiety levels were found to be high in patients without a history of surgery (19). On the contrary, some studies have suggested that the anesthesia experience did not change the anxiety level (20). In our study, although it was not statistically significant, the anxiety levels of patients who had not received anesthesia before were found to be higher. When the anesthesia history of the patients was examined, it was determined that 479 of 700 patients had received anesthesia previously. Although the STAI – I scores of the patients who had not received anesthesia before were numerically higher, this difference was not statistically significant. Jawaid et al. (21) evaluated pre-operative anxiety before elective surgery with the Visual Analogue Scala(VAS), and in this study, it was found that ASA physical condition and previous anesthesia experiences did not significantly affect the anxiety level. While the VAS score for surgery was 57.65 ± 25.1 , this VAS score for anesthesia was lower as 38.14 ± 26.05 . They questioned the pre-operative anxiety assessment with 15 questions, and the first 3 rank were anxiety about family (89.6%), fear of complications (87.0%), and fear of operation results (82.4%). This was followed by postoperative pain (78.8%), fears of physical impairment (75.1%), and financial loss (65.8%). Awareness during surgery was found to be at the lowest score (38.3%). It has been stated that the establishment of preoperative counseling clinics and obtaining accurate and detailed informed consent will help reduce preoperative anxiety (21).

Şekerci et al. (22) reported the most common causes of anesthesia-related anxiety as being unable to wake up after the operation, pain during the operation, and the experience of the anesthesiologist. Aykent et al. (23) reported that the most common cause of concern was not

waking up after surgery. In this study, they evaluated anxiety with STAI, Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale (APAIS) and 12 questions including concerns about anesthesia and determined that the use of APAIS in our country's patient population would not be appropriate. In the study of Shevde and Panagopoulos, the causes of anxiety related to anesthesia were identified as 45% of the anesthetist's lack of knowledge, 43% of the anesthetist's lack of experience, 37% of being unable to wake up, and 34% of postoperative pain (18).

In various international studies, the most worrying causes were reported as pain, inability to wake up after surgery and waking up during surgery, respectively (24). Kindler et al. most frequently observed various factors responsible for pre-operative anxiety as worries about the family, afraid of being awake during surgery, afraid of complications and post-operative pain. In this study, half of the patients stated that their anxiety would have been lower if detailed information was given about the operation and anesthesia (25). In our study, separation from the family was the major concern, followed by disability, and having post-operative pain. According to the outcomes of our study, separation from family and post-operative pain were found in the first place, similar to other studies in the literature.

Anxiety causes patients require higher doses of anesthetic drug during anesthesia induction (26). In some studies, it has been shown that pre-operative and post-operative anxiety levels and post-operative pain are lower, recovery is faster and satisfaction is higher in patients who are informed in detail in the pre-operative period (27). Hobson et al. (28) supported this view by emphasizing that many studies in the literature showed that high pre-operative anxiety levels increase the need for post-operative analgesics, prolong hospitalization, cause undesirable per-operative outcomes and poor patient satisfaction (64).

In this study, we evaluated the survey results of 700 patients who were planned for elective surgery. Women had higher anxiety levels in the pre-operative period, had higher anxiety due to separation from the family. Additionally, the STAI – I values of the 31 – 50 age group and the 51+ age group were higher. When the questions were evaluated, it was determined that "I am calm at the moment" was answered at the highest rate and "I feel safe" was the lowest.

CONCLUSION

It is natural that one could experience a certain form of anxiety before, during and after a surgical procedure. This research elaborated that being women, no previous history of anesthesia had significantly affected per-operative anxiety. Briefing the patient in anesthesia examination might play an important role to relieve the patient.

Funding: There is no specific funding related to this research.

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

Informed consent: All procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008. Informed consent was obtained from all participants.

Institutional Review Board Approval: The study has been approved at by the ethics committee of 9 Eylul University Medical Faculty.

Abbreviations

APAIS: Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale

ASA: American Society of Anesthesiologists

CI: Confidence interval

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

STAI: State – Trait Anxiety Inventory

VAS: Visual Analogue Scala

REFERENCES

1. Taşdemir A, Erakgün A, Nuri Deniz M, Çertuğ A. Comparison of preoperative and postoperative anxiety levels with State-Trait Anxiety Inventory Test in preoperatively informed patients. *Turk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Dern Derg*. 2013;41(2):44–9
2. Laufenberg-Feldmann R, Kappis B. Assessing preoperative anxiety using a questionnaire and clinical ratings: a prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2013;30(12):758–63
3. Jlala HA, French JL, Foxall GL, Hardman JG, Bedforth NM. Efect of preoperative multimedia information on perioperative anxiety in patients undergoing procedures under regional anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2010;104(3):369–74
4. Norris W, Baird WL. Pre-operative anxiety: a study of the incidence and aetiology. *Br J Anaesth* 1967;39(6):503-9.
5. Domar AD, Everett LL, Keller MG. Preoperative anxiety: Is predictable entity? *Anesth Analg* 1989;69(6):763-770.
6. Gönüllü M, Turan ED, Erdem LK ve ark. Anestezi uygulanacak hastalarda anksiyete düzeyinin araştırılması. *Türk Anest ve Rean Cem* 1986;14:110-3.
7. Turhan Y, Avcı R, Özcengiz D. Elektif Cerrahi Hazırlığında Preoperatif ve Postoperatif Anksiyetenin Hasta Memnuniyeti ile İlişkisi. *Anestezi Dergisi* 2012; 20 (1): 27 - 33.
8. Mavridou P, Dimitriou V, Manataki A, Arnaoutoglou E, Papadopoulos G. Patient's anxiety and fear of anesthesia: efect of gender, age, education, and previous experience of anesthesia. A survey of 400 patients. *J Anesth*. 2013;27(1):104–8.
9. Pritchard MJ. Using the Hospital Anxiety and Depression Scale in surgical patients. *Nursing Standard* 2011;25,34,35-41),
10. Garden AL, Merry AF, Holland RL et al. Anaesthesia information– what patients want to know. *Anaesth Intensive Care* 1996;24:594-598
11. Bugge K, Bertelsen F, Bendtsen A. Patient's desire for information about anaesthesia: Danish attitudes. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 91-96.
12. Bondy LR, Sims N, Schroeder DR. The effect of anestheticpatient education on pre-operative patient anxiety. *Reg Anest Pain Med* 1999; 24: 158-164.
13. Nagrampa D, Bazargan-Hejazi S, Neelakanta G, Mojtabahzadeh M, Law A, Miller M. A survey of anesthesiologists' role, trust in anesthesiologists, and knowledge and fears about anesthesia among predominantly Hispanic patients from an inner-city county preoperative anesthesia clinic. *J Clin Anesth*. 2015;27(2):97–104
14. Matthias AT, Samarasekera DN. Preoperative anxiety in surgical patients: experience of a single unit. *Acta Anaesthesiol Taiwanica*. 2012;50(1):3–6.

- 15.** Demir A, Akyurt D, Ergün B, Haytural C ve ark. Kalp cerrahisi geçirecek olgularda anksiyete sağaltımı. Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi 2010;18:177-82
- 16.** Kim WS, Byeon GJ, Song BJ, Lee HJ. Availability of preoperative anxiety scale as a predictive factor for hemodynamic changes during induction of anesthesia. Korean J Anesthesiol 2010; 58:328-33.
- 17.** Zemla AJ, Nowicka-Sauer K, Jarmoszewicz K, Wera K, Batkiewicz S, Pietrzykowska M. Measures of preoperative anxiety. Anaesthesiology Intensive Therapy. 2019; 51: 64–69.
- 18.** Shevde K, Panagopoulos G. A survey of 800 patients knowledge, attitudes and concerns regarding anesthesia. Anesth Analg. 1991; 73: 190-198
- 19.** Tulloch I, Rubin JS. Assessment and Management of Preoperative Anxiety. Journal of Voice. 2019; 33: 691–69
- 20.** Stamenkovic DM, Rancic NK, Latas MB, Neskovic V, Rondovic GM, Wu JD, et al. Preoperative anxiety and implications on postoperative recovery: what can we do to change our history. Minerva Anestesiologica. 2018; 84: 1307–1317.
- 21.** Jawaid M, Mushtaq A, Mukhtar S, Khan Z. Preoperative anxiety before elective surgery. Neurosciences 2007; Vol. 12 (2): 145-148.
- 22.** Şekerci S, Akpek E, Göktuğ A Çetinsoy BC, Karabiyik L, Erdemli Ö ve ark. Hasta ve yakınları ile toplumun farklı kesimlerinin anestezi ve uygulamaları konusundaki bilgi ve davranışları. Anestezi Dergisi 2001;9(1):48-51.
- 23.** Aykent R, Serhat K, Emre Ü, Ayla T, Haydar \$. Preoperatif anksiyete nedenleri ve değerlendirilmesi: APAIS ve STAI skorlarının karşılaştırılması. Turkiye Klinikleri J Anest Reanim 2007;5(1):7-13.
- 24.** Eberhart L, Aust H, Schuster M, Sturm T, Gehling M, Euteneuer F,Preoperative anxiety in adults—a cross-sectional study on specific fears and risk factors. BMC Psychiatry. 2020; 20: 140.
- 25.** Kindler CH, Harms C, Amsler F, Scholl T, Scheidegger D. The Visual Analog Scale allows effective measurement of preoperative anxiety and detection of patients' anesthetic concerns. Anesth Analg 2000; 90: 706-712
- 26.** Ahmetovic-Djug J, Hasukic S, Djug H, Hasukic B, Jahic A, Impact of preoperative anxiety in patients on hemodynamic changes and a dose of anesthetic during induction of anesthesia Medical Archives. 2017; 71 (5) 330–333
- 27.** Haugen AS, Eide GE, Olsen MV, Haukeland B, Remme AR, Wahl AK. Anxiety in the operating theatre: a study of frequency and environmental impact in patients having local, plexus or regional anaesthesia. J Clin Nurs 2009; 18: 2301-10.
- 28.** Hobson JA, Slade P, Wrench IJ, Power L. Preoperative anxiety and postoperative satisfaction in women undergoing elective caesarean section. Int J Obstet Anesth 2006; 15: 18-23.

Utilization Of Human Corionic Gonadotropin Hormone In The Treatment Of Undescended Testicle

İnsan Koryonik Gonadotropin Hormonunun İnmemiş Testis Tedavisinde Kullanılması

Olgaç Fazlı¹

1 T.C. Sağlık Bakanlığı Bornova Türkan Özilhan Devlet Hastanesi, <https://orcid.org/0000-0002-7613-9389>

Abstract

Introduction: Undescended testis is one of the most common congenital anomalies with an incidence up to 9% in term male babies. Its incidence is closely related to the week of birth and weight.

Objective: In this research we aimed to elucidate the response of undescended testicles to Human Chorionic Gonadotropin treatment and to investigate whether patient age, total hormone dose, hormone administration time and anatomical localization of the testis affected this response.

Method: A total of 45 patients with undescended testicles, whose age range was between 5 months and 11 years and were treated with hCG have been enrolled in this retrospective analysis. Human Chorionic Gonadotropin treatment has been administered to patients who were followed-up by the same pediatric surgeon. Testicular location, testicular volume, penis size, scrotal pigmentation and genital hair growth were evaluated before and after hormone therapy. Patients were divided into five groups according to their age as: Group A (<12 months), Group B (12 to 36 months), Group C (37 to 60 months), Group D (61 to 84 months) and Group E (>84 months).

Results: Following hCG treatment, 23 (46.9%) out of 49 individuals had non-palpable testes and they were located in the inguinal canal and suprascrotal descended into the scrotum. It was found that in 7 subjects testes did not completely descend into the scrotum, although they were displaced from their settlements to the scrotum before hCG treatment. This result was considered as treatment failure. Of the 10 patients that were considered as gliding testicles, all descended into the scrotum.

Conclusion: In conclusion, hormonal therapy appears to be of limited benefit in cases of true undescended testis and is more effective in cases with distal undescended testicles than in other abnormally located cases. However, the growth of the funiculus spermaticus structures as a result of hormone therapy, albeit partially, facilitates future surgical intervention.

Keywords: Undescended Testis, Human Chorionic Gonadotropin, Testicular Location, Testicular Volume.

Özet

Giriş: İnmemiş testis term erkek bebeklerde %9'a varan insidansı ile en sık görülen doğumsal anomalilerden biridir. Görülme sıklığı doğum haftası ve kilosu ile yakından ilişkilidir.

Amaç: Bu çalışmada inmemiş testislerin Human Chorionic Gonadotropin tedavisine verdiği cevabın aydınlatılması ve hasta yaşı, total hormon dozu, hormon uygulama zamanı ve testisin anatomik lokalizasyonunun bu cevabı etkileyip etkilemediğini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Bu retrospektif analize yaşları 5 ay ile 11 yıl arasında değişen ve hCG ile tedavi edilen inmemiş testisli toplam 45 hasta dahil edildi. Aynı çocuk cerrahi tarafından takip edilen hastalara human koryonik gonadotropin tedavisi uygulandı. Hormon tedavisi öncesi ve sonrası testis yerleşimi, testis hacmi, penis boyutu, skrotal pigmentasyon ve genital killanma değerlendirildi. Hastalar yaşlarına göre grplara ayrıldı: Grup A (<12 ay), Grup B (12 – 36 ay), Grup C (37 – 60 ay), Grup D (61 – 84 ay) ve Grup E (>84 ay).

Bulgular: HCG tedavisi sonrası 49 kişiden 23'ünde (%46,9) non-palpabl testis inguinal kanalda ve skrotuma inen supraskrotal yerleşimliydi. Vakaların 7'sinde testislerin hCG tedavisi öncesi yerleşim yerlerinden skrotuma

Corresponding Author: Olgaç Fazlı, e-mail: drolgacfazli@gmail.com

Received: 12.04.2023; **Accepted:** 01.05.2023; **Published Online:** 30.06.2023

Cite: Fazlı O. Utilization Of Human Corionic Gonadotropin Hormone In The Treatment Of Undescended Testicle. Acta Medica Ruha. 2023;1(2):61-69. <https://doi.org/10.5281/zenodo.7854833>



The journal is licensed under a [Attribution 4.0 International \(CC BY 4.0\)](#)

döndüğü halde testislerin tamamen skrotuma inmediği saptandı. Bu sonuç tedavi başarısızlığı olarak kabul edildi. Kayan testis olarak kabul edilen 10 hastanın tamamında skrotuma inme sağlandı.

Sonuç: Sonuç olarak, hormonal tedavinin gerçek inmemiş testis vakalarında sınırlı yararı olduğu ve distal inmemiş testis vakalarında diğer anormal yerleşimli vakalara göre daha etkili olduğu görülmektedir. Ancak hormon tedavisi sonucunda funiculus spermaticus yapılarının kısmen de olsa büyümesi ilerideki cerrahi müdahaleyi kolaylaştırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: İnmemiş Testis, Human Koryonik Gonadotropin, Testis Yerleşimi, Testis Hacmi.

INTRODUCTION

Undescended testis is one of the most common congenital anomalies in boys and is seen in 2 – 9% of term male babies. This rate is reported as 0.8 – 1% in children who have completed the age of 1 year and 35 – 43% of congenital cryptorchidism cases can spontaneously descend within the first 3 – 6 months after birth. However, it has been reported that 22% of these cases develop repeated cryptorchidism. Its incidence is closely related to the week of birth and weight. The incidence in boys born under 1500 grams is 60 – 70%, while this rate is 33% in premature babies thus, it decreases to 3% in term babies (1-3).

Undescended testis can be located in the abdominal, inguinal, superficial inguinal, high scrotal pouch and rarely ectopic. The testis can be palpated in 70% of patients with undescended testicles. It has been reported that 30% of non-palpable cases are inguinoscrotal, 55% are intra-abdominal, and 15% are vanishing testis (4, 5). Palpable undescended testis can be seen in true undescended testis, ectopic testis, and retractile testis. In the case of true undescended testis, the testis is trapped at any level of the path before completing the normal descent path. It is most commonly seen in inguinal localization. Non-palpable testis accounts for 30% of undescended testis patients. It is seen in the abdomen in 50%, less in 10% and inguinal-scrotal localization in 40% (6). The testicles in the abdomen are mostly located close to the internal inguinal ring. Rarely, it can be seen close to the kidney hilum, localized to the anterior abdominal wall or behind the bladder (7).

In cases with bilateral undescended testis, it is not checked whether the testis can be palpated or not. If bilateral non-palpable testis is in question, genitalia ambiguus should be kept in mind, and endocrinological and genetic examinations should be performed (8).

The fact that the testis stays on the path it travels during normal embryological development and does not descend to the place where it should normally be located in the scrotum is called true undescended testis. The final descent of the testis may be intra-abdominal, proximal or distal to the inguinal canal, or under the outer ring. To detect this, the testis is rubbed and stretched towards the scrotum. When it is released again, its location is important in determining its location in the scrotum (9).

In more than 70% of the patients, adequate diagnosis can be made by physical examination, and there is no need for additional imaging techniques. Radiological procedures are especially required in non-palpable testicles (8). Ultrasonography (USG), computerized tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) are utilized in the diagnosis. USG is most commonly used test in non-palpable testis, with a sensitivity of 45% and a specificity of 78%. The reliability of USG is low in non-palpable testicles. Although MRI has high sensitivity and specificity, the requirement for anesthesia during imaging are its negative aspects. No radiological test is 100% reliable. Therefore, surgical exploration (open or laparoscopic) is preferred. Diagnostic laparoscopy is considered as the gold standard because of its high sensitivity and specificity (9-11).

Within the scope of this research was to elucidate the response of undescended testicles to Human Chorionic Gonadotropin (hCG) treatment and to investigate whether patient age, total hormone dose, hormone administration time and anatomical localization of the testis affected the response to the treatment.

METHOD

A total of 45 patients with undescended testicles, whose age range was between 5 months and 11 years and were treated with hCG Çukurova University Faculty of Medicinein Department of Pediatric Surgery have been enrolled in this retrospective analysis. All procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008. The study has been approved at by the ethics committee of our institution.

Human Chorionic Gonadotropin treatment has been administered to patients who were followed-up by the same pediatric surgeon. Testicular location, testicular volume, penis size, scrotal pigmentation and genital hair growth were evaluated before and after hormone therapy. Testicles were classified as intra-abdominal (non-palpable), inguinal (palpable), supra-scrotal and gliding testis according to anatomical localization. Testicles that were not in the scrotum during the examination, but descended into the scrotum with manipulation and remained in the scrotal location after the manipulation were considered as retractile testicles. Human Chorionic Gonadotropin treatment was given to 39 patients at 100 U/kg/week (2 days a week Monday& Thursday) for a total of 4 weeks. The remaining 6 patients were given daily hCG injection twice a week for a total of 2, 3, 6 and 8 weeks, and 2 patients were administered daily for three days, once a day. The total hCG dose was 4000 units in patients under 1 year of age and 6000 units in patients over 1 year old.

Clinical records including the number and location of undescended testicles were analyzed after hCG treatment. Physical examination has been performed in week 1 and 12 weeks after the completion of hCG therapy.

The treatment was interpreted as successful when the testis or testicles descended into the scrotum. HCG administration was considered unsuccessful in patients if testicles were located in the abdominal or inguinal canal before treatment and descended to the upper scrotal region after treatment, and those whose location did not change after treatment or who underwent surgical intervention. Comparisons were made for patient age, hormone dose, treatment duration and undescended testis location parameters.

Patients were divided into five groups according to their age as: Group A(<12 months), Group B(12 to 36 months), Group C(37 to 60 months), Group D (61 to 84 months) and Group E (>84 months) (Table 1).

The patients were excluded from the analysis if they received hormonal treatment and/or undergone surgical intervention involving the inguino-scrotal region previously. Patients with major anatomical defects (inguinal hernia, hydrocele, hypospadias), malformation syndrome, multisystem anomaly, anorchidism, monorchidism, testicular dysgenesis, hypopituitarism, Prune-Belly Syndrome, myelomeningocele, partial androgen resistance, Klinefelter syndrome and complete gonadotropin syndrome were also non included in the study.

Statistical Analysis

Patient data collected within the scope of the study were analyzed with the IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY)

package program. Frequency and percentage were given for categorical data, and median, minimum and maximum descriptive values for continuous data. "Mann Whitney U Test" was used for comparisons between groups, "Friedman Test" for comparison of measurement values, "Fisher's Exact Test" for comparison of categorical variables, and "Sperman Correlation Analysis" for evaluation of the relationship between continuous data. The results were considered statistically significant when the p value was less than 0.05.

RESULTS

In this study, a total of 45 patients have been enrolled in our institution. The segmentation could be elaborated as: 31 patients (68.8%) had unilateral and 14 (31.1%) patients had bilateral undescended testicles. Of the unilateral undescended testicles, 14 (45.1%) were on the right and 17 (54.8%) were on the left. In addition to the pathologies listed above, ectopic and retractile testicles were also excluded from the study. When the testicles were classified according to anatomical location, their distribution was 2 in the intra-abdominal (3.38%), 24 in the inguinal canal (40.67%), 23 suprascrotal (38.98%) and 10 gliding (16.94%) (Table 2).

Table 1. Comparison Of Hormone Therapy By Age Groups

Age	Number of Undescended Testes	Number of Descended Testes	P Value
Group A	4	0 (0%)	<i>p=0.194</i>
Group B	25	14 (56%)	
Group C	19	12 (63.1%)	
Group D	4	3 (75%)	
Group E	7	4 (57.1%)	
All Groups	59	33	

Table 2. Comparison Of Descents Of Gliding And Non-Gliding Testicles

	Non-palpable, Inguinal Canal and Suprascrotal testicles	Gliding testicles
Number of testicles treated	49 (83%)	10 (17%)
Number of testes responding to treatment	23 (46.9%)	10 (100%)

Following hCG treatment, 23 (46.9%) out of 49 individuals had non-palpable testes and they were located in the inguinal canal and suprascrotal descended into the scrotum. It was found that in 7 subjects testes did not completely descend into the scrotum, although they were displaced from their settlements to the scrotum before hCG treatment. This result was considered as treatment failure. Of the 10 patients that were considered as gliding testicles, all descended into the scrotum (Table 3) (Table 4).

Table 3. Hormone Responses Of Undescended Testicles According To Their Right And Left Placement

	Number of Undescended Testes	Number of Descended Testes	P Value
Right	28	16 (57.1%)	<i>p=0.859</i>
Left	31	17 (54.8%)	
Total	59	33 (55.9%)	

After hCG administration, 16 (n=16/28 – 57.1%) individuals with undescended testes on the right and 16 (n=31 – 51.6%) individuals with undescended testes on the left descended into the scrotum. When results were compared with each other, no significant difference was found. When the responses of a total of 59 unilaterally and bilaterally testicles were

examined, it was found that 15 (48.3%) of 31 unilateral testicles and 18 (64.2%) of 28 bilateral testicles descended into the scrotum and no significant difference was found (Table 3) (Table 4).

Table 4. Hormone Responses Of Undescended Testicles According To Bilateral/Unilateral Location

	Number of Undescended Testes	Number of Descended Testes	
Unilateral	31	15 (48.3%)	
Bilateral	28	18 (64.2%)	
Total	59	33 (55.9%)	<i>p=0.219</i>

Hormone therapy allowed 33 of the 59 undescended testes to settle in the scrotum and 10 of them were gliding testicles. There was a complete response in all gliding testes treated with hCG and the rate of descent into the scrotum was 100%. In terms of 23 other descended testicles, the testes were mostly inguinal canal and suprascrotal and not palpable before hormone administration. The descent rate in this group was 46.9%. When this rate was compared with the rate of descent of gliding testicles, a statistically significant difference was found (*p*= 0.01).

DISCUSSION

The aim of treatment in patients with undescended testicles is the acquisition of fertile testicles located in the scrotum. The use of hormonal therapy is based on the hypothesis that the hypothalamo-pituitary-testicular axis is inadequate due to low serum testosterone levels compared to the control group detected in the first 1 to 4 months of life in studies of children with undescended testes (11). Peak LH values are also low in children with undescended testes. However, low testosterone and gonadotropin levels were not found in infants with undescended testes in all publications. In one study, the presence of antigenadotropic antibodies in children with undescended testes was shown at a rate of 50%. (12). Karpe et al. elaborated that surgical obstruction was shown in 10% of cases that did not respond to hormone therapy (13). Data on known undescended testis indicate an early partial deficiency of LH secretion, which can be demonstrated within the first post-natal weeks and persist until mid-puberty; may result in subnormal secretion of testosterone by prepubertal Leydig cells and failure of the testis to descend normally. The incidence of undescended testes in cases of ongoing hypogonadotropic hypogonadism provides complementary evidence for the role of gonadotropin deficiency in both bilateral and unilateral testicular descent disorder (14).

Success rates ranging from 10% to 65% have been reported with hCG used to achieve testicular descent in children with undescended testicles. It is understood that the inclusion of children of various ages and with retractile testicle in the treatment affects the success rates. In the study of Rajfer et al. (15), the success rate in the treatment of true undescended testes with hCG was only 6%. Hadziselimovic et al. (16) also found that hormonal therapy contributed little to true undescended testicle descent, with less than 20% of testes descending in most series.

Parenterally administered hCG stimulates Leydig cells and increases testosterone synthesis. Thus, the hormone itself or the more active de-hydrotestosterone (DHT) allows the testicles to descend into the scrotum. Administration of exogenous testosterone is not recommended because high local testosterone levels cannot be achieved with exogenous testosterone given to the treatment. In addition, exogenous testosterone may cause precocious puberty (17, 18). However, higher local testosterone levels are obtained in the gubernaculum region with parenterally administered hCG. In a study by Job et al. (19), the success rate was found to be

45%. This rate was found to be 59% by Adamsen et al. (20), 14% by Christiansen et al. (21), and 31% by Cacciari et al. (22).

In the success of hormone therapy, the initial position of the testicles has an important role in the response to the treatment. The success rate is higher in distal localized testicles. For this reason, hormonal therapy should be the first choice, especially in low type undescended testicles. Hormonal therapy may be more successful in low-type undescended testicles that can be palpated at the upper levels of the scrotum, interpreted as gliding. Almost all of the retractile testicles descend into the scrotum with hCG (23). Therefore, hormonal therapy can also be used to differentiate true undescended testis from retractile testis in borderline cases. As a matter of fact, this rate is 99% in suprascrotal patients, while this rate is 0% in non-palpable patients. Since intra-abdominal testicles are especially refractory to hCG treatment, the first testicular location is important for response to treatment. However, the effect of hormonal therapy in higher undescended testes types is quite limited and surgery should be planned without delay. In high type undescended testicles, although hormonal therapy has little effect, it may have positive effects on testicular functions (24).

In our study, we found that all of the abnormally located undescended testes were displaced after hormone therapy, but some of them completely descended into the scrotum. There was no response to hCG hormone in non-palpable undescended testes. Testes that were treated but not completely descended into the scrotum were included in the group that did not respond to treatment. When the testicles were classified according to their pre-treatment location, the descent response to hCG treatment was mostly in the gliding testicles. When we compared the descent rate of gliding testicles to other groups, a statistical significant difference was found ($p=0.01$).

The age to start treatment for undescended testis is still controversial. There is general agreement that the undescended testis should be treated as early as possible to avoid structural changes in the gonadal tissue (25). Over the past years attention has been focused on the degenerative changes that occur in the undescended testes from the second year of age, and many authors have recommended early treatment (26). In some reports, it is recommended that hormonal therapy should be started before the age of two, while others argue that the treatment should be started between the ages of 3 and 4 years (25). It has been stated that optimal success is achieved after the age of five, and treatment administered between 3 and 4 years of age constitutes an acceptable treatment range. hCG therapy is mainly indicated for patients with undescended testicles localized to the inguinal canal and lower levels, but between 3 and 4 years of age, abdominal and internal. Its usefulness is low in children with undescended testicles located in the inguinal ring (25, 26).

Garagorri et al. (27) showed that age is important in success rates. The worst outcomes occur between the ages of one and two, which are the most favorable ages at which descending is desired. The success rate was 9% until the age of 2, 15% between the ages of 2 and 5, and 44% between the ages of 10 and 14. According to Hadziselimovic et al. (28), medical treatment can only be beneficial if it is administered at an appropriate dose, as early as 10 – 18 months.

Despite the recommendations of the World Health Organization, the treatment dose and duration of hCG are still controversial and there is no established consensus. The World Health Organization uses hCG as 250 IU twice a week for five weeks (2500 IU in total) for boys under one year of age, 500 IU for children 1 to 5 years old, twice a week for five weeks (total 5000 IU), in older children, it recommends 1000 IU twice a week for five weeks (10000

IU in total). Good results have been achieved with hCG therapy, without serious side effects (29).

In our study, a total of 6000 IU of hCG hormone therapy was applied to 19 patients, and 4000 IU of hCG hormone therapy was applied to 17 patients. The remaining patients received a total treatment dose between 2000 IU and 12000 IU. Hormone dose was calculated considering the weight of the patients. Of the 39 patients in the study, that is, 50 undescended testicles, were given hormones twice a week for four weeks. Hormone therapy lasted for a minimum of four weeks, and a maximum of 16 weeks for hormone therapy. The highest dose of hormone administered to a patient was 128000 units.

On the other hand, 10 – 20% testicular descent into the scrotum with hormonal treatment saves patients from surgical intervention. Therefore, in cases of undescended testis, as seen in our study, hormone therapy is inevitable in the first place. Surgical intervention should be limited to cases where hormonal therapy has failed, and should also be applied to all patients with major anatomical defects. Surgery should be secondary to failure of hormonal therapy or if there is associated hernia with abdominal or non-palpable undescended testis (because hCG therapy is very dangerous here) (30, 31).

CONCLUSION

In conclusion, hormonal therapy appears to be of limited benefit in cases of true undescended testis and is more effective in cases with distal undescended testicles than in other abnormally located cases. However, the growth of the funiculus spermaticus structures as a result of hormone therapy, albeit partially, facilitates future surgical intervention.

Funding: There is no specific funding related to this research.

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

Ethical Declaration: All procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008. As this was a retrospective analysis informed consent was not mandatory from enrolled patients. The study has been approved by the ethics committee of our institution.

Abbreviations

CT	:Computerized Tomography
DHT	:Dehydro Testosterone
FSH	:Follicle-Stimulating Hormone
GnRH	:Gonadotropin Releasing Hormone
hCG	: Human Chorionic Gonadotropin
HMG	: Human Menopausal Gonadotropin
LH	:Luteinizing Hormone
LHRH	: Luteinizing Hormone-Releasing Hormone
MIS	: Müllerian Inhibiting Substance

MRI	: Magnetic Resonance Imaging
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SRY	: Sex Determining Region Y
TDG	: Testis Determining Gene
USG	: Ultrasound Imaging

REFERENCES

1. Radmayr C, Bogaert G, Dogan HS, et al. Guidelines on pediatric urology. EAU guidelines. EAU Guidelines Office, Arnherm, The Netherlands. 2019 <http://uroweb.org/guidelines/paediatric-urology/>
2. Hutson JM, Li R, Southwell BR, Petersen BL, Thorup J, Cortes D. Germ cell development in the postnatal testis: the key to prevent malignancy in cryptorchidism? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013; 3: 176.
3. Niedzielski JK, Oszukowska E, Słowińska-Hilczer J. Undescended testis -current trends and guidelines: a review of the literature. *Arch Med Sci*. 2016 Jun 1;12(3):667-77.
4. Braga LH, Kim S, Farrokhyar F, Lorenzo AJ. Is there an optimal contralateral testicular cut-off size that predicts monorchism in boys with nonpalpable testicles? *J Pediatr Urol*. 2014 Aug;10(4):693-8.
5. Snodgrass W, Bush N, Holzer M et al. Current referral patterns and means to improve accuracy in diagnosis of undescended testis. *Pediatrics*. 2011;127(2):e382-8.
6. Denes FT, Saito FJ, Silva FA. Laparoscopic diagnosis and treatment of nonpalpable testis. *Int Braz J Urol*. 2008; 34: 329.
7. Abacı A, Çati G, Anık A, Böber E. Epidemiology, Classification and Management of Undescended Testes: Does Medication Have Value in its Treatment? *J Clin ResPediatr Endocrinol*. 2013;5(2):65-72.
8. Ramareddy SR, Alladi A, Siddappa OS. Ectopic testis in children: Experience with seven cases. *Journal of Pediatric Surgery*. 2013; 48: 538-41.
9. Keys C, Helou Y. Retractile testes: A review of the current literature. *Journal of Pediatric Urology*. 2012; 8: 2-6.
10. Kolon TF, Herndon CD, Baker LA, et al. American Urological Association. Evaluation and treatment of cryptorchidism: AUA guideline. *J Urol*. 2014 Aug;192(2):337-45.
11. Tasian GE, Copp HL. Diagnostic performance of ultrasound in nonpalpable cryptorchidism: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2011 Jan;127(1):119-28.
12. Job JC, Toublanc JE. Endocrine and immunological findings in cryptorchid infants. *Horm Res*. 1988; 30: 167-172.
13. Karpe B, Eneroth P, Ritzen EM. LHRH treatment in unilateral cryptorchidism: effect on testicular descent and hormonal response. *J Pediatr*. 1983; 103: 892-897.
14. Park KH, Lee JH, Han JJ, Lee SD, Song SY. Histological evidences suggest recommending orchiopexy within the first year of life for children with unilateral inguinal cryptorchid testis. *Int J Urol*. 2007 Jul;14(7):616-21.
15. Rajfer J. Congenital Anomalies of the Testis. In: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED, Eds. *Campbell's Urology*. 6th Ed., W.B. Saunders Company. 1992; 72: 1543-1562.
16. Hadziselimovic F, Huff D, Duckett J, Perzog J, Elder J, Snyder H, Buser M. Long-term effect of luteinizing hormone-releasing hormone analogue (Buserelin) on cryptorchid testes. *J Urol*. 1987; 138: 1043-1046.

- 17.** Elderwy AA, Kurkar A, Abdel-Kader MS, et al. Laparoscopic versus open orchiopexy in the management of peeping testis: a multi-institutional prospective randomized study. *J Pediatr Urol.* 2014; 10: 605.
- 18.** Esposito C, Iacobelli S, Farina A, Perricone F, Savanelli A, Settimi A. Exploration of inguinal canal is mandatory in cases of non palpable testis if laparoscopy shows elements entering a closed inguinal ring. *Eur J Pediatr Surg.* 2010 Mar;20(2):138-9.
- 19.** Job JC, Toublanc JE. Endocrine and immunological findings in cryptorchid infants. *Horm Res.* 1988; 30: 167-172.
- 20.** Christiansen P, Muller J, Buhl S. Treatment of cryptorchidism with human chorionic gonadotropin or gonadotropin releasing hormone. A double blind controlled study of 243 boys. *Horm Res.* 1988; 30: 187-192.
- 21.** Adamsen S, Aronsen S, Börjesson B. Prospective evaluation of human chorionic gonadotropin in the treatment of cryptorchidism. *Acta Chir Scand.* 1989; 155: 509-514.
- 22.** Cacciari E, Cicogoni A. The testicular descent. *Pediatr Med Chir.* 1989; 11: 585-590.
- 23.** Snodgrass WT, Yucel S, Ziada A. Scrotal exploration for unilateral nonpalpable testis. *J Urol.* 2007 Oct;178(4 Pt 2):1718-21.
- 24.** Thomas R, Holland AJA. Surgical approach to the palpable undescended testis. *Pediatr Surg Int.* 2014; 30:707-13.
- 25.** Penson D, Krishnaswami S, Jules A, McPheeters ML. Effectiveness of hormonal and surgical therapies for cryptorchidism: a systematic review. *Pediatrics.* 2013 Jun;131(6):e1897-907.
- 26.** Cho A, Thomas J, Perera R, Cherian A. Undescended testis. *BMJ.* 2019;364:i926.
- 27.** Garagorri JM, Job JC, Canlorbe P. Results in early treatment of cryptorchidism with human chorionic gonadotropin. *J Pediatr.* 1982; 101: 923-926.
- 28.** Hadziselimovic F. Cryptorchidism. In: Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS, Duckett JW, Eds. *Adults and Pediatric Urology.* 2nd Ed, 1991; 59: 2217-244.
- 29.** Seppo Taskinen, Outi Hovatta, Sakari Wikstrom, Early Treatment of Cryptorchidism, Semen Quality and Testicular Endocrinology. 1996;156(1): 82-84
- 30.** Novaes HF, Carneiro Neto JA, Macedo A Jr, Barroso Júnior U. Single scrotal incision orchiopexy - a systematic review. *Int Braz J Urol.* 2013;39(3):305-11.
- 31.** Kozminski DJ, Kraft KH, Bloom DA. Orchiopexy without Transparenchymal Fixation Suturing: A 29-Year Experience. *J Urol.* 2015;194(6):1743-7.

Factors Affecting The Diagnosis And Treatment Of Non-STEMI Patients Who Were Suspected To Have COVID-19

Non-STEMI Tanısı Konulan COVID-19 Şüpheli Hastaların Tanı Ve Tedavi Süreçlerine Etki Eden Faktörler

Şebnem Kılıç¹, Yusuf Yürümez², Hüseyin Gündüz³, Sami Olkaç⁴, Necip Gökhan Güner⁵, Ensar Durmuş⁶, Nuray Aslan⁷

1 Deparment of Emergency Medicine, Muğla Bodrum State Hospital,
<https://orcid.org/0000-0002-1569-7301>

2 Deparment of Emergency Medicine, Sakarya University School of Medicine Training and Research Hospital,
<https://orcid.org/0000-0003-3917-9434>

3 Department of Cardiology, Sakarya University School of Medicine,
<https://orcid.org/0000-0003-2541-4675>

4 Deparment of Emergency Medicine, Hakkari Yüksekova State Hospital,
<https://orcid.org/0000-0003-3928-6424>

5 Deparment of Emergency Medicine, Sakarya University Training and Research Hospital,
<https://orcid.org/0000-0001-5052-9242>

6 Deparment of Emergency Medicine, Sakarya University Training and Research Hospital,
<https://orcid.org/0000-0001-7722-6639>

7 Deparment of Emergency Medicine, Sakarya University Training and Research Hospital,
<https://orcid.org/0000-0001-8059-4862>

Abstract

Introduction and Objective: In this study, it was aimed to analyze the factors affecting the management of patients with suspected COVID-19 who applied to the emergency department with chest pain and were diagnosed with non-STEMI.

Method: A total of 69 patients who applied to Sakarya Training and Research Hospital between 01/05/2020 – 30/04/2021 and were diagnosed with non-STEMI with a suspicion of COVID-19 have been analyzed retrospectively. The demographic characteristics (age, gender), comorbid diseases, laboratory parameters (hemogram, biochemistry and serological test results), thorax computerized tomography (CT) findings (consistent or incompatible with COVID-19), angiography results, intervention requirements and mortality status were recorded. The diagnosis of COVID-19 has been confirmed via positive RT-PCR test.

Results: When laboratory parameters were compared according to CT results, NLR, CRP and Ferritin values were statistically higher in patients with a CT image compatible with COVID-19 ($p=0.026$, $p=0.002$, $p<0.001$). The CRP result of the patients with a COVID-19 compatible CT imaging and positive RT-PCR result was statistically significantly higher than the control group ($p=0.040$). When the laboratory parameters of the patients were compared according to the RT-PCR results, the PLR and CRP values of the patients with positive RT-PCR were statistically significantly higher ($p=0.027$, $p=0.001$, respectively). It was determined that patients with statistically low NLR, PLR and CRP values ($p=0.046$, $p=0.023$, $p=0.005$) and patients with statistically significantly high lymphocyte and troponin values required Coronary Angiography intervention ($p=0.013$, $p=0.001$). In addition, it was determined that patients whose CT was not compatible with COVID-19 and whose RT-PCR test was negative required more Coronary Angiography intervention ($p=0.004$, $p=0.003$, respectively).

Conclusion: PLR and CRP values can be used in the differential diagnosis in the presence of suspected COVID-19 in patients who present to the emergency department with chest pain and are diagnosed with non-STEMI.

Keywords: COVID-19, Non-STEMI, Mortality.

Corresponding Author: Şebnem Kılıç, e-mail: drsebnemk@gmail.com

Received: 18.04.2023; Accepted: 10.05.2023; Published Online: 30.06.2023

Cite: Kılıç S, et al. Factors Affecting The Diagnosis And Treatment Of Non-STEMI Patients Who Were Suspected To Have COVID-19. Acta Medica Ruha. 2023;1(2):70-79. <https://doi.org/10.5281/zenodo.7884207>



The journal is licensed under a [Attribution 4.0 International \(CC BY 4.0\)](#)

Özet

Giriş ve Amaç: Bu çalışmada acil servise göğüs ağrısı şikayetiyle başvuran ve non-STEMI tanısı konulan COVID-19 şüpheli hastaların yönetimi üzerine etki eden faktörlerin analiz edilmesi amaçlandı.

Yöntem: Çalışma 01.05.2020-30.04.2021 tarihleri arasında Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran ve non-STEMI tanısı konulan 69 hastanın retrospektif analizi ile gerçekleştirildi. Çalışma kapsamında hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), komorbit hastalıkları, laboratuvar analizleri (hemogram, biyokimya ve serolojik test sonuçları), toraks bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları (Covid-19 ile uyumlu ya da uyumsuz), anjio sonuçları, müdahale gereksinimleri ve mortalite durumları kayıt altına alındı. Hastalardan istenen PCR testi pozitif gelenler Covid-19 olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalamaları $69,69 \pm 11,45$ yıl ve 46'sının (%66,7) erkek olduğu tespit edildi. Hastalardan 27 (% 39,1) tanesine PCR testi pozitifliği ile Covid-19 tanısı konuldu. Covid-19 tanısı konulan non-STEMI hastalarındaki Platelet-Lenfosit Oranı (PLR) ve C-Reaktif Protein (CRP) değerlerinin Covid-19 tanısı konulmayan hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,027$, $p=0,001$). Benzer şekilde mortalite oranlarının da Covid-19 tanısı konulan non-STEMI hastalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirlendi ($p=0,043$). Göğüs BT bulgularının 35 (% 50,72) hastada Covid-19 ile uyumlu olduğu saptandı. Bu hastalarda Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLR), CRP ve Ferritin değerlerinin Covid-19 ile uyumlu olmayanlara göre istatistiksel olarak yüksek olduğu tespit edildi (sırasıyla; $p=0,026$, $p=0,002$, $p<0,001$). Göğüs BT'si Covid-19 ile uyumlu ve aynı zamanda PCR testi pozitif olan 21 hastada ise sadece CRP'nin göğüs BT'si Covid-19 ile uyumlu ancak PCR testi negatif olanlara göre daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,040$).

Sonuç: Acil servise göğüs ağrısı şikayetiyle başvuran ve non-STEMI tanısı konulan hastalarda COVID-19 şüphesi varlığında ayırıcı tanıda PLR ve CRP değerleri kullanılabilir. CRP aynı zamanda Göğüs BT'si Covid-19 ile uyumlu ve aynı zamanda PCR testi pozitif olan hastaları pozitif olmayanlardan ayırt etmeye de kullanılabilir. Non-STEMI ve Covid-19 birekligi mortaliteyi artırın bir faktördür.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Non-STEMI, Mortalite.

INTRODUCTION

In December 2019, a new epidemic, which was thought to have developed due to a new coronavirus, was determined in Wuhan, Hubei province of the People's Republic of China. This epidemic could not be controlled and soon spread to all over the globe (1). Although the findings of COVID-19 infection are generally related to the respiratory system, the presence of cardiac disease findings in many of the patients drew attention to the cardiovascular system. When the data obtained from large case series with the progression of the pandemic process are examined, the most affected group and the highest mortality rate were the elderly with known cardiovascular diseases (2).

One of the most comprehensive reports (72.314 COVID-19 patients) was reported by the Chinese Center for Disease Control and Prevention. The majority (87%) of patients aged between 30 – 79 years had a mortality rate of 2.3%. The mortality rate was 8% between the ages of 70 – 79 and 14.8% for those aged 80 and over. Mortality rates in individuals with comorbidities were higher than the general population (10.5% in diabetics patients with CVS diseases) (1,3).

COVID-19 infection has been shown to be associated with myocardial infarction, myocarditis, heart failure, arrhythmia, and venous thromboembolism. The drugs used to treat COVID-19 might deteriorate the course of myocardial infarction, heart failure and arrhythmia. Additionally, the outcome is poor in cardiac patients infected with COVID-19, because chronic cardiovascular system patients tend to postpone or delay their admission to the hospital due to the fear of infection (4,5).

Mechanisms of pulmonary vascular dysfunction in Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) include nonspecific systemic inflammation, endothelial dysfunction and coagulation

activation, vasoconstriction due to hypoxemia and inflammation, extrinsic compression of vessels, and fibroproliferation due to pulmonary vascular remodeling (6). SARS-CoV-2 interactions with myocardial cells can also cause cardiac dysfunction. After binding to angiotensin-converting enzyme-2 (ACE-2) receptors, the virus elicits a potent activation of the innate immune system, resulting in an intense systemic inflammatory response with the release of proinflammatory cytokines. This "cytokine storm" leads to a diffuse endothelium followed by procoagulant activity (7). SARS-CoV-2 is responsible for excessive local and systemic coagulation activation with platelet activation and dysregulated immunothrombosis (8).

Within the scope of this research, we aimed to elucidate the factors affecting the management of patients with suspected COVID-19 who applied to the emergency department with chest pain and were diagnosed with non-STEMI.

METHOD

A total of 69 patients who applied to Sakarya Training and Research Hospital between 01/05/2020 – 30/04/2021 and were diagnosed with non-STEMI with a suspicion of COVID-19 have been analyzed retrospectively. All procedures were followed in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008. Ethics committee approval was granted from our institution on 15/10/2021 with protocol number 462. As this was retrospective research, no informed consent was obtained from participants.

The demographic characteristics (age, gender), comorbid diseases, laboratory parameters (hemogram, biochemistry and serological test results), thorax computerized tomography (CT) findings (consistent or incompatible with COVID-19), angiography results, intervention requirements and mortality status were recorded. The diagnosis of COVID-19 has been confirmed via positive RT-PCR test.

Statistical Analysis

Patient data collected within the scope of the study were analyzed with the IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY) package program. Frequency and percentage for categorical data, mean and standard deviation for continuous data were given as descriptive values. For comparisons between groups, "Independent Sample T – test" was used for two groups, and "Pearson Chi-Square Test" was used for comparison of categorical variables. Kolmogorov-Smirnov test has been conducted for normality, median values and IQR values were performed for continuous variables that did not fit normal distribution, and the Mann-Whitney U-test was utilized to compare continuous endpoints. The results were considered statistically significant when the p value was less than 0.05.

RESULTS

The mean age of the patients participating in the study was 69.70 ± 11.45 years, and 66.7% ($n=46$) were male. Of the 63.7% ($n=44$) of the individuals applied to the emergency service due to chest pain. Diabetes mellitus was the most common ($n=38$, 55.1%) comorbid disease. The demographic distribution of patients are elaborated in Table 1.

Table 1. Baseline Demographics Of The Patients

		n=69
Age (mean ± SD)		69,70 ± 11,45
Gender	Women n (%)	23 (33,3)
	Male n (%)	46 (66,7)
Symptoms at Admission	Chest Pain n (%)	44 (63,8)
	Shortness of breath n (%)	19 (27,5)
	Other n (%)	6 (8,7)
Comorbid Diseases	Hypertension n (%)	13 (18,8)
	Chronic Kidney Failure n (%)	6 (8,7)
	Dyslipidemia n (%)	2 (2,9)
	Anemia n (%)	1 (1,4)
	Diabetes Mellitus n (%)	38 (55,1)
	Chronic Obstructive Pulmonary Disease n (%)	6 (8,7)
	Coronary Artery Disease n (%)	13 (18,8)
	Congestive Heart Failure n (%)	13 (18,8)
	Atrial Fibrillation n (%)	1 (1,4)
	Smoking Addiction n (%)	2 (2,9)
	Other n (%)	9 (13,0)
Medical History	History of MI n (%)	5 (7,2)
	History of PCI n (%)	4 (5,8)
	CABG history	3 (4,3)
Laboratory Parameters	WBC (median ; IQR)	11,0 (8,2-13,7)
	Neutrophic (median ; IQR)	8,7 (5,9-10,9)
	Platelet (median; IQR)	201,0 (161,0-244,0)
	Lymphocyte (median; IQR)	1,6 (0,9-2,1)
	NLR (median ; IQR)	6,1 (2,8-12,2)
	PLR (median ; IQR)	144,7 (89,9-223,6)
	hs_Troponin (median ; IQR)	2112,0 (217,5-10342,0)
	D_dimer (median ; IQR)	821,0 (309,5-1655,0)
	CRP (median ; IQR)	21,2 (8,1-110,0)
	Ferritin (median; IQR)	138,0 (79,7-382,2)
	Glucose (median; IQR)	164,0 (119,0-219,0)
	INR (median ; IQR)	1,3 (1,1-1,5)
RT-PCR	Negative n (%)	42 (60,9)
	positive n (%)	27 (39,1)
CT	Incompatible with COVID 19 n (%)	34 (49,3)
	Compatible with COVID 19 n (%)	35 (50,7)
Emergency Service	Death n (%)	23 (33,3)
	Discharged n (%)	46 (66,7)
Hospitalization	Mechanical Ventilator Requirement n (%)	22 (31,9)
	Shock n (%)	10 (14,5)
	Acute Renal Failure n (%)	7 (10,1)
Coronary Angiography	Normal n (%)	2 (2,9)
	Single vessel lesion requiring intervention n (%)	11 (15,9)
	Multiple vessel lesion requiring intervention n (%)	14 (20,3)
	Findings not requiring intervention n (%)	42 (61,9)

When laboratory parameters were compared according to CT results, NLR, CRP and Ferritin values were statistically higher in patients with a CT image compatible with COVID- 19 ($p=0.026$, $p=0.002$, $p<0.001$) (Table 2). The CRP result of the patients with a COVID-19 compatible CT imaging and positive RT-PCR result was statistically significantly higher than the control group ($p=0.040$).

When the laboratory parameters of the patients were compared according to the RT- PCR results, the PLR and CRP values of the patients with positive RT-PCR were statistically significantly higher ($p=0.027$, $p=0.001$, respectively). Mortality rates were higher in RT-PCR positive patients (Table 2).

Table 2. Mortality And Laboratory Parameters Regarding RT-PCR Outcomes

	RT-PCR Pozitive (n=27)	RT-PCR Negative (n=42)	p-value
WBC (median ; IQR)	9,9 (7,7-14,1)	11,2 (8,2-13,2)	0,754
Neutrophil (median; IQR)	8,2 (5,6-12,6)	8,7 (6,0-10,3)	0,601
Platelet (median; IQR)	213,0 (164,0-293,0)	197,0 (154,0-230,7)	0,099
Lymphocyte (median; IQR)	1,5 (0,8-2,1)	1,6 (1,1-2,3)	0,363
NLR (median ; IQR)	9,5 (3,3-14,3)	5,5 (2,7-9,8)	0,253
PLR (median ; IQR)	174,4 (102,2-278,6)	11,1 (74,2-175,4)	0,027
hs_Troponin (median ; IQR)	2400,0 (148,0-9497,0)	1849,0 (265,0-24734,0)	0,618
D_dimer (median ; IQR)	1080,0 (312,0-1700,0)	784,5 (292,0-1825,0)	0,393
CRP (median ; IQR)	55,0 (21,2-174,0)	11,1 (3,8-47,8)	0,001
Ferritin (median; IQR)	200,0 (81,3-522,0)	119,6 (79,1-361,6)	0,338
Lactate (median; IQR)	1,8 (1,5-2,6)	2,6 (1,8-3,5)	0,074
Glucose (median; IQR)	169,0 (118,0-203,0)	155,0 (123,2-250,7)	0,951
INR (median ; IQR)	1,3 (1,1-1,5)	1,3 (1,1-1,4)	0,917
Mortality n (%)	12 (44,4)	9 (21,4)	0,043

Table 3. Mortality And Laboratory Parameters Regarding CT Imaging Findings

	CT compatible (n=35)	BT non-compatible (n=34)	p-value
WBC (median ; IQR)	11,2 (7,7-14,1)	10,9 (8,2-13,2)	0,585
Neutrophil (median; IQR)	9,3 (5,6-12,6)	7,8 (6,0-10,0)	0,362
Platelet (median; IQR)	199,0 (155,0-255,0)	201,5 (116,2-243,0)	0,952
Lymphocyte (median; IQR)	1,2 (0,7-2,1)	1,7 (1,1-2,4)	0,079
NLR (median ; IQR)	8,9 (3,7-15,1)	4,2 (2,5-8,4)	0,026
PLR (median ; IQR)	157,0 (96,5-278,5)	118,1 (79,4-180,5)	0,053
hs_Troponin (median ; IQR)	2729,0 (934,0-10000,0)	1007,0 (126,0-29491,0)	0,293
D_dimer (median ; IQR)	970,0 (409,0-2000,0)	642,5 (213,5-1295,0)	0,116
CRP (median ; IQR)	54,0 (14,4-174,0)	10,5 (3,8-37,4)	0,002
Ferritin (median; IQR)	266,0 (138,0-852,0)	85,9 (69,4-152,7)	p<0,001
Lactate (median; IQR)	2,3 (1,7-4,6)	2,4 (1,5-2,9)	0,349
Glucose (median; IQR)	178,0 (118,0-231,0)	145,5 (118,5-206,3)	0,316
INR (median ; IQR)	1,3 (1,2-1,5)	1,2 (1,1-1,4)	0,145
Mortality n (%)	14 (40,0)	7 (20,6)	0,08

It was determined that patients with statistically low NLR, PLR and CRP values ($p=0.046$, $p=0.023$, $p=0.005$) and patients with statistically significantly high lymphocyte and troponin values required Coronary Angiography intervention ($p=0.013$, $p=0.001$). In addition, it was determined that patients whose CT was not compatible with COVID-19 and whose RT- PCR test was negative required more Coronary Angiography intervention ($p=0.004$, $p=0.003$, respectively) (Table 3 - 4 - 5).

Table 4. Mortality And Laboratory Parameters With Respect To CT Compatibility And RT-PCR Positivity

	CTcompatibleRT-PCR pozitive (n=21)	CTcompatibleRT-PCRNegative (n=14)	p-value
WBC (median ; IQR)	10,3 (8,2-16,5)	11,2 (7,6-13,7)	0,724
Neutrophil (median; IQR)	9,3 (5,4-14,1)	9,1 (6,1-11,5)	1,000
Platelet (median; IQR)	212,0 (157,5-301,0)	196,0 (142,2-208,7)	0,145
Lymphocyte (median; IQR)	1,6 (0,8-2,2)	1,06 (0,5-1,9)	0,222
NLR (median ; IQR)	9,5 (3,3-13,2)	8,9 (5,3-17,3)	0,414
PLR (median ; IQR)	174,4 (96,2-276,8)	154,4 (94,4-301,7)	0,907
hs_Troponin (median ; IQR)	2729,0 (281,5-9748,5)	4063,0 (1077,0-13938,0)	0,495
D_dimer (median ; IQR)	970,0 (309,5-2035,0)	962,5 (603,5-2095,0)	0,778
CRP (median ; IQR)	72,0 (34,2-174,0)	14,0 (8,3-129,7)	0,040
Ferritin (median; IQR)	266,0 (148,0-788,5)	265,0 (98,6-1198,7)	0,881
Lactate (median; IQR)	2,0 (1,7-4,4)	2,7 (2,1-4,7)	0,293
Glucose (median; IQR)	178,0 (115,0-231,0)	172,5 (130,5-280,7)	0,516
INR (median ; IQR)	1,3 (1,1-1,5)	1,3 (1,2-1,6)	0,359
Mortality n (%)	11 (52,4)	3 (21,4)	0,067

Table 5. Mortality And Laboratory Parameters Regarding The Requirement For CAG Intervention

	CAG Intervention (+) (n=25)	No CAG Intervention (n=44)	p-value
WBC (median ; IQR)	11,3 (8,1-14,2)	10,8 (8,1-12,8)	0,52
Neutrophil (median; IQR)	8,8 (5,8-11,9)	8,1 (5,8-10,7)	0,871
Platelet (median; IQR)	199,0 (168,5-238,8)	201,5 (155,7-252,7)	0,886
Lymphocyte (median; IQR)	1,9 (1,3-2,9)	1,2 (0,8-2,1)	0,013
NLR (median ; IQR)	4,4 (2,4-8,2)	8,4 (3,3-14,5)	0,046
PLR (median ; IQR)	117,9 (69,7-152,3)	161,2 (96,6-256,5)	0,023
hs_Troponin (median ; IQR)	9286,0 (1585,0-48711,0)	971,0 (126,4-5242,7)	0,001
D_dimer (median ; IQR)	548,0 (250,5-1170,0)	980,5 (402,2-2100,0)	0,082
CRP (median ; IQR)	10,4 (3,6-30,6)	43,2 (10,6-123,7)	0,005
Ferritin (median; IQR)	133,6 (81,7-340,7)	193,0 (79,3-579,0)	0,717
Lactate (median; IQR)	2,5 (1,7-3,6)	2,2 (1,6-3,2)	0,562
Glucose (median; IQR)	170,0 (119,5-229,5)	158,0 (118,5-225,0)	0,891
INR (median ; IQR)	1,3 (1,1-1,5)	1,3 (1,1-1,4)	0,851
COVID compatible n (%) on chest CT	7 (28,0)	28 (63,6)	0,004
PCR Test Positive n (%)	4 (16,0)	23 (52,3)	0,003
Mortality n (%)	5 (20,0)	16 (36,4)	0,156

DISCUSSION

The outbreak of the COVID-19 pandemic caused a catastrophe in healthcare services. The patient access has been limited in many different disease areas especially in the emergency service. Additionally, elective procedures have been halted and patients hesitated to visit hospital due to the risk of infection transmission (9). Non-ST-segment elevation myocardial infarction (Non-STEMI) is a critical, time-dependent emergency and prompt referral for coronary angiography intervention but the data regarding Non-STEMI is limited in mortality hospitalized COVID-19 patients (10).

People with a history of chronic disease have an increased risk of COVID-19 related complications and death. Cardiac diseases such as underlying ischemic heart disease, hypertension, heart failure, and atrial fibrillation were the most common comorbidities accompanying patients diagnosed with COVID-19 in mortality cases (11). In our study, diabetes mellitus was the most common ($n=38$, 55.1%) comorbid disease in patients admitted to emergency service and the most prominent symptom was chest pain (63.7%).

Platelet/lymphocyte ratio (PLR) is a marker that has recently been proven to be an important indicator of inflammation, especially in cancer patients (12). It has also been found to be associated with increased mortality and morbidity in cardiovascular diseases. Interleukin (IL-6) and C-reactive protein (CRP) are increased in myocardial infarction (13). It has been reported that ischemia attacks in patients create a prothrombotic environment with the activation of thrombotic factors and inflammatory cells (14). Thus, studies have reported that CRP and many other inflammatory markers are associated with a predisposition to thrombosis in myocardial infarction. A serious relationship between the prevalence of coronary artery disease and PLR has been elaborated in previous literature (15). In previous literature a correlation was found between increased PLR and long-term increased mortality in the coronary artery disease patients (16). In our study, NLR, CRP and Ferritin values were statistically higher in patients with a CT image compatible with COVID-19. The CRP result of the patients with a COVID-19 compatible CT imaging and positive RT-PCR result was statistically significantly higher.

Acute myocarditis has been reported in COVID-19 patients with elevated cardiac troponin, echocardiographic abnormalities (mostly changes in left ventricular function), and/or electrocardiogram with variable findings, but only a few cases have been confirmed by endomyocardial biopsy and/or cardiac magnetic resonance imaging. Cardiac histopathological findings in deceased COVID-19 patients mainly included inflammatory and prothrombotic features such as congestive cardiomyopathy, damage due to previous conditions such as atherosclerotic coronary artery disease, chronic ischemic cardiomyopathy, myocardial hypertrophy, while only a few cases have been reported as focal lymphocytic myocarditis (17-19). It has been reported that high-sensitivity cardiac troponin (hs-cTn) levels are increased in a significant proportion of COVID-19 patients (20). In a study examining 191 cases with COVID-19, hs-cTnI levels in more than 50% of those who died; It was determined that it was high at the time of admission, increased gradually until the day of death of the patients, and was an important indicator of mortality. While the rate of $hs-cTnI > 28$ mg/ml levels among the cases that ended in death was 46%, this rate was found to be 1% in the patients who survived ($p<0.0001$) (17). Troponin elevation alone during COVID-19 infection does not diagnose acute coronary syndrome (ACS). It is strongly recommended to search for other clinical features for the diagnosis of ACS. In our study, patients with low NLR, PLR, CRP and high lymphocyte, troponin values required Coronary Angiography intervention. In addition, it was determined that patients whose CT was not compatible with COVID-19 and

whose RT-PCR test was negative required more Coronary Angiography intervention. It was determined that laboratory tests, RT-PCR test results and thorax CT findings did not have a statistically significant value in terms of determining the requirement for coronary angiography intervention.

Majeed et al. (2022) elaborated that NSTEMI patients with concomitant COVID-19 infection had a higher rate of inpatient mortality than those without COVID-19 infection. They had an accompanying increase in length of stay. COVID-19 patients also received significantly fewer invasive cardiac procedures. Moreover, higher mortality was observed among the Non-STEMI patients with COVID-19, despite the lower underlying cardiac and pulmonary comorbidities. Last but not least, they emphasized that NSTEMI patients with concomitant COVID-19 infection had a five fold mortality risk compared to Non-STEMI patients without COVID-19 infection (21).

Especially in the presence of concomitant CVS disease, COVID 19 infection is severe and the risk of death increases. COVID-19 infections can lead to many clinical pictures ranging from myocardial infection, myocarditis, heart failure and arrhythmias to venous thromboembolism. Mechanisms such as inflammation, cytokine storm, increased coagulation functions, as well as an imbalance between myocardial oxygen supply and myocardial oxygen demand, cause cardiac damage in COVID-19 infections. Apart from CVS damage due to infection, it should not be ignored that some drugs used in the treatment also have side effects on CVS (22).

CONCLUSION

PLR and CRP values can be used in the differential diagnosis in the presence of suspected COVID-19 in patients who present to the emergency department with chest pain and are diagnosed with non-STEMI. CRP can also be used to distinguish patients whose thorax CT is compatible with COVID-19 and who also have a positive RT-PCR test. The coexistence of non-STEMI and COVID-19 is a factor that increases mortality.

Funding: There is no specific funding related to this research.

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

Ethical Declaration: All procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008. Ethics committee approval has been granted from our institution. As this was a retrospective research no informed consent has been obtained from participants.

Abbreviations

ACE-2	: Angiotensin-Converting Enzyme-2
ACS	: Acute Coronary Syndrome
ARDS	: Acute Respiratory Distress Syndrome
CAG	: Coronary Angiography
CRP	: C-Reactive Protein
CT	: Computerized Tomography

CVS	: Cardiovascular System
DM	: Diabetes Mellitus
ES	: Emergency Service
hs-cTn	: High-Sensitivity Cardiac Troponin
ICU	: Intensive Care Unit
NLR	: Neutrophil To Lymphocyte Ratio
Non-STEMI	: Non- ST Elevated Myocardial Infarct
PLR	: Platelet Lymphocyte Ratio
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
STEMI	: ST Elevated Myocardial Infarct

REFERENCES

1. Bader F, Manla Y, Atallah B, Starling RC. Heart failure and COVID-19. *Heart Fail Rev.* 2021;26(1):1-10. doi:10.1007/s10741-020-10008-2
2. Salabei JK, Asnake ZT, Ismail ZH, Charles et al. COVID-19 and the cardiovascular system: an update. *Am J Med Sci.* 2022;364(2):139-147. doi:10.1016/j.amjms.2022.01.022
3. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
4. Xiang D, Xiang X, Zhang W, et al. Management and Outcomes of Patients With STEMI During the COVID-19 Pandemic in China. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(11):1318- 1324. doi:10.1016/j.jacc.2020.06.039
5. De Rosa S, Spaccarotella C, Basso C, et al. Italiana di Cardiologia and the CCU Academy investigators group. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. *Eur Heart J.* 2020;41(22):2083-2088. doi:10.1093/eurheartj/ehaa409
6. Gao J, Lu PJ, Li CP, et al. Reconsidering treatment guidelines for acute myocardial infarction during the COVID-19 pandemic. *BMC Cardiovasc Disord.* 2022;22(1):194. doi:10.1186/s12872-022-02626-5
7. Liao CT, Chang WT, Yu WL, Toh HS. Management of acute cardiovascular events in patients with COVID-19. *Rev Cardiovasc Med.* 2020;21(4):577-581. doi:10.31083/j.rcm.2020.04.140
8. Choi H, Lee JH, Park HK, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Patient Delay and Clinical Outcomes for Patients With Acute Myocardial Infarction. *J Korean Med Sci.* 2022;37(21):e167. doi:10.3346/jkms.2022.37.e167
9. De Luca G, Verdoia M, Cercek M, et al. Impact of COVID-19 Pandemic on Mechanical Reperfusion for Patients With STEMI. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(20):2321-2330. doi:10.1016/j.jacc.2020.09.546
10. De Luca G, Cercek M, Jensen LO, et al. Impact of COVID-19 pandemic and diabetes on mechanical reperfusion in patients with STEMI: insights from the ISACS STEMI COVID 19 Registry. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):215. Published 2020 Dec 18. doi:10.1186/s12933-020-01196-0
11. Nai Fovino L, Cademartiri F, Tarantini G. Subclinical coronary artery disease in COVID-19 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020;21(9):1055-1056. doi:10.1093/ehjci/jeaa202

- 12.** Kalyoncuoglu M, Durmus G. Relationship between C-reactive protein-to-albumin ratio and the extent of coronary artery disease in patients with non-ST-elevated myocardial infarction. Coron Artery Dis. 2020;31(2):130-136. doi:10.1097/MCA.0000000000000768
- 13.** Liu J, Ao W, Zhou J, Luo P, Wang Q, Xiang D. The correlation between PLR-NLR and prognosis in acute myocardial infarction. Am J Transl Res. 2021;13(5):4892- 4899.
- 14.** Li L, Ma Y, Geng XB, et al. Platelet-to- lymphocyte ratio relates to poor prognosis in elderly patients with acute myocardial infarction. Aging Clin Exp Res. 2021;33(3):619-624. doi:10.1007/s40520-020- 01555-7.
- 15.** Meng Z, Yang J, Wu J, Zheng X, Zhao Y, He Y. Association between the platelet- lymphocyte ratio and short-term mortality in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. Clin Cardiol. 2021;44(7):994-1001. doi:10.1002/clc.23648
- 16.** Willim HA, Harianto JC, Cipta H. Platelet-to-Lymphocyte Ratio at Admission as a Predictor of In-Hospital and Long-Term Outcomes in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cardiol Res. 2021;12(2):109-116. doi:10.14740/cr1219
- 17.** 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):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- 18.** Weiss P, Murdoch DR. Clinical course and mortality risk of severe COVID-19. Lancet. 2020;395(10229):1014-1015. doi:10.1016/S0140-6736(20)30633-4
- 19.** Zhang J, Wang Z, Wang X, Hu Z, Yang C, Lei P. Risk Factors for Mortality of COVID-19 Patient Based on Clinical Course: A Single Center Retrospective Case- Control Study. Front Immunol. 2021;12:581469. doi:10.3389/fimmu.2021.581469
- 20.** American College of Cardiology. Troponin and BNP Use in COVID-19.
https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/18/15/25/troponin-and-bnpuse-incovid19?utm_source=accupdate&utm_medium=email_newsletter&utm_content=20200320&utm_campaign=accupdate. (Accessed Mar 23, 2020.)
- 21.** Majeed H, Gangu K, Sagheer S, et al. COVID-19 and NSTEMI Outcomes among Hospitalized Patients in the United States and Racial Disparities in Mortality: Insight from National Inpatient Sample Database. Vaccines 2022;10:2024. doi:10.3390/vaccines10122024
- 22.** Salabei JK, Asnake ZT, Ismail ZH, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: an update. Am J MedSci. 2022;364(2):139-147. doi:10.1016/j.amjms.2022.01.022

Is The Visceral Adiposity Index an Indicator of Carpal Tunnel Syndrome?

Visseral Adipozite İndeksi Karpal Tünel Sendromu İçin Bir Göstergesi midir?

Gülhan Sarıcam¹, Orkun Sarıcam²

1 Ankara Pursaklar State Hospital, Department of Neurology Clinic, Ankara, Turkey, <https://orcid.org/0000-0002-9032-6877>

2 Ankara Pursaklar State Hospital, Department of Internal Medicine, Ankara, Turkey, <https://orcid.org/0000-0001-5820-0951>

Abstract

Introduction: Carpal tunnel syndrome (CTS) is the most common peripheral focal mononeuropathy caused by compression of the median nerve in the carpal tunnel.

Objective: We aimed to investigate inflammation parameters, body mass index (BMI), visceral adiposity index (VAI), and their relationship with disease severity in patients diagnosed with CTS in our study.

Method: This prospective study included 147 patients with CTS and 85 healthy volunteers. We grouped the patients by CTS severity as severe, moderate, or mild based on electroneuromyography findings. We recorded demographic characteristics and the test results of complete blood count and inflammation parameters and calculated BMI and VAI for the subjects included in the study.

Results: Of the patients with CTS, 78.9% were women and 26.5% had severe disease. C-reactive protein (CRP), triglycerides, the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), waist circumference, and VAI were statistically significantly higher in the CTS group compared to the control group ($p<0.05$). CRP, NLR, BMI, VAI, and the proportion of obese individuals were statistically significantly higher in the severe CTS group compared to the moderate and mild CTS groups ($p<0.05$).

Conclusion: We showed that VAI, waist circumference, CRP, and NLR were higher in CTS patients compared to the control group. The high values of VAI and NLR in patients with CTS and severe CTS indicate that these parameters are useful markers to demonstrate the risk of developing CTS and predict prognosis.

Keywords: Carpal Tunnel Syndrome, Visceral Adiposity Index, Neutrophil-Lymphocyte Ratio.

Özet

Giriş: Karpal tünel sendromu (KTS), median sinirin karpal tünel içinde sıkışması ile oluşan ve en sık görülen periferik fokal mononöropatidir.

Amaç: Çalışmamızda KTS tanısı alan hastalarda, inflamasyon parametrelerini, vücut kitle indeksi (VKİ), visceral adiposity index (VAİ) değerlerini ve hastalık şiddeti ile ilişkilerini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Bu prospektif çalışma KTS tanısı alan 147 hasta ve 85 sağlıklı gönüllü ile yapıldı. Elektronöromiyografi sonuçlarına göre KTS şiddeti ağır, orta ve hafif olarak sınıflandırıldı. Hastaların demografik özellikleri, hemogram, inflamasyon değerleri kayıt edildi ve VKİ, VAİ ölçümleri hesaplandı.

Bulgular: KTS tanılı hastaların %78,9'u kadın ve %26,5'nin şiddeti ağırıldı. KTS tanısı alan hastaların C reactive protein (CRP), neutrophil lymphocyte ratio (NLO), trigliserid, bel çevresi, VAİ düzeyleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazlaydı ($p<0,05$). KTS şiddeti ağır olanlarda CRP, NLO, VKİ, VAİ ve obezite oranları, orta ve hafif olanlardan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla bulundu ($p<0,05$).

Sonuç: VAİ, bel çevresi, CRP, NLO oranlarının KTS'li hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek oranda olduğunu gösterdik. KTS tanılı hastalarda ve şiddeti ağır olanlarda VAİ ve NLR gibi göstergelerin yüksek olması, bu parametrelerin KTS geliştirme riski ve прогнозu göstermede yararlı belirteçler olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Karpal Tünel Sendromu, Visseral Adipozite İndeksi, Nötrofil Lenfosit Oranı.

Corresponding Author: Gülhan Sarıcam, e-mail: gulhansar01@hotmail.com

Received: 17.04.2023; Accepted: 06.05.2023; Published Online: 30.06.2023

Cite: Sarıcam G. Is The Visceral Adiposity Index an Indicator of Carpal Tunnel Syndrome?. Acta Medica Ruha. 2023;1(2):80-88. <https://doi.org/10.5281/zenodo.7890481>



The journal is licensed under a [Attribution 4.0 International \(CC BY 4.0\)](#)

INTRODUCTION

Carpal tunnel syndrome (CTS) is the most common peripheral focal mononeuropathy caused by compression of the median nerve in the carpal tunnel. The highest incidence of CTS is in the age range of 40-60 years and the disease is more common in women (1). CTS impairs hand function, reduces grip strength, and causes numbness, pain, and tingling in the areas innervated by the median nerve. The most common causes include a history of repetitive wrist movements, genetic predisposition, pregnancy, rheumatoid inflammation, and obesity (2).

Recent studies have reported that a high body mass index (BMI) and hypercholesterolemia are the risk factors for the development of CTS (3). Central fat accumulation in obesity is associated with metabolic syndromes, which may result in peripheral neuropathy. Moreover, it is suggested that adipose tissue accumulation in the carpal tunnel in obese individuals results in narrowing and increased pressure inside the carpal tunnel (4). The examinations of the biopsy specimens of patients with CTS have revealed inflammatory and proliferative changes leading to tendon degeneration and hypertrophy of the synovial tissue (5). The roles of immune dysfunction, oxidative stress, and chronic inflammation were previously described in obesity. Adipose tissue inflammation has been shown to be the cause of complications, affecting distant organ functions adversely (6). Thus, in addition to adipose tissue accumulation, it is suggested that many interrelated inflammatory, vascular, and oxidative factors take part in the etiology of CTS (5).

Obesity is a risk factor for many diseases, but it has been reported that the distribution pattern of adipose tissue is more important than the total amount for the development of vascular complications (7). The visceral adiposity index (VAI) is currently a commonly used parameter, which includes not only anthropometric measurements but also high-density lipoprotein (HDL) and triglyceride (TG) levels, indicating abdominal fat distribution and adipose tissue function (8). To the best of our knowledge, the relationship between VAI and CTS was not investigated previously in the literature. In our study, we aimed to investigate the relationship between complete blood count, inflammation parameters, BMI, VAI, and disease severity in patients with CTS.

METHOD

This prospective study was approved by Ankara Şehir Hastanesi Ethics Committee (E2-22-2957). All procedures were carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Informed consent forms were obtained from all subjects, who agreed to participate in the study. The study included 147 patients, who were admitted to the neurology outpatient clinic of our hospital, and who were diagnosed with CTS based on clinical and electroneuromyography (ENMG) examination findings. Eighty-five healthy subjects, who were admitted to the outpatient clinics for routine check-up examinations, and who had no diagnosis of any disease, were included as the control group in the study. Patients with a history of medication use or diabetes mellitus, rheumatoid disease, hypertension, immune deficiency, acute or chronic inflammatory disease, diseases of the heart or lung, hematologic diseases, or oncologic diseases were not included. Subjects with chronic alcohol use, pregnant women, and individuals diagnosed with polyneuropathy, radiculopathy/plexopathy or ulnar neuropathy based on electrodiagnostic test findings were excluded. The control group included subjects with no medication use and no history of systemic disease or recent infection.

We recorded demographic characteristics, complete blood count, and C-reactive protein levels of all patients and subjects. We calculated the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) by dividing

the neutrophil count by the lymphocyte count. We calculated BMI as the subject's weight in kilograms divided by the square of height in meters. We grouped subjects with a BMI value of ≥ 30 kg/m² under the obese category (9). The equation for VAI calculation included waist circumference in cm, and HDL and TG levels in mmol/L. We used the following equations to calculate VAI for men and women, respectively (10):

- For men: $VAI = \text{waist circumference}/(39.68 + (1.88 \times \text{BMI})) \times (\text{TG}/1.03) \times (1.31/\text{HDL})$
- For women: $VAI = \text{waist circumference}/(36.58 + (1.89 \times \text{BMI})) \times (\text{TG}/0.81) \times (1.52/\text{HDL})$

Electrophysiologic Examinations

We used the Nicolet EDX device for electrophysiological examinations. We maintained the limb skin temperatures of subjects in the range of 31–36°C. We carried out the electrophysiologic examinations by using standard nerve conduction techniques in accordance with the protocol recommended by the American Electrodiagnostic Medical Association (11). We examined both of the upper limbs of the patients in this study. We examined the median and ulnar nerve conduction in one extremity, but we examined median nerve conduction and ignored ulnar nerve conduction in the other.

We studied median motor nerve conduction by standard techniques, using a surface electrode placed in the center of the abductor pollicis brevis muscle and stimulating the wrist and the antecubital fossa. We measured the combined muscle action potential amplitude and the distal motor latency and calculated the motor conduction velocity. We orthodromically measured mixed nerve conduction from the palm and sensory nerve conduction from the second finger. In addition, we measured the sensory latency, sensory nerve action potential, and sensory nerve conduction velocity. We recorded the results and grouped patients under three categories based on the findings from electrophysiological examinations as follows (12):

Mild CTS: A slow median sensory nerve conduction velocity (< 50 m/s from palm/wrist and digit II segments)

Moderate CTS: A prolonged distal latency of the median motor nerve (>4.0 ms) and a slow median sensory nerve conduction velocity

Severe CTS: Prolonged motor and sensory distal latencies, a significant reduction in the motor conduction velocity, and a reduced/absent median nerve sensory action potential amplitude

Statistical Analysis

We performed the statistical analysis by using the IBM SPSS Statistics 26 program. We used descriptive statistics (mean \pm SD) and frequency distributions for numerical and categorical variables, respectively. To select statistical analysis tests for numerical variables, we used the Kolmogorov-Smirnov normality test. Because the test results showed that the variables did not conform to the normality assumption, we used non-parametric tests. We used the Mann-Whitney U Test to check whether there was a difference in variables between two independent groups. We used the Kruskal-Wallis test to examine differences in variables between more than two independent groups. We examined relationships between two independent categorical variables by chi-square analysis. We took statistical significance as 0.05 in the statistical analysis.

RESULTS

Out of the 176 CTS patients examined during the study period, we included 147 patients in the statistical analysis (Fig. 1).

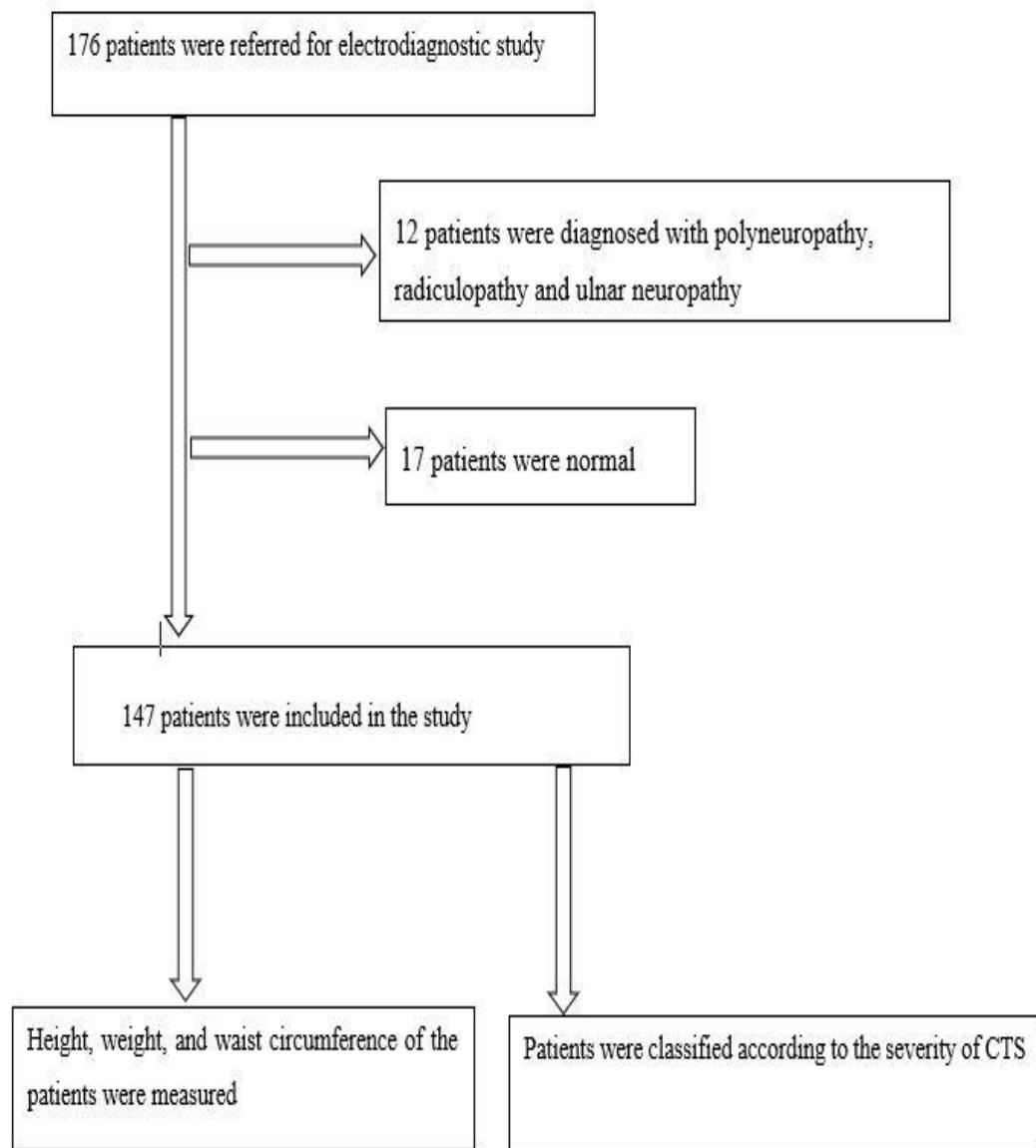


Figure 1. Case Selection Criteria

The mean age was 47.90 ± 8.87 years and there was a female preponderance in the group of CTS patients. Based on ENMG findings, CTS severity was mild in 36.1%, moderate in 37.4%, and severe in 26.5% of the patients (Table 1).

Table 1. Demographic Characteristics of Patients by Groups

	CTS (n=147) n(%)	Control (n=85) n(%)	Chi-square	p
Gender			1.521	0.217
Female	116(78.9)	61(71.8)		
Male	31(21.1)	24(28.2)	-	-
CTS Severity				
Severe	39(26.5)			
Moderate	55(37.4)			
Mild	53(36.1)			
	Mean±SD	Mean±SD	U	p
Age	47.90±8.87	45.68±10.22	9189.5	0.147

U: Mann Whitney U, *:p<0.05, CTS: Carpal Tunnel Syndrome.

The Mann-Whitney U tests showed statistically significantly higher values of CRP, NLR, TG, waist circumference, VAI, and counts of neutrophils in CTS patients compared to the control group (p<0.05). BMI and the percentage of obese subjects were not statistically significantly different between the groups (p>0.05) (Table 2).

Table 2. Biochemical Test Results and Differences by Groups

	CTS (n=147)	Control (n=85)	U	p
	Mean±SD	Mean±SD		
WBC($\times 10^3$ μl)	7.04±1.56	6.88±1.70	5745.0	0.308
PLT($\times 10^3$ μl)	260.88±57.09	254.27±56.28	5947.0	0.542
LYM($\times 10^3$ μl)	2.35±0.63	2.93±3.72	5352.5	0.069
NEU ($\times 10^3$ μl)	4.16±1.13	3.70±1.11	4745.0	0.002*
CRP(mg/l)	0.31±0.33	0.17±0.19	3709.0	<0.001*
NLR	1.88±0.67	1.54±0.59	4466.0	<0.001*
TG(mg/dl)	161.68±78.76	134.20±64.22	5003.0	0.012*
HDL(mg/dl)	49.60±11.73	52.28±11.84	5388.5	0.081
WC	97.42±10.41	92.89±9.36	4816.5	0.004*
BMI	25.34±4.39	24.20±3.85	5415.5	0.091
VAI	6.96±4.96	5.42±4.41	4694.0	0.002*
	n(%)	n(%)	Chi-square	p
BMI				
Obese	120(81.6)	76(89.4)	2.486	0.115
Nonobese	27(18.4)	9(10.6)		

U: Mann Whitney U, *:p<0.05, WBC: White blood cell, PLT: Platelets, LYM: Lymphocytes, NEU: Neutrophils, CRP: C-reactive protein, NLR: Neutrophil/lymphocyte ratio, TG: Triglyceride, HDL: High-density lipoprotein, WC: Waist circumference, BMI: Body mass index, VAI: Visceral adiposity index.

CRP, NLR, TG, waist circumference, BMI, and VAI were statistically significantly higher in severe CTS patients compared to the patients of the mild and moderate severity groups (p<0.05))The percentage of obese patients was significantly higher in the severe CTS group compared to the CTS groups of mild and moderate severity (p<0.001) (Table 3).

Table 3. Relationship Between CTS Severity and Parameters

	Mild (n=53)	Moderate (n=55)	Severe (n=39)	KW	p
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD		
WBC($\times 10^3$ μ l)	6.90±1.30	7.17±1.62	7.05±1.80	1.524	0.467
PLT($\times 10^3$ μ l)	260.45±57.29	258.29±63.86	265.10±46.98	1.840	0.398
LYM($\times 10^3$ μ l)		2.44±0.74	2.35±0.57	1.368	0.505
NEU($\times 10^3$ μ l)	4.02±1.08	4.14±1.22	4.40±1.06	2.709	0.258
CRP(mg/l)	0.24±0.22	0.23±0.17	0.53±0.51	23.805	<0.001* Dif: 3>1,2
NLR	1.88±0.67	1.81±0.69	1.98±0.64	2.202	0.332
TG(mg/dl)	143.47±62.68	135.22±71.23	223.74±76.28	32.187	<0.001* Dif: 3>1,2
HDL(mg/dl)	51.81±12.10	52.15±11.41	43.00±9.08	19.254	<0.001* Dif: 3<1,2
WC	95.57±7.97	93.73±9.44	105.15±10.83	31.123	<0.001* Dif: 3>1,2
BMI	24.82±3.63	23.67±4.11	28.40±4.25	26.152	<0.001* Dif: 3>1,2
VAI	5.66±3.78	5.36±3.68	11.00±5.74	35.476	<0.001* Dif: 3>1,2
	n(%)	n(%)	n(%)	Chi-square	p
BMI					
Obese	5(9.4)	4(7.3)	18(46.2)	27.419	<0.001*
Nonobese	48(90.6)	51(92.7)	21(53.8)		

KW:Kruskal Wallis, Dif.:Difference, *:p<0.05 WBC: White blood cell, PLT: Platelets, LYM: Lymphocytes, NEU: Neutrophils, CRP: C-reactive protein, NLR: Neutrophil/lymphocyte ratio, TG: Triglyceride, HDL: High-density lipoprotein, WC: Waist circumference, BMI: Body mass index, VAI: Visceral adiposity index.

DISCUSSION

The incidence of CTS is 1-5% in the general population and it is a common cause of disability resulting in high costs to society (13). CTS is characterized by tingling, numbness, and night pain in the areas innervated by the median nerve, including the radial half of the ring finger, and the palmar segments of the thumb and of the index and middle fingers (14). Of the CTS patients included in our study, 78.9% were women and the mean age was 47.90±8.87 years. CTS was mild in 36.1%, moderate in 37.4%, and severe in 26.5% of the patients included in this study.

Obesity and excessive weight gain are significant health issues globally. These conditions have been increasingly recognized as chronic diseases with growing prevalence rates recently (15). Several epidemiologic studies reported a relationship between obesity and CTS (16). The underlying pathophysiology of this relationship includes dyslipidemia, metabolic syndrome, oxidative and inflammatory mechanisms, central fat accumulation, fat accumulation around the wrist, and the direct compression of the median nerve (17). Yeo et al. examined the lipid profiles of patients by the severity of CTS and reported a positive

correlation between CTS severity and TG levels (18). However, Razavi et al. found no relationship between CTS severity, obesity, and lipid profiles in a cross-sectional study (19). In our study, we found significantly higher TG levels in CTS patients compared to the control group. Moreover, TG levels were significantly higher in the severe CTS group compared to the CTS groups of mild and moderate severity in our study. Moghtaderi et al. reported significantly high mean values of BMI and waist circumference in patients with CTS (20). In another study, Kurt et al. showed the relationship between high BMI and CTS severity (21). In our study, BMI values and the percentage of obese individuals in the CTS group were not significantly different compared to the control group. However, when we compared CTS patients by disease severity, we found that BMI and the percentage of obese individuals were significantly higher in the severe CTS group compared to the CTS groups of mild and moderate severity. We suggest that this finding is associated with fat accumulation and increased pressure in the carpal tunnel due to high BMI, which augments CTS severity.

VAI is closely associated with many metabolic conditions and has been a commonly used parameter in recent years, presenting a higher predictive value for obesity and helping distinguish between visceral and subcutaneous fat (22). In our study, we found significantly increased VAI and waist circumference in patients with CTS. VAI and waist circumference were significantly higher in patients with severe CTS compared to patients with mild and moderate CTS. Consistent with the findings in our study, Mondelli et al. previously showed that a high waist circumference increased the risk of CTS (23). However, in the literature, we could not find studies, which investigated the relationship between VAI and CTS. Significantly high VAI in the overall patient group and the severe CTS group in our study shows that VAI is an important indicator, which can be used for the diagnosis and the prediction of prognosis in CTS.

Metabolic disorders in the organism such as immune dysfunction, oxidative stress, and chronic low-grade inflammation were previously demonstrated in overweight individuals (24). Histological studies on the carpal tunnel revealed increased vascular permeability, intraneuronal fibrosis, and tenosynovitis in flexor tendons (13). NLR is one of the potential indicators of subclinical systemic inflammation and has gained frequent use in recent years (25). The study by Güneş et al. showed that increased CTS severity was associated with high NLR (26). Consistently, we found significantly higher NLR and CRP values in severe CTS patients compared to patients with mild and moderate CTS in our study. We suggest that NLR and CRP values in our study have indicated systemic inflammation, which takes part in the etiology of CTS.

CONCLUSION

This study showed that VAI, waist circumference, CRP, and NLR were higher in CTS patients compared to the control group. VAI, BMI, CRP, and NLR, and the percentage of obese individuals were higher in the severe CTS group compared to the CTS groups of mild and moderate severity. Indicators such as VAI and NLR are high in CTS patients and those with severe CTS, indicating that these parameters are useful markers to predict the risk and prognosis of CTS.

Funding: There is no specific funding related to this research.

Conflict of interest: The authors declare that they have no competing interests.

REFERENCES

1. Chammas M, Boretto J, Burmann LM, et al. Carpal tunnel syndrome- part I (anatomy, physiology, etiology and diagnosis). Rev Bras Ortop. 2014; 49: 429–436. 9. <https://doi.org/10.1016/j.rboe.2014.08.001>
2. Genova A,Dix O, Saefan A, Thakur M, Hassan A. Carpal Tunnel Syndrome: A Review of Literature. Cureus. 2020; 12(3): e7333. <https://doi.org/10.7759/cureus.7333>
3. Nakamichi K, Tachibana S. Hypercholesterolemia as a risk factor for idiopathic carpal tunnel syndrome. Muscle Nerve. 2005; 32: 364–367. <https://doi.org/10.1002/mus.20363>
4. Mi J,Liu Z. Obesity, Type 2 Diabetes, and the Risk of Carpal Tunnel Syndrome: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. Front Genet. 2021; 12: 688849. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.688849>
5. Joshi A,Patel K, Mohamed A, et al. Carpal Tunnel Syndrome: Pathophysiology and Comprehensive Guidelines for Clinical Evaluation and Treatment. Cureus. 2022; 14(7): e27053. <https://doi.org/10.7759/cureus.27053>
6. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. Am J Physiol Cell Physiol. 2021 ; 320(3): 375–91. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00379.2020>
7. Wu Z, Yu S, Kang X, et al. Association of visceral adiposity index with incident nephropathy and retinopathy: a cohort study in the diabetic population. Cardiovasc Diabetol. 2022; 21: 32. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01464-1>
8. Chang Y, Zhang L, Li Y, et al. Derivation and Validation of a New Visceral Adiposity Index for Predicting Short-Term Mortality of Patients with Acute Ischemic Stroke in a Chinese Population. *Brain Sci.* 2023, 13(2), 297. <https://doi.org/10.3390/brainsci13020297>
9. World Health Organization. Obesity and overweight. Accessed at <https://who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> on May 6, 2020.
10. Qin Z, Jiang L, Sun J, et al. Higher visceral adiposity index is associated with increased likelihood of abdominal aortic calcification. Clinics (Sao Paulo). 2022; 77: 100114. <https://doi.org/10.1016/j.clinsp.2022.100114>
11. American Academy of Neurology, American Association of Electrodiagnostic Medicine and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Practice parameter for electrodiagnostic studies in carpal tunnel syndrome (summary statement). Neurology 1993; 43:2404-2405. <https://doi.org/10.1212/wnl.43.11.2404>
12. Stevens JC. AAEM minimonograph #26: The electrodiagnosis of carpal tunnel syndrome. American Association of Electrodiagnostic Medicine. Muscle Nerve. 1997;20(12):1477-86. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4598\(199712\)20:12<1477::aid-mus1>3.0.co;2-5](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4598(199712)20:12<1477::aid-mus1>3.0.co;2-5)
13. Shiri R, Heliovaara M, Moilanen L, et al. Associations of cardiovascular risk factors, carotid intima-media thickness and manifest atherosclerotic vascular disease with carpal tunnel syndrome. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011; 12: 80. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-12-80>
14. Wipperman J, Goerl K . Carpal Tunnel Syndrome: Diagnosis and Management.Am Fam Physician.2016; 94(12):993-99. PMID: 28075090
15. Tian X, Chen S , Wang P , et al. Insulin resistance mediates obesity-related risk of cardiovascular disease: a prospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol.* 2022; 21(1): 289. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01729-9>
16. Habib SS, Alanazy MH. Predictive Value of Markers of Adiposity in Carpal Tunnel Syndrome: A Clinical and Electrophysiological Evaluation. J Coll Physicians Surg Pak. 2020; 30(8): 828-32. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2020.08.828>
17. Otelea MR, Nartea R, Popescu FG, et al. The Pathological Links between Adiposity and the Carpal Tunnel Syndrome.Curr Issues Mol Biol. 2022; 44(6): 2646–2663.<https://doi.org/10.3390/cimb44060181>
18. Yeo SH, Kim DH, Sohn SY, et al. Correlation between Serum Lipid Level and Neurophysiological Findings in Patients with Carpal Tunnel Syndrome. Ann Clin Neurophysiol. 2010;12(2):47–54.

- 19.** Razavi AS, Karimi N, Bashiri F. The relationship of serum lipid profiles and obesity with the severity of carpal tunnel syndrome. Pan Afr Med J. 2021; 39: 90. <https://doi.org/10.11604/pamj.2021.39.90.27234>
- 20.** Moghtaderi A, Izadi S, Sharafadinzadeh N. An evaluation of gender, body mass index, wrist circumference and wrist ratio as independent risk factors for carpal tunnel syndrome. Acta Neurol Scand. 2005; 112(6): 375-9. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2005.00528.x>
- 21.** Kurt S, Kisacik B, Kaplan Y, et al. Obesity and carpal tunnel syndrome: is there a causal relationship? Eur Neurol. 2008; 59: 253–257. <https://doi.org/10.1159/000115639>
- 22.** Pan L, Xu Q, Liu, J, et al. Dose-response relationship between Chinese visceral adiposity index and type 2 diabetes mellitus among middle-aged and elderly Chinese. Front Endocrinol (Lausanne). 2022; 13: 959860. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.959860>
- 23.** Mondelli M., Aretini A., Ginanneschi F., Greco G., Mattioli S. Waist circumference and waist-to-hip ratio in carpal tunnel syndrome: a case-control study. J. Neurol. Sci. 2014; 338(1-2): 207-13. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.01.012>
- 24.** Pararasa C, Bailey CJ, Griffiths HR. Ageing, adipose tissue, fatty acids and inflammation. Biogerontology 2015; 16: 235–248. <https://doi.org/10.1007/s10522-014-9536-x>
- 25.** Ayeni A, Mahmood F, Mustafa A, et al. Predicting the Severity of Acute Appendicitis in Children Using Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) and Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR). Cureus. 2022; 14(8): e28619. <https://doi.org/10.7759/cureus.28619>
- 26.** Güneş M, Büyükgöl H. Correlation of neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios with the severity of idiopathic carpal tunnel syndrome. Muscle Nerve. 2020; 61(3): 369-374. <https://doi.org/10.1002/mus.26791>

Flow Cytometry In The Differential Diagnosis Of Neutropenic Patients

Nötropenik Hastalarda Akım Sitometrinin Ayırıcı Tanıdaki Yeri

Ferda Çelik¹

1 Florence Nightingale Hospital, Istanbul, Turkey, <https://orcid.org/0000-0002-6335-352X>

Abstract

Introduction: Although immuno-phenotyping with flow cytometry is mainly used in the diagnosis of hematological neoplasia, it also provides important contributions to revealing changes in the immune system. Flow cytometric studies are also frequently performed in neutropenic patients, as changes in neutrophil count may occur in relation to hematological neoplasms and immune system disorders.

Objective: Within the scope of this study, we aimed to elucidate the expressions of lymphocyte, granulocyte, and monocyte subtypes and myelomonocytic antigens on monocytes and neutrophils in neutropenia caused by different reasons and compare them with the results of healthy volunteers.

Method: A total of 24 patients and 13 age-and gender-matched healthy volunteers who applied to our institution have been enrolled in this study. The patient group consisted of individuals with isolated neutropenia. Examination findings, lymph node size, spleen size, and infection findings, and the laboratory parameters, CRP level, and pathological findings in the peripheral smear were recorded. Total blood obtained from the patients has been processed with flow cytometry.

Results: Neutrophil/lymphocyte (N/L) MFI ratio was found to be higher in the patient group than in the control group ($p=0.022$). A positive correlation was found between leukocyte counts and the percentage of atypical monocyte expressing CD16 ($p=0.033$). A negative correlation was found between platelet counts and N/L mean fluorescence intensity ratio ($p=0.411$) and between the platelet count and the percentage of CD11b on neutrophils ($p=0.026$). The percentage of neutrophils determined on leukocytes and the percentage of natural killer cells (CD30/CD56+) was statistically significantly lower in the patient group ($p=0.008$, $p=0.001$ respectively).

Conclusion: Regarding the results of this study one could say that clinically significant changes have been observed in lymphocyte and monocyte subtypes of patients with isolated neutropenia. Granulation was found in the ratio of N/L side scatter, mostly related to neutrophils.

Keywords: Neutropenia, Lymphocyte, Monocyte, Flow Cytometry, Myelomonocytic Antigens.

Özet

Giriş: Akış sitometrisi ile immüno-fenotipleme esas olarak hematolojik neoplazilerin tanısında kullanılsa da immün sistemdeki değişikliklerin ortaya konmasında da önemli katkılar sağlar. Hematolojik neoplazmalar ve bağışıklık sistemi bozuklukları ile ilişkili olarak nötrofil sayısında değişiklikler meydana gelebileceğinden, nötropenik hastalarda da akım sitometri çalışmaları yapılmaktadır.

Amaç: Bu çalışmada, farklı nedenlerle oluşan nötropenide lenfosit, granulosit ve monosit alt tipleri ile miyelo-monositik抗jenlerin monositler ve nötrofiller üzerindeki ekspresyonlarının hastalar ve sağlıklı gönüllülerin sonuçları ile karşılaştırılması amaçlandı.

Yöntem: Bu çalışmaya kurumumuza başvuran toplam 24 hasta ve yaş ve cinsiyet uyumlu 13 sağlıklı gönüllü aldı. Hasta grubu izole nötropeni bulunan bireylerden oluştu. Muayene bulguları, lenf nodu boyutu, dalak boyutu ve enfeksiyon bulguları, laboratuvar parametreleri, CRP düzeyi ve periferik yamadaki patolojik bulgular kaydedildi. Hastalardan alınan toplam kan, akım sitometrisi ile işlendi.

Bulgular: Nötrofil/lenfosit (N/L) ortalama floresan yoğunluk oranı hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulundu ($p=0.022$). Lökosit sayısı ile CD16 ifade eden atipik monosit yüzdesi arasında pozitif korelasyon bulundu ($p=0.033$). Trombosit sayısı ile N/L ortalama floresan yoğunluk oranı arasında ($p=0.411$) ve trombosit

Corresponding Author: Ferda Çelik, e-mail: celikferdada@gmail.com

Received: 13.04.2023; **Accepted:** 06.05.2023; **Published Online:** 30.06.2023

Cite: Çelik F. Flow Cytometry In The Differential Diagnosis Of Neutropenic Patients. *Acta Medica Ruha*. 2023;1(2):89-100. <https://doi.org/10.5281/zenodo.7908431>



The journal is licensed under a [Attribution 4.0 International \(CC BY 4.0\)](#)

sayısı ile nötrofiller üzerindeki CD11b yüzdesi arasında ($p=0.026$) negatif bir korelasyon bulundu. Lökositlerde saptanan nötrofil yüzdesi ve doğal öldürücü hücre yüzdesi (CD30/CD56+) hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü (sırasıyla $p=0.008$, $p=0.001$).

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçlarına bakıldığında, izole nötropenili hastaların lenfosit ve monosit alt tiplerinde klinik olarak anlamlı değişiklikler gözleendiği söylenebilir. Çoğunlukla nötrofillerle ilgili olan N/L yan saçılma oranında granülasyon bulundu.

Anahtar Kelimeler: Nötropeni, Lenfosit, Monosit, Akiş Sitometrisi, Miyelomonositik Antijenler.

INTRODUCTION

Neutrophils, or segmented leukocytes, develop from stem cells in the bone marrow. They are phagocytosing cells that play a role in acute inflammation and host defense against bacterial infections. Every day, $1 - 1.5 \times 10^9/\text{kg}$ neutrophils are produced in the human body, and 60 – 70% of them are in the storage pool in the bone marrow while only 2 – 5% enter the circulation. Some of them settle on the vessel wall (1).

Neutropenia is the term used when the absolute neutrophil count (ANC) falls below $1.500/\text{mm}^3$. The ANC is calculated by multiplying the total leukocyte count by the sum of the neutrophil and rod count percentages in the blood. If the neutrophil count is below $1.000 - 1.500/\text{mm}^3$, it is classified as mild, below $500 - 1.000/\text{mm}^3$ as moderate, $<500/\text{mm}^3$ as severe, and $<200/\text{mm}^3$ as very severe (2).

Leukopenia is defined as a decrease in the absolute leukocyte count below $4.000/\text{mm}^3$, and neutropenia as a decrease in the absolute neutrophil count below $1.500/\text{mm}^3$. Clinical findings, blood count, peripheral smear, auto-antibodies, viral serology, histo-pathological examination of bone marrow, genetic and molecular studies and other laboratory parameters are used to determine the etiology (3,4).

Neutropenia usually occurs as a side effect of chemotherapy during the treatment of malignant disease. Neutropenia is variable in severity, sometimes enough to require delaying chemotherapy. Sometimes, it may require dose adjustment in later chemotherapy. Different pathogens can cause infectious complications in febrile neutropenia. The pathogens that are often responsible for infections in the early stages are bacteria. Today, the main factors responsible for febrile neutropenia are gram-positive coagulase-negative streptococci, *S. Aureus*, and *enterococcus*; gram-negative is *E. Coli*, *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp, and *P. aeruginosa*. Fungal infections such as *candida* and *aspergillus* are observed in later periods when neutropenia is prolonged. Immune neutropenia occurs in the presence of specific anti-neutrophil antibodies. These antibodies mediate splenic sequestration of opsonized cells or complement-mediated neutrophil destruction. Immune neutropenias are similar to immune thrombocytopenic purpura and immune hemolytic anemia. Isolated immune neutropenias are caused by sensitization to neutrophil-specific antigens that are not found in other hematopoietic cells. Human neutrophil-specific antigens have been defined as NA1, NA2, NB1, NC1, ND1, NE1, 9A. Human leukocyte antigens and erythrocyte antigens are also found on the surface of neutrophils. Autoantibodies against leukocyte integrins CD11/CD18 have also been identified in some neutropenic cases (3-5).

The use of Flow Cytometry in current hematological applications is increasing. The reasons behind this increase, is attributed to achieving results in a short time with an easy methodology. Flow Cytometry is highly effective for the recognition of abnormal cells and is mostly used in hematology for diagnosis, classification of diseases such as leukemia/lymphoma/myeloma, and follow-up of treatment (6).

With the Flow Cytometer, a suspended cell or particles are passed through a chamber illuminated by laser light. The signals generated during the passage of cells in front of the light are collected and analyzed. The source of the signals is the physical characteristics of the cell such as size and granularity. There may also be various fluorochromes attached to the cell. Thus, information about various properties of the cell or particle such as immunophenotype, DNA (7).

Although immuno-phenotyping with flow cytometry is mainly used in the diagnosis of hematological neoplasia, it also provides important contributions to revealing changes in the immune system. Flow cytometric studies are also frequently performed in neutropenic patients, as changes in neutrophil count may occur in relation to hematological neoplasms and immune system disorders. But because isolated neutropenias are usually associated with non-malignant causes. The diagnostic contribution of flow cytometry in isolated neutropenia is not well known, except in conditions such as large granular lymphocytosis (LGL), where CD8 T lymphocytes are clonally increased(6-8).

Within the scope of this study, we aimed to elucidate the expressions of lymphocyte, granulocyte, and monocyte subtypes and myelomonocytic antigens on monocytes and neutrophils in neutropenia caused by different reasons and compare them with the results of healthy volunteers.

METHOD

A total of 24 patients and 13 age-and gender-matched healthy volunteers who applied to our institution have been enrolled in this study. Patient group consisted of individuals with isolated neutropenia. All procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008. Ethics committee approval has been granted from our institution with protocol number 2016/86/06/03 and informed consent has been obtained from all participants.

Demographic characteristics, and clinical and laboratory parameters of the patients were recorded. In order to determine the etiology of neutropenia, infection status at the time of admission, recurrent infection history, drug use, alcohol consumption, autoimmune malignant disease history, rheumatological disease history, and family history suggestive of neutropenia were recorded.

In the physical examination findings, especially lymph node size, spleen size, and infection findings were recorded. Among the laboratory parameters, especially the CRP level, pathological findings in the peripheral smear, if any, were recorded. According to the available data and the results of the follow-up during the study, the patient was classified into a certain etiological group.

Flow Cytometric Evaluation:

Total blood count samples to be used for flow cytometric study were placed in anticoagulant vacutainer tubes (BD Vacutainer K 3E) containing 2 ml 7.5% Ethylenediamine-Tetraacetylacid (EDTA). All blood samples were processed within 4 hours at the latest. The immuno-phenotyping panel to be analyzed and the antibody mixture to be used in the panel was put into two separate tubes.

1st tube:

CD11b-F/CD1b-PE/CD13-ECD/CD15-PC5/CD14-PB/CD45-KO

2nd tube:

TCR8-F/CD10-PE/CD19-ECD/CD4-PC5/CD56-PC7/CD3-APC/CD8-PB/CD45-KO

The amount of each antibody in the tube was determined by taking into account the previous optimization studies and 100 ml of blood sample was added to the tubes in which the antibody mixture was placed. Tubes were then vortexed and incubated in the dark for 15 minutes. After incubation, 500 ml of erythrocyte lysis solution (Optilyze C) was added to the tubes. It was again incubated for 10 minutes at room temperature and in the dark. Then, 500 μ L of PBS (phosphate-buffered saline) was added to the tubes and vortexed. It was incubated at room temperature for 10 minutes in the dark and was centrifuged at 300xg for 5 minutes. Following this, 2 mL of PBS was added and vortexed, centrifuged again at 300 xg for 5 minutes, and the supernatant was discarded. Finally, 500 μ L of PBS/formaldehyde was added to the tubes again and stored at +4°C until they were studied.

Samples prepared as above were analyzed with an 8-color flow cytometer (Beckman Coulter Navios, USA). The analysis of the obtained data was done with the Kaluza analysis program. Neutrophils and monocytes were gated separately using the CD45-SS (Side scatter)histogram. The expression rates and mean fluorescence intensity(MFI) of the antigens in the panel on neutrophils and monocytes were measured. CD34-SS histogram was created to determine the precursor cell ratios in peripheral blood. CD34-positive cells with low SS were detected as precursor cells. Antigen expressions of the cells and SS parameters showing their granularity were also measured. Neutrophil SS and lymphocyte SS were measured separately and compared to each other (Neutrophil SS/lymphocyte SS). Lymphocytes were selected according to CD45 expression and side scatter characteristics in the CD45-SS histogram, among the antibody combinations in the first panel, and the percentage of lymphocytes in total leukocytes was determined. The percentage of CD3-positive T lymphocytes, CD19-positive B lymphocytes, and CD3 negative/CD56-positive natural killer (NK) cells were determined by taking the gate over these lymphocytes. CD4 positive T helper and CD8 positive T suppressor lymphocyte ratio was determined on CD3 positive cells.

The CD14-positive monocyte ratio was determined by creating a CD14-SS histogram from the antibody combinations in the second panel. The CD16-expressing monocyte sub-population (non-classical monocytes) of CD14-positive monocytes was calculated from the CD14/CD16 histogram. The percentage of neutrophils in leukocytes was determined by gated the cluster of cells with moderate CD45 expression and high SS in the CD45-SS histogram. Expression intensity expressed as CD10, CD11b, CD13, CD15, and CD16 expression percentages and mean fluorescence intensity(MFI) on the separately determined monocyte and neutrophil populations was calculated by introducing these populations to the generated single-parameter histograms.

Statistical Analysis

The data obtained in the study were analyzed with the SPSS 18.0 (Statistical Package for Social Sciences) package program. Mean and standard deviation values are given as descriptive statistics. Percentage (%) distributions were used for categorical variables. Chi-square testwas utilized for intergroup comparisons of categorical variables, and Mann Whitney U test, was used for comparisons of continuous variables.The relationship between the variables was evaluated viaSpearman Correlation analysis. The results obtained were evaluated at a 95% confidence interval($p<0.05$) significance level.

RESULTS

A total of 24 patients with isolated neutropenia and 13 healthy volunteers have been enrolled in this research. The gender distribution of the patient group was 22 females and 2 males. When comparing the groups in terms of age and gender, the mean age of the patient group was 43.2 ± 17.26 years, while the mean age of the control group was 36.9 ± 10.17 years. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of age and gender ($p=0.381$ and $p=0.099$, respectively).

The patients were divided into 6 etiological groups according to their anamnesis, clinical and laboratory findings and patients who could not be classified into a group according to these data were accepted as unclassified in a 7th group. The underlying reasons could be elaborated as: drug-induced neutropenia ($n=12$), autoimmune disease associated neutropenia ($n=4$), 2 infection associated neutropenia ($n=2$), cyclic neutropenia ($n=1$), chronic benign neutropenia ($n=2$), chronic idiopathic severe neutropenia ($n=1$), and 3 were unclassifiable.

There was no statistically significant difference between the control and patient groups in terms of hemoglobin (Hb), hematocrit (Hct), and platelet counts. As expected, total leukocyte and neutrophil counts were statistically significantly lower in the patient group than in the control group ($p<0.0001$) (Table 1).

Table 1. Comparison Of Blood Count Values Between Patient And Control Group

	Group 1 ($n=24$) (Median \pm SS)	Group2 ($n=13$) (Median \pm SS)	p value
Hb(gr/dl)	12.80 ± 0.95	13.53 ± 1.14	0 .058
Hct (%)	37.92 ± 2.53	39.61 ± 3.14	0 .070
WBC (mm^3)	3.26 ± 0.709	6.60 ± 1.05	< 0 .0001
Neutrophil (mm^3)	1.33 ± 0.46	3.91 ± 1	< 0 .0001
Platelets (mm^3)	220.000 ± 57.84	270.000 ± 51.46	0,022

Hb: Hemoglobin, Htc: Hematocrit, Wbc: Total Leukocyte, Neu: Neutrophil.

The percentage of lymphocytes determined over all leukocytes by flow cytometry was found to be higher in the patient group compared to the control group ($p=0.007$). The percentage of natural killer (NK) cells (CD3-/CD56+) was also lower in the patient group ($p=0.001$). No statistically significant difference has been achieved between the patient group and the control group in terms of other lymphocyte subgroups. Neutrophil/lymphocyte (N/L) SS MFI ratio was higher in the patient group than in the control group ($p=0.022$) (Table 2).

The percentage of monocytes determined on all leukocytes by flow cytometry was higher in the patient group than in the control group ($p=0.031$). When monocyte subtypes (classical and non-classical monocytes) were evaluated between the groups, although CD16 positive non-classical monocytes were high in the patient group, this did not reach a statistical significance. The percentage of CD13 expression on monocytes was found to be lower in the patient group compared to the control group ($p=0.007$). The expression percentages and severity of other myelomonocytic antigens whose expression on monocytes were evaluated were not statistically significantly different between the groups.

Table 2. Peripheral Blood Flow Cytometry Results Of Patients According To Groups

	Group 1 (n=24) (Median ± SS)	Group2 (n=13) (Median ± SS)	p-value
Lymphocyte ratio %	38.3±11.9	29.4±6.08	0.007
Lymphocyte CD3 %	76.2±7.82	73.7±7.315	0.324
Lymphocyte CD19 %	9.81±4.57	9.89±3.43	0.567
Lymphocyte NK %	7.21±4.91	15.2 ±7.89	<0.001
Neutrophil/Lymphocyte SS MFI	6.10±0.66	5.62 ±0.46	0.022
CD3 -CD4%	53.7±15.4	59.8±11.2	0.131
CD3 -CD8%	38.6±9.79	33.8±10.55	0.162
CD3 -TCR8D %	9.96±12.4	7.2±4.39	0.975
Monocyte ratio %	7.78±3.1	5.93 ±1.35	0.031
CD16+ monocyte ratio	19.2±20.6	12.4 ±6.99	0.390
Monocyte CD16 MFI	11.6±7.02	8.33±4.08	0.316
Monocyte CD11b%	98.6±1.74	86.9±29.8	0.381
Monocyte CD11b MFI	15.8±6.74	18.5±14.1	0.861
Monocyte CD15%	67.2±15.9	59.6±20	0.245
Monocyte CD15 MFI	3.18±1.29	4.08±3.21	0.445
Monocyte CD13%	18.9±20.3	42.8±29.8	0.007
Monocyte CD13 MFI	4.92±3.64	4.99±2.47	0.426
Neutrophil ratio %	44.5±15.8	59.3±9.7	0.008
Neutrophil CD16%	98±1.71	97.4±2.9	0.726
Neutrophil CD16 MFI	346,5±93,2	420.1±149.6	0.127
Neutrophil CD11b%	99,5±0,34	99.5± 0.82	0.438
Neutrophil CD11b MFI	15,88±5,80	15.6±5.14	0.911
Neutrophil CD15 %	98,4±5,42	99.5±0.27	0.910
Neutrophil CD15 MFI	107,8±21,2	115.2±47.8	0.464
Neutrophil CD13%	88,6±19,7	93.5±4.8	0.656
Neutrophil CD13 MFI	14,9±23,5	14.3±12.8	0.092

The percentage of neutrophils determined on all leukocytes by flow cytometry was statistically significantly lower in the patient group than in the control group ($p=0.008$). Expression percentages and severity of myelomonocytic antigens (CD10, CD11b, CD13, CD15, CD16) on neutrophils were not statistically different between the groups.

The percentage and severity of expression of myelomonocytic markers on monocytes and granulocytes were compared between groups.

Correlation Analysis

The relationships between the patients' blood count values, CRP and flow cytometric data were evaluated by Spearman correlation analysis. As a result of the correlation, a positive correlation has been achieved between the leukocyte count and the percentage of non-classical monocyte expressing CD16 ($p=0.033$). On the other hand, a positive correlation has been observed between CRP and CD16 MFI ($p=0.008$) and CD13 MFI ($p=0.048$) in monocytes. A negative correlation was found between platelet counts and N/L SS MFI ratio ($p=0.411$), and a negative correlation was found between the platelet count and the percentage of CD11b on neutrophils ($p=0.026$). Additionally, a negative correlation has been detected between CRP and CD13 percentage and expression intensity on neutrophils ($p=0.03$, $p=0.021$, respectively) (Table 3 & Table 4).

Table 3. Significant Correlations Between Patient Blood Count Parameters CRP And Flow Cytometric Data

	M-CD16%	N/L SS MFI	N-CD11b%	NK%	M-CD16 MFI	M-CD13 MFI	N-CD13	N-CD13 MFI
Leukocyte count	r=0.436 p=0.033		-	-	-	-	-	-
Platelet count	-	r=-0.411 p=0.046	r=-0.454 p=0.026	-	-	-	-	-
CRP	-	-	-	-	r=0.565 p=0.008	r=0.436 p=0.048	r=-0.475 p=0.03	r=-0.500 p=0.021

Table 4. Percentage And Intensities Of Expression Of Lymphocytes, Monocyte Subtypes, And Myelomonocytic Antigens On Monocytes And Neutrophils In Etiological

	Hgb	WBC	Neu	Crp	Lenfosit orani %	Lenfosit CD3 %	Lenfosit CD19%	Lenfosit tNK %
Drug-induced neutropenia	12.7±0.95	3.36±0.75	1.4±0.529	2.31±2.5	34.62±10.9	74.7±7.2	11,4±5,1	7.21±2.77
Autoimmune neutropenia	12.3±0.67	3.05±0.88	1.25±0.15	0.86±0.25	38.7±8.69	73.6±7.7	10,3±5,22	7.9±4.8
Chronic benign neutropenia	14.2±0.98	4.1	1.57±0.18	11.4±13.57	49.9±0.36	84.2±1.9	6,13±0,72	5.29±2.23
Chronic idiopathic severe neutropenia	14.1	2.4	0.22	33	61.1	79.63	9,64	1.86
Unclassified	12.6±0.98	3.05±0.3	1.38±0.26	5±5.37	26.9±16.7	86.5±0.19	8,17±0,41	4.28±1.2
Cyclic neutropenia	12.3	2.8	1.04	0.5	40.13	83.7	5,27	7.22
Infection	12.5±0.7	3.1±0.14	1.24±0.21	5.8±0.21	47.7±6.97	67.4±5.4	6.54±1.89	13.29±16.27
	CD3 - CD4%	CD3CD8 %	CD3-TCR8D%	Monocyte Ratio %	Monocyte CD16%	Neutrophil ratio	G/L MFI	
Drug-induced neutropenia	57.8±15.2	37.5±10.27	6.93±4.41	6.97±1.88	25.7±27.9	49.7±13.1	6.16±0.6	
Autoimmune neutropenia	44.1±13.2	47.6±12.71	7.76±6.56	7.46±2.46	12.27±6.94	42.38±17.21	5.88±0.8	
Chronic neutropenia	64.4 ± 4	35.7±3.98	8.83±7.74	6.91±0.91	13.8±5.65	31±0.38	5.7±0.14	
Chronic Severe neutropenia	48.65	39.6	11.43	13.7	6.9	14.6	7.3	
Unclassified	57.98±8.5	39.1±4.53	5.09±2.95	9.04±0.08	11.8±2.05	57.3±21.1	5.49±0.16	
Cyclic neutropenia	44.9	37.2	19.45	7.88	13.5	46.5	6.4	
Infection-induced neutropenia	40.5±32.2	29.8±3.09	33.1±42.5	9.9±10.2	16.5±1.01	32.4±8.45	6.43±0.9	

DISCUSSION

In the current study, changes in lymphocyte, monocyte and granulocyte subtypes in isolated neutropenia due to various causes were evaluated and the expression of myelomonocytic antigens on monocytes and neutrophils was measured. It was shown that natural killer cells were decreased and monocytes were increased in neutropenic patients. The N/L MFI value

obtained by dividing the neutrophil side scatter fluorescence intensity increased in the patient group. In other words, the granularity of neutrophils was higher than normal in isolated neutropenic patients. In our study, it was also denoted that CD13 expression on monocytes was decreased compared to healthy volunteers.

Half of all cases were considered as drug-induced neutropenia. The drugs considered in the etiology were common, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), serotonin noradrenaline reuptake inhibitors (SNRI), carbamazepine, and isotretinoin.

Although a compensatory increase in monocyte count in neutropenic patients is a common clinical observation, no research has been published on this topic in previous literature. Additionally, no study has been published showing that NK cells decrease in neutropenias. Large granular lymphocytic (LGL) leukemia is a hematological neoplasia that may present with neutropenia, a subgroup associated with NKs (9). This leukemia is a neoplasia in which cytotoxic T lymphocytes or NK cells proliferate clonally (10,11). Under normal conditions, LGLs are activated and increased significantly upon encountering antigens, then undergo apoptosis. These cells persist in LGL leukemia (12) but are rare lympho-proliferative disorders (2% – 6%) (10). In slow-progressing leukemias, T-cell LGL constitutes up to 85% of all LGL cases. NK-cell LGLs are divided into two subgroups in the classification of the World Health Organization as chronic NK-cell lymphoproliferative disorder (CLPD-NK) and NK-cell leukemia (13). The purpose of this distinction is to distinguish the more aggressive NK-cell leukemia from CLPD-NK, which progresses very slowly. T-LGL, slow-progressing CLPD-NK, constitutes up to 5% of all LGLs (9). Patients with LGL often present with splenomegaly, neutropenia, anemia, lymphocytosis, and some auto-immune conditions (most commonly rheumatoid arthritis). Patients presenting with these findings should definitely be evaluated for LGL leukemia (14). Although some of the patients included in our study had auto-immune diseases, there were no clinical and laboratory findings such as splenomegaly and absolute lymphocytosis suggestive of LGL. T-LGL cells with mature post-thymic immunophenotype (TCR $\alpha\beta+$, CD3+, CD4–, CD5dim, CD8+, CD27–, CD28–, CD45R0–, CD57+) (15).

Compared to the control group, the ratio of CD3-/CD56+ NK cells in our cases did not increase, but decreased to the full course. Again, when the cases were examined one by one, no significant increase was found in the NK cell ratio in any of the cases. In previous literature it was reported that there may be a decrease in NK cells in some hereditary immune deficiencies. In our case, which we considered as chronic idiopathic severe neutropenia, the rate of NK cells was very low (1.86%), and it was thought that there might be a hereditary immune deficiency in our cases (16).

Although CD3/TCR gamma/delta lymphocytes were not statistically different between the patient group and the control group, they were quite high in infection-related neutropenia. These lymphocytes, which make up a very small part of the lymphocytes in the peripheral blood, are mostly involved in innate immunity, are preferably distributed in peripheral tissues and have regenerative functions (17). It has been reported that these lymphocytes proliferate polyclonal in neutropenia and thrombocytopenias (18). TCR gamma/delta lymphocyte increase has been observed in some sub-etiological groups in our research, indicating the role of neutropenia that occur for various reasons should be investigated.

The occurrence of the myelodysplastic syndrome as a single cytopenia other than anemia is rare, however, MDS should be considered in single cytopenias other than anemia in adult patients. In the WHO 2016 classification, a subgroup was formed as “MDS-single series dysplasia” and there is also a subtype of MDS in this group in which only neutropenia is

present and can be confused with other isolated neutropenia (19). Although it is thought that this MDS subtype can be distinguished from other isolated neutropenia by demonstration of dysplasia and/or cytogenetic disorders, this is not always easy in clinical practice. It has been shown that flow cytometry can contribute to the diagnosis of MDS and has been suggested as an auxiliary criterion in the European Leukemia Net (ELN) 2013 MDS diagnostic guide (20).

As mentioned earlier, the N/L SS fluorescence intensity ratio, which is associated with neutrophils and their predecessor's granulation, has been suggested as an important flow cytometric parameter supporting the diagnosis of MDS (21,22). One of the 4 parameters in the scoring system created by Ogata et al. for the diagnosis of MDS was the N/L SS ratio (69). In our study, the primary purpose of measuring this parameter and myelomonocytic antigens on monocytes and granulocytes was to search for findings suggestive of MDS in our adult patients and to investigate the presence of changes specific to the cause of neutropenia. The reason of high N/L SS ratio has been attributed to an increase in granulation in neutrophils. When the etiological subgroups were examined, a statistically significant increase (in granulation) was caused by the increase in chronic idiopathic severe neutropenia, infection-related neutropenia, and drug-induced neutropenia.

When myelomonocytic antigen expressions on monocytes and neutrophils were evaluated, it was seen that the percentage of CD13 expression on monocytes was decreased compared to the control group, and the expressions of other myelomonocytic antigens in both cell groups were not different from the control group. CD13 is a membrane-bound exonuclease and has recently been shown to play a role in the phagocytosis function of monocytes and macrophages (23). Alhan et al. (2015) stated that, one of the three parameters in flow cytometric scoring to determine the prognosis of MDS was determined as CD13 expression in monocytes (24). For all these reasons, the importance of decreased CD13 expression with the increased monocyte ratio in our patients needs to be investigated further in neutropenic patients.

Monocytes are divided into classical and non-classical subtypes according to the CD14/CD16 expression pattern. In recent years, a third group, called intermediate monocytes, has been formed among non-classical monocytes (25). Classical monocytes, which make up 90% of monocytes in the peripheral blood, express high levels of CD14 but not CD16 (CD14++/CD16-), intermediate monocytes express relatively high levels of CD14 but low levels of CD16 (CD14+/CD16+), non-classical monocytes, on the other hand, express low levels of CD14 and high levels of CD16 (CD14+/CD16++) (26).

In our study, monocytes were divided into 2 groups according to their CD14/CD16 expression pattern (monocytes with low or high expression of CD16 were considered non-classical monocytes). There was no statistically significant difference between the patient group and the control group in terms of monocyte subtypes, however, non-classical monocytes (CD16+) were higher in the patient group (mean values 19.2% in the patient group, 12.4% in the control group), especially in drug-dependent neutropenia. This difference was more pronounced (25.2%) in induced neutropenia. The main limitation of this research could be attributed to its relatively low number of sample size. Never the less, this study had illuminating insights for clinicians and we believe that randomized controlled trials incorporating a larger cohort of patients are warranted in order to verify our results.

CONCLUSION

Regarding the results of this study one could say that clinically significant changes have been observed in lymphocyte and monocyte subtypes of patients with isolated neutropenia. Granulation was found in the ratio of N/L side scatter, mostly related to neutrophils.

Article Highlights

1. The percentage of lymphocytes determined from all leukocytes was found to be higher in the patient group than in the control group ($p=0.007$). As expected, the percentage of neutrophils determined on all leukocytes was statistically significantly lower in the patient group than in the control group ($p=0.008$).
2. The percentage of monocytes determined on all leukocytes by flow cytometry was higher in the patient group than in the control group ($p=0.031$). The percentage of natural killer (NK) cells (CD30/CD56+) was found to be lower in the patient group than in the control group ($p=0.001$).
3. Neutrophil/lymphocyte (N/L) MFI ratio was found to be higher in the patient group than in the control group ($p=0.022$).
4. A positive correlation was found between leukocyte counts and the percentage of atypical monocyte expressing CD16 ($p=0.033$). A negative correlation was found between platelet counts and N/L MFI ratio ($p=0.411$) and between the platelet count and the percentage of CD11b on neutrophils ($p=0.026$).

Funding: There is no specific funding related to this research.

Conflict of interest: The authors declare that they have no competing interests.

Ethical Declaration

All procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008. Ethics committee approval has been granted from our institution and informed consent has been obtained from all participants.

Abbreviations

ANC	: Absolute Neutrophil Count
CLPD-NK	: NK-cell lympho-Proliferative Disorder
CRP	: C-Reactive Protein
EDTA	: Ethylenediamine-Tetraacetylacid
ELN	: European Leukemia Net
FS	: Forward Scatter
LGL	: Large Granular Lymphocytosis
MDS	: Myelodysplastic Syndrome
MFI	: Mean Fluorescence Intensity

NK	: Natural Killer Cells
NSAI	: Nonsteroidal Anti-Inflammatory Inhibitor
PBS	: Phosphate-Buffered Saline
SLE	: Systemic Lupus Erythematosus
SNRI	: Serotonin Nor-Adrenaline Reuptake Inhibitor
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
SS	: Side Scatter
SSRI	: Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
WBC	: Total Leukocytes

REFERENCES

1. Mithoowani S, Cameron L, Crowther MA. Neutropenia. CMAJ. 2022;194(49):E1689. doi:10.1503/cmaj.220499.
2. Spoor J, Farajifard H, Rezaei N. Congenital neutropenia and primary immunodeficiency diseases. Crit Rev Oncol Hematol. 2019;133:149-162. doi:10.1016/j.critrevonc.2018.10.003
3. Frater JL. How I investigate neutropenia. Int J Lab Hematol. 2020;42(1):121-132. doi:10.1111/ijlh.13210
4. Atallah-Yunes SA, Ready A, Newburger PE. Benign ethnic neutropenia. Blood Rev. 2019;37:100586. doi:10.1016/j.blre.2019.06.003
5. Escrihuela-Vidal F, Laporte J, Albasanz-Puig A, Gudiol C. Update on the management of febrile neutropenia in hematologic patients. Rev Esp Quimioter. 2019;32(2):55-58.
6. Manohar SM, Shah P, Nair A. Flow cytometry: principles, applications and recent advances. Bioanalysis. 2021;13(3):181-198. doi:10.4155/bio-2020-0267
7. Robinson JP. Flow cytometry: past and future. Biotechniques. 2022;72(4):159-169. doi:10.2144/btn-2022-0005
8. Delmonte OM, Fleisher TA. Flow cytometry: Surface markers and beyond. J Allergy Clin Immunol. 2019;143(2):528-537. doi:10.1016/j.jaci.2018.08.011
9. Steinway SN, LeBlanc F, Loughran TP Jr. The pathogenesis and treatment of large granular lymphocyte leukemia. Blood Rev. 2014;28(3):87-94. doi:10.1016/j.blre.2014.02.001
10. Lamy T, Loughran TP Jr. How I treat LGL leukemia. Blood. 2011;117(10):2764-74. doi:10.1182/blood-2010-07-296962
11. Watters RJ, Liu X, Loughran TP Jr. T-cell and natural killer-cell large granular lymphocyte leukemia neoplasias. Leuk Lymphoma. 2011;52(12):2217-25. doi:10.3109/10428194.2011.593276
12. Zhang J, Xu X, Liu Y. Activation-induced cell death in T cells and autoimmunity. Cell Mol Immunol. 2004;1(3):186-92.
13. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016;127(20):2375-90. doi:10.1182/blood-2016-01-643569
14. Moosic KB, Ananth K, Andrade F, Feith DJ, Darrah E, Loughran TP Jr. Intersection Between Large Granular Lymphocyte Leukemia and Rheumatoid Arthritis. Front Oncol. 2022;12:869205. doi:10.3389/fonc.2022.869205

- 15.** Lundell R, Hartung L, Hill S, Perkins SL, Bahler DW. T-cell large granular lymphocyte leukemias have multiple phenotypic abnormalities involving pan-T-cell antigens and receptors for MHC molecules. *Am J Clin Pathol.* 2005;124(6):937-46.
- 16.** Chandra A, Zhang F, Gilmour KC, et al. Common variable immunodeficiency and natural killer cell lymphopenia caused by Ets-binding site mutation in the IL-2 receptor γ (IL2RG) gene promoter. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(3):940-2.e4. doi:10.1016/j.jaci.2015.08.049
- 17.** Gay D, Kwon O, Zhang Z, et al. Fgf9 from dermal $\gamma\delta$ T cells induces hair follicle neogenesis after wounding. *Nat Med.* 2013;19(7):916-23. doi:10.1038/nm.3181
- 18.** van Oostveen JW, Breit TM, de Wolf JT, et al. Polyclonal expansion of T-cell receptor-gamma delta+ T lymphocytes associated with neutropenia and thrombocytopenia. *Leukemia.* 1992;6(5):410-8.
- 19.** Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127(20):2391-405. doi:10.1182/blood-2016-03-643544
- 20.** Westers TM, Ireland R, Kern W, et al. Standardization of flow cytometry in myelodysplastic syndromes: a report from an international consortium and the European LeukemiaNet Working Group. *Leukemia.* 2012;26(7):1730-41. doi:10.1038/leu.2012.30
- 21.** Ogata K. Diagnostic flow cytometry for low-grade myelodysplastic syndromes. *Hematol Oncol.* 2008;26(4):193-8. doi:10.1002/hon.857
- 22.** Cherian S, Moore J, Bantly A, et al. Flow-cytometric analysis of peripheral blood neutrophils: a simple, objective, independent and potentially clinically useful assay to facilitate the diagnosis of myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol.* 2005;79(3):243-5. doi:10.1002/ajh.20371
- 23.** Licona-Limón I, Garay-Canales CA, Muñoz-Paleta O, Ortega E. CD13 mediates phagocytosis in human monocytic cells. *J Leukoc Biol.* 2015;98(1):85-98. doi:10.1189/jlb.2A0914-458R
- 24.** Alhan C, Westers TM, Cremers EM, et al. The myelodysplastic syndromes flow cytometric score: a three-parameter prognostic flow cytometric scoring system. *Leukemia.* 2016;30(3):658-65. doi:10.1038/leu.2015.295.
- 25.** Boxer L, Dale DC. Neutropenia: causes and consequences. *Semin Hematol.* 2002;39(2):75-81. doi:10.1053/shem.2002.31911
- 26.** Boxer LA, Newburger PE. A molecular classification of congenital neutropenia syndromes. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;49(5):609-14. doi: 10.1002/pbc.21282

Patient Experiences Of Acute Pancreatitis Due To Hypertriglyceridemia**Hipertrigliseridemiye Bağlı Akut Pankreatit Hasta Deneyimleri**Mehmet Önder Ekmen¹

1 Ankara Atatürk Sanatorium Training and Research Hospital Gastroenterology Department, Ankara, Turkey,
<https://orcid.org/0000-0002-2034-6469>

Abstract

Introduction: Hypertriglyceridemia is also involved in the etiology of acute pancreatitis. Hypertriglyceridemia in addition, plasmapheresis in acute pancreatitis triggered by and/or different treatments such as heparin therapy can be applied.

Objective: The aim of our study was to share our experience with the treatment, clinical course, and demographic features of patients with acute pancreatitis related to hypertriglyceridemia and the effectiveness of plasmapheresis.

Method: Patients admitted to the service with the diagnosis of acute pancreatitis in Ankara Atatürk Sanatorium Training and Research Hospital Gastroenterology Clinic between 01 January 2018 and 31 December 2022 were retrospectively screened. Triglyceride level of 800 mg/dl and above at the time of first admission to our hospital.

Results: A total of 12 patients were included in the study. The mean age of the patients was 52.8, 5 patients were male and 7 patients were female. 9 of the patients had acute pancreatitis due to hypertriglyceridemia for the first time ; 3 of them, 2 acute pancreatitis attacks had passed. Half of the patients had a body mass index above 30. Diabetes was observed in 7 patients in their history. 5 patients had previously diagnosed hyperlipidemi.

Conclusion: Acute pancreatitis due to hypertriglyceridemia early recognition is important to reduce the morbidity and mortality associated with this disease. Plasmapheresis can be used safely in these patients with a low side-effect profile. Since plasmapheresis may reduce the severity of pancreatitis in progressive pancreatitis, it should be used in the early period.

Keywords: Hipertrigliseridemi, Acute Pankreatitis, Plasmaferesis.

Özet

Giriş: Akut pankreatit etiyolojisinde hipertrigliseridemi de yer almaktadır. Akut pankreatitin tetiklediği hipertrigliseridemi yanında plazmaferez ve/veya heparin tedavisi gibi farklı tedaviler uygulanabilir.

Amaç: Biz bu çalışmamızda hipertrigliseridemiye bağlı oluşan akut pankreatitli hastalarımızın demografik özelliklerini, pankreatitlerinin seyrini, uygulanan tedavi yöntemlerini ve plazmaferezin etkinliğini araştırdık.

Yöntem: Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde 01 Ocak 2018-31 Aralık 2022 tarihleri arasında akut pankreatit tanısı ile servise başvuran hastalar retrospektif olarak tarandı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 12 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 52,8 olup, 5 hasta erkek, 7 hasta kadındı. 9 hastada ilk kez hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit gelişti; 3'ü, 2'si akut pankreatit atağı geçmiştir. Hastaların yarısının vücut kitle indeksi 30'un üzerindeydi. Özgeçmişinde 7 hastada diyabet gözlendi. 5 hastada daha önce hiperlipidemi tanısı konmuştur.

Sonuç: Hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit te erken teşhis, bu hastalıkla ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltmak için önemlidir. Yan etki profili düşük olan bu hastalarda plazmaferez güvenle kullanılabilir. Progresif pankreatitte plazmaferez pankreatit şiddetini azaltabileceğinden erken dönemde kullanılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Hipertrigliseridemi, Akut Pankreatit, Plazmaferez.

Corresponding Author: Mehmet Önder Ekmen, e-mail: onderekmene21@hotmail.com

Received: 24.04.2023; **Accepted:** 10.05.2023; **Published Online:** 30.06.2023

Cite: Ekmen MÖ. Patient Experiences Of Acute Pancreatitis Due To Hypertriglyceridemia. Acta Medica Ruha. 2023;1(2):101-105. <https://doi.org/10.5281/zenodo.7919605>



The journal is licensed under a [Attribution 4.0 International \(CC BY 4.0\)](#)

INTRODUCTION

Acute pancreatitis (AP) is an acute inflammatory disease of the pancreas. Gallstones and alcohol are the most common causes of acute pancreatitis. However, many different agents can cause acute pancreatitis (1). Hypertriglyceridemia is also involved in the etiology of acute pancreatitis. Acute pancreatitis is self-limited in 80% of cases.

While it is observed as mild or edematous pancreatitis limiting the disease, it is observed in the severe form in which pancreatic necrosis and local complications are observed in 20% of cases (2). Etiological early in treatment, regardless of cause proper parenteral hydration is essential. Hypertriglyceridemia in addition, plasmapheresis in acute pancreatitis triggered by and/or different treatments such as heparin therapy can be applied (3). In this study, we evaluated acute hypertriglyceridemia related our cases with pancreatitis, laboratory and clinical features. We aimed the prognosis and the effectiveness of the applied plasmapheresis treatment.

METHOD

This study was planned as a retrospective study and carried out with the permission of Ankara Atatürk Sanatorium Educational and Research Hospital Ethics Committee (Date: 10.04.2023, Decision No: 2023-50). All procedures were carried out in accordance with the ethical rules and the principles of the Declaration of Helsinki. Patients admitted to the service with the diagnosis of acute pancreatitis in Ankara Atatürk Sanatorium Training and Research Hospital Gastroenterology Clinic between 01 January 2018 and 31 December 2022 were retrospectively screened. Triglyceride level of 800 mg/dl and above at the time of first admission to our hospital. Patients were considered to have acute pancreatitis due to hypertriglyceridemia in the absence of other etiologic causes. These patients from the patient files and hospital automation system to the treatments and clinical course they received reached during their hospitalization, patients demographic and biochemical data. Plasmapheresis was performed with albumin or plasma.

Statistical Analysis

SPSS 21.0 for statistical analysis Windows program used. Descriptive statistical methods(mean,standard) were used.

RESULTS

A total of 12 patients were included in the study. The mean age of the patients was 52.8, 5 patients were male and 7 patients were female. 9 of the patients had acute pancreatitis due to hypertriglyceridemia for the first time; 3 of them, 2 acute pancreatitis attacks had passed. Half of the patients had a body mass index above 30. Diabetes was observed in 7 patients in their history. 5 patients had previously diagnosed hyperlipidemia. No statistically significant result could be obtained ($p>0,05$). The demographic data of the patients are summarized in Table 1.

Since the first biochemical examination of all blood taken at the time of admission to the hospital was serum lipemic could not be done and blood was required to be taken from the patients for the second time. Average amylase 415.6 U/L, average lipase value measured at 263.4 U/L. When the lipid profiles of the patients are examined, the mean triglyceride level is 1046.4 mg/day dl, total cholesterol level 453.6 mg/dl, mean high density lipoprotein (HDL) level as 123.8 mg/dl measured. The mean serum low differential lipoprotein (LDL) level was measured as 120 mg/dl. The laboratory data of the patients are given in Table 2.

Table 1. Demographic Data of Patients

Demographic Data of Patients		Numbers
Variables		Numbers
Age		52,8
Gender (Male/Female)		5/7
BMI	BMI>30	6
	BMI<30	6
Diabetes Mellitus		7
Hyperlipidemia		5
Number of Patients Who Underwent Plasmapheresis		3
Number of Plasmapheresis		1,33(1-2)
Number of Attacks		1,25(1-2)

Table 2. Laboratory Data of Patients

Laboratory Data of Patients		Average
Laboratory Values		Average
Glucose		153(77-322)
ALT		32(10-123)
AST		60(15-294)
ALP		72,4(24-95)
GGT		84,6(10-124)
Total bilirubin		0,92(0,32-3,4)
Direct bilirubin		0,26(0,1-1,43)
Amylase		415,6(26-1254)
Lipase		263,4(42-3368)
Triglyceride		1046,4(910-1955)
Total Cholesterole		453,6(260-878)
HDL		123,8(29-386)
LDL		120(22-180)
CRP		141,6(9,2-391)
Sedimentation		94(21-112)

First for all patients oral intake was discontinued from admission and appropriate and adequate intravenous hydration was given. However, patients plasmapheresis was applied in 3 of them. No complications occurred during plasmapheresis in any of the patients.

DISCUSSION

Acute pancreatitis severity due to hypertriglyceridemia is observed with a frequency of 1-4% among all etiological causes (4-5). In these patients, the complaint on admission is due to other etiological reasons abdomen, similar to acute pancreatitis pain, nausea and vomiting (6). Acute pancreatitis with hypertriglyceridemia in a patient presenting with a lipemic appearance and/or normal amylase raises suspicion (7). Characteristics such as having a history of hyperlipidemia, use of beta-blockers that can cause secondary hypertriglyceridemia, and alcohol use (8). It also suggests hypertriglyceridemia as an etiological cause in patients presenting with acute pancreatitis. On physical examination eruptive xanthomas and lipemia retinalis triglyceride level Occurs when it exceeds 2000 mg/dl (9). Plasmapheresis is an important part of the treatment of hypertriglyceridemia. Triglycerides themselves are not toxic; however, it is a source of unsaturated fatty acids. Unsaturated increased production of

fatty acids with the aid of pancreatic lipase may lead to a more severe course of pancreatitis (10). From this point of view, removal of plasma triglycerides by plasmapheresis will reduce the severity of the disease and it is considered to have a positive effect on the course of the disease. Triglyceride level decreases rapidly with plasmapheresis (11-12). American Afaresis Society acute pancreatitis due to hypertriglyceridemia. In the treatment of plasmapheresis as a category III indication accepts . This means that the effectiveness of plasmapheresis is not fully demonstrated in patients (13). In studies in the literature, laboratory tests were performed in patients who underwent plasmapheresis appears to be better (14). However, plasmapheresis improves the course of the disease and improves its severity reducing effect has not been clearly demonstrated (15). Chen et al. in patients with acute pancreatitis due to severe hypertriglyceridemia. They did not find any difference in terms of complications and mortality in patients who underwent plasmapheresis and those who did not (16).

CONCLUSION

As a result, acute pancreatitis due to hypertriglyceridemia early recognition is important to reduce the morbidity and mortality associated with this disease. Plasmapheresis can be used safely in these patients with a low side-effect profile. Since plasmapheresis may reduce the severity of pancreatitis in progressive pancreatitis, it should be used in the early period.

Limitations of the Study

The limitations of this study are that it is single-centered and the number of patients is small. We think that studies with more patient data in more centers will yield more comprehensive results.

Funding: There is no specific funding related to this research.

Conflict of interest: The authors declare that they have no competing interests.

REFERENCES

1. Frossard JL, Steer ML, Pastor CM. Acute pancreatitis. Lancet. 2008;371:143-52.
2. Hamada S, Masamune A, Kikuta K, et al; Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas. Nationwide epidemiological survey of acute pancreatitis in Japan. Pancreas. 2014;43:1244-8.
3. Yeh JH, Chen JH, Chiu HC. Plasmapheresis for hyperlipidemic pancreatitis. J Clin Apher. 2003;18:181-5.
4. Henzen C, Rock M, Schnieper C, Heer K. Heparin and insulin in the treatment of acute hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. Schweiz Med Wochenschr. 1999;129:1242-8.
5. Fortson MR, Freedman SN, Webster PD III. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. Am J Gastroenterol. 1995;90:2134-9.
6. Durrington P. Dyslipidaemia. Lancet. 2003;362:717-31.
7. Saligram S1, Lo D, Saul M, Yadav D. Analyses of hospital administrative data that use diagnosis codes overestimate the cases of acute pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012;10:805-11.
8. Van de Wiel A. The effect of alcohol on postprandial and fasting triglycerides. Int J Vasc Med. 2012;2012:862504.
9. Valdivielso P, Ramírez-Bueno A, Ewald N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. Eur J Intern Med. 2014;25:689-94.
10. Click B, Ketchum AM, Turner R, et al. The role of apheresis in hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A systematic review. Pancreatology. 2015;15:313-20.

11. Gubensek J, Buturovic-Ponikvar J, Romozi K, Ponikvar R. Factors affecting outcome in acute hypertriglyceridemic pancreatitis treated with plasma exchange: an observational cohort study. PLoS One. 2014;9:e102748.
12. Al-Humoud H, Alhumoud E, Al-Hilali N. Therapeutic plasma exchange for acute hyperlipidemic pancreatitis: a case series. Ther Apher Dial. 2008;12:202-4.
13. Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. J Clin Apher. 2013;28:145-284.
14. Mishalov VG, Markulan LY, Matveyev RM, et al. Efficacy and security of a conventional procedure of plasmapheresis in complex of treatment of nonbiliary acute pancreatitis in early phase of the disease. Klin Khir. 2016;(2):31-3.
15. Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. J Clin Gastroenterol. 2014;48:195-203.
16. Chen JH, Yeh JH, Lai HW, Liao CS. Therapeutic plasma exchange in patients with hyperlipidemic pancreatitis. World J Gastroenterol. 2004;10:2272-4.

Plevral Efüzyonlarda Cerrahi Prosedürler ve Biyomarkerlerin Tanı ve Prognoza Katkısı

Contribution of Surgical Procedures and Biomarkers to Diagnosis and Prognosis in Pleural Effusions

Fatoş Kozanlı¹

1 Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kahramanmaraş, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0001-7664-2657>

Özet

Giriş: Plevral efüzyon (PE), plevral boşlukta patolojik düzeyde sıvı birikmesidir. İlk değerlendirme torasentez yapılarak sıvının transüda/eksüda ayırımını içermelidir. Plevral efüzyonların önemli bir yüzdesine tanı konulamamaktadır.

Amaç: Çalışmamızda plevral efüzyonlu olgular retrospektif olarak incelenerek, demografik özelliklerini, etyolojileri, tanı ve tedavi yöntemleri, biyokimyasal belirteçler, morbidite ve mortaliteler nedenleri ile birlikte değerlendirilerek literatüre katkı sağlanması amaçlandı.

Yöntem: Çalışmamızda plevral efüzyon tanısı konulan 175 olgunun dosyaları retrospektif olarak incelendi. Olgularımızda yaş, cinsiyet, ek hastalık, plevral sıvıya yaklaşım şeklimiz, venöz kan ve plevral sıvının analizi, plevral sıvının tanısı, morbidite ve mortaliteler değerlendirildi.

Bulgular: Kadın erkek oranı $\frac{1}{2}$ idi. Olguların %68.5'i benign, %31.5'i malign plevral efüzyonuydu (MPE). MPE'lerin en sık nedeni 21 (%12) olguda akciğer kanserleri idi. Malign olan grupta serum laktat dehidrogenaz (LDH), plevral sıvı LDH anlamlı olarak yüksekti. Mortalite olan grupta hastaların yaşı ve ek hastalık oranı anlamlı olarak daha yükseldi.

Sonuç: Eksüdatif efüzyonlara genellikle enfeksiyon, malignite ve inflamatuar ve romatoid artrit gibi hastalıklar neden olur. MPE'lerin en sık nedenleri akciğer kanserleridir. Yapılacak müdahaleye klinik özellikleri ile karar verilmelidir. Prognozu ekkastalıklar ve yaş belirler. Cerrahi prosedürlerin tanıya katkısı yüksektir. Serum/plazma LDH ve protein gibi biyokimyasal parametreler ayırıcı tanıya katkı sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Plevral Efüzyon, Transüda, Laktat Dehidrogenaz.

Abstract

Introduction: Pleural effusion (PE) is the accumulation of pathological amounts of fluid in the pleural space. Initial evaluation should include transudate/exudate separation of the fluid by thoracentesis.

Objective: A significant percentage of pleural effusions go un diagnosed. In our study, it was aimed to contribute to the literature by retrospectively examining the cases with pleural effusion, evaluating their demographic characteristics, etiology, diagnosis and treatment methods, biochemical markers, causes of morbidity and mortality.

Methods: In our study, the files of 175 patients who were diagnosed with pleural effusion were reviewed retrospectively. Age, gender, comorbidity, approach to pleural fluid, analysis of venous blood and pleural fluid, diagnosis of pleural fluid, morbidity and mortality were evaluated in our cases.

Results: Women were 55 men and 110 people. The female to male ratio was 1/2. Cases with benign pleural effusion were 68.5% and cases with MPE were 31.5%. The most common cause of MPE was lung cancer in 21 (12%) cases. Serum lactate dehydrogenase (LDH) and pleural fluid LDH were significantly higher in the malignant group. The age of the patients and the rate of additional disease were significantly higher in the mortality group.

Conclusion: Exudative effusions are usually caused by infection, malignancy and inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis. The most common causes of MPE are lung cancers. Intervention should be decided by the

Sorumlu Yazar: Fatoş Kozanlı, e-mail: opdrfatoskozanli@gmail.com

Geliş Tarihi: 09.05.2023, **Kabul Tarihi:** 29.05.2023, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 30.06.2023

Atıf: Kozanlı F. Plevral Efüzyonlarda Cerrahi Prosedürler ve Biyomarkerlerin Tanı ve Prognoza Katkısı. Acta Medica Ruha. 2023;1(2):106-115. <https://doi.org/10.5281/zenodo.7931473>



Dergimizde yayımlanan makaleler, Creative Commons Atif 4.0 Uluslararası (CC BY 4.0) ile lisanslanmıştır.

clinical characteristics of the patient. Surgical procedure shave a high diagnostic value. Biochemical markers such as serum/plasma LDH and protein will contribute to the differential diagnosis.

Keywords: Pleural Effusion, Transudate, Exudate, Lactate Dehydrogenase.

GİRİŞ

Plevral efüzyon (PE), plevral boşlukta patolojik düzeyde sıvı birikmesidir (1). Artmış sıvı üretimi ve veya azalmış sıvı emilimi ile ortaya çıkar (2). PE olan hastanın değerlendirilmesi zordur, çünkü ayrıcı tanı çok genişdir (3). Tanı klinik, radyolojik ve laboratuvar araştırmalarını gerektirir (4). Hastanın özgeçmiş, ayrıcı tanı hakkında bilgi verebilir. Özgeçmiş değerlendirmesi plevral efüzyon etyolojisi olabilecek risk faktörlerini içermelidir. Öykü alınırken tüberküloz (TBC), akciğer enfeksiyonları, malignite ve otoimmün hastalıklar, karaciğer ve böbrek hastalıkları gibi PE ile ilişkili olabilecek hastalıklar sorgulanmalıdır (3). Hasta değerlendirilirken asbest maruziyeti hakkında kapsamlı bir mesleki sorgulama gereklidir. Asbest maruziyeti sorgulanırken tarih önemli olmakla birlikte minimum düzeyde maruz kalmak bile ilerleyen dekatlarda mezotelyomaya neden olabilir (5).

Semptomlar alta yatan asıl hastalıkla ilgili olabileceği gibi en sık görülen semptomu nefes darlığıdır ve şiddeti efüzyonun büyülüüğü ile ilişkilidir (6). PE'den şüphelenildiğinde, tanıyı doğrulamak için akciğer grafisi çekilmelidir (7). Plevranın görüntülenmesinde bilgisayarlı tomografi (BT), özellikle septasyonlar varsa görüntüleme olarak üstünlük sağlar (1,8).

İlk değerlendirme torasentez yapılarak sıvının transüda/eksüda ayrimını içermelidir (2,3,9). Tanı yöntemlerindeki ilerlemelere rağmen PE'lerin önemli bir yüzdesine (%20) tanı konulamamaktadır (10,11).

Çalışmamızda PE'li olgular retrospektif olarak incelenerek, demografik özellikleri, etyolojileri, tanı ve tedavi yöntemleri, biyokimyasal belirteçler, morbidite ve mortaliteler nedenleri ile birlikte değerlendirilerek literatüre katkı sağlanması amaçlandı.

YÖNTEM

Çalışmamız Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yürütüldü ve çalışmamız için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulundan onam alındı (Tarih: 18.06.2022, Karar no: 04).. Yapılan çalışmada, araştırma ve yayın etliğine uyulmuştur.

Çalışmamızda Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran, PE tanısı konulan 18 yaş ve üzeri hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Plevral sıvının analizi yapılmamış olanlar, bilateral, minimal, yetmezlik sıvısı tanısı klinik ve radyolojik olarak konulabilen, diüterik, albümün replasmanı, valiz gibi işlemlerle gerileyen efüzyonları olan olgular çalışmamıza ve 18 yaş altındaki çalışma dışı bırakıldı. Mayıs 2019 ve Mayıs 2022 tarihleri arasında plevral efüzyon tespit edilen ve plevral sıvı analizi yapılmış olan 175 olgu retrospektif olarak incelendi. Olguların yaşı, cinsiyetleri, ek hastalıkları, plevral sıvıya yaklaşım şekli, venöz kan ve plevral sıvının analizi, plevral sıvının tanısı, morbidite ve mortaliteler değerlendirildi. Olgulara ait bilgilere elektronik ortamda hastanemize ait veri kayıt modülünden ulaşıldı.

Olgular; anamnez, fizik muayene, radyolojik tetkikler ve rutin kan tetkikleri ile değerlendirildi. Tüm olgulara öncelikle torasentez yapıldı ve daha sonrasında yapılacak ek müdahaleye karar verildi (Göğüs tüpü, cerrahi gibi). Plevral sıvı örnekleri, kan tetkikleri ile eş zamanlı biyokimya, mikrobiyoloji ve sitolojik inceleme için de patoloji laboratuvarlarına

gönderildi. Transüda/eksüda ayrimı Light kriterlerine göre yapıldı. PE'ler etyolojilerine göre malign, paramalign, tüberküloz (TBC) plörezi, parapnömonik efüzyon, ampiyem, yetmezlik sıvıları şeklinde gruplandırdı.

İstatistiksel Analizler

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 175 olgunun 110 (%62.9)'u erkek, 55 (%37.1)'i kadındı. Ortalama yaşı 62 ± 17.2 (median 65, min 18, max 93) idi. Tanı amaçlı olarak öncelikle tüm olgulara torasentez yapıldı. Torasentez, 70 (%40) olguda tanı ve tedavi açısından yeterli olurken, 58 (%33)'üne tüp torakostomi, 16 (%9.2)'sine kateter torakostomi, 10 (%5.7) video assisted thoracoscopic surgery (VATS), 8 (%4.6)'inde dekortikasyon, 1 (%0.6)'inde torakotomi ile dekortikasyon gereksinimi oldu. Olguların 12 (%6.9)'sine torasentez sonrası medikal tedavi uygulandı.

Benign ve malign olan gruplar arasında torakotomi, dekortikasyon, VATS, kateter torakostomi, tüptorakostomi, yaklaşım oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermedi. Malign olan grupta torasentez oranı benign olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak yükseldi. Benign ve malign olan gruplar arasında taraf dağılımı (sağ/sol) anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermedi (Tablo1).

Light kriterlerine göre 40 (%24) olgunun plevral sıvısı transüda, 135 (%76) olgunun sıvısı eksüda vasfindaydı. Olguların 120 (%68.5)'si benign, 55 (%31.5)'i malign plevral efüzyonluydu (MPE). Benign plevral efüzyonların 32 (%18.3)'si yetmezlik sıvısı (Renal, hepatik, konjestif kalp yetmezliği), 23 (%13.1)'ü ampiyem, 15 (%8.6)'i parapnömonik, 15 (8.6)'i TBC plörezi, 16 (%9.1)'i inflamasyon, 11 (%6.3)'ü paramalign, 6 (%3.4)'sı reaktif sıvılardı, 2 (%1.1) olgunun sitojisinde malign hücre tespit edilemedi ancak etyolojisi de tespit edilemedi.

MPE'lerin en sık nedeni 21 (%12) olguda akciğer kanserleri idi. Akciğer kanserleri dışında MPE nedenleri diğer organların plevral metastazları, mezotelyoma, lösemi, lenfoma ve mezenkimal tümörlerdi. Plevral metastaza en sık gastrointestinal sistem (GIS) tümörleri neden olmuştu (Tablo1). Benign ve malign PE olan gruplar arasında hastaların yaşı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermedi. MPE olan grupta erkek hasta oranı benign olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak yükseldi.

Malign olan grupta serum protein değeri benign olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak düşüktü. Malign olan grupta serum laktad dehidrogenaz (LDH) plevral sıvı LDH ve plazma glukoz değerleri benign olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak yükseldi (Tablo 2).

Malign olan grupta eksüda oranı benign olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak yükseldi.

Benign ve malign olan gruplar arasında yaş süresi ve mortalite oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermedi (Tablo2). Mortalite olan ve yaşayan gruplar arasında cinsiyet dağılımı, transüda, eksüdave malignite oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermedi (Tablo 2).

Tablo 1. Demografik Özellikler, Plevral Efüzyonun Tarafı ve Primer Hastalıklar

		Min-Max	Medyan	Ort. \pm ss/n-%
Yaş		18.0±93.0	65.0	62.1-
Cinsiyet	Kadın		65	37.1%
	Erkek		110	62.9%
Taraflar	Sağ		98	56.0%
	Sol		60	34.3%
	Sağ+Sol		17	9.7%
Primer Hastalık	(-)		29	16.6%
	(+)		146	83.4%
Konjestif Kalp Yetmezliği			37	21.1%
Pnömoni			26	14.9%
Akciğer Kanseri			21	12.0%
GIS Tümörleri			14	8.0%
Kronik Böbrek Yetmezliği			5	2.9%
Meme Kanseri			5	2.9%
İleus			4	2.3%
Karaciğer Kanseri			4	2.3%
Karaciğer Sirozu			4	2.3%
Endometrium kanseri			4	2.3%
Epidermoid Karsinom			3	1.7%
Mesane Kanseri			3	1.7%
Over Kanseri			3	1.7%
Pulmoner Tromboemboli			3	1.7%
Prostat Kanseri			2	1.1%
Anevrizma			1	0.6%
Lösemi			1	0.6%
Lenfoma			1	0.6%
Mezenkimal Tümör			1	0.6%
Mezontelyoma			1	0.6%
Renal Hücreli Karsinom			1	0.6%
Sistemik Lupus			1	0.6%
Tiroid Kanseri			1	0.6%

*min:minimum, **max:maksimum, ***ort:ortalama, ****ss:standart sapma, *****n:sayı.

Mortalite olan grupta hastaların yaşı ve ek hastalık oranı yaşayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yükseldi. Mortalite olan grupta yatış süresi yaşayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yükseldi (Tablo 2).

Mortalite olan grupta serum albumin, serum protein ve plevral sıvı albümin değeri yaşayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. Ancak her iki grup arasında serum ve plevral sıvı LDH düzeyleri anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$) (Tablo2).

Tablo 2. Plevral Sıvı ve Serum Biyokimyasal Belirteçleri, Uygulanan Cerrahi Prosedürler, Sıvının Vasfi, Hastanede Yatış Süreleri ve Mortalite

		Bening		Malign		p		
		Ort. \pm ss/n-%		Medyan		Ort. \pm ss/n-%		
Yaş		60.6 \pm 18.5		62.0		64.3 \pm 14.8		
Cinsiyet	Kadın	47	43.1%		18	27.3%	0.035	
	Erkek	62	56.9%		48	72.7%		
Taraf	Sağ	58	53.2%		40	60.6%	0.390	
	Sol	38	34.9%		22	33.3%		
	Sağ+Sol	13	11.9%		4	6.1%		
Primer Hastalık	(-)	25	22.9%		4	6.1%	0.004	
	(+)	84	77.1%		62	93.9%		
Serum Albümin		34.5 \pm 7.4		36.0		33.1 \pm 6.3		
Serum Protein		64.3 \pm 11.0		66.0		59.9 \pm 11.2		
Serum Glukoz		134.2 \pm 50.7		121.0		144.5 \pm 64.4		
Serum LDH*		265.6 \pm 123.8		244.0		387.9 \pm 331.0		
Plevral Sıvı Albümin		24.6 \pm 8.0		25.6		22.9 \pm 7.0		
Plevral Sıvı Protein		48.4 \pm 13.7		50.0		43.8 \pm 14.3		
Plevral Sıvı Glukoz		95.1 \pm 44.2		94.0		118.7 \pm 68.1		
Plevral Sıvı LDH*		710.1 \pm 1262.3		371.0		714.7 \pm 544.2		
Plevral Sıvı LDH*		514.0		0.006		m		
Yaklaşım								
VATS**		7	6.4%		3	4.5%		
Kateter Torakostomi		8	7.3%		8	12.1%		
Torasentez		36	33.0%		34	51.5%		
Dekortikasyon		7	6.4%		1	1.5%		
Torakotomi		1	0.9%		0	0.0%		
Medikal		12	11.0%		0	0.0%		
Tüp Torakostomi		39	34.9%		19	28.8%		
Transüda		33	29.4%		7	10.6%		
Eksüda		77	68.8%		58	87.9%		
Yatış Süresi		5.9 \pm 3.9		6.0		6.4 \pm 3.1		
Sonuç	Şifa	92	84.4%		51	77.3%	0.237	
	Ex	17	15.6%		15	22.7%		

tBağımsız örneklem t test / m Mann-whitney u test / X² Ki-kare test (Fischer test).

*LDH: Laktat dehidrogenaz, **VATS: Video Assisted Thoracoskopic Surgery.

TARTIŞMA

Plevral efüzyonun sepelerinin çok çeşitli olması nedeniyle değişik serilerde %20'lere varan oranlarda etyoloji aydınlatılamamıştır (10,11). Bizim serimizde sadece 2 (%1.1) olguda plevral efüzyonun nedeni aydınlatılamamıştı. Çalışmamızda tanı konulamayan plevral efüzyonlu olgu sayı ve oranı literatür verilerine göre oldukça düşüktü. Serimizde tanı konulamayan plevral efüzyonlu olguların literatür bilgilerinden daha düşük oranda olmasını

taniya yönelik invaziv girişim oranlarımızın yüksek olmasından kaynaklandığını düşünmektediriz (7,12,13,14).

Plevral efüzyonlu bir hastaya Light kriterlerini uygulamak, efüzyonun teşhisine yardımcı olabilir (14). Serimizde literatürde önerildiği şekilde tüm olgulara torasentez yaparak transüda/eksüda ayrimı sağlandı. Olguların tamamında invaziv tanı yöntemleri kullanıldı. Torasentezle alınan tüm sıvılar sitolojik, mikrobiyolojik ve biyokimyasal analize gönderildi. Gerekli olduğu durumlarda torasentezler tekrar edildi. Olgularımızda eksüdatif sıvılar literatürle benzer şekilde çoğuluktaydı (1). Eksüdatif plevral efüzyonların en sık sebebinin enfeksiyonlar ve ikinci sıklıkta maligniteler olduğunu belirten kaynaklar olduğu gibi, en yaygın nedenlerinden başında malignitelerin yer aldığı belirten kaynaklar da vardır (13-16). Heffner ve ark.'nın (17) yaptığı bir çalışmada tüm plevral efüzyonlarının yaklaşık %12 ila 24'ü malign olduğu bildirilirken, Marel ve ark.'nın (18) 1995 yılında yaptığı başka bir çalışmada ise MPE'li olguların %44.6 olduğu bildirilmiştir (17,18). Bizim serimizde olguların %31.5'si MPE'liydi ve oranlarımız literatür ile uyumluuydu. Çalışmamızda MPE'nin en sık nedeni (%12) akciğer kanserleriyydi. Yapılan çalışmalarda da MPE'nin en sık nedeni akciğer kanserleriyydi ve bulgularımız literatür bulguları ile uyumluuydu (19, 20). MPE'lerin bizim çalışmamızdaki akciğer kanserleri dışındaki en sık sebebi literatürden farklı şekilde GIS tümörlerinin plevral metastazlarıydı (19, 20). Bunun nedeninin GIS karsinomlarının ülkemiz (Türkiye) gibi gelişmekte olan ülkelerde de görülmeye sıklığının artmasına bağlı olduğunu düşünmektediriz (21, 22).

Mezotelyomali olgularımız %4 olup bu oranın gerçeği yansıtmadığı kanaatindeyiz. Bölgemizde asbest maruziyenin yoğun olduğu yerleşim yerleri mevcuttur. Bilimsel verilere göre Türkiye'de asbest yoğunluğu olan iller arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Afşin ve Türkoğlu ilçelerinde beyaz toprak denilen asbest minerallerinin bulunduğu malzemeler yapılarda ve hatta gıda üretiminde kullanılmaktadır (23). Bu ilçelerimizden gelen plevral efüzyonlu olgularda görüntüleme yöntemleri ve plevral biopsilerle ortaya konulan veriler ışığında mezotelyoma kuşkusu yüksek ise merkezimize yakın yerleşimde olan ve özellikle mezotelyoma için yüksek teknolojik imkanlara sahip bir başka merkeze nakledilmektedirler. Bu konuda literatür bilgileri ile kıyaslama yapmanın uygun olmayacağı düşünmektediriz.

Serimizde eksüdatif sıvısı olan olgularda ikinci sıklıkta tanı ampiyemdi (%13.1). Bunu TBC plörezi ve parapnömonik efüzyonlar (%8.6) takip etmektedir. Yapılan çalışmalarda bununla ilgili bir fikir birliği olmadığını, TBC plörezi oranlarının %85'e kadar ulaştığını görmekteyiz (24). TBC plörezilerdeki bu anlamlı farklılığın coğrafi bölgeler arasındaki TBC ve HIV gibi hastalıkların insidansındaki farklılıklardan (24), toplu yaşayış ve hijyen alışkanlıklarındaki tutum değişikliklerinden kaynaklandığını düşünmektediriz.

Çalışmamızda ampiyemi parapnömonik plevral efüzyonlar takip etti (% 8.6). Enfekte plevral efüzyon olan ampiyem ve parapnömonik efüzyonlu olgularımızın kümülatif toplamının literatürün bildirdiği aralıktı olduğu gördük. Ancak literatür çalışmalarına bakıldığından enfekte plevral efüzyon oranlarının çok geniş bir aralıktı olduğu dikkati çekmektedir. Light ve ark.'nın (13) yaptığı bir çalışmada %40, Vives ve ark.'nın (25) yaptığı bir çalışmada % 34.8, Na ve ark.'nın (19) yaptığı bir başka çalışmada %22, ülkemizde (Türkiye'de) yapılmış bazı çalışmalarında %18 ampiyem ve parapnömonik efüzyon oranları bildirilmiştir (13,19,25,26). Bu farklılığın da yine primer hastalıkların tanı ve tedavilerindeki farklılıklardan kaynaklanabileceğini düşünmektediriz. Ayrıca bağışıklık sistemi zayıf, bakımevinde yaşayan, düşükün popülasyonun fazla olduğu, diyabet, kötü ağız hijyeni, HIV gibi hastalıkların yaygın olduğu bölgelerde parapnömonik efüzyon ve ampiyem oranlarının da yüksek çıkacağı görüşündeyiz.

Literatürde transüda özelliğindeki efüzyonların %55'inin konjestif kalp yetmezliğine (KKY) bağlı olduğu bildirilmiştir (25). Çalışmamızda transüda vasfindaki plevral efüzyonların en sık ve tüm plevral efüzyonlu olguların da ikinci sıklıkta nedeni yetmezlik sıvılarıydı (%18.3). En sık yetmezlik nedenleri ise literatürle benzer şekilde KKY idi ve tüm transüdalı olguların %45'ini oluşturmaktaydı (1,25). Torasentez sonucu transüda tespit edilen ve KKY'ye bağlı plevral efüzyonu olan olguların %38'inde medikal tedavi yeterli oldu.

Çalışmamızda tanı ve tedavide 70 (%40) olguda torasentez tek başına yeterli olurken tüp torakostomi sırasında alınan plevral sıvı ve plevral doku örnekleri, VATS, dekotikasyon ve torakotomi işlemleri ile de tanı ve tedavi sağlanmıştır. Yapılan tüm cerrahi yöntemler literatür ile uyumludur. Yöntem tercihlerimizin literatürle benzer olmasına karşın oranımız yükseldi (1,7,12,13,14).

Benign ve malign olan gruplar arasında torakotomi, dekortikasyon, VATS, kateter torakostomi, tüp torakostomi, yaklaşım oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Plevral sıvının benign veya malign olması cerrahi tercihimizi etkileyen bir faktör değildi. Yapacağımız işlemlerin hangisi olacağına olguların klinikleri ile karar verildi. Loküle, ankiste plevral efüzyonlu olgular torasentezle tanı almış olsalar bile tedavide yeterli akciğer hacmi kazandırılması amacıyla tüp torakostomi ve intraplevral fibrinilitik tedaviler uygulandı. Bunun yetersiz kaldığı olgulara VATS ile dekortikasyon veya torakotomi yapıldı. Torasentez ile tanı konulamayan olgularda tüp torakostomi, VATS, dekortikasyon, torakotomi işlemleri gerekliliklerine göre tercih edildi. Torasentez ile transüda vasfinda plevral efüzyon olduğu tespit edilen yetmezlik öyküleri olan olgulara etyolojilerine göre medikal tedavi verildi. Özellikle konjestif kalp yetmezliklerinde, masif, hayatı tehdit edici efüzyon yoksa literatürde de belirtildiği gibi invaziv başka bir girişime gerek görülmedi (13,26).

Çalışmamızda MPE'li olgularda serum ve plevral sıvı LDH düzeyleri anlamlı olarak yükseldi. Ancak mortalite ile serum ve plevral sıvı LDH düzeyleri arasında anlamlı ilişki yoktu. LDH izomerleri plevradan salınır ve emilir. Plevral sıvı LDH ve protein düzeyleri transüda/eksüda ayrimında önemli bir parametredir (1). Yüksek serum LDH düzeyinin küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgularda kötü prognostik faktör olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (7,27,28). Önceki yıllarda yapılan birçok çalışmada, plevral sıvıda total LDH aktivitesinin transüda/eksüda ayrimında önemli bir kriter olduğu, ancak ayırcı tanıdaki değerinin az olduğu bildirilmektedir (13,29). Yeni çalışmalar LDH düzeyleri ile MPE arasında kuvvetli ilişki olduğunu, hatta yüksek LDH düzeylerinin malign ve paramalign sıvılarda bile farklı düzeylerde olduğunu bildirmektedir. Tanı konulamayan plevral efüzyonlarda plevral sıvı LDH düzeylerinin tanıya katkı sağladığını bildiren az sayıda çalışma vardır (30). Çalışmamız MPE ile plevral sıvıdaki total LDH seviyesi arasında kuvvetli ilişki olduğunu gösteren az sayıdaki çalışmalardan biridir. Özellikle LDH izomerlerinin ayırımının yapılabildiği kliniklerde bu konuda yapılacak daha fazla sayıda çalışma ile plevral efüzyonlu olgularda daha aydınlatıcı çalışmalar gereksinim olduğunu düşünmektediyiz.

Mortalite olan grupta serum albumin, serum protein ve plevral sıvı albümmin değeri anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. Bu durumun yaş ve ek hastalıklarla ilişkili olarak azalmış besin alımı ve anormal metabolizma nedeni ile oluşan negatif protein ve enerji dengesinden kaynaklandığı kanaatindeyiz.

Literatürde mortalite oranları ile ilgili çok geniş aralıklar bildirilmiştir (16). Walker ve ark.'nın (16) yaptığı bir çalışmada benign plevral efüzyonu olan hastalarda %25-%57 ölüm oranı bildirilirken, Erdoğu ve ark. (31) yaptığı bir çalışmada ise ampiyemde mortalite %1-19 arasında bildirilmiştir (16,31). Literatürde MPE'lerde mortalite oranının %1-8 arasında olduğunu bildirilmiştir (32). Çalışmamızda mortalite oranımız benign plevral efüzyonlu

olgularda %15.6, MPE'li olgularda %22.7 ve tüm olgularda %18.3 olup literatür bilgileri ile uyumluydu. Mortalite oranlarımızın tanı ve cinsiyet ile arasında anlamlı ilişki yoktu. Feller ve ark.'nın (33) yaptığı bir çalışmada MPE'nin, Menéndez ve ark.'nın (34) yaptığı bir çalışmada ise parapnömonik plevral efüzyonlu olgularda mortalitenin yüksek olduğu bildirilmiştir (33,34). Olgularımızda mortaliteyi plevral efüzyonun malign ya da benign olmasından daha çok ek hastalıklar ve yaş belirledi. Çalışmamızda mortalite, yaş ve ek hastalıklarla anlamlı ilişkili bulundu ($p<0.05$). Mortalite etyolojisindeki çeşitliliğin, çalışmaların gerçekleştiği merkezlerdeki olguların ek hastalıklarının ve yaş gruplarının farklılığından kaynaklandığını düşünmektedir. Ayrıca primer ve ek hastalığa yönelik etkin tedavi başarısı da mortalite ve morbidite oranlarını etkilemektedir. Bu nedenle mortalite neden ve oranlarında standardizasyonun zor olacağı kanaatindeyiz.

SONUÇ

Plevral efüzyonun gelişmiş teknolojiye rağmen ayırcı tanısı zordur. Etyolojisinde çok geniş yelpazede primer patoloji tanımlanmıştır. Tanı için ek hastalıklar, çevresel maruziyet gibi olguların özgeçmişini içeren ayrıntılı değerlendirme mutlaka yapılmalıdır. Eksüdatif plevral efüzyonların sıklıkla malignite ve enfeksiyonlardan kaynaklanmaktadır. Cerrahi prosedürlerin tanıya katkısı yüksektir. Torasentezle ayırcı tanısı yapılmış ve yetmezlikten kaynaklandığı bilinen sivilarda çoğunlukla medikal tedavi yeterlidir. Plevral efüzyona yapılacak müdahalenin ne olacağına efüzyonun etyolojisinden kliniği ve radyolojik buguları ile karar verilmelidir. Prognos, plevral efüzyonun kendi kliniği dışında primer hastalık ve ek hastalıklarla ilişkilidir. Serum/plazma LDH ve protein gibi biyokimyasal parametreler ayırcı tanıya katkı sağlar.

Finansman: Herhangi bir finansal destek yoktur.

Çıkar çatışması: Yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Etik onay: Çalışmamız Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yürütüldü ve çalışmamız için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulundan onam alındı (Tarih: 18.06.2022, Karar no: 04). Yapılan çalışmada, araştırma ve yayın etiğine uyulmuştur. Çalışmamız retrospektif çalışma olduğundan hastalardan onam alınması gerekmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Jany B, Welte T. Pleural Effusion in Adults-Etiology, Diagnosis, and Treatment. Dtsch Arztebl Int. 2019;116(21):377-386.
2. Hooper C, Lee YCG, Maskell N. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. Thorax. 2010;65.
3. Beaudoin S, Gonzalez AV. Evaluation of the patient with pleural effusion. CMAJ. 2018;190(10):E291-E295.
4. Mercer RM, Corcoran JP, Porcel JM, et al. Inter preting pleural fluid results. Clin Med (Lond). 2019;19(3):213-217.
5. Lanphear BP, Buncher CR. Latent period for malignant mesothelioma of occupational origin. J Occup Med. 1992;34:718-21.
6. Thomas R, Jenkins S, Eastwood PR, et al. Physiology of breathlessness associated with pleural effusions. Curr Opin Pulm Med. 2015;21:338-354.
7. Saguil A, Wyrick K, Hallgren J. Diagnostic approach to pleural effusion. Am Fam Physician. 2014;90(2):99-104.

8. Havelock T, Teoh R, Laws D, et al. Pleural procedures and thoracic ultrasound: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax*. 2010;65(Suppl 2):ii61-76.
9. Romero-Candeira S, Hernández L, Romero-Brufao S, et al. Is it meaningful to use biochemical parameters to discriminate between transudative and exudative pleural effusions?. *Chest*. 2002;122:1524-9.
10. Michaud G, Berkowitz DM, Ernst A. Pleuroscopy for diagnosis and therapy for pleural effusions. *Chest*. 2010;138:1242-6.
11. Lee P, Colt HG. Pleuroscopy in 2013. *Clin Chest Med*. 2013;34:81-91.
12. Pastré J, Roussel S, Israël Biet D, et al. Orientation diagnostique et conduite à tenir devant un épanchement pleural. *Rev Med Interne*. 2015;36(4):248-55.
13. Light RW. Pleural Diseases. 4th ed. Baltimore: Lipincott Williams & Wilkins; 2001.
14. Li D, Ajmal S, Tufail M et al. Modern day management of a unilateral pleural effusion. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(6):e561-e566.
15. Gayen S. Malignant Pleural Effusion: Presentation, Diagnosis, and Management. *Am J Med*. 2022;135(10):1188-1192.
16. Walker SP, Morley AJ, Stadon L, et al. Nonmalignant pleural effusions. *Chest*. 2017;151:1099–1105.
17. Heffner JE. Diagnosis and management of malignant pleural effusions. *Respirology*. 2008;13(1):5-20.
18. Marel M, Stastny B, Melinova L, et al. Diagnosis of pleural effusions. Experience with clinical studies, 1986 to 1990. *Chest*. 1995;107:1598-603.
19. Na MJ. Diagnostic tools of pleural effusion. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2014;76(5):199-210.
20. Penz E, Watt KN, Hergott CA, et al. Management of malignant pleural effusion: challenges and solutions. *Cancer Manag Res*. 2017;23(9):229-241.
21. Pourhoseingholi MA. Increased burden of colorectal cancer in Asia. *World J Gastrointest Oncol*. 2012;4(4):68-70.
22. Torres Udos S, Almeida TE, Netinho JG. Increasing hospital admission rates and economic burden for colorectal cancer in Brazil, 1996-2008. *Rev Panam Salud Publica*. 2010;28(4):244-8.
23. Atabey E. Mihalıçık (Eskişehir) ile Bekilli (Denizli) yöresi lifsi amfibol asbest oluşumları ve akciğer kanseri ilişkisi (Mezotelyoma). 60. Türkiye Jeoloji Kurultayı Bildiri Özleri Kitabı. Ankara: 2007:286-8.
24. Batungwanayo J, Taelman H, Allen S, et al. Pleural effusion, tuberculosis and HIV-1 infection in Kigali, Rwanda. *AIDS*. 1993;7:73-9.
25. Vives M, Porcel JM, Vera MCV, et al. A study of Light's criteria and possible modifications for distinguishing exudative from transudative pleural effusions. *Chest*. 1996;109:1503-7.
26. Tokgöz F, Gökşenoğlu N, Bodu Y, et al. Plevral efüzyonlu 240 olgunun retrospektif analizi. *Eurasian J Pulmonol*. 2014;16:78-83.
27. Brueck WM, Herbst L, Lechner A, et al. Predictive and prognostic factors in small cell lung carcinoma (SCLC)--analysis from routine clinical practice. *Anticancer Res*. 2006;26(6C):4825-32.
28. Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Sivridis E, et al. Tumour and Angiogenesis Research Group. Lactate dehydrogenase-5 (LDH-5) overexpression in non-small-cell lung cancer tissues is linked to tumour hypoxia, angiogenic factor production and poor prognosis. *Br J Cancer*. 2003;89(5):877-85.
29. Bansal SK, Kaw JL. LDH in macrophages and serum during the development of pulmonary silicosis in rats. *Toxicol Lett*. 1981.

- 30.** Nemanič T, Rozman A, Adamič K, et al. Biomarkers in routine diagnosis of pleural effusions. Slovenian Medical Journal. 2018;87(1-2):15-21.
- 31.** Erdogan V, Metin M. Parapnominik Plevral Efüzyon ve Ampiyem. Solumum. 2013;15:69-76.
- 32.** Koegelenberg CFN, Shaw JA, Irusen EM, et al. Contemporary best practice in the management of malignant pleural effusion. Ther Adv Respir Dis. 2018;12:1753466618785098.
- 33.** Feller-Kopman D, Light R. Pleural disease. New Engl J Med. 2018;378:740–51.
- 34.** Menéndez R, Torres A, Zalacaín R, et al. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. Thorax. 2004;59:960–965.

Symptomatic And Radiological Evaluation Of Patients Undergoing Surgical Treatment And Follow-Up With The Diagnosis Of Sylvian Arachnoid Cyst

Hidayet Safak Cine¹, Hikmet Turan Suslu²

1 Istanbul Medeniyet University, Prof. Dr. Suleyman Yalcin City Hospital, Neurosurgery, Istanbul, Turkey,
<https://orcid.org/0000-0002-0808-5921>

2 Istanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar City Hospital, Neurosurgery, Istanbul, Turkey,
<https://orcid.org/0000-0002-5370-3442>

Abstract

Objective: Arachnoid cysts are the most common intracranial cysts, constituting 1% of all intracranial space-occupying lesions. In this research, we aimed to analyze the treatment process, radiological findings, and clinical follow-up in our institution, who underwent surgical treatment with the diagnosis of arachnoid cyst cases in the last decade.

Method: In this study, a total of 27 children who were admitted to Kartal Lütfi Kırdar City Hospital, University of Health Sciences due to arachnoid cyst cases and treated surgically by the Neurosurgery Clinic in the last decade have been analyzed retrospectively. The location of the arachnoid cyst before the operation, the classification of Galassi, age, gender, symptoms and signs, surgical technique, whether it is accompanied by additional pathology, whether it receives medical treatment, whether post-operative early or late complications develop, the need for the second operation, the change of symptoms and radiological findings in the postoperative period were recorded from patient files.

Results: Almost half of the patients (44.4%) were diagnosed incidentally, while 16.7% were female and 52.4% were male. However, the distribution of diagnoses between both genders was similar ($p=0.12$). When the additional pathologies in the cases were examined, an arachnoid cyst around the brain stem in 1 male patient and exophthalmos of the left eye in 1 male patient was detected. There was no additional pathology in the girls. The preoperative volumes were similar to those measured in the third month. The third-month volume was larger than the sixth-month and first-year volumes, and the sixth-month and first-year measurements were similar (preoperative ~ 3rd month > 6th month ~ 1 year, $p=0.003$).

Conclusion: As a result, it is important to evaluate all parameters, such as clinical findings, radiological findings, and location of the patients together. The most important goal in surgical treatment is to ensure normal brain development.

Keywords: Arachnoid Cyst, Cerebrospinal Fluid, Shunt, Endoscopy, Brain Development.

INTRODUCTION

Arachnoid cysts (AC) are benign lesions usually detected incidentally due to imaging techniques that have become widespread in recent years. Most arachnoid cysts remain asymptomatic, and surgical intervention is performed for cysts that cause mass impact or hydrocephalus symptoms. It has yet to understand why cysts grow fully, and it is often unpredictable to predict in which cases this will occur (1).

Corresponding Author: Hidayet Safak Cine, e-mail: cinesafak@gmail.com

Received:16.05.2023; Accepted:30.05.2023; Published Online:30.06.2023

Cite: Cine HS. Symptomatic And Radiological Evaluation Of Patients Undergoing Surgical Treatment And Follow-Up With The Diagnosis Of Sylvian Arachnoid Cyst. Acta Medica Ruha. 2023;1(2):116-125.
<https://doi.org/10.5281/zenodo.7964102>



The journal is licensed under a [Attribution 4.0 International \(CC BY 4.0\)](#)

Arachnoid cysts are the most common intracranial cysts, constituting 1% of all intracranial space-occupying lesions. Arachnoid cysts can be divided into two congenital and acquired arachnoid cysts (2).

Congenital arachnoid cysts are formed due to deviations in cerebrospinal fluid (CSF) flow during the formation of the primitive arachnoid membrane in early embryonic life. As the neural tube develops, it is surrounded by a loose primitive mesenchyme. The space between the outer layer of this mesenchyme, which will form the dura and arachnoid, and the inner layer, which will form the pia, begins to fill with CSF from the 15th week. Arachnoid cysts occur after the formation of the subarachnoid distance by splitting or doubling the end opening, which will form the pia and arachnoid cover, and filling the clear CSF fluid into it (3).

In acquired arachnoid cysts, cerebrospinal fluid is trapped in the arachnoid scar tissue after trauma, bleeding, chemical irritation, tumor, or inflammatory events. So, the fluid inside the cyst can be stained with hemosiderin and contain inflammatory cells (4). Almost 90% of arachnoid cysts are in the supratentorial space, especially in the middle cranial fossa (60%). Other regions are quadrigeminal cisterna, floodlit regions, and convexities (5). Thirty % of middle cranial fossa cysts are large cysts that cover almost the entire temporal fossa, sometimes extending to the frontal convexity (6).

Intracranial arachnoid cysts are benign, non-genetic cavities containing sterile secretions similar to cerebrospinal fluid surrounded by the arachnoid membrane (7). In community-based studies, arachnoid cysts have been reported to constitute approximately 1% of all intracranial space-occupying lesions (8). Arachnoid cysts are detected in 75% of cases in childhood (9). The majority of the data on the frequency of arachnoid cysts were obtained by evaluating neuroradiological examinations. Eskandary et al. (10) reported the presence of arachnoid cysts in only seven cases (0.23%) in their study, in which they evaluated random findings in computed tomography (CT) examinations of 3000 trauma patients. Similarly, Katzman et al. (11) retrospectively examined magnetic resonance images (MRI) obtained from 1000 healthy asymptomatic volunteers and found the frequency of arachnoid cysts to be 0.3%. In a study evaluating brain magnetic resonance examinations, 2500 healthy men aged between 17 and 35 were examined, and arachnoid cysts were detected in 1.7% of the cases (12).

Arachnoid cysts are found in 66% of the middle fossa, 17% of the posterior fossa, and 17% of the suprasellar, frontal, cerebral convexity, interhemispheric fissure, and quadrigeminal cistern (8). The clinical manifestations of arachnoid cysts are often nonspecific and variable. The findings are related to the size of the cyst, its anatomical localization, and effect on cerebrospinal fluid flow. The most common symptoms are headache, seizures, dizziness, gait disturbance, nausea-vomiting, tinnitus, double vision, growth retardation, and swelling in the calvarium caused by increased intracranial pressure and compression of neuronal tissues (1).

Various surgical approaches have been applied to arachnoid cyst cases for many years. These treatment protocols have advantages and disadvantages themselves and are still debated. Within the scope of this research, we aimed to analyze the treatment process, radiological findings, and clinical follow-up of the pediatric-age population in our institution who underwent surgical treatment with the diagnosis of arachnoid cyst cases in the last decade.

METHOD

In this study, a total of 27 children who were admitted to Kartal Dr. Lütfi Kırdar City Hospital, University of Health Sciences due to arachnoid cyst cases and treated surgically by the Neurosurgery Clinic in the last decade have been analyzed retrospectively. All procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008. Ethics committee approval has been granted from our institution with protocol number 514/188/15. As this was a retrospective analysis no informed consent has been obtained from the legal relatives of all participants.

The location of the arachnoid cyst before the operation, the classification of Galassi, age, gender, symptoms and signs, surgical technique, whether it is accompanied by additional pathology, whether it receives medical treatment, whether post-operative early or late complications develop, the need for the second operation, the change of symptoms and radiological findings in the postoperative period were recorded from patient files (Figure 1, Figure 2).

The sylvian arachnoid cysts were sometimes symptomatic, while some were detected incidentally. All had radiologically preoperative and postoperative CT and/or MRI images. Periodic clinical and radiological imaging (changes in cyst size at months 3 – 6 and 12), symptomatic improvement, additional medical treatment, surgical method, age, gender, localization, postoperative early and late-term complications, and Sylvian Galassi Classification were evaluated. Patients were called to outpatient clinic control at the end of the 3, 6, and 12 postoperative months and their neurological status and radiological course were noted.

Statistical Analysis

The data were analyzed via SPSS 25 (IBM Inc., Armonk, NY, USA) software. The descriptive statistics were elaborated with frequency and percentage values for categorical data and mean and standard deviation for numerical data. The chi-square test performed categorical data comparisons between independent groups, and numerical data comparisons were performed by the Student T test. Numerical data comparisons between dependent groups were made by repeated measurements analysis of variance, and post-hoc paired comparisons were made by Tukey test. A 5% Type-I error value ($p<0.05$) was accepted as the limit of statistical significance.

In order to reach at least 80% power in the primary outcome variable analyses, at least 24 patients should be enrolled in the study with 5% type-1 error and bidirectional hypothesis design. When the 10% non-response/data loss rate is added to this number, it is calculated that the total sample size of the study should be 27 patients. Sample size calculation was performed with G*Power 3.1 software.

RESULTS

A total of 27 patients have been enrolled in this retrospective analysis. The age distribution of the patients was two months to 18 years, with a mean age of 7.8 ± 6.6 years. The mean age of girls was 7.5 ± 6.6 years, and the boys were 7.8 ± 6.7 years, with no difference by gender ($p=0.92$). The localization of cysts was detected on the right side in 18.5% of the cases and on the left side in 81.5%. Additionally, 3.7% of the cysts were located in the supra-infra regions, while 96.3% were located supratentorial region.

When the grade distribution of the disease was examined, it was seen that 3.7% of the cases had Type 1, 29.6% had Type 2, and 66.7% had Type 3 disease. In the comparisons between the genders, the grade distribution was similar ($p=0.43$). The most common symptom was a seizure (14.8%), followed by a headache (11.1%), but 48.1% of the patients were asymptomatic (Table 1).

Table 1. Symptoms Of Patients At Admission

	Total		Female		Male		p-value
	n	%	n	%	n	%	
Symptoms							0,23
Headache	3	11,1	1	16,7	2	9,5	
Headache & syncope	1	3,7	1	16,7	-	-	
Sucking disorder + prolongation of sleep time	1	3,7	1	16,7	-	-	
Vomiting & syncope	1	3,7	-	-	1	4,8	
Seizure	4	14,8	1	16,7	3	14,3	
Syncope	1	3,7	-	-	1	4,8	
Psychomotor retardation (not speaking) & seizure	1	3,7	-	-	1	4,8	
Syncope & seizure	2	7,4	1	16,7	1	4,8	
Asymptomatic	13	48,1	1	16,7	12	57,1	

Almost half of the patients (44.4%) were diagnosed incidentally, while 16.7% were female and 52.4% were male. However, the distribution of diagnoses between both genders was similar ($p=0.12$). When the additional pathologies in the cases were examined, an arachnoid cyst around the brain stem in 1 male patient and exophthalmos of the left eye in 1 male patient was detected. There was no additional pathology in the girls.

When the early complications in the patients were examined, the postoperative hematoma was observed in 1 patient, frontoparietal subdural hygroma was observed in 4 patients, and wound CSF consolidation was observed in 1 patient. In contrast, no early complications were observed in 21 patients. The distribution of these early complications did not differ significantly between the genders. Fenestration was performed in 23 patients, and a cystoperitoneal shunt was inserted in 4 (Table 2).

Table 2. Complications And Type Of Surgery

	Total		Female		Male		p-value
	n	%	n	%	n	%	
Early complications							0,29
Postoperative hematoma	1	3,7	-	-	1	4,8	
Frontoparietal subdural hygroma	4	14,8	1	16,7	3	14,3	
Wound CSF collection	1	3,7	-	-	1	4,8	
None	21	77,8	5	83,3	16	76,2	
Surgery method							0,89
Fenestration	23	85,2	5	83,3	18	85,7	
Cystoperitoneal shunt	4	14,8	1	16,7	3	14,3	

Twenty-four patients became asymptomatic in the postoperative period, seizures decreased in 1 patient, continued in 1 patient, psychomotor retardation improved in 1 patient, and the patient started to speak. The patients were given levetiracetam (n=2), tegretol (n=1), and valproic acid (n=1) for medical treatment, and no additional medical treatment was applied in 23 patients (Table 3).

Table 3. Clinical Course And Medical Treatments Of Patients-1

	Total		Female		Male		p-value
	n	%	n	%	n	%	
Postoperative clinical recovery							0,25
asymptomatic	24	88,9	5	83,3	19	90,5	
seizures decreased	1	3,7	1	16,7	-	-	
Seizures continued	1	3,7	-	-	1	4,8	
Psychomotor retardation improved, and started to speak	1	3,7	-	-	1	4,8	
Medical treatment							0,23
Levatracetam	2	7,4	-	-	2	9,5	
Tegretol	1	3,7	1	16,7	-	-	
Valproic acid	1	3,7	-	-	1	4,8	
None	23	85,2	5	83,3	18	85,7	

The preoperative volumes were similar to those measured in the third month. The third-month volume was larger than the sixth-month and first-year volumes, and the sixth-month and first-year measurements were similar (preoperative ~ 3rd month > 6th month ~ 1 year, p=0.003).

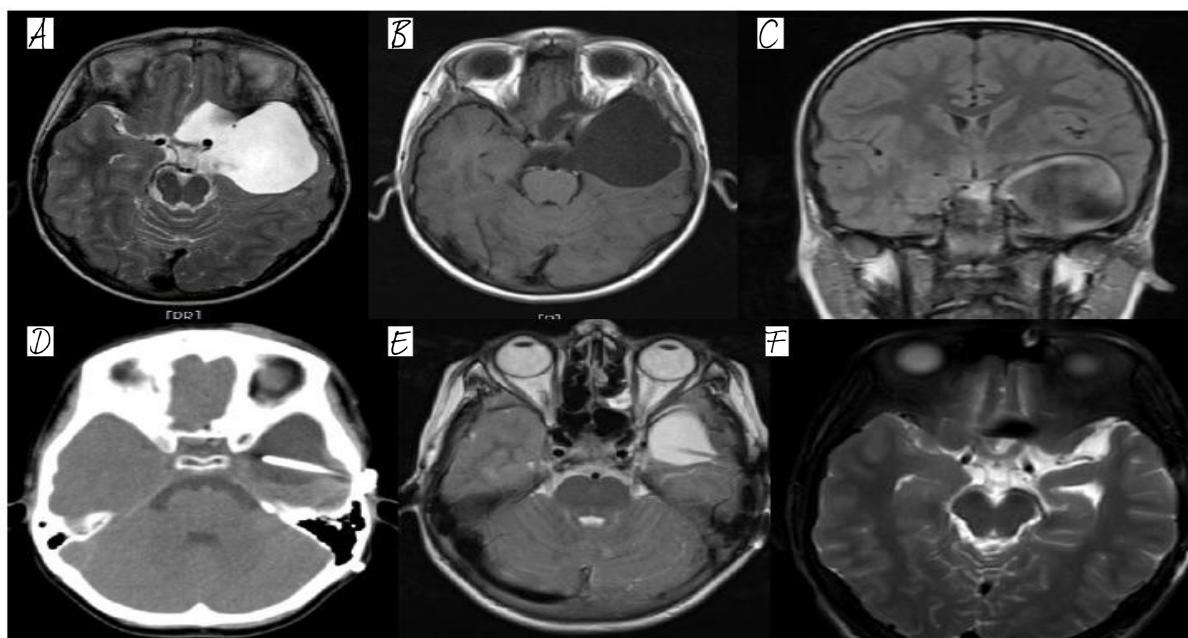


Figure 2. A 17-year-old male patient applied with a complaint of seizures. After fenestration, seizure complaints resolved in the postoperative 1st month, and after the 15th month, the cyst was almost completely resorbed and the midline shift improved. A. Preop MRIT2 sequence axial section B. Preop MRI T1 sequence sagittal section C. Preop MRI Flair coronal section D. Postop 1st day CT axial section E. Postop 15th month MRI T2 sequence axial section F. Postop 3 years.

DISCUSSION

Arachnoid cysts are benign brain lesions with cerebrospinal fluid accumulation under the arachnoid fossa. Intracranial arachnoid cysts were first described by Bright in 1831 as serous cysts of the brain (13). The arachnoid cyst originates from the incomplete detachment of the peri medullary network (endo meninges) in the early stage of embryogenesis or repetition of the arachnoid membrane during development. Substantial evidence shows that arachnoid cysts are developmental and distinguish them from benign cysts such as porencephalic, leptomeningeal, and neuroepithelial cysts. They constitute 0.75–1% of non-traumatic intracranial lesions, and 50% to 60% occur in the middle cranial fossa (14).

The mechanism of enlargement and symptomaticization of arachnoid cysts is still under investigation. The potential enlargement of these cysts is assumed to be multifactorial: direct fluid secretion from the cyst, arterial vibrations via a one-way valve, and intracystic fluid accumulation induced by an osmotic gradient attempt to explain the mechanism of cyst formation and enlargement (15). In the large-scale study of Al-Holou et al., 11738 cases were examined, and it was observed that all patients with enlarged cysts were younger than four years old, and the cyst size of older children generally remained constant (16).

Headache, epileptic seizure, mental retardation, growth retardation, proptosis, motor deficit, increased intracranial pressure, visual impairment, and macrocephaly are among the most common symptoms. It may occur in the optic chiasm, and arachnoid cysts close to it. There may be focal neurological symptoms. The most common focal symptom is an epileptic seizure. Seizures may be partial or generalized. Previous literature reported epileptic seizure and headache as the most common symptoms, especially in middle cranial fossa arachnoid cysts. In some studies, there is a relationship between cyst size and type and frequency of seizures, and surgical treatment has been shown to reduce the frequency of seizures (14). Our study determined that the most common symptom in symptomatic patients was a seizure (14.8%), followed by headache (11.1%), and no symptoms were observed in 48.1% of the cases.

Another issue related to arachnoid cysts is that they can cause neuromotor developmental delay. There are studies on this. For example, Locatelli et al. detected retardation in 2 of 30 (6.6%) patients (17). In our study, when the additional pathologies in the cases were examined, psychomotor retardation was found in 1 male patient and exophthalmos of the left eye in 1 male patient. Following surgery, the patient with psychomotor retardation improved and started to speak.

Complications may occur due to arachnoid cysts. The most common are; subdural hematoma, hygroma, and intracystic hemorrhage. Studies show that arachnoid cyst is five times more common in patients with subdural hematoma and hygroma than in the normal population. Subdural hematoma and hygroma are usually seen on the side of the cyst. Still, they can be seen on the opposite side. The possible cause of this bleeding is fragile bridging veins and leptomeningeal vessels in the cyst wall, thinning of the calvarium, trauma, and sensitivity to trauma (18).

Discussions on treatment for arachnoid cysts continue. Some studies emphasize the conservative approach in asymptomatic patients. General approach; Periodic computed tomography and/or cranial MRI follow-up should be recommended every six months for the first two years in cases detected incidentally or previously followed up. If the cyst is stable in size and symptomatically, this period can be reduced to once a year (19). Approximately 60–80% of arachnoid cysts consist of symptomatic cases. Al-Holou et al. reported that larger

initial size, location, and symptom status were important parameters for surgery. They did not operate on patients over four years of age (16).

The main goal in surgical treatment is to open the cisterns and create a connection to the cyst, reduce the pressure effect, and remove the obstruction on the normal CSF pathways. There has yet to be a consensus on the surgical method. There was no significant difference in morbidity rates between different techniques. Lee and Ra reported in their study that clinical and radiological improvement was between 85.7 and 100% in patients who underwent surgical treatment (20).

The location of the cyst is important for the treatment approach. For example, suprasellar arachnoid cysts, which constitute 16% of arachnoid cysts in the pediatric age group, bring difficulties in microsurgery due to the anatomical proximity of critical structures such as optic chiasma, hypothalamus, and pituitary gland. In these situations, the endoscopic approach may offer a safe and effective method for cyst fenestration (21). One of the major limitations of using transsphenoidal endoscopic arachnoid cyst fenestration is CSF leakage which occurs in 21.4% of intrasellar arachnoid cysts undergoing transsphenoidal surgery (22). Some studies have advocated a trans ventricular endoscopic approach for the fenestration of suprasellar arachnoid cysts to prevent this complication. Ventriculocystostomy (VC) and ventriculocystocisternostomy (VCC) are surgical approaches that differ in basal cistern fenestration, as in both (23). These two techniques have been compared, and most authors agree that fenestration of the basal cisterns offers better outcomes due to the risk of secondary aqueductal occlusion due to chronic mesencephalic compression by the cyst, which limits the effectiveness of ventriculocisternotomy alone. These cysts in the fossa can be safely treated with open microsurgery and endoscopic methods (21 – 23).

Di Rocco et al. reviewed endoscopic interventions' results, complications, and limitations on arachnoid cysts in this region. They defined the main limitation of the endoscopic approach in this region as the anatomical proximity of the cyst to the basal cisterns and critical structures within the temporal lobe (24). They emphasize using a small diameter endoscope to reach the planned area safely. In general, both open and endoscopic surgical approaches assume a relatively greater operative risk than cystoperitoneal shunt due to the technical aspects of these procedures. For example, the incidence of subdural effusion with microsurgery and endoscopic intervention for arachnoid cysts ranges from 2 to 40% and sometimes requires further surgical treatment with a subduroperitoneal shunt (25).

Although shunt therapy is a potentially safer option, it does involve risks such as infection, occlusion, and, more importantly, lifelong shunt dependence that should not be ignored. Reports of endoscopic cyst fenestration were relatively rare ten years ago. Still, since then, there has been a huge increase in surgeons' comfortable and routine using the endoscope to approach these lesions. Recent data suggest that many centers use the endoscopic approach as a first-line treatment for arachnoid cysts in children (26). Open craniotomy for cyst excision or fenestration can free the patient from the shunt. However, the inherent risks of open craniotomy should be considered in a patient with only minor symptoms associated with an arachnoid cyst. In addition, this procedure is only sometimes effective, and cyst recurrence has been reported. Other major complications include meningitis, hemiparesis, oculomotor paralysis, subdural hematomas, seizures, and death (27).

Discussions on the treatment of arachnoid cysts have been going on for years. And with the imaging methods that have become widespread recently, the possibility of encountering them incidentally is increasing. Although the cysts are benign, considering their formation mechanisms and the patient-specific, sometimes they only contain CSF and do not increase

intracranial pressure. Sometimes they can appear with symptoms ranging from ambiguous to ambiguous symptoms mass effects. Our opinion on this issue is that surgical treatment cannot be denied. Still, considering the patient, it is necessary to have close clinical and radiological follow-ups for a while. In addition, psychomotor tests are started after the diagnosis is made during the follow-up. Psychomotor tests are performed periodically throughout the follow-up and/or treatment process, and it can be a serious guide in illuminating the approach to arachnoid cysts.

The cyst should be connected to the subdural space and cisterns, especially in operations performed with craniotomy and endoscopy. Considering the mechanism of cyst formation in patients who do not have adequate mouthed with cisterns, we also observe macroscopically that it is highly likely that the cyst content and volume will increase again. In addition, we found that if the cysts and cisterns are not mouthed, there is a negative pressure effect on the cerebral tissue and a vacuumed parenchyma image. Therefore, we believe it is significant to prioritize surgery, especially in the early period, in patients with a diagnosed sylvian arachnoid cyst if the symptoms started before the operation was planned and if the cyst size was followed up and symptoms that other reasons could not explain. We found that the surgical results were statistically significant when we looked at the symptomatic and radiological results and follow-ups of 27 operated on in our study.

CONCLUSION

As a result, it is important to evaluate all parameters, such as clinical findings, radiological findings, and location of the patients together. The arachnoid cyst is detected with accompanying symptoms such as headache, hydrocephalus, and seizure with EEG findings compatible with cyst location, endocrinological findings, visual symptoms, symptoms due to mass effect, bone destruction, and surgical treatment can be considered. The most important goal in surgical treatment is to ensure normal brain development.

Funding: There is no specific funding related to this research.

Conflict of Interest: The authors declare that they have no competing interests.

Ethical Declaration: All procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008. Ethics committee approval has been granted from our institution. As this was a retrospective research no informed consent has been obtained from participants.

Note: This article was produced from the thesis of the same name and presented as an oral presentation at a national congress.

Abbreviations

AC	: Arachnoid Cysts
CSF	: Cerebrospinal Fluid
CT	: Computerized Tomography
MRI	: Magnetic Resonance Imaging
SGC	: Sylvian Galassi Classification
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
VC	: Ventriculo Cystostomy
VCC	: Ventriculo Cysto Cisternostomy

REFERENCES

1. Sarwar S, Rocker J. Arachnoid cysts in paediatrics. *Curr Opin Pediatr.* 2023;35(2):288-295. doi:10.1097/MOP.0000000000001219
2. Tomita T, Kwasnicki AM, McGuire LS, Dipatri AJ. Temporal sylvian fissure arachnoid cyst in children: treatment outcome following microsurgical cyst fenestration with special emphasis on cyst reduction and subdural collection. *Childs Nerv Syst.* 2023;39(1):127-139. doi:10.1007/s00381-022-05719-w
3. Ramachandran T, Valayatham V, Ganesan D. Postnatal Posterior Fossa Arachnoid Cyst: A Developmental Etiology to Be Considered. *Asian J Neurosurg.* 2022;17(4):676-679. doi:10.1055/s-0042-1757223
4. White ML, M Das J. Arachnoid Cysts. 2022 Oct 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023 Jan-. PMID: 33085419.
5. Endo M, Usami K, Masaaki N, Ogiwara H. A neonatal purely prepontine arachnoid cyst: a case report and review of the literature. *Childs Nerv Syst.* 2022;38(9):1813-1816. doi:10.1007/s00381-022-05457-z
6. Santos A, Viegas AF, Porto LM, Gomes A, Nascimento E. Arachnoid Cyst: An Asymptomatic Exuberance. *Cureus.* 2022;14(11):e31782. doi:10.7759/cureus.31782
7. Al-Holou WN, Terman S, Kilburg C, Garton HJ, Muraszko KM, Maher CO. Prevalence and natural history of arachnoid cysts in adults. *J Neurosurg.* 2013;118(2):222-31.
8. Al-Holou WN, Yew AY, Boomsaad ZE, Garton HJ, Muraszko KM, Maher CO. Prevalence and natural history of arachnoid cysts in children. *Journal of neurosurgery Pediatrics.* 2010;5(6):578-85.
9. Hong S, Pae J, Ko HS. Fetal arachnoid cyst: characteristics, management in pregnancy, and neurodevelopmental outcomes. *Obstet Gynecol Sci.* 2023;66(2):49-57. doi:10.5468/ogs.22113
10. Eskandary H, Sabba M, Khajehpour F, Eskandari M. Incidental findings in brain computed tomography scans of 3000 head trauma patients. *Surg Neurol.* 2005;63(6):550- 553
11. Katzman GL, Dagher AP, Patronas NJ. Incidental findings on brain magnetic resonance imaging from 1000 asymptomatic volunteers. *Jama.* 1999;282(1):36-9.
12. Weber F, Knopf H. Incidental findings in magnetic resonance imaging of the brains of healthy young men. *J Neurol Sci.* 2006;240(1- 2):81-4.
13. Maher CO. Editorial. Indications for arachnoid cyst surgery. *J Neurosurg Pediatr.* 2022;20:1-2. doi:10.3171/2022.1.PEDS21540
14. Kagami Y, Saito R, Kawataki T, Ogiwara M, Hanihara M, Kazama H, Kinouchi H. Nonconvulsive status epilepticus due to pneumocephalus after suprasellar arachnoid cyst fenestration with transsphenoidal surgery: illustrative case. *J Neurosurg Case Lessons.* 2022;4(1):CASE22167. doi:10.3171/CASE22167
15. Silva Baticam N, Aloy E, Rolland A, Fuchs F, Roujeau T. Prenatally Symptomatic Suprasellar Arachnoid Cyst: When to treat? A case-base update. *Neurochirurgie.* 2022;68(6):679-683. doi:10.1016/j.neuchi.2022.07.004
16. Al-Holou WN, Yew AY, Boomsaad ZE, Garton HJ, Muraszko KM, Maher CO. Prevalence and natural history of arachnoid cysts in children. *J Neurosurg Pediatr.* 2010;5(6):578-85. doi:10.3171/2010.2.PEDS09464
17. Locatelli D, Bonfanti N, Sfogliarini R, Gajno TM, Pezzotta S. Arachnoid cysts: diagnosis and treatment. *Childs Nerv Syst.* 1987;3(2):121-4. doi: 10.1007/BF00271139
18. Liang J, Li K, Luo B, Zhang J, Zhao P, Lu C. Effect comparison of neuroendoscopic vs. craniotomy in the treatment of adult intracranial arachnoid cyst. *Front Surg.* 2023;9:1054416. doi:10.3389/fsurg.2022.1054416
19. Zhao H, Cao L, Zhao Y, Wang B, Tian S, Ma J. Clinical value of classification in the treatment of children with suprasellar arachnoid cysts. *Childs Nerv Syst.* 2023;39(3):767-773. doi:10.1007/s00381-022-05656-8

- 20.** Lee EJ, Ra YS. Clinical and neuroimaging outcomes of surgically treated intracranial cysts in 110 children. J Korean Neurosurg Soc. 2012;52(4):325-33. doi: 10.3340/jkns.2012.52.4.325
- 21.** Campagnaro L, Bonaudo C, Capelli F, Della Puppa A. Microscope neuronavigation-guided microsurgical fenestration of quadrigeminal cistern arachnoid cysts: how I do it. Acta Neurochir (Wien). 2023 Feb 27. doi:10.1007/s00701-023-05531-8
- 22.** Beltagy MAE, Enayet AER. Surgical indications in pediatric arachnoid cysts. Childs Nerv Syst. 2023;39(1):87-92. doi:10.1007/s00381-022-05709-y
- 23.** Grossman TB, Uribe-Cardenas R, Radwanski RE, Souweidane MM, Hoffman CE. Arachnoid cysts: using prenatal imaging and need for pediatric neurosurgical intervention to better understand their natural history and prognosis. J Matern Fetal Neonatal Med. 2022;35(24):4728-4733. doi:10.1080/14767058.2020.1863361
- 24.** Di Rocco C, Tamburini G, Caldarelli M, Velardi F, Santini P. Prolonged ICP monitoring in Sylvian arachnoid cysts. Surg Neurol. 2003;60(3):211-8. doi:10.1016/s0090-3019(03)00064-8
- 25.** Di Rocco F, R James S, Roujeau T, Puget S, Sainte-Rose C, Zerah M. Limits of endoscopic treatment of sylvian arachnoid cysts in children. Childs Nerv Syst. 2010;26(2):155-62. doi:10.1007/s00381-009-0977-5
- 26.** Gong W, Wang XD, Liu YT, Sun Z, Deng YG, Wu SM, Wang L, Tian CL. Intracranial drainage versus extracranial shunt in the treatment of intracranial arachnoid cysts: a meta-analysis. Childs Nerv Syst. 2022;38(10):1955-1963. doi:10.1007/s00381-022-05585-6
- 27.** Khizar A, Shahzad W, Yadav PK. Galassi type III arachnoid cyst presenting as a migraine of weariness. Clin Case Rep. 2023;11(1):e6891. doi:10.1002/ccr3.6891

Role of Dyslipidemia in Postoperative Delirium

Postoperatif Deliryumda Dislipideminin Rolü

Gülhan Sarıcam¹, Orkun Sarıcam²

1 Ankara Pursaklar State Hospital, Department of Neurology Clinic, Ankara, Turkey,
<https://orcid.org/0000-0002-9032-6877>

2 Ankara Pursaklar State Hospital, Department of Internal Medicine, Ankara, Turkey,
<https://orcid.org/0000-0001-5820-0951>

Abstract

Introduction: Postoperative delirium (POD) is a condition characterized by an acute decline in cognitive function and attention, often seen in older adults.

Objective: This study aims to investigate the relationship between preoperative lipid levels and the development of postoperative delirium.

Method: This retrospective study included 41 patients who developed delirium after knee and hip operations in our hospital. Delirium was diagnosed by psychiatrists using the 'Confusion Rating Scale' questionnaire. Demographic characteristics, comorbidities, blood biochemistry and lipid levels were investigated.

Results: The mean age of patients who developed POD was 68.63 ± 7.59 years and 61% were female. Total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein (LDL), non-high density lipoprotein (HDL) levels and TG/HDL, LDL/HDL ratios were significantly higher in patients who developed postoperative delirium than in the control group ($p < 0.05$). C-Reactive Protein (CRP) and ferritin levels were significantly higher in the group with postoperative delirium than in the control group ($p < 0.001$, $p = 0.003$).

Conclusion: In conclusion, we found that preoperative TC, TG, LDL and non-HDL levels and new lipid-related biomarkers TG/HDL and LDL/HDL ratios were significantly higher in patients with POD compared to the control group. Lipid levels should be taken into consideration in the evaluation of the risk of postoperative delirium in patients and necessary precautions should be taken to improve the prognosis.

Keywords: Postoperative Delirium, Triglycerides, Low-Density Lipoprotein.

Özet

Giriş: Postoperatif deliryum (POD), sıklıkla yaşlı yetişkinlerde görülen, bilişsel işlevlerde ve dikkatte akut bir düşüşle karakterize bir durumdur.

Amaç: Bu çalışmanın amacı preoperatif lipid düzeyleri ile postoperatif deliryum gelişimi arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya, hastanemizde diz ve kalça operasyonları sonrası deliryum gelişen 41 hasta dahil edildi. Deliryum tanısı psikiyatrisler tarafından 'Konfüzyon Değerlendirme Ölçeği' anketi kullanılarak konuldu. Hastaların demografik özellikleri, komorbiditeleri, kan biyokimya ve lipid düzeyleri araştırıldı.

Bulgular: POD gelişen hastaların yaş ortalaması $68,63 \pm 7,59$ ve %61' i kadındı. Postoperatif deliryum gelişen hastaların total kolesterol (TK), trigliserid (TG), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), non-yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyleri ve TG/HDL, LDL/HDL oranları kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0,05$). C-Reaktif Protein (CRP) ve ferritin düzeyleri postoperatif deliryum gelişen grubta kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla bulundu ($p < 0,001$, $p = 0,003$).

Sonuç: Sonuçta POD gelişen hastalarda preoperatif TK, TG, LDL ve non-HDL seviyelerini ve lipitle ilgili yeni biyobelirteçler olan TG/HDL, LDL/HDL oranlarını kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulduk. Hastalarda postoperatif deliryum riski değerlendirilmesinde lipid düzeyleri göz önünde bulundurulmalı, gerekli önlemler alınarak прогнозun iyileştirilmesi sağlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Postoperatif Deliryum, Trigliserid, Düşük Yoğunluklu Lipoprotein.

Corresponding Author: Gülhan Sarıcam, e-mail: gulhansar01@hotmail.com

Received: 26.05.2023; Accepted: 15.06.2023; Published Online: 30.06.2023

Cite: Sarıcam G. Role of Dyslipidemia in Postoperative Delirium. Acta Medica Ruha. 2023;1(2):126-133.
<https://doi.org/10.5281/zenodo.7977521>



The journal is licensed under a [Attribution 4.0 International \(CC BY 4.0\)](#)

INTRODUCTION

Delirium is a poorly recognized condition characterized by an acute decline in cognitive function and attention, which is highly prevalent in the elderly (1). Patients generally have impaired orientation and attention, disrupted sleep-wake cycles, perceptual disturbances, delusions, psychomotor symptoms (hypo- or hyper-activity) and a fluctuating course of symptoms (2). Delirium is frequently seen in hospitalized older adults and reaches an incidence of 50%, especially after high-risk operations such as cardiac surgery and hip fracture (3).

Studies have reported an association with prolonged hospitalization and increased mortality risk in patients who developed postoperative delirium (4,5). Jong et al. showed that the development of delirium after hip fracture surgery was an important predictor of nursing home admission and 1-year mortality (6). In another study, Pandharipande et al. found persistent impairment in cognitive and executive functions after discharge in patients who developed delirium in intensive care units (7). Therefore, identifying and managing etiologic factors for the development of postoperative delirium (POD) is of great importance for the prognosis of patients.

Although psychosocial stress and neurotransmitter theories are thought to be at the forefront in the pathogenesis of postoperative delirium, no evidence has yet been presented to fully explain it (8). Multiple causes such as metabolic disorders, inflammation, electrolyte disturbances, chronic renal, cardiac, pulmonary, hepatic and central nervous system diseases, including aging and brain function, are thought to contribute to the pathophysiology (9). Alzheimer's disease is a neurodegenerative disease and its etiologies are thought to be similar to delirium (10). It has been previously shown that plasma cholesterol plays a role in the neurodegenerative process by damaging the integrity of the blood brain barrier, accumulating in the vascular endothelium, causing atherosclerosis and increasing β -amyloid production, which is involved in the development of Alzheimer's disease (11,12). In this study, we aimed to investigate the role of demographic characteristics, comorbidities, blood biochemistry and lipid levels in the etiology of patients with POD.

METHOD

The retrospective study was approved by City Hospital Ethics Committee (E2-23-4071). All procedures were applied in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study included 41 patients who developed delirium after knee and hip operations in the orthopedic service of our hospital and 51 volunteers who did not develop postoperative delirium. Patients with liver and thyroid disorders, acute or chronic inflammatory diseases, and diseases affecting cognition such as Alzheimer's, Parkinson's and cerebrovascular diseases were not included in the patient and control groups. Patients with psychoactive drug use such as antipsychotics, anticholinergics, antidepressants, chronic alcohol use, inconsistent information and patients who refused to participate in the study were excluded from the patient and control groups.

The chronic diseases of the groups were classified as diabetes mellitus (DM), hypertension (HT), cardiac disease (CD) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Hemogram, biochemistry, C-reactive protein (CRP) and lipid panel values were recorded. Blood samples of the study population were collected after 12 hours of fasting. In the study, data were collected from the medical records of the patients evaluated by psychiatrists. Delirium diagnosis was determined by using "Confusion Assessment Method" (CAM) survey (13).

Statistical Analysis

The analyses in the study were conducted using the IBM SPSS Statistics 26 package program. While evaluating the study data, descriptive statistics (mean, standard deviation) were given for numerical variables and frequencies (number, percentage) were given for categorical variables. The Kolmogorov Smirnov normality test was used for the normality assumptions of the numerical variables and it was determined that some variables were normally distributed and some variables were not normally distributed. Therefore, both parametric and nonparametric statistical methods were utilized in the study. Whether there is a difference between two independent groups according to their mean scores was analyzed by Independent Sample T Test for those with normal distribution and Mann Whitney U analysis for those without normal distribution. The relationships between two independent categorical variables were analyzed with Chi-Square analysis. Statistical significance was checked at the 0.05 level.

RESULTS

The mean age of patients with postoperative delirium was 68.63 ± 7.59 years and 61% were female. In the group that developed delirium, 51.2% had HT, 41.5% had DM, 19.5% had CD, and 9.8% had COPD. There was no statistically significant difference between the patients with POD and the control group in terms of comorbidity ($p>0.05$) (Table 1).

Table 1. Demographic Characteristics of the Groups

		Delirium(+) (n=41)	Delirium(-) (n=51)	t	p
		Mean±SD	Mean±SD		
		n(%)	n(%)	Chi-square	p
Age	Female	25(61.0)	31(60.8)	0.000	0.985
	Male	16(39.0)	20(39.2)		
DM	Yes	17(41.5)	16(31.4)	1.006	0.316
	No	24(58.5)	35(68.6)		
HT	Yes	21(51.2)	19(37.3)	1.804	0.179
	No	20(48.8)	32(62.7)		
CD	Yes	8(19.5)	7(13.7)	0.558	0.455
	No	33(80.5)	44(86.3)		
COPD	Yes	4(9.8)	3(5.9)	0.485	0.486
	No	37(90.2)	48(94.1)		

t: Independent Sample T-Test, DM: Diabetes Mellitus, HT: Hypertension CD: Cardiac Disease, COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

There was a statistically significant difference between the patients who developed POD and the control group in terms of CRP and ferritin levels ($p<0.05$). CRP and ferritin levels of the group who developed POD were statistically significantly higher than the control group ($p<0.001$, $p= 0.003$) (Table 2).

Table 2. Biochemical Test Results and Differences by Groups

	Delirium(+) (n=41)	Delirium(-) (n=51)	Test Statistics	p
	Mean±SD	Mean±SD		
Glucose(mg/dl)	93.41±12.81	90.59±7.27	Z=-0.909	0.364
Urea(mg/dl)	15.22±3.69	13.78±3.67	Z=-1.612	0.107
Creatinine(mg/dl)	0.70±0.16	0.65±0.14	Z=-1.486	0.137
Na(mmol/l)	139.56±2.10	139.14±2.00	Z=-1.079	0.281
K(mmol/l)	4.27±0.32	4.17±0.61	Z=-0.718	0.473
CRP(mg/l)	0.32±0.20	0.18±0.09	Z=-4.587	<0.001*
Hb(gr/dl)	13.72±1.29	13.52±1.23	Z=-0.826	0.409
Iron(ug/dl)	77.29±32.91	86.47±30.69	t=-1.380	0.171
Ferritin(ng/ml)	99.64±94.75	49.80±42.71	Z=-2.989	0.003*

t: Independent Sample T-Test, Z: Mann Whitney U, *:p<0.05, Na: Sodium, K: Potassium, CRP:C-Reactive Protein, Hb: Haemoglobin.

There was a statistically significant difference between patients with POD and the control group in terms of TC, TG, LDL, TG/HDL, LDL/HDL and non HDL ($p<0.05$). TC, TG, LDL and non HDL levels of patients who developed POD were significantly higher than the control group ($p<0.001$). TG/HDL, LDL/HDL ratios of patients who developed postoperative delirium were significantly higher than the control group ($p<0.001$, $p=0.001$) (Fig. 1, Fig. 2) (Table 3).

Table 3. Biochemical Test Results and Differences by Groups

	Delirium(+) (n=41)	Delirium(-) (n=51)	Test Statistics	p
	Mean±SD	Mean±SD		
TC(mg/dl)	238.22±29.38	178.59±35.78	t=8.592	<0.001*
TG(mg/dl)	200.27±73.12	105.08±42.30	Z=-6.348	<0.001*
LDL(mg/dl)	142.17±27.11	105.82±32.22	t=5.766	<0.001*
HDL(mg/dl)	55.34±13.09	51.10±14.16	t=1.477	0.143
TG/HDL	4.05±2.40	2.21±1.06	Z=-4.454	<0.001*
LDL/HDL	2.67±0.62	2.19±0.76	Z=-3.331	0.001*
Non HDL(mg/dl)	182.88±26.38	127.49±33.19	t=8.699	<0.001*

t: Independent Sample T-Test, Z: Mann Whitney U, *:p<0.05, TC: Total Cholesterol, TG: Triglyceride, LDL: Low-Density Lipoprotein, HDL: High-Density Lipoprotein.

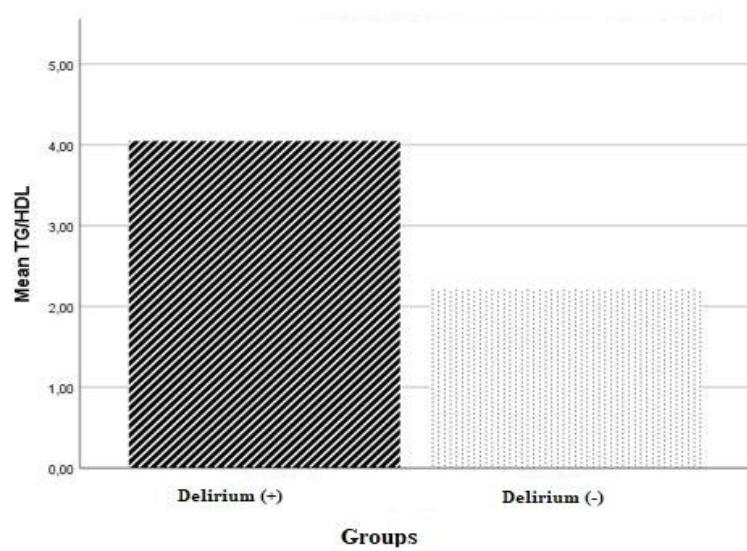


Figure 1.TG/HDL Ratio by Groups

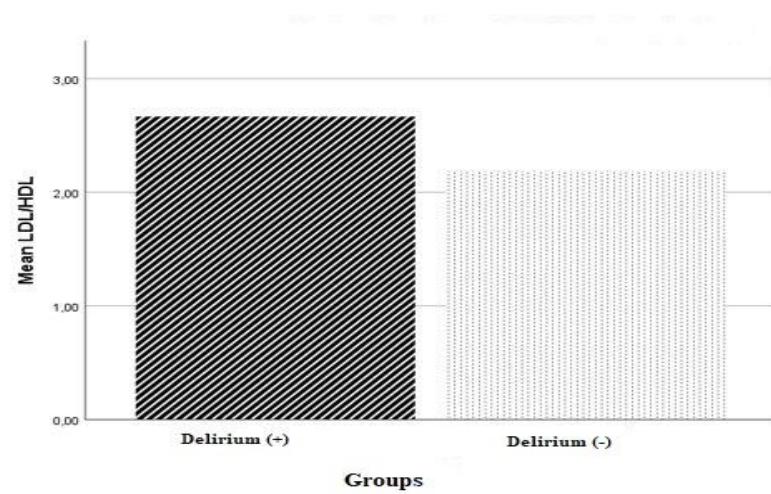


Figure 2. LDL/HDL Ratio by Groups

DISCUSSION

POD is a growing public health problem, causing poor prognosis in many vulnerable older adults and increased health costs in societies (14). The European Society of Anesthesiology has shown comorbidities such as advanced age, diabetes, heart disease and peripheral vascular diseases as risk factors for POD (15). In our study, we found that the mean age of patients who developed delirium after knee and hip operations was 68.63 years. HT (51.2%) and DM (41%) were the most common comorbidities in patients who developed delirium, but no significant difference was found with the control group.

In a meta-analysis of 758 patients who developed POD, Huang et al. found that serum inflammatory variables such as CRP and IL-6 were significantly higher in patients who did not develop delirium immediately after surgery (16). In another study, Zhang et al. showed that changes in CRP within 24 hours in the intensive care unit were risk indicators for delirium (17). In our study, we found that CRP and ferritin levels were significantly higher in patients who developed POD than in the control group in accordance with these results. In addition to indicating blood iron levels, serum ferritin levels are also used as an acute phase reactant in inflammatory diseases (18). Although there was no significant difference between hemoglobin and serum iron levels between the groups in our study, ferritin levels were significantly higher in the group that developed POD, suggesting an increase due to inflammation.

The brain is rich in cholesterol and increasing epidemiologic evidence supports the association of hypercholesterolemia with Alzheimer's disease (19). Previously, delirium has been associated with long-term risk of cognitive decline and dementia development (20). In a study of 562 patients, Lin et al. showed that serum TC, TG and LDL cholesterol were risk factors for the development of POD, while HDL concentration was a protective factor (21). Similarly, in our study, we found significantly higher levels of TC, TG, LDL, and non-HDL in patients with POD compared to the control group, but we did not find any difference between HDL levels. Recently, ratios such as TG/HDL and LDL/HDL are thought to better reflect the level of lipid metabolism in the body and to be valuable markers for metabolic and cardiovascular diseases (22,23). In their study, Pillai et al. associated high plasma TG/HDL ratio with mild cognitive impairment and poor cognitive outcome in patients with dementia (24). In another study, Zacicagic et al. found that TG/HDL, LDL/HDL ratios were lower in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia (25). In our study, we found TG/HDL, LDL/HDL ratios significantly higher in patients with POD than in the control group. To our knowledge, this is the first time that these ratios have been examined in patients with postoperative delirium.

The study has some limitations. First, it was conducted with a relatively small number of patients. Secondly, the diagnosis of delirium in the patients included in the study was based on psychiatric records. We think that some patients who could have been diagnosed with hypoactive delirium may have been missed during clinical follow-up.

CONCLUSION

We found that inflammation indicators such as preoperative CRP and ferritin and lipid levels such as TC, TG, LDL and non-HDL were significantly higher in patients who developed POD compared to the control group. In addition, we showed that the new lipid-related biomarkers TG/HDL and LDL/HDL ratios were higher in patients who developed POD. Inflammation and lipid levels should be taken into consideration in the evaluation of the risk of

postoperative delirium in patients, and necessary measures should be taken to improve the prognosis.

Funding: There is no specific funding related to this research.

Conflict of interest: The authors declare that they have no competing interests.

REFERENCES

1. Inouye SK, Westendorp RGJ, Saczynski JS. Delirium in elderly people. Lancet. 2014; 8; 383(9920): 911–922. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60688-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60688-1)
2. American Psychiatric Association. Task force on DSM-IV, diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV (text revision) 4. Washington, DC: The Association; 2000. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890423349>
3. Marcantonio ER. Postoperative delirium: a 76-year-old woman with delirium following surgery. JAMA. 2012; 308: 73–81. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.6857>
4. Gleason LJ, Schmitt EM, Kosar CM, et al. Effect of delirium and other major complications on outcomes after elective surgery in older adults. JAMA Surg. 2015;150:1134–40. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2015.2606>
5. Witlox J, Eurelings LS, Jonghe JF, et al. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. JAMA. 2010;304:443–51. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1013>
6. Jong L, Rijckevorsel V, Raats JW, et al. Delirium after hip hemiarthroplasty for proximal femoral fractures in elderly patients: risk factors and clinical outcomes. Clin Interv Aging 2019;14:427–35. <https://doi.org/10.2147/CIA.S189760>
7. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. N Engl J Med. 2013;369:1306–16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1301372>
8. Zhang X, Tong DK, Ji F, et al.. Predictive nomogram for postoperative delirium in elderly patients with a hip fracture. Injury 2019;50:392–7. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2018.10.034>
9. Ahmed S, Leurent B, Sampson EL. Risk factors for incident delirium among older people in acute hospital medical units: a systematic review and meta-analysis. Age Ageing. 2014;43:326–33. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu022>
10. Fong TG, Vasunilashorn SM, Gou Y, et al. Association of CSF Alzheimer's disease biomarkers with postoperative delirium in older adults. Alzheimers Dement. 2021; 7: e12125. <https://doi.org/10.1002/trc2.12125>
11. Oliveira J, Engel DF, Paula GC, et al. High cholesterol diet exacerbates blood-brain barrier disruption in LDLr-/- mice: impact on cognitive function.J. Alzheimers Dis. 2020; 78: 97-115. <https://doi.org/10.3233/JAD-200541>
12. Gamba P, Testa G, Sottero B, et al. The link between altered cholesterol metabolism and Alzheimer's disease. Ann. N Y Acad. Sci. 2012; 1259: 54-64. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06513.x>
13. Outen K, Akintade BF. Implementation of the Confusion Assessment Method for Noncritically Ill Adult Patients.Crit Care Nurs Clin North Am. 2019; 31(4): 475-480. <https://doi.org/10.1016/j.cnc.2019.07.002>
14. Vasilevskis EE, Chandrasekhar R, Holtze CH, et al. The Cost of ICU Delirium and Coma in the Intensive Care Unit Patient. Med Care. 2018; 56(10): 890-897. <https://doi.org/10.1097/MLR.0000000000000975>
15. Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, et al. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. Eur J Anaesthesiol. 2017;34:192–214. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000594>

- 16.** Huang X, Li L, Feng Q. Correlation Analysis of Inflammatory Markers CRP and IL-6 and Postoperative Delirium (POD) in Elderly Patients: A Meta-Analysis of Observational Studies. *J Environ Public Health*. 2022; 2022: 1136386. <https://doi.org/10.1155/2022/1136386>
- 17.** Zhang Z, PanL, Deng H, Ni H, Xu X. Prediction of delirium in critically ill patients with elevated C-reactive protein. 2014; 29: 88-92. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2013.09.002>
- 18.** Mahroum N, Alghory A, Kiyak Z, et al. Ferritin – from iron, through inflammation and autoimmunity, to COVID-19. *J Autoimmun*. 2022; 126: 102778. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2021.102778>
- 19.** Liu Q, Zerbinatti CV, Zhang J, et al. Amyloid Precursor Protein Regulates Brain Apolipoprotein E and Cholesterol Metabolism through Lipoprotein Receptor LRP1. *Neuron* 2007; 56: 66-78. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.08.008>
- 20.** Davis DHJ, Muniz-Terrera G, Keage HAD, et al. Association of Delirium With Cognitive Decline in Late Life. *JAMA Psychiatry*. 2017; 74(3): 244. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.3423>
- 21.** Lin Y, Peng X, Lin X, et al. Potential Value of Serum Lipid in the Identification of Postoperative Delirium Undergoing Knee/Hip Arthroplasty: The Perioperative Neurocognitive Disorder and Biomarker Lifestyle Study. *Front Psychiatry*. 2022; 13: 870317. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.870317>
- 22.** Wei L, Sun J, Xie H, et al. Interaction Analysis of Abnormal Lipid Indices and Hypertension for Ischemic Stroke: A 10-Year Prospective Cohort Study. *Front Cardiovasc Med*. 2022; 9: 819274. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.819274>
- 23.** Kosmas CE, Polanco SR, Bousvarou MD, et al. The Triglyceride/High-Density Lipoprotein Cholesterol (TG/HDL-C) Ratio as a Risk Marker for Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease. *Diagnostics (Basel)* 2023; 13(5): 929. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13050929>
- 24.** Pillai JA, Bena J, BekrisL, et al. Metabolic syndrome biomarkers relate to rate of cognitive decline in MCI and dementia stages of Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2023; 15(1): 54. <https://doi.org/10.1186/s13195-023-01203-y>
- 25.** Zadiragic A, Dervisevic A, Valjevac A, et al. Difference in the Standard and Novel Lipid Profile Parameters Between Patients With Alzheimer's Disease and Vascular Dementia Stratified by the Degree of Cognitive Impairment. *Mater Sociomed*. 2022; 34(2): 100–106. <https://doi.org/10.5455/msm.2022.34.100-106>

Metabolik Sendrom Ve Sigara İlişkisi

Metabolik Syndrome And Smoking Relationship

Rifat Bozkuş¹

1 Ankara Etilik Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0003-1179-0653>

Özet

Giriş: Mets sıklığı ve sebep olduğu morbidite, mortalite nedeniyle önemli bir halk sağlığı problemidir. Etyolojisinde yaşam şekli ve alışkanlıklar etkilidir. Sigara dünyada yaygın bir alışkanlıktır.

Amaç: Bu çalışmada sigaranın Mets üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Propseptif, kesitsel olarak Mets kriterlerini karşılayan 92 sigara içen, 94 sigara içmeyen toplam 186 hasta çalışmaya alındı. Hastaların sosyodemografik özellikleri ve kilo(kg), boy(cm), BKİ (kilo(kg)/boyun(m²)), bel çevresi (cm), kalça çevresi(cm), bel çevresi/kalça çevresi parametreleri ölçüldü. Hastaların istirahat sonrası kan basıncı ölçüldü. Hastaların EKG'leri çekilerek nabız, PR ve QTc mesafeleri hesaplandı. Hastaların 12 saatlik açlık sonrası kan glukoz, üre, kreatinin, lipid paneli, Ürik asit, hsCRP, fibrinojen, insülin, hemogram, sedimentasyon hızı bakıldı. Framingham KAH risk skorlaması yöntemiyle 10 yıllık KAH riski hesaplandı.

Bulgular: Sigara içen Mets'lu kişilerde bel çevresi, kan şekeri ve kalp hızı anlamlı olarak düşük saptandı ($P<0,005$). Bu anlamlı düşme kadınlarda daha belirgindi. Sigara içenlerde HDL düzeyi düşük, PR mesafesi ve WBC değerleri daha yüksek saptandı ($P<0,05$). HDL düzeylerindeki düşme erkeklerde daha anlamlı olarak saptandı ($P<0,05$). PR mesafesi kadınlardan daha anlamlı olarak yüksek saptandı ($P<0,05$). TG, CRP, kan basıncı, fibrinojen, HOMA indeksi, QTc mesafesi değerleri açısından her iki grup arasında fark saptanmadı ($P>0,05$).

Sonuç: Bu çalışmada sigaranın kadınlarda daha belirgin olmak üzere halkımız üzerinde bazı Mets komponentleri üzerinde olumlu etkileri olduğu saptandı. Klinik ve istatistiksel olarak anlamlı olan değerlerin KAH riskinde azalma yapacağı düşünülebilir. Sigaranın metabolik değerler üzerindeki bu olumlu etkilerinin mekanizmasının araştırılması Mets patogenezi ve tedavisinde yararlı olabilir. Bu nedenle sigara ve Mets ilişkisi konusunda ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Metabolik Sendrom, Sigara, Kardiyovasküler Hastalıklar.

Abstract

Introduction: Mets a major public health problem due to its high frequency and associated morbidity, mortality. Lifestyle and habits have important role in the etiology of this syndrome. Cigarette smoking is very common in the world.

Objective: The main goal of this study is to investigate the effect of smoking on metabolic syndrome.

Method: Prospective, made as a cross-sectional study, 92 smokers, 94 non-smoker total 186 patients, who met criteria for Mets, were included sociodemographic characteristics of the patients were recorded. Patients' weight (kg), height (cm), BMI (weight (kg) / neck (m²), waist circumference (cm), hip circumference (cm), waist to hip ratio circumference parameters were measured. After resting for at least 10 minutes, all patients blood pressures were measured and ECG's were taken. In ECG heart rate, PR and QTc interval were calculated. All patients blood samples were taken after 12 hours of fasting. From the received blood serum glucose, urea, creatinine, lipid panel, uric acid, hsCRP, fibrinogen, insulin, hemogram, sedimentation rate were measured. By the method of Framingham CAD risk scoring, patients 10 years risk of CAD was calculated.

Results: Who have smoking habit waist circumference, fasting blood sugar and heart rate was detected significantly lower ($P<0,005$). This positive significant decrease was observed more pronounced in women. In smokers lower levels of HDL, higher PR distance and WBC values were observed as the negative part ($P<0,05$). A statistically significant decrease in HDL levels in men was observed ($P<0,05$). For PR distance a significant increase in women was observed ($P<0,05$). A significant difference was not observed in TG, CRP, blood pressure, fibrinogen, HOMA index, the QT interval between the two groups ($P>0,05$).

Sorumlu Yazar: Rifat Bozkuş, e-mail: rifatbozkus@gmail.com

Geliş Tarihi: 29.04.2023; **Kabul Tarihi:** 31.05.2023; **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 30.06.2023

Atıf: Bozkuş R. Metabolik Sendrom ve Sigara İlişkisi. Acta Medica Ruha. 2023;1(2):134-144.
<https://doi.org/10.5281/zenodo.8010881>



Conclusion: Considering the effects of smoking in terms of metabolic syndrome, smoking was thought as protective in both sexes but particularly for women. It will be considered that clinically and statistically significant values about metabolic syndrome should cause reduction in risk of CAD. Investigating the mechanism of the improvement in metabolic values may be useful for the metabolic syndrome pathogenesis and its treatment. Therefore, further studies should be performed about the relationship between smoking and metabolic syndrome.

Keywords: Metabolic Syndrome, Cigarette Smoking, Cardiovascular Disease.

GİRİŞ

Metabolik sendrom (Mets) sağıksız beslenme ve yetersiz fiziksel aktivite sonrası ortaya çıkan aşırı yağlanması sonucunda oluşan metabolik bozuklukların bir kümelenmesi şeklinde tanımlanmaktadır. Mets abdominal obezite, insülin direnci, dislipidemi ve yüksek kan basıncı bileşenlerini içerir. Mets protrombotik ve proinflamatuar durum, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı, üreme bozuklukları başta olmak üzere bir çok komorbiditeyle ilişkilidir. Birçok çalışmada mets olan bireylerde kardiyovasküler riskin 2 kat, tip 2 diyabetes mellitusun 5 kat kadar artlığına dair veriler olduğunu görmekteyiz. Mets'da patofizyolojik mekanizma olarak abdominal yağlanması ve insülin direnci suçlanmaktadır. Bu nedenle yaşam tarzi değişikliği ve kilo verme Mets tedavisinin merkezinde yer almaktadır. Mets sadece Amerika Birleşik Devletleri gibi gelişmiş ülkelerde değil aynı zamanda gelişmekte olan ülkelerde de ciddi oranlarda artmaktadır ve bir salgın hastalıklar kümesi olarak görülmektedir. TEKHARF (Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) 2017 yılı verilerine göre Mets sıklığı Türkiye'de 40 yaş üstü erkek nüfusta %49,8, kadında %54,5 olarak saptanmıştır (1,2).

Mets'un temel fizyopatolojisi olan insülin direnci durumunda insülin üretiminin yetersiz olması veya glukoz artışına yeterli insülinin salınmamasına bağlı beta hücre disfonksiyonuyla da ilgili dokularda insülin etkisinin yetersiz olması sonucunda glukoz hücre içine alınamamaktadır. İnsülin direnci kan glukozu ve serbest yağ asitlerinde artışa yol açarken aynı zamanda artan glukoz ve serbest yağ asitleride insülin direncinin daha da artmasına yol açmaktadır. Bu durum bir kısır döngü şeklinde hareket ederek proinflamatuar ve protrombotik süreçde doğru ilerleyen Mets hastalıklar kümelenmesinin oluşmasına yol açmaktadır (3).

Mets patofizyolojisinde rol oyanan insülin direncinin oluşmasında yaşam şekli, beslenme tarzı ve alışkanlıkların çok önemli olduğunu biliyoruz. Sigara içiciliği Dünya'da ve Türkiye'de sık kullanılan alışkanlıklardan olup TEKHARF (2004) verilerine göre Türkiye'de sigara içme sıklığı erkeklerde %45,8, kadınlarda %17,6 olarak saptanmışken, TÜİK 2019 verilerinde Türkiye'de 35-44 yaş grubunda erkeklerin %52,9' u, kadınların %24,1'i sigara içicisi olarak saptanmıştır. Sigaranın bir çok kanser ve solunum yolu hastalığıyla ilişkili olduğunu biliyoruz. Sigaranın hormonlar ve metabolik olaylar üzerinde çok sayıda etkisi bulunmaktadır ve bunların önemli klinik sonuçlara yol açacağı düşünülmektedir. Bu etkilere esas olarak nikotin ve tiyosiyamatlar aracılık etmektedir. Sigara hipofiz, tiroid, adrenal, testis ve over fonksyonunu, kalsiyum ve insülin metabolizmasını etkilemektedir. Sigara bu etkileri nedeniyle mets bileşenleri üzerinde önemli değişikliklere yol açmaktadır. Tütün kullanımının metabolik sendrom sıklığını artırdığı ve özellikle insülin direncini artırmak yoluyla buna yol açtığı bir çok çalışmada saptanmakla birlikte tersi yönünde de bir çok çalışma yayınlanmıştır. Sigara içenlerle içmeyenlerin karşılaştırıldığı bazı çalışmalarda insülin direnci ve dislipideminin arttığı gözlemlenmiş olup, bu nedenle tütün kullanımının Mets ve koroner arter hastalığı riskini artırdığını açıklamaya yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Sandra ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sigara içimiyle Mets sıklığının 1,7-2,4 kat arttığı. sigara içenlerde içmeyenlere göre daha düşük HDL kolesterol ve yüksek trigliserit değerleri

saptanırken, bel çevresinin sigara içenlerde içmeyenlere göre daha fazla olduğu saptanmış. Sigara içimiyle kan şekeri ve kan basıncı arasında anlamlı farklılık saptanmamış (4-8).

YÖNTEM

Yapılan bu çalışmada metabolik sendromlu bireylerde sigara içilmesinin metabolik sendrom bileşenleri ve bazı kardiyovasküler risk belirteçleri üzerindeki etkilerini araştırdık.

Ekim 2009 - Ağustos 2010 tarihleri arasında Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran metabolik sendrom tanı kriterlerini karşılayan sigara içen 92, sigara içmeyen 94 hasta olmak üzere toplam 186 hasta prospektif kesitsel olarak çalışmaya alındı.

Malignite öyküsü, enfeksiyonu, romatizmal hastalık öyküsü, hipertiroidi, hipotiroidi, kronik böbrek hastalığı, tip 2 DM ve anemisi olan kişiler çalışma dışında bırakıldı.

Metabolik sendrom tanı kriterlerini karşılayan hastaların yaş, cinsiyet, eğitim durumu kaydedildi. Aile öyküsünde diyabet, HT, hiperlipidemi ve obezite olup olmadığı kaydedildi. Sigara içimi paket/yıl hesabı üzerinden yapıldı. Hastaların kilo (kg), boy (cm), BKİ (kilo (kg)/boyun (m^2)), bel çevresi (cm), kalça çevresi (cm), BKO (Bel çevresi/kalça çevresi) parametreleri ölçüldü. Bel çevresi superior iliak krest ve kostaların alt sınırının orta noktasından, kalça çevresi ise simfizispubis hizasından kalçalardan geçen hat çevresinden ölçüldü. Tüm hastaların en az 10 dakika istirahat sonrası kan basınçları ölçüldü ve EKG'leri çekildi. Hastaların kullandığı hipertansif ilaçlar ve diğer ilaçları kaydedildi. EKG'de kalp atım sayısı, PR ve QTc mesafeleri hesaplandı. Tüm hastaların kanları 12 saatlik açlık sonrası alındı. Serum glukoz, üre, kreatinin, lipid paneli, Dade Behring Dimension RXL Max cihazında turbidometrik yöntemle çalışıldı. Ürik asit Advia 2400 cihazında kolorimetrik yöntemle çalışıldı. hsCRP, Dade Behring BII cihazında nefelometrik yöntemle, fibrinojen Dade Behring BCS cihazında clothing yöntemiyle çalışıldı. İnsülin Immulite 2000 cihazı ile kemo lüminesans immünometrik yöntemle ölçüldü. HOMA indeksi, insülin ve açlık kan şekeri değeri çarpımı 405 sabit sayısına bölünerek (Açlık insülin X açlık kan şekeri/405) hesaplandı. HOMA indeksi 2,7'nin üzerinde olanlarda insülin direnci olduğu kabul edildi. Hemogram Cell Dyn II CD-3700 SL cihazı otomatize akım sitometri yöntemiyle ölçüldü. Sedimentasyon hızı 1 saatlik olarak ölçüldü.

Metabolik sendrom tanısında, NCEP-ATP III tanı kriterleri kullanıldı. Buna göre, aşağıdaki tanı kriterlerinden 3 veya daha fazlasını taşıyan hastaların metabolik sendromunun olduğu kabul edildi.

Metabolik Sendrom Skoru, Mets kriterlerinden her biri bir puan kabul edilerek hesaplandı. Ayrıca Framingham koroner arter hastalığı risk skorlama sistemi kullanılarak koroner arter hastalığı riski yüzde olarak hesaplandı.

Çalışma için Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Komitesi'nden onay alındı.

İstatistiksel Analizler

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı ShapiroWilk testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (Minimum-maksimum) olarak kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile gruplar arasında ortanca

değerler yönünden farkın önemlili ise Mann Whitney U testi ile incelendi. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Sonuçu Ki-Kare testiyle değerlendirildi. Sürekli değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olup olmadığı Spearman'ın Korelasyon testiyle incelendi. $p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 92 sigara içen, 94 sigara içmeyen toplam 186 kişi alındı. Cinsiyet ve yaş dağılımı açısından her iki grup benzerdi. Sigara içen grubun öğrenim düzeyi daha yüksek olarak bulundu. Her iki grupta aile öyküsünde hipertansiyon ve tip 2 DM sık saptandı.

Gruplar arasında ortalama vücut ağırlığı, boy uzunluğu, beden kitle indeksi, kalça çevresi ve bel kalça oranı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmeli ($p>0,05$). Sigara içmeyen gruba göre sigara içenlerde bel çevresi ortalaması istatistiksel olarak daha düşüktü ($p=0,031$).

Gruplar arasında kan basıncı, QTc mesafesi, totalコレsterol, LDL, triglycerid, insülin, HOMA indeksi, Fibrinojen, CRP, sedimentasyon, üre, kreatinin, ürik asit ve KAH risk indeksi yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Gruplar arasında insülin direnci sıklığı yönünden de istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,797$). Sigara içmeyen gruba göre sigara içenlerde nabız düzeyi istatistiksel olarak daha düşük ($p=0,007$), PR düzeyi anlamlı olarak daha yüksek ($p=0,040$), HDLコレsterol düzeyi daha düşük ($p=0,043$), açlık kan şekeri düzeyi daha düşük ($p<0,001$), beyaz küre düzeyi ise istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Çalışmaya alınan hastaların laboratuar ölçümleri tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Çalışmaya Alınan Hastaların Laboratuar Ölçümleri

Değişkenler	Sigara İçmeyen	Sigara İcen	P
Sistolik Kan Basıncı	139,8±21,3	137,1±23,5	0,248
Diastolik Kan Basıncı	85,8±12,5	84,3±12,0	0,306
Nabız (kalp atım sayısı/dakika)	75 (50-106)	72 (54-100)	0,007
PR Mesafesi	0,15 (0,10-0,20)	0,16 (0,10-0,20)	0,040
QTc Mesafesi	0,41 (0,34-0,46)	0,40 (0,36-0,46)	0,679
Total Kolesterol	204,3±30,6	200,6±36,7	0,459
LDL	120,0±28,5	117,4±28,0	0,526
HDL	41 (28-126)	38 (27-59)	0,043
Triglycerid	182 (68-583)	179,5 (53-1083)	0,989
Açlık Kan Şekeri	110 (84-125)	100 (75-125)	<0,001
İnsülin	7,9 (2-38,6)	7,9 (2,0-70,1)	0,881
Homa İndeksi	2,1 (0,54-10,3)	2,0 (0,42-10,7)	0,630
İnsülin Direnci Varlığı	29 (%30,9)	30 (%32,6)	0,797
Beyaz Küre	6900 (4700-11000)	8100 (4000-12400)	<0,001
Fibrinojen	332,5 (208-550)	341,5 (225-581)	0,193
CRP	2,9 (0,27-16,0)	3,2 (0,31-10,9)	0,492
Sedimentasyon	11 (2-39)	12 (1-44)	0,989
Üre	28 (12-50)	27 (14-53)	0,476
Kreatinin	1,0 (0,7-1,5)	1,0 (0,7-1,6)	0,876
Ürik asit	5,3 (2,9-9,7)	5,8 (2,3-9,9)	0,232
KAH Risk İndeksi	9,0 (1,0-40,0)	10,0 (1,0-98,0)	0,245

Sigara içen ve içmeyenler arasında Mets kriterlerinden açlık kan şekeri ve bel çevresi kriterlerinin sağlanması yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup, her iki kriter sigara içmeyen grupta sigara içenlere göre daha yüksek saptandı ($p<0,05$). Sigara içen ve içmeyenler arasında Mets kriterlerinden diğerlerinin sağlanması oranları istatistiksel olarak benzer bulundu ($p>0,05$).

Tüm olgular içerisinde değerlendirme yapıldığında sigara içen ve içmeyenler arasında Mets kriter sayısı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup söz konusu farklılık üç kriterin sağlanması yönündeydi. Sigara içmeyenlere göre sigara içenlerde üç kriterin pozitif olma oranı daha yüksek bulundu ($p=0,011$). Dört ve beş kriterin sağlanması ise sigara içmeyenlerde daha yoğun bulunmasına karşın bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Erkek ve kadın cinsiyet kendi arasında karşılaştırıldığında sigara içen ve içmeyenler arasında Mets kriter sayısı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,252$ ve $p=0,058$).

Tablo 2. Kadın Cinsiyet Grubu İçerisinde Sigara İçmeyen ve Sigara İçen Gruplara Göre Olguların Antropometrik ve Laboratuar Özellikleri

Değişkenler	Sigara İçmeyen (n=50)	Sigara İçen (n=45)	P
Bel Çevresi	106,5±9,0	102,5±11,5	0,048
Bel Çevresi>88 cm	50 (%100)	43 (%95,6)	0,22
Bel Kalça Oranı	0,95±0,05	0,93±0,06	0,149
Nabız	77 (50-106)	70 (54-100)	0,002
PR	0,15 (0,10-0,20)	0,16 (0,10-0,20)	0,020
HDL	43,0 (28,0-75,2)	44,0 (29,0-59,0)	0,905
Açlık Kan Şekeri	108 (84-125)	98 (75-125)	0,002
Açlık Kan Şekeri>110 mg/dl	22 (%44,0)	10 (%22,2)	0,025
Beyaz Küre	7100 (4700-11000)	8300 (4900-12400)	<0,001

Kadınlarda sigara içen ve içmeyen gruplar arasında bel çevresi ortalamaları sigara içenlerde anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p=0,048$). HDL kolesterol yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$ ($p=0,022$)), Sigara içmeyen gruba göre sigara içenlerde nabız düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha düşük ($p=0,002$), PR düzeyi anlamlı olarak daha yüksek ($p=0,020$), açlık kan şekeri düzeyi daha düşük ($p<0,001$), açlık kan şekeri kriterinin sağlanması oranı daha düşük ($p=0,025$), beyaz küre düzeyi ise istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Çalışmaya alınan kadın hastaların bazı laboratuar ve antropometrik ölçümleri tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 3. Erkek Cinsiyet Grubu İçerisinde Sigara İçmeyen ve Sigara İçen Gruplara Göre Olguların Antropometrik ve Laboratuar Özellikleri

Değişkenler	Sigara İçmeyen (n=44)	Sigara İçen (n=47)	P
Bel Çevresi	104,1±7,1	102,5±8,5	0,319
Bel Çevresi>102 cm	35 (%79,5)	27 (%57,4)	0,024
Bel Kalça Oranı	0,99±0,05	0,99±0,06	0,149
Nabız	75 (54-100)	74 (56-99)	0,422
PR	0,16 (0,12-0,20)	0,16 (0,12-0,20)	0,588
HDL	38 (29-126)	35 (27-51)	0,032
Açlık Kan Şekeri	111 (91-125)	108 (78-125)	0,063
Açlık Kan Şekeri>110 mg/dl	28 (%63,6)	23 (%48,9)	0,158
Beyaz Küre	6750 (4700-10500)	7900 (4000-12200)	<0,001

Erkeklerde sigara içen ve içmeyen gruplar arasında nabız, PR mesafesi, açlık kan şekeri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Erkeklerde sigara içen ve içmeyen gruplar arasında bel çevresi ortalamaları sigara içenlerde daha düşük saptandı ancak istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$). HDL düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha düşük ($p=0,032$), beyaz küre sayısı ise istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Çalışmaya alınan erkek hastaların bazı laboratuar ve antropometrik ölçümleri tablo 3'de verilmiştir.

Sigara paket yıl miktarı ile eğitim düzeyi, PR mesafesi, beyaz küre ve KAH risk indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı aynı yönlü korelasyon bulunmuştur ($p<0,05$). Sigara paket yıl ile HDL, açlık kan şekeri, bel çevresi ve kalça çevresi arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ters yönlü korelasyon bulunmuştur ($p<0,05$).

TARTIŞMA

Mets'un başta kardiyovasküler olaylar olmak üzere sebep olduğu mortalite ve morbidite günümüzde çok ciddi düzeylere ulaşmıştır. Mets'un oluşmasında yaşam şekli ve alışkanlıkların çok önemli olduğu savunulmaktadır. Burada üzerinde durulan en önemli alışkanlıklardan birisi dünyada yaygın olarak kullanılan sigara içilmesidir. sigara ve Mets ilişkisi konusunda yapılan çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar ortaya konmuştur (4,9-11).

Yaptığımız çalışmada sigara içen ve içmeyen Mets'lu kişilerin BKİ'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmezken, bel çevresi sigara içenlerde anlamlı olarak daha düşük saptandı. Türkiye'de yapılan TEKHARF çalışmada sigara içenlerde abdominal obezitenin daha az olduğu ortaya konmuştur. Masulli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sigara içen kişilerde bel çevresi ve BKİ sigara içmeyenlere göre daha düşük saptanmıştır. Oh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise sigara içenlerde abdominal obezite daha yüksek gözlenmiştir. Bermudez ve arkadaşlarının venezuela'da yaptıkları çalışmada sigara içenlerde karın çevresi yüksek saptanmış. Wareham ve arkadaşlarının İngiltere'de yaptığı çalışmada sigara içenlerde BKİ düşük gözlenmişken, bel çevresi daha yüksek saptanmıştır. Chen ve arkadaşları ise sigara içenlerle içmeyenler arasında BKİ ve bel çevresi açısından fark saptamamışlardır. Sigaranın abdominal obezite üzerindeki etkileri ülkeler arasında değişkenlik göstermektedir. Sigaranın abdominal obezite üzerindeki etkisini özellikle kortizol, estrojen ve testosteron üzerindeki etkileri aracılığıyla yaptığı düşünülmektedir. Sigara içen kişilerde kortizol düzeylerinin daha yüksek olduğu ve bunun abdominal obeziteyle korele olduğu gözlenmiştir. Sigara içen kadınlarda estrojen seviyeleri düşük, androjen düzeyleri yüksek saptanırken, sigara içen erkeklerde testosteron düşüklüğü abdominal obziteyle ilişkili saptanmıştır. Sigara içen kişilerde BKİ düşük saptanmasının ise sigara içenlerde iştahın azalması ve sempatik sinir sistemi aktivasyonuyla enerji yémindaki artışla açıklanmaktadır (2,12-16).

Bu çalışmada sigara içen ve içmeyen Mets'lu kişilerde insülin direnci açısından fark saptanmazken, açlık kan şekeri değerleri sigara içen kadınlarda anlamlı olarak daha düşük saptandı. Sigara içme miktarıyla açlık kan şekeri arasında ters yönlü anlamlı korelasyon saptandı. TEKHARF ve TURDEP çalışmalarında sigara içen erkeklerde insülin direnci düşük, kadınlarda ise farklılık saptanmamıştır. Tip 2 DM gelişen olgular açısından bakıldığından sigara içilmesinin kadınlarda daha fazla olmak üzere her iki cinsiyet açısından koruyucu olduğu ortaya konmuştur. Facchini'nin sağlıklı kişiler üzerinde yaptığı çalışmada sigara içenlerde insülin direnci ve açlık kan şekeri daha yüksek saptanmıştır. Balkau ve arkadaşlarının Fransa'da sigara içmeyen ve içenlerin 3 yıl izlendiği çalışmada sigara içen erkeklerde BKİ ve insülin direnci sigara içme miktarıyla korele olarak arttığı gözlenmişken, sigara içen kadınlarda BKİ ve insülin direnci düşük saptanmıştır. Wareham ve arkadaşlarının

yaptığı çalışmada sigara ile insülin direnci arasında ilişki saptanmamıştır. Sigara içen kişilerde tip 2 DM sıklığındaki artış insülin direncinin artışı ile açıklanmıştır. İnsülin direnç artışı ise nikotinin insülin reseptörü üzerindeki etkileri ve abdominal obeziteyi artırmasıyla çoğu çalışmada savunulmuştur. Ancak çalışmamızda görülmektedir ki sigara içilmesiyle insülin direnci ve açlık kan şekeri arasında olumlu bir ilişki söz konusudur. Sigaranın toplumumuzda abdominal obeziteyi azaltıcı etkisi burada etkili olabilir(15,17-20).

Sigaranın lipit profili üzerindeki etkileri için yapılan çalışmalara bakıldığındır TG yüksekliği ve HDL düşüklüğü etkisi ön plana çıkmaktadır. Yaptığımız çalışmada TG değerleri açısından sigara içenlerle içmeyenler arasında farklılık saptanmadı. Sigara içenlerde HDL düzeyleri hafif anlamlı olarak daha düşük saptandı. Cinsiyetler açısından bakıldığındır bu fark erkekler aleyhine olarak gözlendi. Bermudez ve arkadaşlarının Venezuela'da yaptıkları çalışmada sigara içenlerde TG düzeyleri yüksek, HDL düzeyleri düşük saptanmış. Masulli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TG düzeyleri yüksek, HDL değerleri düşük saptanmıştır. Gupta ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sigara içenlerle içmeyenler arasında lipit profili açısından fark gözlenmemiştir. Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise HDL düşük, TG düzeyleri yüksek saptanmıştır. Oh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sigara içenlerde sigara içme miktarıyla korele olarak TG değerleri yüksek, HDL değerleri düşük saptanmıştır. Kan ve Song'un yaptıkları KHANES çalışmásında TG düzeyleri yüksek HDL düzeyleri düşük saptanmıştır. Onat'in yaptığı çalışmada HDL düzeyi sigara içenlerde hafif düşük saptanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlenmiştir. Bu sonuçlar ilk planda sigaranın lipit profili üzerinde ülkemiz insanı için farklı etkileri olabileceğini düşündürmekle birlikte daha fazla çalışmaya gereksinim olduğu açıktır (12-14,16,17,21,22).

Sigaranın içeriği maddelerle direkt vazokonstriktör etkisi yanında sempatik aktiviteyi artırması, NO düzeylerinde azalmaya yol açması ve prostasiklin-tromboksan dengesi üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle kan basıncı üzerinde yükseltici etkisi olduğu düşünülmektedir. Masulli ve Bermudez'in yaptığı çalışmalarla sigara içenlerde kan basıncı değerleri içmeyenlere göre daha düşük saptanmıştır. Oh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sigara içenlerle içmeyenler arasında kan basıncı değerleri açısından farklılık görülmemiştir. Ishizaka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sigara içen kişiler içmeyenlerle karşılaşıldığında kan basıncı daha düşük saptanmıştır. TEKHARF çalışmasının 6 yıllık izleminde sigara içen kişilerde kan basıncı düzeyleri daha düşük saptanırken, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yeni hipertansiyon gelişme oranı daha düşük olarak gözlenmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada sigara içen Mets'lu kişilerle içmeyenler arasında hipertansiyon varlığı ve kan basıncları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (4,12-14,23).

Mets skoru yönünden hastalar değerlendirildiğinde sigara içenlerin daha çok 3 skorda toplandığı gözlendi. Sigara içmeyenlere göre sigara içenlerin 3 skorda birikimi istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Mets skoru yönünden hastaların değerlendirilmesinde kan basıncı, HDL ve trigliserit açısından farklılık gözlenmezken, açlık kan şekeri ve bel çevresi sigara içenlerde anlamlı olarak daha düşük gözlendi. Mets bileşenlerinin her biri kardiyovasküler hastalık riskini artırır. Mets bileşenlerinin sinerjistik etkiyle bu riski daha da artırıldığı bilinmektedir. Bu nedenle sigaranın Mets skorunu azaltıcı etkisi açısından bakıldığındır kardiyovasküler hastalıklar anlamında pozitif yönde katkısının olabileceği düşünülebilir. Sigaranın bu etkileri açısından hasta sayısının daha çok olduğu çalışmalar yapılması önerilebilir (24).

Kardiyovasküler hastalıklar açısından nabız sayısı, PR mesafesi, QTc mesafesi önemli belirteçler olarak kullanılmaktadır. Yaptığımız çalışmada nabız sayısı sigara içen kadınlarda anlamlı olarak daha düşük saptanırken PR mesafesi daha uzun saptandı. Sigara içen ve

içmeyenlerde QTc mesafesi değerleri arasında farklılık saptanmadı. Sigara içen ve içmeyen sağlıklı kişilerde kalp hızı ile ilgili Çağırıcı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sigara içen kişilerin kalp hızı daha yüksek bulunmuştur. Türkiye'den yapılan Seyfeli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada obez kişilerde P dalgası süresi uzamiş olarak saptanmıştır. Sigara içen kişilerde PR mesafesi ile ilgili literatürde çalışmaya rastlanmadı. Bu nedenle bu konuda daha fazla kişinin alındığı ileri çalışmalar yapılması düşünülebilir. Karjalainen ve arkadaşlarının yaptığı 10.717 kişinin alındığı çalışmanın sigara içenler grubunda QTc mesafesinin daha uzun olduğu ortaya konmuştur. Yapılan çalışmalarda metabolik sendromlu hastalarda QTc mesafesinin arttığı tespit edilmiştir. Li ve arkadaşlarının 5815 hastayı, Grandinetti ve arkadaşlarının 1420 hastayı değerlendirdiği çalışmalarda Mets'lu hastaların QTc mesafesinin uzadığı ve metabolik sendrom bileşen sayısının korele olduğu saptanmıştır. Faramawi ve arkadaşlarının N NHANES III verilerini değerlendirdiği çalışmada QTc mesafesinde uzamanın Mets'la ilişkili olduğu gözlenmiş olup EKG ölçümü gibi basit ve kolay ulaşılabilir bir tetkikle yapılması dolayısıyla özellikle ciddi kardiyak aritmiler açısından risk taşıyan bu durumun gözden kaçırılmaması ve tedavi planında üzerinde durulması gerektiği ifade edilmiştir (25-30).

Kardivasküler hastalıkların patogenezinde subklinik inflamasyonun önemli etkileri olduğu bilinmektedir. Sistemik inflamasyonda yükseldiği bilinen CRP uzun zamandan beri Mets, tip 2 DM ve aterosklerozla ilişkili olarak düşünülmektedir. Lao ve arkadaşlarının yaptığı 2999 erkeğin alındığı çalışmada, sigara içen kişilerde CRP düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunurken sigara bırakılmasıyla bu değerlerin düşüğü gözlenmiştir. Ohsawa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise sigara içilmesinin doz bağımsız olarak CRP düzeylerini sigara içmeyenlere göre yükselttiği saptanmıştır. İngiltere kaynaklı 20 yıl izlenen 2920 kişinin alındığı çalışmada sigara içenlerde CRP düzeylerinin yüksek olduğu saptanmış. Genel olarak bakıldığından sigaranın inflamatuar ve trombotik süreçte önemli etkileri olduğu ve hastalıkların oluşmasında en önemli faktörlerden biri olduğu çalışmaların ortak fikri olarak gözlenmektedir. Bizim yaptığıımız çalışmada hsCRP değerleri her iki grupta değer olarak anlamlı yüksek bulunurken, sigara içenlerle içmeyenler arasında fark saptanmadı. Ülkemizde Onat'ın yaptığı çalışmada hsCRP değerleri sigara içen erkeklerde yüksek bulunurken. Kadınlarda fark saptanmamıştır. Bu çalışmada çıkan sonuçlarda düşünüldüğünde toplumumuzda CRP değerlerinin batı ve asya kaynaklı çalışmalarдан farklı olduğu düşünülebilir (4,31-34).

Yapılan bu çalışmada sigara içenlerde her iki cinsiyette de WBC değerleri anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Sigara içme miktarı ile WBC yüksekliği arasında yapılan korelasyon analizinde pozitif korelasyon saptandı. Mets etyopatogenezinde inflamatuar sürecin çok önemli olduğu bilinmektedir. Sistemik inflamasyonda en önemli faktörlerden biri olan WBC'nin burada da etkili olduğu düşünülmektedir. NCEP ATP III metabolik sendromla ilgili çalışmasında WBC yüksekliğinin CRP ve fibrinojenle eşdeğer düzeyde KAH riski açısından anlamlı olduğu ifade edilmiştir. Noriyuki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Mets'lu erkeklerde WBC değerleri yüksek saptanmıştır. Sigara içen ve içmeyen kişilerin karşılaştırılmasında ise fark saptanmamıştır. Ishizaka ve arkadaşları ise kadın Mets'lular da sigara içenlerle içmeyenler arasında WBC değerleri açısından fark saptamamışlardır. Lao ve arkadaşlarının sağlıklı kişilerde yaptıkları çalışmada WBC değerleri sigara içenlerde anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Asthana ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise CRP ve WBC düzeyleri sigara içenlerde daha yüksek saptanırken, Sigara içme miktarı CRP ile korele değilken, WBC ile pozitif korelasyon saptanmıştır. Dong-Jun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Mets'lu kişilerde kriter sayısıyla orantılı olarak WBC değerlerinin yükseldiği gözlenirken, sigara içenlerle içmeyenler arasında fark saptanmamıştır. Nobukazu ve

arkadaşlarının yaptığı çalışmada Mets'lu sigara içen kişilerde WBC düzeylerinde anlamlı yükselme etkisi olduğu ortaya konmuştur. Mevcut çalışmalar şuan için yeterli olmasada Mets ve sigaranın patogenezin de çok önemi olan inflamasyonda beyaz kürelerin etkin bir şekilde görev aldığı düşünülebilir. Bu etkilerin hangi mekanizmalarla olduğuna dair ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir (33,35-39).

Mets patogenezin ve sebep olduğu mortalite, morbiditede önemli rolü olan protrombotik sürecin en önemli komponentlerinden birisi fibrinojen olarak bilinmektedir. Imperatore ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Mets'la fibrinojen düzeyleri ilişkili saptanmış, Mets'un tüm komponentleriyle ilişkili saptanan hiperfibrinojeminin en fazla insülin direnciyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Onat ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Mets'lu sigara içen erkeklerde fibrinojen değerleri yüksek bulunurken, kadınlarda fibrinojen değerleri düşük saptanmıştır. Bu çalışmada Türkiye'de kadın cinsiyet için sigaranın Mets patogenezinde önemli rolü olan proinflamatuar ve protrombotik süreçte olumlu katkısı olduğu yorumunda bulunulmuştur. Bruno ve arkadaşlarının tip 2 DM olan hastalarda yaptığı çalışmada sigara ve Mets komponenlerinin fibrinojen yüksekliğiyle ilişkili olduğu saptanmıştır. Yapılan bu çalışmada sigara içen ve içmeyen kişiler arasında fibrinojen değerleri açısından fark gözlenmedi. Sigaranın fibrinojen değerleri üzerindeki bu etkisi düşünüldüğünde, Mets'un önemli komponentlerinden olan protrombotik süreçte olumlu katkısı olup olmadığına ileri çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir (40-42).

SONUÇ

Sigara içen kişiler değerlendirdiğinde KAH riski açısından olumlu olarak açlık kan şekeri, bel çevresi ve kalp hızı anlamlı olarak düşük saptandı. Sigara içenlerde KAH riski açısından olumsuz olarak ise HDL düzeyi düşük, PR mesafesi ve WBC değerleri yüksek saptandı. HDL değerlerindeki düşüklük erkek hastalarda anlamlı saptanırken, bel çevresindeki ve açlık kan şekерindeki düşme kadın cinsiyette daha fazla olmak üzere her iki cinsiyet için anlamlı bulundu, Kalp hızındaki düşüklük kadın cinsiyette anlamlı bulundu. Mets'un KAH riski açısından önemli komponentleri olan değerlerin sigara ile ilişkisi konusunda batı ve asya kaynaklı çalışmaların çoğunluğunda bu risk belirteçlerinin olumsuz etkilendiği gözlendi. Yapılan bu çalışmada sigaranın bazı Mets komponentlerindeki olumlu etkileri daha çok kadın hastalarda belirgin olarak saptandı. Ülkemiz insanı açısından sigaranın Mets'un bu önemli komponentleri üzerindeki etkisine dair daha geniş çalışmalar yapılması gerektiği düşünülebilir. Sigaranın mevcut bilinen diğer zararlı etkileri düşünüldüğünde sigara içilmesi önerilemez ancak bu yararlı etkilerin hangi mekanizma ile olduğunun araştırılması Mets etyopatogenezi ve tedavisi açısından yararlı olabilir.

Finansman: Herhangi bir finansal destek yoktur.

Çıkar çatışması: Yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Not: Bu çalışma Prof. Dr. Mehmet Murat Suher damışmanlığında yapılan Uzm. Dr . Rıfat Bozkuş'un uzmanlık tezinden hazırlanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Cornier Marc-Andre, et al. "The metabolic syndrome." Endocrinereviews. 29.7 (2008):777-822.
2. Onat Altan, Yüksel Hüsnüye. TEKHARF 2017 Tıp Dünyasının Kronik Hastalıklara Yaklaşımına Öncülük. (2017):167-177.
3. Lann, Danielle, and Derek Le Roith. "Insulin resistance as the underlying cause for the metabolic syndrome." Medical Clinics of North America. 91.6 (2007): 1063-1077.

4. Onat A, Sansoy V. Halkımızda koroner hastalığın baş suçlusu metabolik sendrom:sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri.Türk Kardiyoloji Derneği Arş. 2002; 30:8-15.
5. Kapoor, D, Jones TH. "Smokingandhormones in healthandendocrinedisorders." European journal of endocrinology. 152.4 (2005): 491-499.
6. Cena, Hellas, Maria Luisa Fonte, and Giovanna Turconi. "Relationship between smoking and metabolic syndrome." Nutrition reviews. 69.12 (2011): 745-753.
7. Facchini, Francesco S, et al. "Insulin resistance and cigarette smoking." The Lancet. 339.8802 (1992): 1128-1130.
8. Slagter, Sandra N, et al. "Associations between smoking, components of metabolic syndrome and lipoprotein particle size." BMC medicine. 11 (2013): 1-15.
9. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalance of metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA. 2002;287: 356-359.
10. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (AdultTreatment Panel III). JAMA. 2001;285:2486-2497.
11. Öztuna F. Sigaranın hücresel etkileri. Türk Toraks Derneği Tütün Kontrolü Sunumları, 2003.
12. Masulli M, Riccardi G, Galasso R, Vaccaro O. Relationship between smoking habits and the features of the metabolic syndrome in a non-diabetic population. Nutrition Metabol Cardiovasc Disease. 2006; 16(5): 364-370.
13. Oh SW, Yoon YS, Lee ES, et al. Association between cigarette smoking and Metabolic Syndrome: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey. Diabetes Care. 2005; 28(8): 2064-2066.
14. Valmore Bermudez 1 2, Luis Carlos Olivar 2, Wheeler Torres 2, et al.. Cigarette smoking and metabolic syndrome components: a cross-sectional study from Maracaibo City, Venezuela. F1000Res. 2018 May 10;7:565.
15. Wareham, NJ, Ness EM, Byrne CD, Cox BD, Day NE, Hales CN. Cigarette smokingis not associated with hyperinsulinemia: evidence against a causal relationship between smoking and insulin resistance. Metabolism. 1996; 45(12): 1551-1556.
16. Chen CC, Li TC, Chang PC, et al. Association among cigarette smoking, metabolic syndrome and its individual components: the metabolic syndrome study in Taiwan. Metabolism. 2008; 57(4): 544-548.
17. Onat A. Türk Erişkinlerinde Sigara İçimi: Eğilimler ve kardiyometabolik etkiler. XXIII. Ulusal Kardiyoloji Kongresi. 2007.
18. Balkau B, Vierron E, Vernay M, et al. The impact of 3-year changes in lifestylehabits on metabolic syndrome parameters: the D.E.S.I.R Study. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2006; 13(3): 334-340.
19. Facchini FS, Hollenbeck CB, Jeppesen J, Chen YD, Reaven GM. İnsulin resistance and cigarette smoking. Lancet. 1992; 339:1128-1130.
20. Satman I, Yilmaz MT, Şengül A, et al. andthe TURDEP Group. Population-basedstudy of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of theTurkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP), Diabetes Care. 2002;25: 1551-1556.
21. Kang JH, Song YM. Association between cotinine-verified smoking status and metabolic syndrome: analyses of Korean National Health and Nutrition Examination Surveys 2008-2010. Metab Syndr Relat Disord. 2015 Apr;13(3):140-8.
22. Gupta V, Tiwari S, Agarwal CG, et al. Effect of short-term cigarette smoking on insulin resistance and lipid profile in asymptomatic adults. Ind J of Physiol Pharmacol. 2006; 50(3): 285-290.
23. Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda EI, Hashimoto H, Nagai, R, Yamakado M. Association between cigarette smoking, metabolic syndrome, and carotidarteriosclerosis in Japanese individuals. Atherosclerosis. 2005; 181: 381-388.

- 24.** Güleç S. Metabolik sendromda aterotromboz ve kardiyovasküler olaylar. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci. Metabolik Sendrom Özel Sayısı.* 2006; 2: 43-50.
- 25.** Cagirci G, Cay S, Karakurt O, et al. Influence of heavy cigarette smoking on heart rate variability and heart rate turbulence parameters. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2009; 14(4): 327-332.
- 26.** Seyfeli E, Duru M, Kuvandik G, Kaya H, Yalçın F. Effect of obesity on P-wave dispersion and QT dispersion in women. *Int J Obes.* 2006; 30(6): 957-961.
- 27.** Karjalainen J, Reunanen A, Ristola P, Viitasalo M. QT interval as a cardiac risk factor in a middle aged population. *Heart.* 1997; 77(6): 543-548.
- 28.** Grandinetti A, Chow DC, Miyasaki M, Low P. Association of increased QTc interval with the cardiometabolic syndrome. *J Clin Hyperten.* 2010; 12(4): 315-320.
- 29.** Li W, Bai Y, Sun K, et al. Patients with metabolic syndrome have prolonged corrected QT interval (QTc). *Clin Cardiol.* 2009; 32(12): 93-99.
- 30.** Faramawi MF, Wildman RP, Gustat J, et al. The association of the metabolic syndrome with QTc interval in NHANES III. *Eur J Epidemiol.* 2008; 23(7): 459-465.
- 31.** Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute scientific statement. *Curr Opin Cardiol.* 2006; 21:1-6.
- 32.** Ohsawa M, Okayama A, Nakamura M, et al. CRP levels are elevated in smokers but unrelated to the number of cigarettes and are decreased by long-term smoking cessation in malesmokers. *Prev Med.* 2005; 41(2): 651-656.
- 33.** Lao XQ, Jiang CQ, Zhang WS, et al. Smoking, smoking cessation and inflammatory markers in older Chinese men: The Guangzhou Biobank Cohort Study. *Atherosclerosis.* 2009; 203(1): 304-310.
- 34.** Wannamethee S, GoyaL, Gordon DO, Rumley A, Lennon L, Whincup PH. Associations between cigarette smoking, pipe/cigar smoking, and smoking cessation, and haemostatic and inflammatory markers for cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2005; 26(17): 1765-1773.
- 35.** Asthana A, Johnson HM, Piper ME, Fiore MC, Baker TB, Stein JH. Effects of smoking intensity and cessation on inflammatory markers in a large cohort of active smokers. *Am Heart J.* 2010; 160(3): 458-463.
- 36.** Noriyuki N, Mitsuru S, Kokoro S, et al. Associations between white blood cell count and features of the metabolic syndrome in Japanese male office workers. *Ind Health.* 2002; 40: 273-277.
- 37.** Dong-Jun K, Jung-Hyun N, Byung-Wan L, et al. The associations of total and differential white blood cell counts with obesity, hypertension, dyslipidemia and glucose intolerance in a Korean population. *J Korean Med Sci.* 2008; 23(2): 193-198.
- 38.** Nobukazu I, Yuko I, Ei-ichi T, Ryozo N, Minoru Y. Association between smoking, hematological parameters, and metabolic syndrome in Japanese men. *Diabetes Care.* 2006; 29(3): 741.
- 39.** Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, et al. Relationship between smoking, white blood cell count and metabolic syndrome in Japanese women. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007; 78(1): 72-76.
- 40.** Onat A, Ozhan H, Erbilen E, et al. Independent prediction of metabolic syndrome by plasma fibrinogen in men, and predictors of elevated levels. *Int J Cardiol.* 2009; 135(2): 211-217.
- 41.** Bruno G, Cavallo-Perin P, Barquier G, et al. Hyperfibrinogenemia and metabolic syndrome in type 2 diabetes: a population-based study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2001; 17(2): 124-130.
- 42.** Imperatore G, Riccardi G, Iovine C, Rivellese AA, Vaccaro O. Plasma fibrinogen: a new factor of the metabolic syndrome. A population-based study. *Diabetes Care.* 1998; 21(4): 649.

Primer Açık Açılı Glokomun Medikal Tedavisinin Peripapiller Hemodinamik Üzerine Etkisi

The Effect Of Medical Treatment Of Primary Open-Angle Glaucoma On Peripapillary Hemodynamics

Gökhan Erbakan¹

1 EKOL Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0002-1729-8507>

Özet

Amaç: Glokom sırasında primer hasar gören optik sinir başının perfüzyonunu artıran ve ek olarak intraoküler basıncı düşüren ilaçlar optik sinir başının perfüzyonunu artırarak progresif optik nöropatının прогнозunu iyileştirme potansiyeline sahiptir. Bu çalışmada yüksek tansiyonlu primer açık açılı glokom (PAAG) hastalarında KPSA (kısa posterior silier arter) ve SRA (santral retinal arter) üzerinde 2 topikal anti-glokomatöz ajanın etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Toplam 14 hipertansif glokom hastasında bir beta bloker olan, timolol ve topikal karbonik anhidraz inhibitörü olan dorzolamid'in standart dozda (her bir göze günde 2 kez) uygulanmasının kısa posterior silier arter, santral retinal arter, koroidal hemodinamik, göz içi basıncı ve sistemik perfüzyon parametreleri üzerine etkileri araştırılmıştır. Ölçümler timololun tek göze uygulanmasından önce, 4 hafta sonrasında ve kombine tedaviye başlanmasıdan dört hafta sonra yapılmıştır.

Bulgular: Primer açık açılı glokomu olan hastalarda timolol uygulanmasını takiben göz içi basıncı anlamlı olarak %21.4 (25.2±1.5 mmHg'dan 19.8±1.8 mmHg'ya) düşmüştür ($p<0.0001$). Timolol ve dorzolamid kombine tedavisi alan grupta ise göz içi basıncı düşüşü daha fazla olmuşdur (25.2±1.5 mmHg'dan 16.9±1.9 mmHg'ya) ($p<0.0005$).

Sonuç: Çalışma sonuçlarına dayanarak vazoaktif ilaçların primer açık açılı glokom tedavisi ve прогнозunda olumlu etkinliği olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Primer Açık Açılı Glokom, Göz İçi Basıncı, Beta Bloker, Karbonik Anhidraz İnhibitoru, Optik Simir.

Abstract

Objective: Drugs that increase the perfusion of the optic nerve head that is primarily damaged during glaucoma and additionally decrease the intraocular pressure have the potential to improve the prognosis of progressive optic neuropathy by increasing the perfusion of the optic nerve head. In this study, it was aimed to evaluate the effects of 2 topical anti-glaucoma agents on KPSA (short posterior ciliary artery) and SRA (central retinal artery) in patients with high tension primary open-angle glaucoma (POAG).

Method: In a total of 14 hypertensive glaucoma patients, standard doses of timolol, a beta-blocker, and topical carbonic anhydrase inhibitor dorzolamide (2 times a day in each eye) were administered to the short posterior ciliary artery, central retinal artery, choroidal hemodynamics, intraocular pressure. and its effects on systemic perfusion parameters were investigated. Measurements were made before timolol was administered to one eye, 4 weeks later, and four weeks after initiation of combined therapy.

Results: Following administration of timolol in patients with primary open-angle glaucoma, intraocular pressure decreased significantly by 21.4% (from 25.2±1.5 mmHg to 19.8±1.8 mmHg) ($p<0.0001$). In the group that received timolol and dorzolamide combined treatment, the decrease in intraocular pressure was higher (from 25.2±1.5 mmHg to 16.9±1.9 mmHg) ($p<0.0005$).

Conclusion: Based on the results of the study, it was concluded that vasoactive drugs have a positive effect on the treatment and prognosis of primary open-angle glaucoma.

Keywords: Primary Open Angle Glaucoma, İntroocular Pressure, Beta Blocker, Carbonic Anhydrase İnhibitor, Optic Nerve.

Sorumlu Yazar: Gökhan Erbakan, e-mail: gerbakan11@hotmail.com

Geliş Tarihi: 01.05.2023; **Kabul Tarihi:** 03.06.2023; **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 30.06.2023

Atıf: Erbakan G. Primer Açık Açılı Glokomun Medikal Tedavisinin Peripapiller Hemodinamik Üzerine Etkisi. Acta Medica Ruha. 2023;1(2):145-153. <https://doi.org/10.5281/zenodo.8011185>



Dergimizde yayımlanan makaleler, Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası (CC BY 4.0) ile lisanslanmıştır.

GİRİŞ

Optik nöropatilerin ilerleyici bir grubu olan glokom, optik disk değişiklikleri ve görme kaybının eşlik ettiği retinal ganglion hücreleri (RGH) ve aksonların ilerleyici dejenerasyonu ile karakterizedir. Primer açık açılı glokomun (PAAG) etiyolojisi çok faktörlüdür ve tek bir mekanizma glokomatöz hasara yatkınlığı ve hasar paternlerindeki değişiklikleri yeterince tanımlayamaz. Vasküler teori, optik sinir başının (OSB) anomal perfüzyonunun ve bu iskeminin glokomatöz hasarda önemli bir rol oynadığı fikrine dayanmaktadır (1). Floresein anjiyografi, renkli Doppler görüntüleme, konfokal lazer oftalmoskopik anjiyografi ve lazer Doppler akış ölçer gibi yöntemlerin kullanıldığı önceki çalışmalarda, glokom hastalarında peripapiller optik sinir perfüzyonunun azaldığını dair kanıtlar gösterilmiştir (2).

Göz içi basıncındaki (GİB) azalmanın görme alanında bozulmaya neden olur. Bu nedenle tedavinin amacı hedef GİB seviyelerine agresif bir şekilde ulaşılması gerekliliğidir. Basınç azalmasını sağlamak için monoterapi genellikle hedef GİB seviyelerine ulaşlamaz ise ek tedavi gereklidir. Ek olarak, GİB yükselmeleri genellikle normal çalışma saatleri dışında meydana gelmektedir ve 24 saatlik izlenmesinin, ilaçlarının etkinliği hakkında daha yararlı bilgiler sağlayabilir (1,3).

Artan göz içi basıncı (GİB), primer açık açılı glokom (PAAG) için en önemli risk faktörü olmasına rağmen, artan kanıtlar, oküler ve sistemik hemodinamik bozuklukları içeren GİB dışı faktörlerin glokom patolojisinde rol oynadığını göstermektedir (2). Bağımsız olarak veya yüksek GİB nedeniyle hareket eden oküler iskemi, glutamat aracılı toksisiteyi tetikleyebilir, ganglion hücre fonksyonunu zayıflatır ve retinal sinir lifi kaybına katkıda bulunabilir. Glokomlu bazı hastalarda, önemli GİB düşüşüne rağmen hastalık ilerlemesi devam eder. Oküler ve retrobulber perfüzyonun iyileştirilmesi glokom ilerlemesini önlemede etkili olabilir (4).

Prostaglandin analogları (PGA) ve prostamidler hem gece hem de gündüz GİB'i düşürmede oldukça etkilidir. PGA ve prostamidler akşamları rutin olarak kullanılmaktadır ancak son yıllarda yapılan çalışmalarla sabah verilen PGA'nın gece saatlerinde daha iyi GİB kontrolü sağlayabileceği öne sürülmüştür. PGA'ların oküler kan akışı üzerindeki etkisi belirsizdir (5). Topikal karbonik anhidraz inhibitörleri (TKAI) yüksek orandagece GİB düşüşünde etkilidir ve ilk geliştirilen TKAI olan dorzolamid'in oküler kan akışını tutarlı bir şekilde artttırduğu bildirilmiştir. Farklı hipotansif etki mekanizmasına sahip iki ilaç olan prostamidler ve TKAI ile tedavi, monoterapiden daha fazla GİB düşüsü, daha stabil 24 saatlik GİB kontrolü sağlayabilir ve oküler kan akışını artırabilir (6).

Glokomatöz optik nöropatiye (GON) dahil olan çeşitli faktörler arasında peri-papiller atrofi (PPA), GON başlangıcı ve ilerlemesi ile ilişkilidir. PPA, fundoskopik olarak α - ve β -bölgesi olarak sınıflandırılır; α -bölgesi, pigmentasyonun düzensiz olduğu dış alana karşılık gelir ve β -bölgesi, fotozeptörlerin/retinal pigment epitelinin (RPE) atrofisi ve koryokapillarisin kapanması nedeniyle büyük koroidal damarların veya skleranın görünürlüğünün arttığı iç alana karşılık gelir. Beta bölgesi PPA'nın uzaması glokom ilerlemesiyle ilişkilendirilirken, Bruch membran açıklığının (BMA) içinde bulunan ve sinir dokusuna karşılık gelen γ PPA, optik sinir başındaki miyopik yapısal deformasyonla ilişkilidir. Optik sinir başı kan akışının anormal otoregülasyonu, primer açık açılı glokomun patofizyolojisinde suçlanmıştır (7).

Glokom sırasında primer hasar gören optik sinir başının perfüzyonunu arttıran ve ek olarak intraoküler basıncı düşüren ilaçlar optik sinir başının perfüzyonunu artırarak progresif optik nöropatinin prognozunu iyileştirme potansiyeline sahiptir. Bu çalışmada yüksek tansiyonlu primer açık açılı glokom (PAAG) hastalarında KPSA (kısa posterior silier arter) ve SRA

(santral retinal arter) üzerinde 2 topikal anti-glokomatöz ajanın etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Bu çalışma kapsamında değerlendirilen 18 primer açılı glokom hastasına PSV, EDV, TAMX, TAMN, PI, RI, OPA ve GİB aplanasyon tonometrisiyle, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve kalp hızı (HR) ölçülmüştür. İzlenen tüm prosedürler, insan deneylerinden sorumlu kurulun etik standartlarına (kurumsal ve ulusal) ve 2008'de revize edilen 1975 Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yapılmıştır. Kurumumuzdan etik kurul onayı alınmış ve çalışmaya katılan tüm hastalar bilgilendirilmiş onam formu imzalamıştır.

Yaş, cins, kırma kusurları, aksiyal uzunluk ve skleral rijiditeden bağımsız olarak değerlendirme yapabilmek adına sistemik perfüzyon parametrelerindeki başlangıç ölçümleri dikkate alınarak kıyaslamalar yapıldı. KPSA ve SRA perfüzyon parametreleri tripleks renkli doppler USG ile incelenmiştir. Sıralı damar ölçümleri 3 kez tekrarlanmış ve 3 kardiyak siklusun ortalaması alınmıştır. Çalışmada 256 kristalli tarayıcı (7.5 PL 13 faz ışını, transmisyon frekansı 9 mHz, Elegra, Siemens) kullanıldı. Oküler nabız amplitüdü oturur pozisyonda ölçülmüş, oküler kan akımı (OBF) hesaplanmıştır. Göz içi basıncı Goldman aplanasyon tonometrisi ile, brakiyal arter basıncı tansiyon aleti ve steteskop ile ölçülmüş tüm veriler oküler perfüzyon değerlerinden önce kaydedilmiştir. Tüm ölçümler ilaç uygulamasından iki saat sonra ve her gün aynı saat aralığında (15:30 – 16:45) ölçülmüştür. Tüm OPA ve GİB ölçümleri aynı kişi tarafından yapılmıştır.

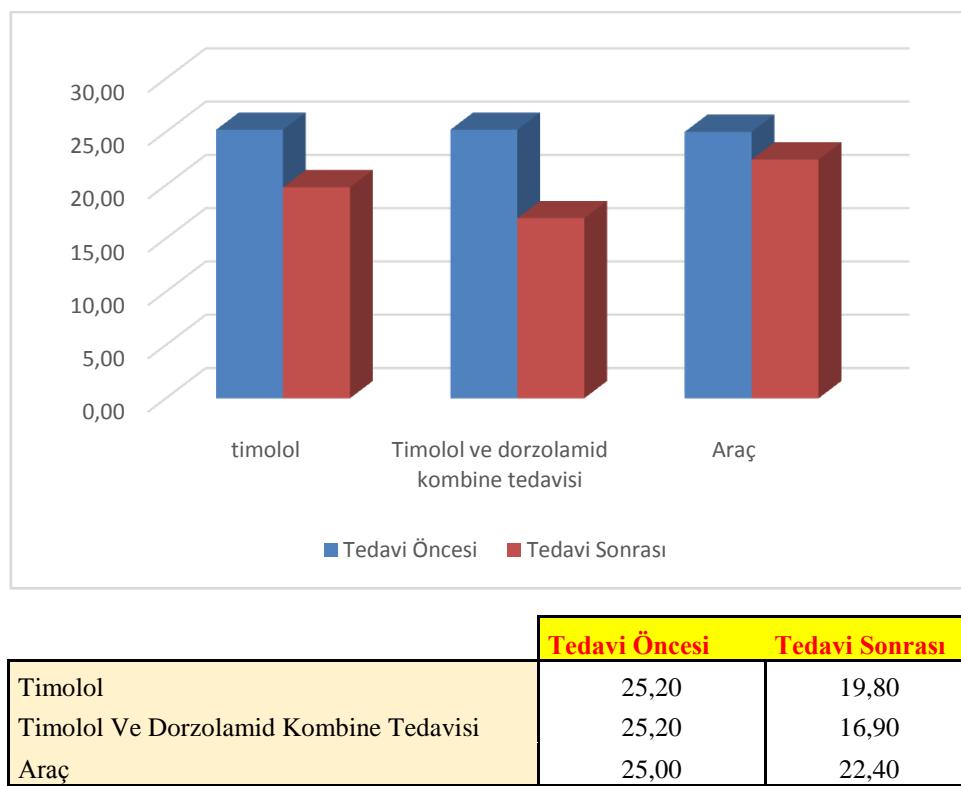
Bu çalışmada, timolol (%0.5), dorzolamid (%2) ve hidroksimetilsellüloz her iki göze de uygulanmıştır. Timolol alan PAAG hastalarının diğer gözüne kontrol amaçlı olarak hidroksietellsüloz verildi. Çalışmanın dördüncü haftasından sonra tedavi alan göze kombinasyon (timolol+dorzolamid) tedavisine geçildi. Kontrol grubuna hidroksimetilsellüloz kullanımına devam edilmiştir.

İstatistiksel Analizler

Çalışma kapsamında toplanan hasta verileri IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY) paket programı ile analiz edildi. Tanımlayıcı değerler olarak kategorik veriler için frekans ve yüzde, sürekli veriler için ortalama ve standart sapma verildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda iki grup için “Bağımsız Örneklem T – testi” kullanıldı. Sonuçlar, p değeri 0.05'ten küçük olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

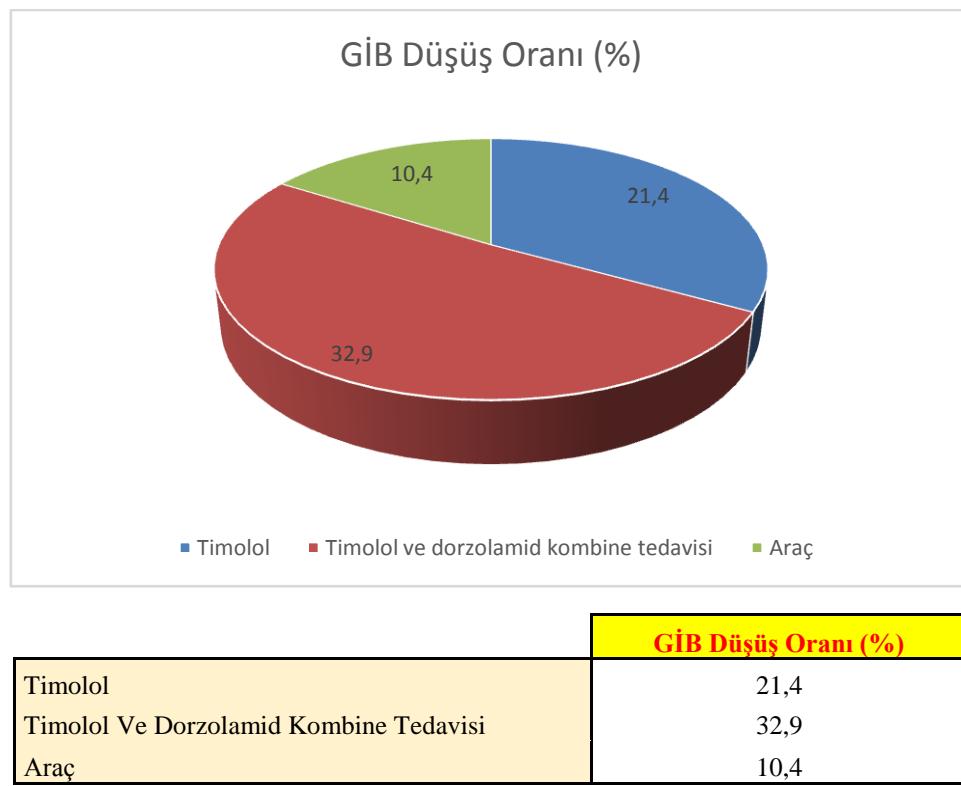
Çalışmaya alınan 18 hastanın 14'ü çalışmayı tamamlamıştır. Hastaların 6'sı erkek, 8'i kadın, ortalama yaşı 59.1 yıldır (46–70 yaş aralığında). Tedavi öncesi GİB >21 mmHg olan ve diurnal eğrileri tespit edilen hastalarda disk çanaklaşması (disk çapı 1.8–2.3 mm² C/D oranı>0.6) ve görme alanı kaybı gözlenmiştir. Bu hastaların hiçbir PAAG için daha önceden tedavi görmemiş bireylerden oluşmuştur. Dahil edilen hastaların öyküsünde hipertansiyon, diyabetes mellitus, hipercolesterolemİ, nörolojik hastalıklar, migren, göz patolojileri ya da geçirilmiş bir lazer operasyonu bulunmamaktadır. Eksternal ya da internal karotid arter stenozu (>%50) Doppler USG ile dışlandı.



Şekil 1. İlaç Uygulaması Öncesi Ve Sonrasında Göz İçi Basıncı Ölçümleri

Primer açık açılı glokomu olan hastalarda timolol uygulanmasını takiben göz içi basıncı anlamlı olarak %21.4 (25.2 ± 1.5 mmHg'dan 19.8 ± 1.8 mmHg'ya) düşmüştür ($p < 0.0001$). Timolol ve dorzolamid kombine tedavisi alan grupta ise göz içi basıncı düşüşü daha fazla olmuştur %32.9 (25.2 ± 1.5 mmHg'dan 16.9 ± 1.9 mmHg'ya) ($p < 0.0005$). Araç uygulananmış gözlerde timolol sonrası intraoküler basınç %10.4 (25.0 ± 1.4 mmHg'dan 22.4 ± 1.8 mmHg'ya) düşmüştür ($p < 0.0001$).

Tedavi öncesi değerlendirmelerle karşılaştırıldığında timolol uygulamasının KPSA perfüzyon parametreleri (tepe sistolik hız 1.0 ± 1.5 / 1.0 ± 1.7 cm/s), diyastolik sonu hacim (3.2 ± 0.3 / 3.1 ± 0.2 cm/s), nabız hızı (1.38 ± 0.2 / 1.39 ± 0.22 cm/s), ve direnç indeksi (0.74 ± 0.08 / 0.75 ± 0.1 cm/s) olarak saptanmıştır. CRA perfüzyon parametreleri (tepe sistolik hız 10.4 ± 1.4 / 10.3 ± 1.3 cm/s), diyastolik sonu hacim (2.6 ± 0.5 / 2.5 ± 0.4 cm/s), nabız hızı (1.62 ± 0.28 / 1.64 ± 0.26 cm/s) ve direnç (0.78 ± 0.05 / 0.79 ± 0.4 cm/s) olarak tespit edilmiştir ($p < 0.001$). OPA ise 2.1 ± 0.1 / 2.1 ± 0.1 cm/s bulunmuştur. Dorzalomid uygulaması için oluşan değerlere bakıldığında: KPSA perfüzyon parametreleri (tepe sistolik hız 12.9 ± 1.8 cm/s + %22.5), diyastolik sonu hacim (3.9 ± 0.4 cm/s + %20.5), hız artışı SRA (tepe sistolik 12.3 ± 1.5 cm/s + %16.3) ve direnç indeksi (0.74 ± 0.08 / 0.75 ± 0.1 cm/s) olarak saptanmıştır. CRA perfüzyon parametreleri (tepe sistolik hız 10.4 ± 1.4 / 10.3 ± 1.3 cm/s), diyastolik sonu hacim (3.8 ± 0.5 cm/s + %34.2) olarak tespit edilmiştir. OPA ise 2.5 ± 0.2 cm/s %19.1 azalmıştır ($p < 0.002$). KPSA nabız hızı (1.02 ± 0.22 cm/s, -%26.6) ve direnç (0.62 ± 0.01 cm/s, -%27.3) olarak tespit edilmiştir. SRA direnç indeksi (0.71 ± 0.006 , -%10.1) saptanmıştır. Çalışma süresince ilaç uygulamasına uyum göstermeyen 4 hasta çalışma dışı bırakılmıştır.



TARTIŞMA

Primer açık açılı glokomlu (PAAG) gözlerde oküler kan akımının bozulduğu uzun zamandır bilinmektedir, ancak bu değişikliklerin birincil bir hasar mı, optik nöropatinin bir sonucu mu yoksa ikisinin bir kombinasyonu mu olduğu halen belirsizliğini korumaktadır. Çalışmaların çoğu, glokomu olan gözlerde oküler kan akımının önemli ölçüde azaldığını göstermiştir (8). Bununla birlikte, kan akışında çok az değişiklik olduğunu veya hiç değişiklik olmadığını gösteren yayınlar da vardır. Şaşırtıcı bir şekilde, retinadaki genel kan akışı daha düşüktür. Glokomlu gözlerde, hastlığın erken evresinde kan akışının, retina sinir lifi tabakası kalınlığı (RSLTK) ile ters orantılı olduğu, yani RSLTK ne kadar ince olursa, kan akışının o kadar yüksek olduğu bildirilmiştir (9). İlerleyen aşamalarda, bu ters korelasyonun, daha fazla RSLTK incelmesine eşlik eden kan akışında devam eden bir azalma ile en sonunda "söndüğü" varsayılmıştır (8,9).

Değişen oküler perfüzyon ile glokom ilerlemesi arasındaki ilişkiyi göstermek zordur. Her şeyden önce, oküler kan akışını ölçmek için altın standart bir yöntem yoktur. Renkli doppler USG (CDUS) görüntüleme, tüm ölçümelerde tek birçok işlevli probun kullanıldığı tek sistemdir. CDUS, eritrosit yer değiştirme hareket hızını B-tarama görüntüsü ile birleştiren bir ultrasonografi teknigidir. Oküler CDUS'da muayene eden kişinin istenen damarı bulmasına ve ayrı bir pencerede seçici olarak dopplerleri ölçmesine olanak tanır. Debi bilgisi zamana göre grafikle gösterilir. Muayene eden kişi, mevcut hız dalgalarının zirve yaptığı yeri belirler (10).

Anormal oküler kan akışı ile glokom progresyonu arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışmada Yamazaki ve Drance, 5 yıllık takipte progresyon gösteren ve göstermeyen normotansif glokom ve PAAG hastalarını karşılaştırdı ve 5 yıllık takipte önemli ölçüde daha düşük tepe sistolik hız (PSV) ve diyastol sonu hacim (EDV) bildirilmiştir (11). Galassi ve ark. 7 yıl takip edilen 44 glokom hastasında ilerleyici hastlığı olanların oftalmik arterlerinde önemli ölçüde daha düşük EDV ve daha yüksek RI değerleri bildirmiştir (12). Satılmış ve ark. 4.3 yıl takip

edilen 21 PAAG hastasında santral retinal arter EDV azalmasının progresyon ile ilişkili olduğunu yayınlamıştır (13). Martinez ve ark. 3 yıl boyunca takip edilen 49 PAAG hastasından oftalmik arter ve KPSA'da daha yüksek RI değerlerine sahip olanların daha fazla progresyon sergilediğini tespit etmiş ek olarak PEG grubunda oftalmik arter, santral retinal arter ve KPSA'da kontrol grubuna göre daha yüksek direnç indeksi değerleri bildirmiştir (14). Psödoeksfoliatif glokom (PEG) ve PAAG'da oküler perfüzyon basıncı ve hemodinamikleri karşılaştırın bir çalışmada Galassi ve ark. PEG'li hastalarda dorzolamid/timolol sabit kombinasyonun retrobulber hemodinamik üzerindeki etkisini değerlendiren 3 aylık bir takip çalışması yürütmüştür. Oftalmik arter, santral retinal arter ve KPSA analizleri, yalnızca temporal KPSA, tepe sistolik hız ve direnç indeksi değerlerinde önemli değişiklikler ortaya çıkarmıştır (15).

Bimatoprost ile topikal bir karbonik anhidraz inhibitörü kombinasyonun, PAAG tedavisinde farklı etki mekanizmalarına sahip olmasının yansırı sinerjik bir hipotansif etki yaratacağı ve ayrıca oküler kan akışında olumlu bir değişiklik sunabilecegi düşünülmektedir. Bu alanda yapılan çalışmalarla, latanoprost ve topikal KAİ kombinasyonun GİB'yi düşürmede latanoprost ile beta bloker kombinasyonundan daha etkili olduğunu göstermiştir (16).

Klinisyenler tarafından bimatoprost ile topikal bir karbonik anhidraz inhibitörü (KAİ) kombinasyonun, her biri farklı etki mekanizmasına sahip olmasının, özellikle geceleri sinerjik bir hipotansif etki yaratacağı ve ayrıca oküler kan akışında olumlu bir değişiklik sunabilecegi düşünülmüştür. Son zamanlarda yapılan birkaç çalışma, latanoprost ve topikal KAİ kombinasyonun GİB'yi düşürmede latanoprost ile betabloker kombinasyonundan daha etkili olduğunu göstermiştir (17,18). Bu varsayımdı, diğer çalışmaların iki bulgusuna dayanıyordu: birincisi, iki PGA doz rejimi arasında ortalama 24 saatlik GİB açısından istatistiksel olarak fark olmaması ve ikincisi, PGA'nın uygulamadan sonraki 24 saatlik süre etkinliğinin belirgin olmasıdır (19). Sabah uygulanan bimatoprost dozunun geceleri daha iyi GİB kontrolü sağlayabileceğini düşündürmektedir. PGA uygulama zamanı tartışmaya devam etmektedir, ancak şu anda literatürde bimatoprost'un akşam ve sabah rejimine karşı çalışma eksikliği bulunmaktadır (17-19).

Bununla birlikte çok sayıda çalışma, PGA'ya dorzolamid eklendiğinde GİB düşürme etkisinin daha fazla arttığını göstermiştir (ortalama azalma 2.6–3.2 mmHg) (20), yüksek basınçlı glokomlu hastalarda (ortalama başlangıç GİB'si 26.8 mmHg'de) GİB'yi düşürmek için dorzolamid'in latanoprost ile başarılı bir şekilde birleştirilebileceğini ve GİB'de ilave %15'lük bir azalmaya (15.9 ila 13.1 mmHg) yol açabileceğini gösterdi (20). Başka bir çalışmada, açık açılı glokom ve oküler hipertansiyonu olan hastalarda latanoprost'a dorzolamid eklendiğinde GİB'de daha da yüksek düşüş (%19.7) sağlanmıştır (21).

Çok sayıda çalışmaya rağmen, KAİ'lerin oküler damarlardaki etkisinin GİB düşüşünden bağımsız olarak altında yatan mekanizma hala belirsizliğini korumaktadır (22). Dorzolamidin vasküler yatak üzerindeki etkisinin, hiperkapni kaynaklı vazodilatasyon, nitritten vazoaktif nitrik oksit üretimi, doku asidozu ve perivasküler doku ile arteriol duvarı arasındaki etkileşim dahil olmak üzere çeşitli mekanizmaları içerebileceği varsayılmıştır (23).

Çok sayıda çalışmaya rağmen, KAİ'lerin oküler damarlardaki etkisinin GİB düşüşünden bağımsız olarak altında yatan koruyucu mekanizmalar vardır. Dorzolamidin vasküler yatak üzerindeki etkisinin, hiperkapni kaynaklı vazodilatasyon, nitritten vazoaktif nitrik oksit üretimi (24), doku asidozu ve perivasküler doku ile perivasküler doku arasındaki etkileşim dahil olmak üzere çeşitli mekanizmaları içerebileceği öne sürülmüştür (25). OBF

değişikliklerinin glokom patogenezine ne ölçüde katıldığı hala bir muammadır. Glokomda oküler kan akımı değişiklikleri bildirilmiş olmasına rağmen, nedensel ilişki henüz tanımlanmamıştır. Bu çalışmanın bulguları, PAAG'lı hastalarda oküler kan akımı hızlarının azaldığını düşündürmektedir (26).

Bu çalışmanın sonuçları incelendiğinde primer açık açılı glokomu olan hastalarda timolol uygulanmasını takiben göz içi basıncı anlamlı olarak düştüğü ancak timolol ve dorzolamid kombine tedavisi alan grupta göz içi basıncı düşüşünün daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

SONUÇ

Glokomu ve ilerleyici görme alanı defekti olan hastaların gözlerinde kan akım hızları azalmış ve retrobulber arterler direnç indeksi artmıştır, bu da dolaşım faktörlerinin normal tansiyon glokomlu hastalarda görme alanı defektlerinin bozulması ile ilişkili olabileceğini, ancak göz içi basıncının artmış glokomatöz hastalarda bozulmaya daha az dahil olabileceği düşünülmektedir. Çalışma sonuçlarına dayanarak vazoaktif ilaçların primer açık açılı glokom tedavisi ve прогнозunda olumlu etkinliği olduğu sonucuna varılmıştır.

Finansman: Herhangi bir finansal destek yoktur.

Çıkar çatışması: Yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Kısaltmalar

BMA	: Bruch Membran Açıklığı
GİB	: Göz İçi Basıncı
GON	: Glokomatöz Optik Nöropati
KPSA	: Kısa Posterior Silier Arter
OBF	: Oküler Kan Akımı
ONA	: Oküler Nabız Amplitüdü (OPA)
OSB	: Optik Sinir Başı
PAAG	: Primer Açık Açılı Glokom
PGA	: Prostaglandin Analogları
PPA	: Peri-Papiller Atrofi
RGH	: Retinal Ganglion Hücreleri
RPE	: Retinal Pigment Epiteli
RSltk	: Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlığı
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SRA	: Santral Retinal Arter
TKAI	: Topikal Karbonik Anhidraz İnhibitörleri
USG	: Ultrason Görüntüleme

KAYNAKLAR

- 1.** Jin J. Screening for Primary Open-Angle Glaucoma. *JAMA*. 2022;327(20):2030. doi:10.1001/jama.2022.7531
- 2.** Zhao M, Ma P, Xie Q, Bui AD, Yonamine S, Hinterwirth A, Zhong L, Chen C, Doan T, Han Y. Biomarkers for primary open-angle glaucoma progression. *Exp Eye Res*. 2022;219:109025. doi:10.1016/j.exer.2022.109025
- 3.** Sommer A. Screening for Primary Open-Angle Glaucoma. *JAMA Ophthalmol*. 2023 Jan 1;141(1):55. doi:10.1001/jamaophthalmol.2022.5058
- 4.** Song CH, Kim SH, Lee KM. Fractal Dimension of Peripapillary Vasculature in Primary Open-Angle Glaucoma. *Korean J Ophthalmol*. 2022 Dec;36(6):518-526. doi: 10.3341/kjo.2022.0089. Epub 2022 Oct 11. Erratum in: *Korean J Ophthalmol*. 2023;37(2):200.
- 5.** Zhou L, Zhan W, Wei X. Clinical pharmacology and pharmacogenetics of prostaglandin analogues in glaucoma. *Front Pharmacol*. 2022;13:1015338. doi:10.3389/fphar.2022.1015338
- 6.** Subbulakshmi S, Kavitha S, Venkatesh R. Prostaglandin analogs in ophthalmology. *Indian J Ophthalmol*. 2023;71(5):1768-1776. doi:10.4103/IJO.IJO_2706_22
- 7.** Sener H, Polat OA, Gunay Sener AB. Optic nerve head vessel density in patients with pseudoexfoliation syndrome/glaucoma: A systematic review and meta-analysis. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2023;42:103514. doi:10.1016/j.pdpdt.2023.103514
- 8.** Maltsev DS, Kulikov AN, Burnasheva MA. Pulsatile Ocular Blood Flow Registered with Optical Coherence Tomography Angiography in Patients with High Intraocular Pressure. *J Curr Ophthalmol*. 2023;34(4):398-403. doi:10.4103/joco.joco_161_22
- 9.** Kim YW, Sharpe GP, Hutchison DM, et al. Impact of Glaucoma Severity on Rates of Neuroretinal Rim, Retinal Nerve Fiber Layer, and Macular Ganglion Cell Layer Thickness Change. *Am J Ophthalmol*. 2022;239:115-121. doi:10.1016/j.ajo.2022.01.019
- 10.** Lestak J, Fus M, Rybář M, Benda A. OCTA and Doppler Ultrasound in Primary Open-Angle Glaucoma and Normal-Tension Glaucoma. *Life (Basel)*. 2023;13(3):610. doi:10.3390/life13030610
- 11.** Yamazaki Y, Drance SM. The relationship between progression of visual field defects and retrobulbar circulation in patients with glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1997;124(3):287-95. doi:10.1016/s0002-9394(14)70820-7
- 12.** Galassi F, Sodi A, Ucci F, Renieri G, Pieri B, Baccini M. Ocular hemodynamics and glaucoma prognosis: A color Doppler imaging study. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:1711-5.
- 13.** Satilmis M, Orgül S, Doubler B, Flammer J. Rate of progression of glaucoma correlates with retrobulbar circulation and intraocular pressure. *Am J Ophthalmol*. 2003;135(5):664-9. doi:10.1016/s0002-9394(02)02156-6
- 14.** Martinez A, Sanchez M. Predictive value of color Doppler imaging in prospective study of visual field progression in primer open glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand*. 2005;83:716-22.
- 15.** Eliaçık M, Erdur KS, Altıok BI. Effects of dorzolamide/timolol fixed combination on retrobulbar hemodynamics in pseudoexfoliative glaucoma. *Kaohsiung J Med Sci*. 2016;32:38-43.
- 16.** Sung MS, Ji YS, Heo H, Park SW. Comparison of the Structure-Function Relationship Between Advanced Primary Open Angle Glaucoma and Normal Tension Glaucoma. *J Glaucoma*. 2022;31(7):574-583. doi:10.1097/IJG.0000000000002053
- 17.** Orzalesi N, Rossetti L, Bottoli A, Fogagnolo P. Comparison of the effects of latanoprost, travoprost, and bimatoprost on circadian intraocular pressure in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Ophthalmology*. 2006;113: 239–246.
- 18.** Tamer C, Oksuz H. Circadian intraocular pressure control with dorzolamide versus timolol maleate add-on treatments in primary open-angle glaucoma patients using latanoprost. *Ophthalmic Res*. 2007;39:24–31.

- 19.** Konstas AG, Mikropoulos D, Kaltsos K, Jenkins JN, Stewart WC. 24-hour intraocular pressure control obtained with evening- versus morning-dosed travoprost in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2006;113: 446–450.
- 20.** Cheng JW, Li Y, Wei RL. Systematic review of intraocular pressure-lowering effects of adjunctive medications added to latanoprost. *Ophthalmic Res*. 2009; 42:99–105.
- 21.** O'Connor DJ, Martone JF, Mead A. Additive intraocular pressure lowering effect of various medications with latanoprost. *Am J Ophthalmol*. 2002;133:836–837.
- 22.** Eslami Y, Ghods S, Mohammadi M, et al. The role of optical coherence tomography angiography in moderate and advanced primary open-angle glaucoma. *Int Ophthalmol*. 2022;42(12):3645-3659. doi:10.1007/s10792-022-02360-z
- 23.** Nivean PD, Ariga M, Chithra MR, Gohil P, Das S, Jaideep G. Efficacy of dorzolamide in improving ocular blood flow in patients with open-angle glaucoma: The Indian carbonic anhydrase inhibitor trial. *Indian J Ophthalmol*. 2022;70(12):4164-4167. doi:10.4103/ijo.IJO_1055_22
- 24.** Srikanth K, Khurana DA. Efficacy of dorzolamide in improving ocular blood flow in patients with open-angle glaucoma: The Indian carbonic anhydrase inhibitor trial. *Indian J Ophthalmol*. 2023;71(5):2312-2313. doi:10.4103/IJO.IJO_3282_22
- 25.** Ariga M, Nivean PD. Response to comments on: Efficacy of dorzolamide in improving ocular blood flow in patients with open-angle glaucoma: The Indian carbonic anhydrase inhibitor trial. *Indian J Ophthalmol*. 2023;71(5):2313-2314. doi:10.4103/ijo.IJO_71_23
- 26.** Çiçek U, Garip R, Solmaz B, Altan C. Changes in intra-ocular pressure, ocular pulse amplitude and choroidal thickness after trabeculectomy. *Clin Exp Optom*. 2023;106(1):36-40. doi:10.1080/08164622.2021.2003690

Cinnamomum Zeylanicum - Tarçın

Cinnamomum Zeylanicum - Cinnamon

Kübra Çiçekli¹

1Özel Tıp Merkezi, İstanbul, Türkiye, <https://orcid.org/0009-0004-5737-8925>

Özet

Tarçın, yüzyıllardır dünya çapında farklı kültürler tarafından kullanılan yaygın bir baharattır. *Cinnamomum* cinsine ait ağaçların iç kabuklarından elde edilir. Tropikal yaprak dökmeyen bir bitkidir. *Cinnamomum* genusuna ait 250'den fazla tür olmasına rağmen günümüzde üretimi yapılan ve ticari olarak önem taşıyan başlıca iki türü öne çıkmaktadır; *Cinnamomum zeylanicum* ve *Cinnamomum cassia* (*Cinnamomum aromaticum*/Çin tarçını olarak da bilinir). *Cinnamomum cassia* ve *Cinnamomum zeylanicum* arasındaki önemli bir fark, kumarin (1,2-benzopiron) içeriğidir.

Tarçın, yüzyıllardır baharat ve geleneksel bitkisel ilaç olarak kullanılmıştır. Mevcut in vitro ve hayvan in vivo kanıtlar, tarçının antiinflamatuar, antimikrobiyal, antioksidan, antitümör, kardiyovasküler, kolesterol düşürücü, antidiyabetik ve immunomodülatör etkilere sahip olduğunu göstermektedir. Bitkiler, erken tarihten günümüze kadar insanlarda farklı rahatsızlıkların tedavisi için zorunlu bir ilaç ve ilaç kaynağı olmuştur. Bitkilerde bulunan birçok fitokimyasal, antioksidan görevi görür ve sağlığı koruyucu maddeler olarak kullanılır. *Cinnamomum zeylanicum*'dan elde edilen ve yaygın olarak kullanılan bir baharat ve halk ilaçları olan tarçın, antioksidan ve koruyucu etkisi nedeniyle çeşitli hastalıklar için etkili bir tedavi yöntemidir.

Anahtar Kelimeler: *Cinnamomum Zeylanicum*, Tarçın, Diyabet, Yaygın Kullanım.

Abstract

Cinnamon is a common spice used by different cultures around the world for centuries. It is obtained from the inner bark of trees belonging to the genus *Cinnamomum*. It is a tropical evergreen plant. Although there are more than 250 species belonging to the *Cinnamomum* genus, two main species that are produced and commercially important stand out; *Cinnamomum zeylanicum* and *Cinnamomum cassia* (also known as *Cinnamomum aromaticum/cassia*). An important difference between *Cinnamomum cassia* and *Cinnamomum zeylanicum* is their coumarin (1,2-benzopyrone) content.

Cinnamon has been used as a spice and traditional herbal medicine for centuries. Available in vitro and animal in vivo evidence suggest that cinnamon has anti-inflammatory, antimicrobial, antioxidant, antitumor, cardiovascular, cholesterol-lowering, antidiabetic, and immunomodulatory effects.

Plants have been an obligatory source of medicine and medicine for the treatment of different ailments in humans from early history to the present day. Many phytochemicals found in plants act as antioxidants and are used as health preservatives. *Cinnamomum zeylanicum*, a widely used spice and folk remedy, is an effective treatment for various diseases due to its antioxidant and protective effects.

Keywords: *Cinnamomum Zeylanicum*, Cinnamon, Diabetes, Common Use.

Sorumlu Yazar: Kübra Çiçekli, e-mail: kubracicekli0063@gmail.com

Geliş Tarihi: 10.04.2023; Kabul Tarihi: 25.05.2023; Çevrimiçi Yayın Tarihi: 30.06.2023

Atf: Çiçekli K. *Cinnamomum Zeylanicum - Tarçın*. Acta Medica Ruha. 2023;1(2):154-157.
<https://doi.org/10.5281/zenodo.7872419>



Dergimizde yayımlanan makaleler, Creative Commons Atf 4.0 Uluslararası (CC BY 4.0) ile lisanslanmıştır.

GİRİŞ

Cinnamomum Zeylanicum- Tarçın

Tarçın, yüzyillardır dünya çapında farklı kültürler tarafından kullanılan yaygın bir baharattır. Cinnamomum cinsine ait ağaçların iç kabuklarından elde edilir. Tropikal yaprak dökmeyen bir bitkidir. Cinnamomum genusuna ait 250'den fazla tür olmasına rağmen günümüzde üretimi yapılan ve ticari olarak önem taşıyan başlıca iki türü öne çıkmaktadır; Cinnamomum zeylanicum ve Cinnamom cassia (*Cinnamomum aromaticum*/Çin tarçını olarak da bilinir). Cinnamon cassia ve Cinnamomum zeylanicum arasındaki önemli bir fark, kumarin (1,2-benzopiron) içeriğidir. Cinnamon cassia'daki kumarin seviyeleri çok yüksek görünülmektedir ve düzenli olarak daha yüksek miktarlarda tüketilirse sağlık riskleri oluşturmaktadır. Mutfaktaki kullanımlarına ek olarak, yerel Ayurveda tıbbında Tarçın, solunum, sindirim ve jinekolojik rahatsızlıklar için bir çare olarak kabul edilir. Kabuğu, yaprakları, çiçekleri, meyveleri ve kökleri dahil tarçın ağacının hemen hemen her parçasının bazı tıbbi veya mutfak amaçlı kullanımları vardır. Kabuk, yaprak ve kök kabuklarından elde edilen uçucu yağlar, kimyasal bileşimde önemli ölçüde farklılık gösterir, bu da farmakolojik etkilerinin de değiştireceğini düşündürür. Bitkinin farklı kısımları, aşağıdakiler gibi birincil bileşenlerle değişen oranlarda aynı hidrokarbon dizisine sahiptir; sinnamaldehit (kabuk), öjenol (yaprak) ve kafur (kök). Böylece tarçın, her biri farklı endüstriler için değerini belirleyen, farklı özelliklere sahip bir dizi farklı yağ sunar. Tarçınla gözlemlenen çok çeşitli tıbbi faydaların nedeni muhtemelen bu kimyasal çeşitliliklerdir (1).

KİMYASAL BİLEŞİMİ VE FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Tarçın, yüzyillardır baharat ve geleneksel bitkisel ilaç olarak kullanılmıştır. Mevcut in vitro ve hayvan in vivo kanıtlar, tarçının antiinflamatuar, antimikroiyal, antioksidan, antitümör, kardiyovasküler, kolesterol düşürücü ve immünomodülatör etkilere sahip olduğunu göstermektedir. İn vitro çalışmalar, tarçının insülin aktivitesini güçlendirmek veya hücresel glikoz metabolizmasını uyarmak için bir insülin taklidi görevi görebileceğini göstermiştir. Ayrıca, hayvan çalışmaları güçlü hipoglisemik özellikler göstermiştir. Tip 2 diabetes mellitus tedavisine yardımcı olarak tarçın kullanımı en umut verici alandır (2-5).

Diyabet günümüzde artan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Mevcut glikoz düşürücü tedavinin sınırlamaları göz önüne alındığında, anti-diyabetik özelliklere sahip doğal ilaçların araştırılması ve geliştirilmesine ihtiyaç olduğu da bilinmektedir. Tarçın, karanfil, defne yaprağı ve zerdeçal gibi baharatlar in vitro olarak insülin arttırıcı aktivite göstermektedir. Çeşitli tarçın türleri arasında, *C. zeylanicum* ise diyabet için etkili bir alternatif olarak iyi bilinir. Sinnamaldehit, *C. Zeylonicum*'dan ekstrakte edilen ağaç kabuğu yağıının ana bileşenlerinden biridir (%65-80) ve metformin ile karşılaşıldığında plazma kan glukoz konsantrasyonunu daha etkili bir şekilde düşürdüğü görülmektedir. Glikoz taşınmasında, insülin sinyallemesinde yer alan proteinlerin ekspresyonunu arttırır ve dislipidemiyi düzenler (6).

Ancak yapılan bir çalışmada ise Tarçının, hipoglisemik özelliklerini nedeniyle tip 2 diabetes mellitus (DM2) yetişkinlerinde sıvı tarçın ekstraktının yemek sonrası glisemi seviyeleri üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Araştırmada, rastgele iki gruba ayrılan DM2'li 36 yetişkini kaydetmişler: kontrol grubu (n=18) sadece oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılan ve müdahale grubu (n=18) hemen OGTT yapılan ve ardından sıvı tarçın özütü (6 g/100 mL) yutturulanlar. Her iki grupta da açlık ve 30, 60, 90 ve 120 dakika sonra kan glukoz düzeyleri ölçülmüş. Sıvı tarçın ekstraktının kimyasal analizi, FRAP ve DPPH yöntemleriyle toplam fenol içeriği belirleme ve antioksidan aktivite değerlendirmesini içermiştir. Veriler, sıvı tarçın özü alımının, eğrinin altındaki artımlı alanda ($p=0.834$), maksimum glikoz konsantrasyonunda ($p=0.527$) ve glikoz konsantrasyonu varyasyonunda önemli bir fark göstermediğini ortaya koymuştur ($p=0.873$). Tarçın özü, DPPH (5125,0 μmol Trolox/L) ve FRAP (3658,8 μmol Trolox/L) testleri ile ortaya konan, 1554,9 mg/L gallik asit eşdeğeri toplam fenol içeriğine ve güçlü bir antioksidan kapasiteye sahip olduğunu belirtmişlerdir. Sıvı tarçın özütünün, bir OGTT sırasında diyabetik hastalarda postprandiyal glikoz tepkisini önemli ölçüde etkilemediğini belirtmiştir (7).

Birçok araştırmacının dikkati, uçucu yağlar gibi geleneksel tıbbi maddelerin antimikrobiyal özelliklerine odaklanmıştır. Uçucu yağlar ve özleri, etkili antibakteriyel ve antifungal özellikler göstermiştir. Diş hekimliği alanında, bitki özlerine dayalı ağız hijyenı ürünleri iyi bilinmektedir. Diş hekimleri tarafından en çok kullanılan maddelerden biri, kök kanal dolgularında, çimentolarda ve diğerlerinde aktif bir bileşen olan öjenoldür. Diş hekimliğinde araştırmaya konu olan uçucu yağlardan biri de tarçındır (*Cinnamomum* spp., Lauraceae familyası). Tarçın uçucu yağı, tarçın özleri ve saf bileşikler, oral patojenlere karşı önemli antimikrobiyal aktiviteler gösterir ve çürük ve periodontal hastalık önleme, endodonti ve kandidiyazis tedavisinde faydalı olabilir (8).

Primer dismenore, pelvikte günlük aktiviteyi engelleyen sıklik bir kramptır. Tarçının dismenoreyi hafifletme üzerindeki etkisini belirten çalışmalarla bulunmaktadır. Jahangirifar ve ark (9) Tarçının, birincil dismenore yoğunluğunu azaltabileceğini belirtmişlerdir (9).

Tarçının stres kaynaklı rahatsızlıklar üzerindeki yararlı etkileride bulunmaktadır. Tarçın, antioksidan özellikler, antiinflamatuar ve çok yönlü bir bitkidir. Serbest radikallerin oksidatif stresle ilişkili hastalıkların patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığını gösterilmiştir; bu nedenle tarçın, serbest radikal süpürme aktivitesi ile bu zayıflatıcı koşulları iyileştirmek için umut verici bir terapötik seçeneği temsil edebileceği belirtilmektedir. Bu bağlamda tarçın ve türevlerinin kullanımı oksidatif stres kaynaklı komplikasyonları azaltmak için faydalı bir yol olabilir. Ancak oksidatif stres sonucu gözlenen klinik durumların patofizyolojisini anlamak için moleküller düzeyde birçok çalışmaya ihtiyaç vardır (10).

Bitkiler, erken tarihten günümüze kadar insanlarda farklı rahatsızlıkların tedavisi için zorunlu bir ilaç ve ilaç kaynağı olmuştur. Bitkilerde bulunan birçok fitokimyasal, antioksidan görevi görür ve sağlığı koruyucu maddeler olarak kullanılır. *Cinnamomum zeylanicum*'dan elde edilen ve yaygın olarak kullanılan bir baharat ve halk ilaçısı olan tarçın, antioksidan ve koruyucu etkisi nedeniyle çeşitli hastalıklar için etkili bir tedavi yöntemidir.

SONUÇ

Günümüzde, doğada bulunan bitkilerin, sürekli gelişen tıp ve kimya sanayine önemli ölçüde fayda sağladığı bilinmekte, ilaç sanayi ve halk arasında oldukça sık kullanılan antifungal etki gösteren, diyabette etkili ve hipoglisemik etkili olabileceği, kan şekerinin, trigliseritin ve total kolesterolün düşmesini sağlayabileceği, kardiovasküler hastalıklara bağlı risklerin azalmasını sağlayabileceği, antioksidan, antimikrobiyal, antipiretik, antiülseratif, antialerjik, antitümör, antidiyabetik, vazodilatör, antitrombotik, antilipidemik ve antienflamatuar etkileri bulunduğu belirtilmektedir.

Çıkar Çatışması Beyanı: Herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Herhangi bir finansal destek bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Ranasinghe P, Pigera S, Premakumara GA, Galappaththy P, Constantine GR, Katulanda P. Medicinal properties of 'true' cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*): a systematic review. *BMC Complement Altern Med.* 2013;13:275. Published 2013 Oct 22. doi:10.1186/1472-6882-13-275
2. Gruenwald J, Freder J, Armbruester N. Cinnamon and health. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2010;50(9):822-834. doi:10.1080/10408390902773052
3. Barceloux DG. Cinnamon (*Cinnamomum* species). *Disease-a-month.* 2009;55(6):327-335.
4. Gruenwald J, Freder J, Armbruester N. Cinnamon and health. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition.* 2010;50(9):822-834.
5. Khan A. Cinnamon Improves Glucose and Lipids of People with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26:3215–3218.
6. Sharma S, Mandal A, Kant R, Jachak S, Jagzape M. Is Cinnamon Efficacious for Glycaemic Control in Type-2 Diabetes Mellitus?. *J Pak Med Assoc.* 2020;70(11):2065-2069.
7. Rachid AP, Moncada M, Mesquita MF, Brito J, Bernardo MA, Silva ML. Effect of Aqueous Cinnamon Extract on the Postprandial Glycemia Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients.* 2022;14(8):1576. Published 2022 Apr 10. doi:10.3390/nu14081576
8. Yanakiev S. Effects of Cinnamon (*Cinnamomum* spp.) in Dentistry: A Review. *Molecules.* 2020;25(18):4184. Published 2020 Sep 12. doi:10.3390/molecules25184184
9. Jahangirifar M, Taebi M, Dolatian M. The effect of Cinnamon on primary dysmenorrhea: A randomized, double-blind clinical trial. *Complement Ther Clin Pract.* 2018;33:56-60. doi:10.1016/j.ctcp.2018.08.001
10. Hussain Z, Khan JA, Rashid H. *Cinnamomum zeylanicum* (Darchini): A Boon to Medical Science and a Possible Therapy for Stress-Induced Ailments. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2019;29(3):263-276. doi:10.1615/Crit Rev Eukaryot Gene Expr.2019028867

Aliç (*Crataegus monogyna*) ve Fitokimyasal Özellikleri

Hawthorn (*Crataegus monogyna*) and its Phytochemical Properties

Şükran Amaç¹, Bişar Amaç²

1 Başakşehir Çam ve Sakura Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul Türkiye, <https://orcid.org/0000-0003-2106-4807>

2 Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Şanlıurfa, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0003-0320-4239>

Özet

Günümüzde birçok sentetik ilaçın yan etkileri nedeniyle, insanları yan etkileri daha az veya olmayan doğal terapötik ajamlara yöneltmeye dikkat çekmiştir. Özellikle insan beslenmesinde önemli rol oynayan ve eski çağlardan beri hastalıkların tedavisinde kullanılan yenilebilir ve şifalı bitkilere büyük ilgi gösterilmiştir. Bunlardan biride aliç'tır. Bilimsel adı *Crataegus monogyna Jacq.* (Aliç) olan aliç, Rosaceae familyasının en önemli yenilebilir bitki türlerinden biridir ve geleneksel tipta da kullanılmaktadır.

C. monogyna'nın flavonoidler, C vitamini, glikozit, antosianin, saponin, tanen ve antioksidanlar dahil olmak üzere çok sayıda değerli ikincil metabolite dayalı farmasötik, fitokimyasal, fonksiyonel ve terapötik özellikleri bulunmaktadır. Ayrıca aliç'in kalp üzerinde güçlendirici etkileri bulunmaktadır.

Bu derleme çalışması, aliç bitki türünün iyi bir doğal antioksidan kaynağı olarak potansiyel değerini ve aliç bitki türü veya ürünlerinin tüketiminin diyette önemli miktarda antioksidan katkı ve yararlı etkiler sağlayabileceğini göstermektedir. Ancak bazı noktalarda da olumsuz etkiler gösterebileceğini de göz önünde bulundurmak gerektiğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Aliç, *Crataegus monogyna*, Rosaceae, Fitokimya.

Abstract

Today, due to the side effects of many synthetic drugs, attention has been drawn to directing people to natural therapeutic agents with less or no side effects. Particular attention has been paid to edible and medicinal plants, which play an important role in human nutrition and have been used in the treatment of diseases since ancient times. One of them is hawthorn. Its scientific name is *Crataegus monogyna Jacq.* (Hawthorn) is one of the most important edible plant species of the Rosaceae family and is also used in traditional medicine.

C. monogyna has pharmaceutical, phytochemical, functional and therapeutic properties based on numerous valuable secondary metabolites, including flavonoids, vitamin C, glycoside, anthocyanin, saponin, tannins and antioxidants. In addition, hawthorn has strengthening effects on the heart.

This review study demonstrates the potential value of hawthorn plant species as a good source of natural antioxidants and that consumption of hawthorn plant species or products can provide significant antioxidant contribution and beneficial effects in the diet. However, it makes us think that it is necessary to take into account that it may show negative effects at some points.

Keywords: Hawthorn, *Crataegus monogyna*, Rosaceae, Phytochemistry.

Sorumlu Yazar: Şükran Amaç, e-mail: sukrannamacc2@gmail.com

Geliş Tarihi: 12.04.2023; Kabul Tarihi: 27.04.2023; Çevrimiçi Yayın Tarihi: 30.06.2023

Atıf: Amaç Ş, ve ark. Aliç (*Crataegus monogyna*) ve Fitokimyasal Özellikleri. Acta Medica Ruha. 2023;1(2):158-166.
<https://doi.org/10.5281/zenodo.8011262>



Dergimizde yayımlanan makaleler, Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası (CC BY 4.0) ile lisanslanmıştır.

GİRİŞ

Günümüzde birçok sentetik ilaçın yan etkileri nedeniyle, insanları yan etkileri daha az veya olmayan doğal terapötik ajanlara yöneltmeye dikkat çekmiştir. Özellikle insan beslenmesinde önemli rol oynayan ve eski çağlardan beri hastalıkların tedavisinde kullanılan yenilebilir ve şifalı bitkilere büyük ilgi gösterilmiştir. Bunlardan biride alıştır. Bilimsel adı *Crataegus monogyna* Jacq. (Alış) olan alış, Rosaceae familyasının en önemli yenilebilir bitki türlerinden biridir ve geleneksel tipta da kullanılmaktadır. Bilimsel çalışmalarındaki artan kanıtlar nedeniyle, bu bitki türünün farklı biyoaktif doğal bileşiklerin varlığından dolayı çeşitli ilginç fizyolojik ve farmakolojik aktivitelere sahip olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, bilimsel kanıtlar, alış (*C. monogyna*) toksisitesinin ihmali edilebilir düzeyde olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, *C. monogyna*'nın farmakolojik aktivitelerinin yanı sıra botanik yönleri, fitokimyası ve klinik etkileri de ilgi çekmeye başlamıştır (1-3).



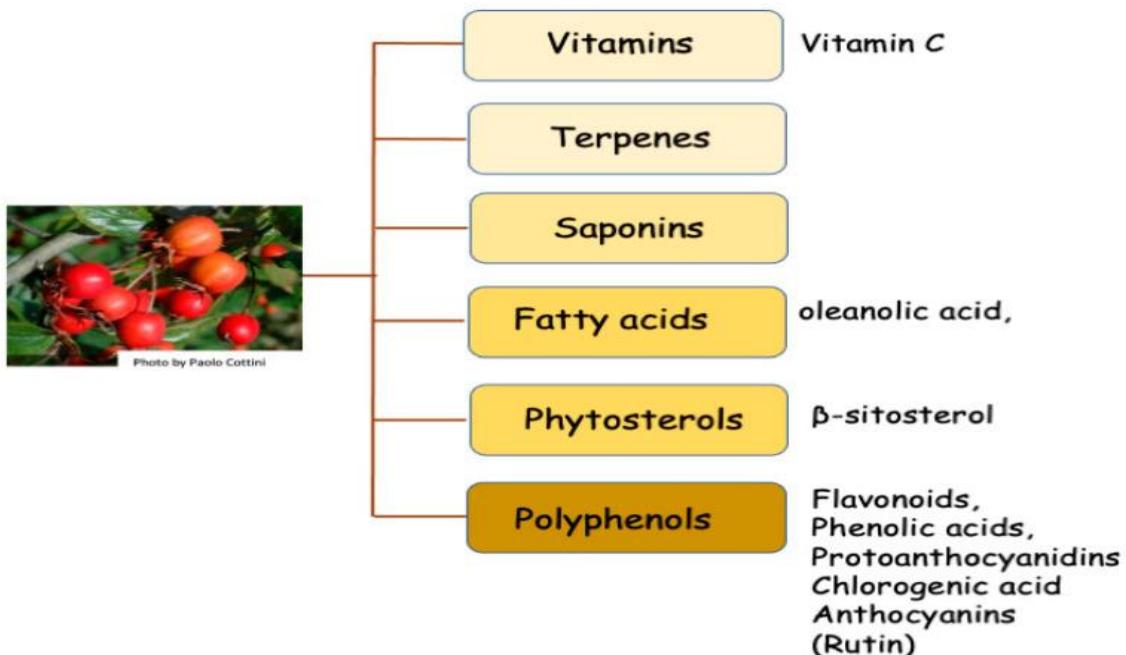
Şekil 1. Alış Meyvesi (4).

ALIÇ (*Crataegus Monogyna*) VE FİTOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ

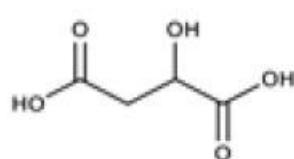
Crataegus monogyna Jacq. (alış), Avrupa, Afrika ve Asya'da yetişen ve genellikle 5-10 m boyunda bir çalı veya küçük ağaç olarak bulunan Rosaceae familyasının endemik bir üyesidir (1). Crataegus cinsi, doğası gereği çok sayıda değişken tür ve genotipe sahip yabani bir bitki olarak Türkiye'de iyi bir dağılıma sahiptir (5). Ayrıca alış, Anadolu'da kendiliğinden yetişen endemik bir meyve türüdür. Sonbaharın ortasında olgunlaşan küçük koyu kırmızı meyvesi, jöle, reçel ve şurup gibi farklı amaçlarla mutfak ürünlerinde de kullanılmaktadır. Bilimsel

kanıtlar, alıcı meyvesinin hiperosid, epikateşin ve klorojenik asit gibi farklı biyoaktif bileşiklerin varlığından dolayı serbest radikal temizleme aktivitelerine ve güçlü antioksidan özelliklere sahip olduğunu göstermektedir. Bu bileşiklerin, hepatoprotektif, nöroprotektif, nefroprotektif, kardiyoprotektif ve benzeri dahil olmak üzere birçok farmakolojik etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. *C. monogyna*'nın flavonoidler, C vitamini, glikozit, antosianin, saponin, tanen ve antioksidanlar dahil olmak üzere çok sayıda değerli ikincil metabolite dayalı farmasötik, fitokimyasal, fonksiyonel ve terapötik özellikleri bulunmaktadır. Ayrıca alıcı'ın kalp üzerinde güçlendirici etkileri bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda hipertansiyon, hipercolesterolemİ ve benzeri bazı kardiyovasküler risk faktörlerini azaltabileceğini belirtmişlerdir. Artan bu bilimsel kanıtlara rağmen, bugüne kadar alıcı bitki türünün potansiyel sağlık etkilerinin tutarlı bir şekilde anlaşılmasına yönelik daha çok çalışmada gereği belirtilmektedir (1,3,6,7).

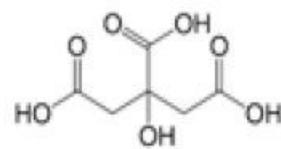
Yapılan çalışmalarda bitki türünün kuru ekstraktlarında bulunan toplam polifenol ve flavonoid miktarları tahmin edilmeye çalışılmıştır. Ayrıca *C. monogyna*, geleneksel tipta kardiyovasküler hastalıklar, kanser, diyabet, astım ve nefrit gibi çeşitli durumların tedavisinde yaygın olarak kullanıldığı da belirtilmektedir. Yapılan çalışmada *C. monogyna*'nın antioksidan aktivitesini ölçmek için DPPH testi kullanılmış; fitokimyasal bileşikler, HPLC tekniği ile belirlenmiş ve etanol ekstraktının minimum inhibitör konsantrasyonu (MIC), brot seyreltme yöntemi kullanılarak yapılmış. Etanol özü, 473.4 mg GAE g⁻¹ ve flavonoidler 80.9 mg CE g⁻¹ ile polifenol açısından türünün en zengin özü temsil ettiğini ve önemli antioksidan potansiyeli (IC50=22.50 µg/ml) gösterdiğini belirtmişlerdir. *Staphylococcus aureus*'a karşı antibakteriyel duyarlılık testi ise 0,512 mg/mL olduğunu belirtmişlerdir (8).



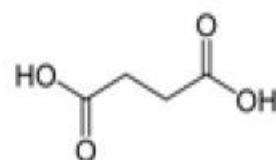
Sekil 2. C. monogyna'nın Ana Fitokimyasal Bileşenleri (6).



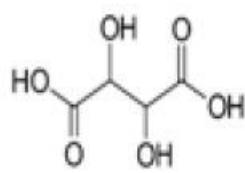
Malic acid



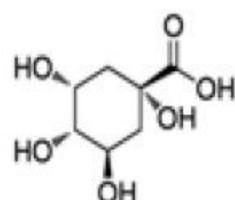
Citric acid



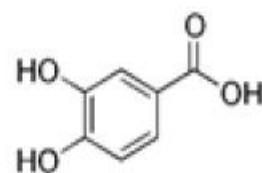
Succinic acid



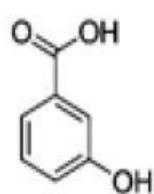
Tartaric acid



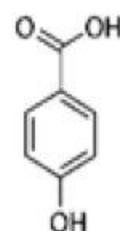
Quinic acid



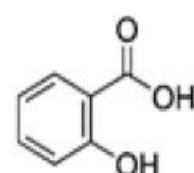
Protocatechuic acid



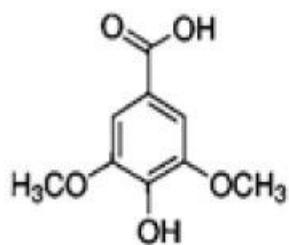
3-Hydroxybenzoic acid



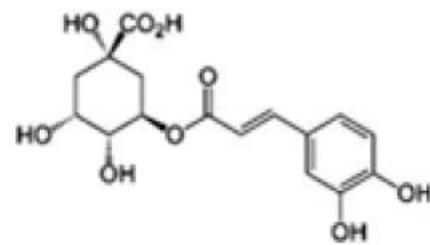
4-Hydroxybenzoic acid



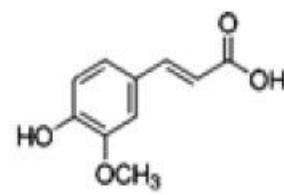
Salicylic acid



Syringic acid



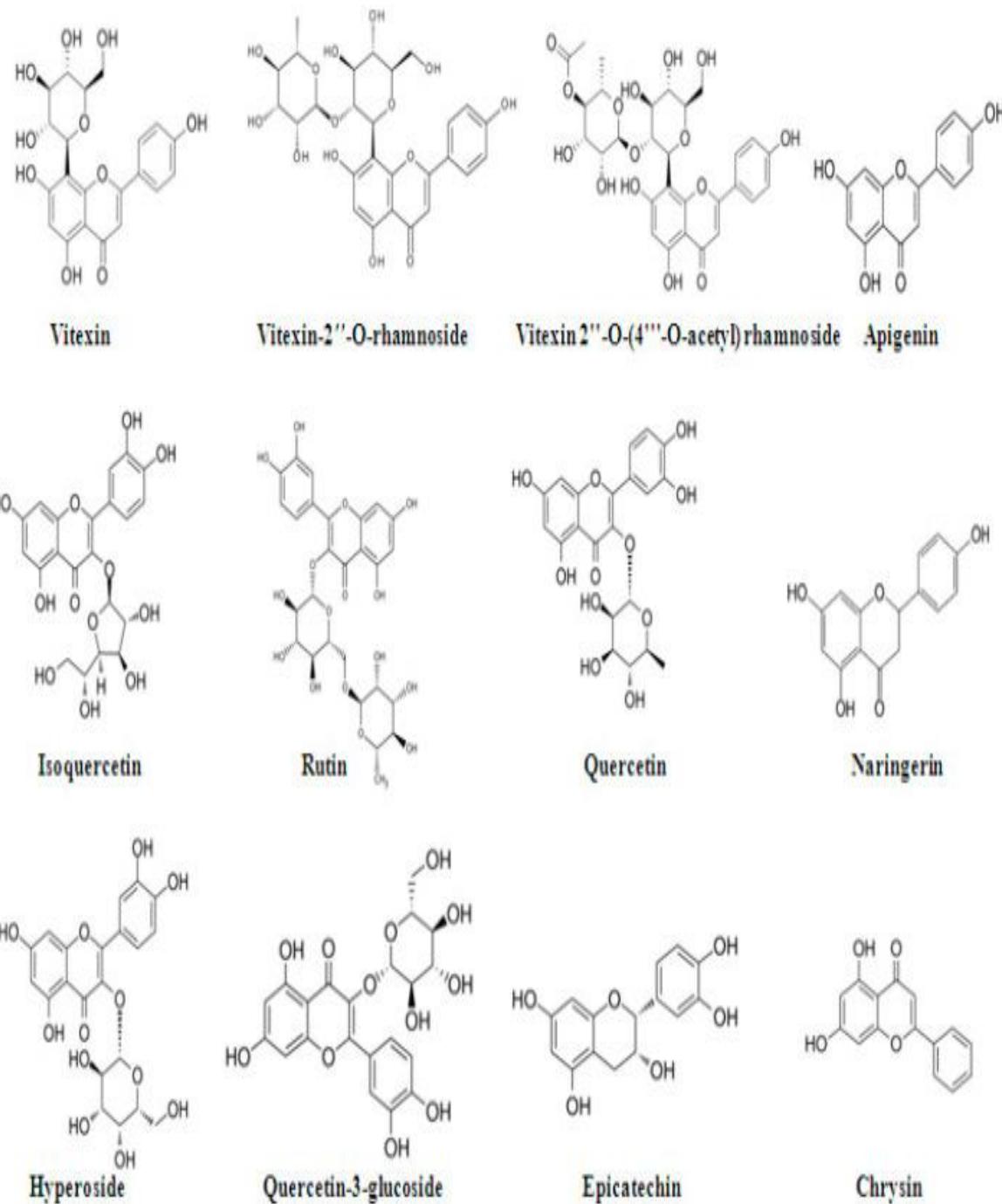
Chlorogenic acid



Ferulic acid

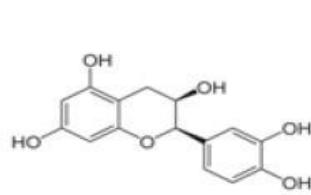
(a)

Şekil 3. *C. monogyna* Meyvelerinde, Bitkilerinde Ve Çiçeklerinde Ölçülen Asitlerin Kimyasal Yapısı.
 (a) Fenolik Asitler (6).

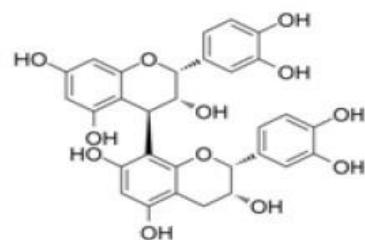


(b)

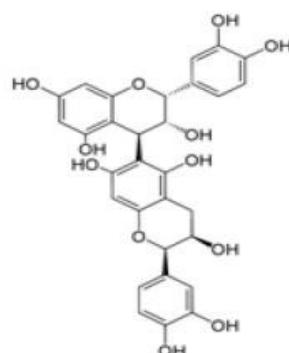
Şekil 4. *C. monogyna* Meyvelerinde, Bitkilerinde Ve Çiçeklerinde Ölçülen Asitlerin Kimyasal Yapısı.
(b) *C. monogyna* Meyvelerinde, Bitkilerinde Ve Çiçeklerinde Flavonoidler Ve Glikosilat Türevleri (6).



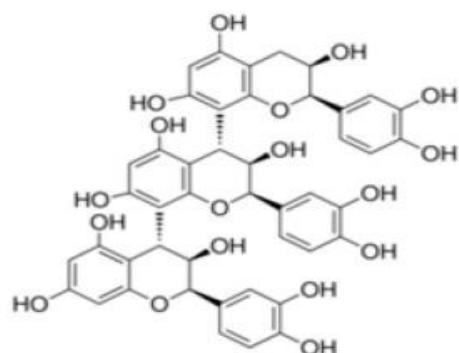
Epicatechin



Procyanidin B2



Procyanidins B5

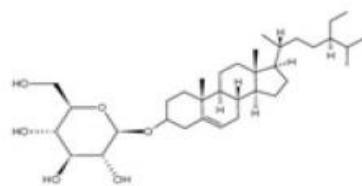
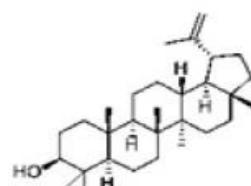


Procyanidins C1

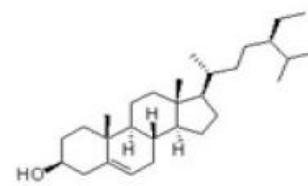
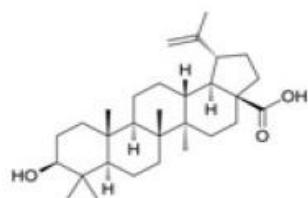
(c)

Şekil 5. *C. monogyna* Meyvelerinde, Bitkilerinde Ve Çiçeklerinde Ölçülen Asitlerin Kimyasal Yapısı.

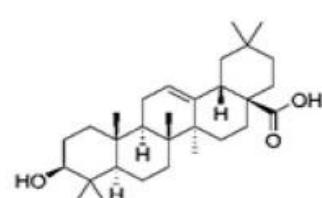
(c) Diğer Flavonoidler: Epikateşin Ve Prosianidin (6).

 β -Sitosterol-3-O- β -D-Glucopyranoside

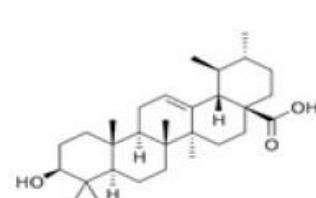
Lupeol

 β -Sitosterol flavonoide

Betulinic acid



Oleanolic acid



Ursolic acid

(d)

Şekil 6. *C. monogyna* Meyvelerinde, Bitkilerinde Ve Çiçeklerinde Ölçülen Asitlerin Kimyasal Yapısı.

(d) Triterpenoid Bileşikler (6).

Salehi ve ark. (9) çalışmalarında aliç (*Crataegus spp.*) bitkisi ekstresinin, çeşitli kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde bitkisel alternatif ilaç olarak kullanıldığını belirtmişlerdir. Son zamanlarda, aliç özlerinin, kültürlenmiş bir neonatal murin kardiyomiyosit tahlilinde, beta-adrenerjik reseptör blokajından bağımsız olarak negatif kronotropik etkilere neden olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmalarında, aliç'in muskarinik reseptörler yoluyla etki ettiği hipotezini test etmek için, aliç ekstraktının kültürde atriyal ve ventriküler kardiyomiyositler üzerindeki etkisi değerlendirmişlerdir. Muskarinik reseptörlerin aktivasyonu için, aliç özünün atriyal hücrelerde daha büyük bir etkiye sahip olduğunu belirtmişlerdir. Atriyal ve/veya ventriküler kardiyomiyositlerin daha sonra atropin veya himbacin varlığında aliç ekstresi ile tedavi edildiğini belirtmişlerdir. Kültürlenmiş kardiyomiyositlerin kasılma hızındaki değişiklikler, her iki muskarinik antagonistin, aliç ekstraktının negatif kronotropik aktivitesini önemli ölçüde azalttığını ortaya çıkardığını belirtmişlerdir. Bir radyoligand antagonisti olarak kinüklidinil benzilat, L-[benzilik-4,4'-(3)H] [(3)H]-QNB kullanılarak, kısmen saflaştırılmış aliç özü fraksiyonunun muskarinik reseptör bağlanmasıını inhibe etkisi olduğunu belirtmişlerdir. Sonuç olarak aliç özü fraksiyonunun doza bağlı olarak [(3)H]-QNB'nin kalp zarlarına bağlanmasıını inhibe ettiğini, kültürlenmiş kardiyomiyositlerin kasılma hızındaki değişikliklerin, her iki muskarinik antagonistin, aliç ekstraktının negatif kronotropik aktivitesini önemli ölçüde azalttığını ortaya çıkardığını belirtmişlerdir (9).

C. monogyna Jacq (Lindm), *C. laevigata* (Poir) DC veya toplu olarak aliç olarak bilinen ilgili *Crataegus* türleri, kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Klinik araştırmalar, standardize ekstraktların, sol ventrikül işlev bozukluğunun tedavisi için yardımcı maddeler olarak umut vaat ettiğini bulmuştur. Diğer denemeler, egzersiz toleransını ve hafif ila orta dereceli kalp yetmezliği semptomlarını iyileştirme yeteneğini tutarlı bir şekilde göstermektedir. Ön kanıtlar, ejeksiyon fraksiyonu ile ölçüldüğü üzere sol ventrikül performansını iyileştirdiğini gösteriyor. Aliç'i kalp yetmezliği tedavisinde uygun şekilde kullanmak için, ölüm oranının birincil son nokta olarak hizmet etiği geniş, kontrollü, çok merkezli bir araştırmaya ihtiyaç vardır (10).

1800'lardan beri aliç (*Crataegus spp.*) içeren doğal sağlık ürünleri Kuzey Amerika'da hipertansiyon, anjina, aritmi ve konjestif kalp yetmezliği gibi kalp problemlerinin tedavisinde kullanılmaktadır. Geleneksel olarak, Kıızılderili kabileleri aliç (*Crataegus spp.*) mide-bağırsak rahatsızlıklarını ve kalp problemlerini tedavi etmek için kullandılar ve meyveyi yiyecek olarak tükettiler. Aliç ayrıca Avrupa ve Çin'de gıda ve geleneksel tipta uzun bir kullanım geçmişine sahiptir. Araştırmalar *Crataegus spp.* tipik olarak farmakolojik aktiviteye sahip olduğu gösterilen flavonoidlerin ve antosianinlerin tanımlanmasına ve miktarının belirlenmesine odaklanır. *Crataegus spp.*'de bulunan ana flavonoidler, hiperosit, viteksin ve bu bileşiklerin ek glikosile edilmiş türevleridir (11).

Aliç'in kalp ve damar hastalıkları üzerine olumlu etkisini gösteren üç bileşik bulunmaktadır. Bunlar; aminler, triterpenoid saponinler ve flavonoidlerdir. Antioksidan etkisi sayesinde aliç, kalp ve damar sistemini olumlu yönde etkilemektedir. Ayrıca Oligometrik proanthocyanadin (OPC) içeriği sayesinde de kan damarlarının kolajen entegrasyonunda gelişme sağlamaktadır. OPC içeriği sayesinde damarların iç duvarında plak oluşumunu önler ve plakları olumlu

yonde azaltır. Flavanoitler sayesinde ise koroner kalp damarlarını genişleterek kan sirkülasyonunu hızlandırır. Genişlemiş damarlar sayesinde kalbe oksijen dağılımını artırır. Ayrıca kolesterol seviyesini de düşürdüğü belirtilmektedir. Bu özellikleri sayesinde, kalbi düzensiz atışlara karşı koruduğu, kalbin kasılma gücünü artırdığı ve kan basincını (tansiyon) dengelediği belirtilmektedir. Ancak tüm bu olumlu yönlerinin yanında alıcıtan kaçınılması gereken durumlarda bulunmaktadır. Digitaller gibi kardiyak glikosidaz'ın etkinliğini, alıcı artırmaktadır. Zencefil, kurtpençesi, panax ginseng, aslankuyruğu vb bitkilerle birlikte tüketildiğinde olumsuz sonuçlar ortaya çıkabilir. Bu tür bitkilerde aynı zamanda kardiyak glikosidaz içermektedir. Benzer etkiler gösteren bu tür bitkilerle veya benzer etkili ilaçlarla kullanımı, tehlike oluşturabilmektedir (12).

SONUÇ

Bu derleme çalışması, alıcı bitki ürünün iyi bir doğal antioksidan kaynağı olarak potansiyel değerini ve alıcı bitki türü veya ürünlerinin tüketiminin diyette önemli miktarda antioksidan katkı ve yararlı etkiler sağlayabileceğini göstermektedir. Ancak bazı noktalarda da olumsuz etkiler gösterebileceğini de göz önünde bulundurmak gerektiğini düşündürmektedir.

Çıkar Çatışması Beyanı: Herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Herhangi bir finansal destek bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Nabavi SF, Habtemariam S, Ahmed T, et al. Polyphenolic Composition of Crataegus monogyna Jacq.: From Chemistry to Medical Applications. *Nutrients*. 2015;7(9):7708-7728. Published 2015 Sep 11. doi:10.3390/nu7095361
2. Keser S, Celik S, Turkoglu S, Yilmaz Ö, Turkoglu I. The investigation of some bioactive compounds and antioxidant properties of hawthorn (Crataegus monogyna subsp. monogyna Jacq). *J Intercult Ethnopharmacol*. 2014;3(2):51-55. doi:10.5455/jice.20140120103320
3. Calışkan O, Gündüz K, Serçe S, et al. Phytochemical characterization of several hawthorn (Crataegus spp.) species sampled from the Eastern Mediterranean region of Turkey. *Pharmacogn Mag*. 2012;8(29):16-21. doi:10.4103/0973-1296.93305
4. Aliç Meyvesi. Wikipedia. https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/f/fb/Hawthorn_fruit.JPG (Erişim Tarihi:11.04.2023)
5. Yilmaz KU, Yanar M, Ercisli S, Sahiner H, Taskin T, Zengin Y. Genetic relationships among some hawthorn (Crataegus spp.) species and genotypes. *Biochem Genet*. 2010;48(9-10):873-878. doi:10.1007/s10528-010-9368-6
6. Martinelli F, Perrone A, Yousefi S, et al. Botanical, Phytochemical, Anti-Microbial and Pharmaceutical Characteristics of Hawthorn (*Crataegusmonogyna* Jacq.), Rosaceae. *Molecules*. 2021;26(23):7266. Published 2021 Nov 30. doi:10.3390/molecules26237266
7. Bahorun T, Trotin F, Pommery J, Vasseur J, Pinkas M. Antioxidant activities of Crataegus monogyna extracts. *Planta Med*. 1994;60(4):323-328. doi:10.1055/s-2006-959493

8. Belabdeli F, Bekhti N, Piras A, et al. Chemical composition, antioxidant and antibacterial activity of *Crataegus monogyna* leaves' extracts. *Nat Prod Res.* 2022;36(12):3234-3239. doi:10.1080/14786419.2021.1958215
9. Salehi S, Long SR, Proteau PJ, Filtz TM. Hawthorn (*Crataegus monogyna* Jacq.) extract exhibits atropine-sensitive activity in a cultured cardiomyocyte assay. *J Nat Med.* 2009;63(1):1-8. doi:10.1007/s11418-008-0278-4
10. Fong HH, Bauman JL. Hawthorn. *J Cardiovasc Nurs.* 2002;16(4):1-8. doi:10.1097/00005082-200207000-00002
11. Edwards JE, Brown PN, Talent N, Dickinson TA, Shipley PR. A review of the chemistry of the genus Crataegus. *Phytochemistry.* 2012;79:5-26. doi:10.1016/j.phytochem.2012.04.006
12. Batu A. Aliç Meyvesinin Fonksiyonel Gıda Olarak Değerlendirilmesi ve İnsan Sağlığı Bakımından Önemi. *Turk.Bilimsel Derleme Derg.* 2012;(2):1-5.

Ağız Ve Diş Sağlığının Korunmasında CHX'li Gargara Kullanımına Fitoterapötiklerle Alternatif Tedavi Yöntemleri

Alternative Treatment Methods With Phytotherapeutics To Use Of CHX Mouthwash In The Protection Of Oral And Dental Health

Perya Pelin Özsöyler Bozan¹

Gaziantep Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Ağız Diş Sağlığı Bölümü, Gaziantep, Türkiye,
<https://orcid.org/0000-0002-8551-008X>

Özet

Ağız ve diş sağlığı genel vücut sağlığıyla birlikte yaşam kalitesini de önemli ölçüde etkilemektedir. Oral kavitenin sağlığının devamlılığının sağlanması için kendine özgü flora vardır. Sistemik ve lokal risk faktörlerinin etkisiyle; sağlıklı oral flora veimmün sistem dengesinin bozulmasıyla ağız içi patojen durumlarıyla karşılaşabilmektedir. Oral bölgede görülebilen bu patolojiler arasında da periodontal hastalıklar yüksek prevalansa sahiptir. Oral bölgede mikrobiyal floradaki patojenlerin neden olduğu dental plakların uzaklaştırılması gereklidir.

Oral bölgede mikrobiyal floradaki patojenlerin neden olduğu dental plakların uzaklaştırılmasında klorheksidin içerikli gargaraların kullanımı patojenleri inhibe ettiği çalışmalarla gösterilmiştir. Klorheksidin içerikli gargaraların oral kavitedeki bazı olumsuz etkileri günümüzde bitkisel ajanların kullanımına alternatif tedavi yöntemi olmuştur.

Fitoterapötik ajanlar oral kavitede dental plak oluşumunu engellemeye yardımcı olarak periodontal dokularındaki inflamasyonların eliminasyonunda klorheksidin içerikli gargaralar kadar aktif bulunmuştur. Klorheksidin'in gargara kullanımında tat bozuklukları, dişte renklenmeler ve alerjik reaksiyonlara neden olabileceklerinden dolayı günümüzde bitkisel ajanların kullanım popüleritesini artırarak alternatif tedavi yöntemleri haline gelmiştir.

Anahtar Kelimeler: Ağız Ve Diş Sağlığı, Klorheksidin Gargara Kullanımı, Fitoterapötik Ajanlar.

Abstract

Oral and dental health significantly affects the quality of life as well as general body health. The oral cavity has its own unique flora to ensure the continuity of its health. With the effect of systemic and local risk factors; With the deterioration of healthy oral flora and immune system balance, oral pathogens can be encountered. Among these pathologies that can be seen in the oral region, periodontal diseases have a high prevalence. It is necessary to remove dental plaque caused by pathogens in the microbial flora in the oral region.

The use of mouthwashes containing chlorhexidine in the removal of dental plaques caused by pathogens in the microbial flora in the oral region has been shown in studies to inhibit pathogens. Some negative effects of chlorhexidine-containing mouthwashes in the oral cavity have become an alternative treatment method to the use of herbal agents today.

Phytotherapeutic agents have been found to be as active as chlorhexidine-containing mouthwashes in eliminating inflammation in periodontal tissues by helping to prevent dental plaque formation in the oral cavity. Since the use of chlorhexidine mouthwash can cause taste disorders, tooth discoloration and allergic reactions, the use of herbal agents has become an alternative treatment method by increasing their popularity today.

Keywords: Oral And Dental Health, Chlorhexidine Mouthwash Use, Foetherapeutic Agents.

Sorumlu Yazar: Perya Pelin Özsöyler Bozan, e-mail: ozsoylerpelin@gmail.com

Geliş Tarihi: 03.05.2023; **Kabul Tarihi:** 25.05.2023; **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 30.06.2023

Atıf: Özsöyler Bozan PP. Ağız Ve Diş Sağlığının Korunmasında CHX'li Gargara Kullanımına Fitoterapötiklerle Alternatif Tedavi Yöntemleri. *Acta Medica Ruha*. 2023;1(2):167-172. <https://doi.org/10.5281/zenodo.8011296>



Dergimizde yayımlanan makaleler, Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası (CC BY 4.0) ile lisanslanmıştır.

GİRİŞ

Oral Kavitede Mikrobiyal Aktivite

Periodontal dokular diş çevreleyen ve destekleyen dokulardır. Oral kavitedeki mikrobiyal ve bakteriyel etkilerin sonucunda periodontal hastalıklar meydana gelir. Periodontal hastalıklar, global prevalansının yüksek olması nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiş olup, diş çevre destek dokularında harabiyete ve diş kayıplarına sebep olabileceği gibi çığneme fonksiyonunu ve estetik görünümde de olumsuz etkiler yaratmaktadır. Bu durum genel vücut sağlığını olumsuz yönde etkileyebileceği gibi yaşam kalitesini yüksek ölçüde bozar (1). Oral mikrobiyal flora aslında, bağışıklık sistemi ile simbiyotik bir ilişki içerisindeidir ve bu denge ile oral sağlığın sürdürülmesini sağlar. Periodontal hastalıklar mikrobiyal aracılı inflamatuar bir hastalık olup, oral mikrobiyal floraya eksojen patojenlerin girmesinden değil, sağlıklı oral mikrobiyal floranın yapısında değişikliklere yol açan ve konak bağışıklık sistemi ile disbiyotik subgingival biyofilm etkileşiminden kaynaklanır (2,3). Periodontal hastalıklar sonucu alveoler kemikte yıkım meydana geldikten sonra periodonsiyumda meydana gelen hasarı onarmak oldukça zordur. Dolayısıyla erken teşhis ile periodontal hastalıkların olası birçok yıkıcı ve geri dönüşümsüz etkileri önlenebilir (4,5). Periodontal hastalıklara neden olan mikrobiyal dental plaklar etkin rol almaktadır. Dental plak; diş üzerinde, lökositler, makrofajlar mikroorganizmalar, ölü epitelyum hücreleri, tükürük glikoproteinleri ileyecek artıklarının oluşturmuş olduğu birikinti olarak tanımlanmıştır. Mine pelikülünün meydana gelmesi ile ilk aşama biyofilm tabakası oluşumudur. Bu oluşum salivadaki çeşitli glikoproteinlerin mine tabakası üstünde oluşturduğu ince bir katmandır. Bu katmanın uzaklaştırılmamasına bağlı olarak diş çürüklerinin oluşamaya başlamasıyla ağız sağlığı bozulmaktadır (6). Diş plaqının içeriğine bakıldığından, sement ve mine gibi yüzeylerinin glikoproteinlerden oluşan ince bir pelikül tabakası ile kaplanmış olduğu görülmüştür. Bu yapı mekanik işlemlerle uzaklaştırılırsa birkaç dakika gibi kısa bir zaman içinde tekrar oluşmakta ve bakterilerin dişin yüzeyinde tutunmasına neden olmaktadır. Peliküle ilk tutunan yapılar, nötrofiller, kok yapısında bakteriler, çok sayıda olmayan epitelyum hücresidir. Birkaç saat içerisinde uzaklaştırılmış mikroorganizmaların meydana geldiği mikro kolonizasyonlar ile plak karmaşık bir yapıya dönüştüğü gözlenir (7).

Dental Plak Oluşumuna Neden Olan Mikroorganizmalar

Bilinen en karyojenik bakteri *Streptococcus mutans*'tir. Bu bakterinin varlığı çoğu insanın oral kavitesinde gözlenmiştir. *Streptococcus mutans*'ın diş yüzeyine entegrasyonu ortamda sakkaroz ve diş çürüklerine yol açabilecek diğer şekerlerin ferment olması ile asitlerin ortama salınmasına bağlıdır (8). Nes ve arkadaşlarının yapmış olduğu araştırmalar sonucu streptokokların varlığı oral flora içinde aynı ortamda bulunan bakterilere nazaran daha fazla bakteriyosin üretmekte olduğu gözlenmiştir. Bu özelliklere sahip olan Streptokokların oral kavitede baskın flora olmalarında çok etkilidir (9). Biyofilm tabakası oluşurken ilk kolonize olan bakterilerden *Streptococcus sanguinis* tarafından üretilen H_2O_2 antimikrobiyal etkiye sahiptir ve *S. mutans* ve diğer anaerobik periodontal patojenlerin gelişmesini inhibe etmektedir (10). *Porphyromonas gingivalis* bakterisi gingival epitelyum hücrelerine fimbriaları ile tutunup hücrelerin içerişine entegre olur. Diş yüzeyine tutunmasına aracılık eden bakteriler çoğunlukla Grampozitif bakterilerdir. Tutunmasına ortam hazırlayan bakteri ya *Streptococcus salivarius* ya da *Actinomyces viscosus*'tur. Periodontal dokularda enfeksiyona neden olan bakteri *P. gingivalis*'tir. Diş plaqı florasının incelendiği 13 yaşından büyük 160 milyon gönüllü bireylerle yapılan bir araştırmada katılan bireylerin %90'ında bu bakterinin varlığı tespit edilmiştir (11). Olgunlaşmış bir diş plaqında baskın bir şekilde bulunan *Fusobacterium nucleatum* Gram negatif bir bakteridir. Anaerobik yapıya sahip *P. gingivalis*'in biyofilm içerisinde gelişebilmesi için oksijensiz bir ortam sağlamaktadır (12). Dental plak oluşumu sırasında gingiva ve diş dokusuna ilk kolonize olan bakterilerden biri de *Actinomyces*

naeslundii'dir. Bu bakteri diş çürüklerine ve periodontal hastalıklara neden olmaktadır. Protein oksidasyonu sırasında H₂O₂'yi kullanarak çok sayıda bakteriyi bu kuvvetli oksitleyici ajanın zararlarından korumaktadır (13). Patojenitesi olmayan fakat ürettiği endotoksin ile periodontitse sebep olan Veillonella bakterisidir. K vitamini üreticisi olmakla birlikte S.mutans'ın ürettiği organik asitleri kullanırlar (14).

Antimikrobiyal Ağız Gargaralarının Özellikleri Ve Etkinliği

Antimikrobiyal kimyasal bir madde bakteri adezyonunu ve kolonizasyonunu inhibe edebilmeli ve plak metabolizmasını etkiyebilmelidir. Ayrıca yumuşak dokulara zarar vermemeli ve düşük miktarda yutulacak olursa vücut için toksisitesi oldukça düşük olmalıdır (15). Ağız gargaralarının içeriğinde bulunan aktif bileşenlerin konsantrasyonu ve işlevi ile etkinliği doğrudan ilişkilidir. Klorheksidin antimikrobiyal etkili bir ajan olup topikal ağız gargarası olarak kullanımı gingivitise ve dental plak oluşumuna karşı yüksek etkinliğe sahip olması yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (16). Fakat klorheksidin içeren ağız gargaralarının dişte renklenmeye, alerjik reaksiyonlara ve tat alma bozukluklarına neden olabileceği hatta anaflaktik reaksiyona bile yol açabileceği unutulmamalıdır (17,18).

Klorheksidin glukonat: Gram negatif ve pozitif bakterilere, virüslere, mayalara karşı etkilidir. *P.gingivalis* ve *mutans streptokoklara* karşı mantar enfeksiyonlu protez kullanan hastalar, herpetik ağız lezyonları, kemoterapi ve radyoterapi gören hastaların kullanımında etkilidir (19,20). Klorheksidini, diğer ağız gargaralarından üstün tutan özelliği dayanıklılığıdır. Oral kavitede ki yüzeylere tutunma kapasitesi yüksek ve yavaş salınımlıyla etki süresi uzundur (21,22). Yapılan çalışmalar göstermiştir ki; oral kavitede ki post-op cerrahi işlemler, gingival problemlerini azaltmak, aft gibi oral lezyonların tedavisi ve çürük önleyici etkisi için de ağız gargaralarının kullanılması önerilmektedir. Yayınlanmış olan bir derleme çalışmasında sabit ortodontik apareylere sahip hastalarda karyojenik plaqı azaltmak ve kontrol etmek için ağız gargarası kullanımının etkinlige sahip olduğu vurgulanmıştır (23).

Fitoterapinin Ağız İçinde Antimikrobiyal Etkisi Ve Özelliği

Bitkisel ajanlar pulpal iltihabın tedavisinde, dişeti enfeksiyonunun giderilmesinde, oral hijyenin sağlatılmasında etkin kullanılmaktadır. Arıların bitki tomurcuklarından toplanılarak elde edilen propolis, yapışkan ve reçinemişi yapıya sahip bir maddedir (24). Reçinenin büyük bir kısmını oluşturan flavanoidler, propolinin aktif kısmından da sorumludur. Bu sayede antibakteriyel, antiinflamatuar, antikaryojenik, antiviral özelliklere sahiptir (25). Diş eti iltihabı ve supragingival plaqın kontrolünde etkili olduğunu gösteren bitkisel ekstrelerden ağız gargaralarının da hazırlanmasında yararlanılmıştır. Pistorius ve arkadaşlarının yaptığı araştırmalarda *Eugenia caryophyllus* (Myrtaceae), *S.officinalis*, *M. piperita*, *C. Myrrha*, mentol, *M. chamomilla*, *E. purpurea*, *Carum carvi* (Umbelliferae) içeren bitkisel yapılı ağız gargaralarının plak indeksinde anlamlı ölçüde bir azalmaya sebep olduğunu bildirmiştir. Buna bağlı olarak periodontal hastalığı olan hastalarda dişeti enfeksiyonunu azaltmak amacıyla hergün kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (26). Ağız gargaralarından Klorheksidin diglukonatin (CHX) supragingival ve subgingival biyofilm tabakasının azaltılması, periodontal rahatsızlıkların tedavisi, ağız hijyeninin sağlanması gibi durumlarda kullanılmaktadır fakat renklenmeye neden olması, tat olarak acı olması, tat hassasiyeti gibi olumsuz durumlar alternatif bir materyal arayışına sebep olmuştur (27). Kamath ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; çay ağacı yağı, CHX ve aloe vera'nın çürük risk yüksek olan okul çagi çocuklarında antimikrobiyal etki oranlarını karşılaştırmışlardır. Yapılan araştırmalar sonucu çay ağacı yağı ve aloe vera bitkisi; CHX'in etkisi kadar diş eti iltihabı ve plak kontrolünde oldukça etkili bulunmuştur (28). 2012'de yapılan bir araştırmada propolininrekürenttaftöz ülser oluşumu ve miktarı üzerine etkisinin nasıl olduğu değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme sonucunda aftöz ülser oluşumunda azalmanın olduğu

gözlemlenmiştir. Propolisbitkisi, yapışkan koruyucu tabaka oluşturarak yara yüzeyinde ülser tahribatını önleyen, antienflamatuar ve anestezik etkiler sağlayabilmektedir. Propolisin aynı zamandaimmün sistemi indüklediği ve lezyonların nüksetmesini de büyük oranda azalttığı gözlenmektedir (29).

***Carum carvi* (Kımyon bitkisi):** % 3-7 oranında volatile yağ asitleri, %50-60 oranında carvone, %40 oranında limonene içermektedir. Nane ile birlikte hazırlanan karışımından elde edilen infüzyonu bağırsak sorunları açısından iyi geldiği belirtilmiştir. Sahip olduğu antimikroiyal, antihistaminik ve antisепtik özelliklerinden dolayı, diş etin enflamasyonunda yapılan tedavilere yardımcı olarak kullanılabileceği belirtilmektedir (30).

***Malva Sylvestris* (Ebegümeci bitkisi):** Kontrollü randomize çalışmalar da malva sylvestris esansı ile hazırlanmış ağız gargalarının klorheksidin içeren gargalar ile yapılan çalkalamalara göre anlamlı benzerliği ortaya koyulmuştur (31). Ebegümeci bitkisinin taze yapraklarından elde edilen lapa, gingival hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (30).

***Sambucus Nigra* (Kara Mürver bitkisi):** Kara mürver ağacına ait yenilebilen, yüksek oranda potasyum ve C vitamini içeren küçük meyveler yardımcı tıbbi bitki olarak kullanılmaktadır. Vücut ısısını artırarak vücudun terlemesine imkân sağlayarak ateşi düşür ve vücut direncini artırmak gibi özelliklere sahiptir (30,32). 2006'da Harokopakis ve ark. tarafından yapılmış araştırma sonuçlarına göre P.Gingivalis, A.Actinomycetemcomitans patojenleri tarafından salınan bileşenlere cevap olarak kara mürver bitkisinin vücutta makrofaj salınımını hızlandıracak bu patojenlere ait proenflamatuar aktiviteyi anlamlı oranda azaltılmasını sağlamışlardır. Bu çalışmada bitkinin sahip olduğu mekanizma, integrini bastırarak nötrofil aktivasyonu, DNA'ların yapısında bulunan NF-kappa B bileşenin aktivasyonunun inhibisyonu ve sitokin salınımını artırmayı içinde etkilediği açıklanmıştır (33). Gingival dokuların yaralanmaları ile geçirilen oral cerrahi işlemlerden sonra kara mürver bitkisi ile gargara yapılması daha hızlı doku iyileşmesini sağlamaktadır (30).

***Circuma Longa* (Zerdeçal bitkisi):** Turuncu renk ve dikdörtgen yumrulara sahip çok yıllık bir bitki olan zerdeçalin toz haline getirilmiş formu; antienflamatuar, antioksidan ve antimutajenik etkiler göstermektedir. Bu tozun su ile karıştırılmasıyla yapılmış gargara anlık rahatlaticı etki göstermektedir (34).

***Zingiber Officinale* (Zencefil bitkisi):** Oral antisепtik olarak kullanılmakta ve halitozisi önlemektedir (30). 2013'de Meakawa ve Oliveira tarafından yapılan diğer bir araştırmada ise propolis, zencefil ve klorheksidin kombinasyonları kanal içi medikament olarak kullanılmış ve mikroorganizmaların varlığını büyük oranda azalttığı gözlenmiştir (35).

***Thymus Vulgaris* (Kekik bitkisi):** 2012'de Al-Timimi ve ark.'nın yaptığı araştırmalar sonucu, bu bitkinin özütünden hazırlanmış gargaranın kullanımı, Streptokok türlerini anlamlı düzeyde azaltıp, tükürük sekresyonunu artırmayı içinde etkisi gösterdiği gözlenmiştir. Gönüllü bireylere klorheksidin ve thymus vulgaris bitki özütünden elde edilen solüsyonlar kombine edilerek gargara şeklinde kullanılmıştır. Elde edilen sonuç ise ağız içi pH değerini yükselten etki gösterdiği saptanmıştır (36). Bu bitkinin infüzyon kullanımını, antienflamatuar etkiyi artıracak diş ağrısının azalmasına oldukça etkili olduğu göstermiştir (37).

SONUÇ

Periodontal doku hastalıkları, diş çürügü yaş ve cinsiyet farketmeksız insanları etkilemektedir. Dental plak oluşumu sırasında *Actinomyces naeslundii* bakterisi diş ve diş etine ilk kolonize olan bakterilerden biridir bundan dolayı periodontal hastalıklara ve diş çürümelerine neden olduğu görülmüştür. Dental plak oluşumunu takiben oluşan çürük oluşumunu engellemek için klorheksidin diglukonat kullanımını bakteri adezyonunu inhibe etmekte, antimikroiyal etkileri gözlenmektedir. Dişte renklenme, tat bozukluğu gibi negatif

etkilere sahip olan klorheksidin içerikli gargaralar yerini bitkisel içerikli ajanların kullanımını alternatif kılmıştır. Alternatif tedavi yöntemi olarak bitkilerin, antifungal, antienflamatuar, antimikrobiyal ve analjezik gibi önemli etki mekanizmaları bulunduğu gözlenmiştir. Bundan dolayı hastalar tarafından alternatif tedavi yöntemi olarak sıkılıkla başvurulmakta ve günümüzde popüleritesi artmaktadır. Bitkisel ajanların başarısı ve güvenirliliği için araştırmaların artırılması ve geliştirmesi gerçeği ortaya çıkmaktadır.

Çıkar Çatışması Beyanı: Herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Herhangi bir finansal destek bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

- 1.** Tonetti MS, Jepsen S, Jin L, Otomo-Corgel J. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. *J Clin Periodontol.* 2017;44(5):456-462. doi:10.1111/jcpe.12732
- 2.** Valm AM. The Structure of Dental Plaque Microbial Communities in the Transition from Health to Dental Caries and Periodontal Disease. *J Mol Biol.* 2019;431:2957-2969.
- 3.** Hajishengallis G, Chavakis T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(7):426-440. doi:10.1038/s41577-020-00488-6
- 4.** de Molon RS, Park CH, Jin Q, Sugai J, Cirelli JA. Characterization of ligature-induced experimental periodontitis. *Microsc Res Tech.* 2018;81(12):1412-1421. doi:10.1002/jemt.23101
- 5.** Isola G. Salivary Tests: A New Personalized Approach for the Early Diagnosis of Oral and Periodontal Diseases. *J Pers Med.* 2022;12:1636.
- 6.** Çoğulu D, Menderes M, Ersin N. Süt dışlenme döneminde biyofilm varlığının ağız ve diş sağlığı üzerine etkisi. Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi. 2009;18:63-67.
- 7.** Odyakmaz S. Mikrobiyel dental plak ile diş eti hastalıkları arasındaki ilişki. Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Ana Bilim Dalı. Bitirme Tezi, İzmir, 2004.
- 8.** Oh S, Lee J, Kim G, Shim G, Back J. Anticario genicactivity of a bacetracin produced by lactooccus bacteria. *Food Sci Biotech.* 2003;12:9-12.
- 9.** Nes IF, Diep DB, Holo H. Bacteriocin diversity in Streptococcus and Enterococcus. *J Bacteriol.* 2007;189:1189-1198.
- 10.** Kreth J, Zhang Y, Herzberg MC. Streptococcal antagonism in oral biofilms: Streptococcus sanguinis and Streptococcus gordonii interference with Streptococcus mutans. *J Bacteriol.* 2008;190(13):4632–4640.
- 11.** Aydın M. Porphyromonas gingivalis. Ed. Cengiz, Mısırlıgil, Aydın. Tip ve diş hekimliğinde genel ve özel mikrobiyoloji. S:633-644, Ankara, 2004.
- 12.** Bradshaw DJ, Marsh PD, Watson GK, Allison C. Role of *Fusobacterium nucleatum* and coaggregation in anaerobe survival in planktonic and bio film oral microbial communities during aeration. *Infect Immun.* 1998;66:4729-32.
- 13.** Jakubovics NS, Gill SR, Iobst SE, Vickerman MM, Kolenbrander PE. Regulation of gene expression in a mixed-genus community: stabilize darginine biosynthesis in *Streptococcus gordonii* by co-aggregation with *Actinomyces naeslundii*. *J Bacteriol.* 2008;190:3646-57.
- 14.** Marcotte H, Lavoie MC. Oral microbiome ecology and the role of salivary immunoglobulin A. *Microbiol Mol Biol Rev.* 1998;62:71-109.
- 15.** Fischman SL. A clinician's perspective on antimicrobial mouthrinses. *JADA.* 1994;125:20S.

16. Killoy WJ. The use of local -delivered chlorhexidine in the treatment of periodontitis. Clinical results. J Clin Periodontol. 1988;25:953-958.
17. Matthijs S, Adriaens PA. Chlorhexidine varnishes: a review. J Clin Periodontol. 2002;29(1):1-8.
18. Krautheim AB, Jermann TH, Bircher AJ. Chlorhexidine anaphylaxis: case report and review of the literature. Contact Dermatitis. 2004 Mar;50(3):113-6.
19. Ciancio S: Expanded and future uses of mouthrinses. JADA. 1994;125:29S.
20. Davies R M. Rinses to control plaque and gingivitis. Int Dent J. 1992;42:276.
21. Ciancio SG, Nisengard RJ. Control and preventive of periodontal disease. Nisengard RJ, Newman MG (eds). Oral Microbiology and Immunology. 2nd ed. s.385, WB Saunders, Philadelphia, 1994.
22. Mandel ID. Antimicrobial mouthrinses. Overview and update. JADA. 1994;125: 2s.
23. Pithon MM, Sant'Anna LI, Baião FC, dos Santos RL, Coqueiro Rda S, Maia LC. Assessment of the effectiveness of mouthwashes in reducing cariogenic biofilm in orthodontic patients: a systematic review. J Dent. 2015;43(3):297-308. doi:10.1016/j.jdent.2014.12.010
24. Özgen T, Güzdüz K, Aksever H, Karaçaylı Ü. Diş Hekimliğinde Fitoterapi. Türkiye Klinikleri J Dental Sci. 2011;17.
25. Park YK, Alencar SM, Aguiar CL. Botanical origin and chemical composition of Brazilian propolis. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2002;50:2502-6.
26. Pistorius A, Willershausen B, Steinmeier EM, Kreislert M. Efficacy of subgingival irrigation using herbal extracts on gingival inflammation. J Periodontol. 2003;74:616-22.
27. Jayaprakash K, Veerasha KL, Hiremath SS. A comparative study of two mouthrinses on plaque and gingivitis in school children in the age group of 13-16 years in Bangalore city. J Indian Soc Pedod Prev Dent. 2007;25:126-129.
28. Kamath NP, Tandon S, Nayak R, Naidu S, Anand PS, Kamath YS. The effect of aloe vera and tea tree oil mouth washes on the oral health of school children. Eur Arch Paediatr Dent. 2020;21:61-66.
29. Sulaiman GM, Ad'hiah AH, Al-Sammarrae KW, Bagnati R, Frapolli R, Bello E, et al. Assessing the antitumour properties of Iraqi propolis in vitro and in vivo. Food and chemical toxicology. 2012;50:1632-41.
30. Stay FP. Herbal therapy in dentistry. The complete book of dental remedies. Avery Publishing Group. 1996.
31. Kovalik AC, Bissetto P, Pochapski MT, Campagnoli EB, Pilatti GL, Santos FF. Effects of an Orabase Formulation with Ethanolic Extract of Malva sylvestris L. in Oral Wound Healing in Rats. Journal of Medicinal Food. 2014;17(5):1-7.
32. Hopkins MP, Androff L, Benninghoff AS. Ginseng face cream and unexpected vaginal bleeding. Am J Obstet Gynecol. 1998;159(5):1121-1122.
33. Harokopakis E, Albzreh MH, Haase EM, Scannapieco FA, Hajishengallis G. 2006, Inhibition of Proinflammatory Activities of Major Periodontal Pathogens by Aqueous Extracts From Elder Flower (*Sambucus nigra*). J Periodontol. 2006;77:271-279.

Yaşlılarda Vegan Beslenme**Vegan Nutrition in the Elderly****Tuğba Gül Dikme¹**

¹Harran Üniversitesi Siverek Meslek Yüksekokulu, Gıda Teknolojisi Programı, Şanlıurfa, Türkiye,
<https://orcid.org/0000-0002-2212-6443>

Özet

Hayvansal ve hayvansal yan ürünlerin beslenmeden çıkarıldığı vegan diyetler son yıllarda popüler hale gelmiştir. Ancak bu diyet türünün değerlendirilmesi bilimsel literatürde yeterince ele alınmamıştır. Diğer tüm diyet türlerine kıyasla makrobesinler açısından protein alımı daha düşük olan vegan beslenmede ayrıca Vitamin B2, Vitamin B3, Vitamin B12, Vitamin D, iyot, çinko, kalsiyum, potasyum, selenyum gibi mikrobesinlerin alımı da düşüktür. Ayrıca veganların çoğunda kalsiyum alımı tavsiye edilenin seviyeyin altındadır. Diğer diyetlere göre yağ alımı açısından önemli bir fark olmayan vegan diyetler A, B1, B6, C, E vitaminleri, demir, fosfor, magnezyum, bakır ve folat eksiklikleri gibi sağlık bozuklukları açısından direkt sorumlu değildir. Vegan diyetlerin en önemli olumlu özelliğinden birisi düşük glisemik yüze sahip olmasıdır. Vegan diyetle beslenen bireyler potansiyel diyet eksiklikleri riskinin farkında olmalıdır. Bu derleme yaşlı popülasyonlarda makro ve mikro besin alımları açısından vegan diyetinin alımı, yeterliliği ve bu tür bir diyetin insan sağlığı için gerekli tüm besinleri sağlamada kabul edilebilir düzeyde olup olmadığını değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Yaşlı Beslenmesi, Vegan Beslenme, Bitki Bazlı Gıda, Veganizm.

Abstract

Vegan diets, in which animal and animal by-products are removed from the diet, have become popular in recent years. However, the evaluation of this diet type has not been adequately addressed in the scientific literature. The vegan diet, which has a lower protein intake in terms of macronutrients compared to all other diet types, also has a low intake of micronutrients such as Vitamin B2, Vitamin B3, Vitamin B12, Vitamin D, iodine, zinc, calcium, potassium, selenium. In addition, calcium intake for most vegans is below the recommended level. Vegan diets, which do not have a significant difference in fat intake compared to other diets, are not directly responsible for health disorders such as vitamin A, B1, B6, C, E, iron, phosphorus, magnesium, copper and folate deficiencies. One of the most important positive features of vegan diets is that they have a low glycemic load. Individuals on a vegan diet should be aware of the potential risk of dietary deficiencies. This review aims to evaluate the intake and adequacy of a vegan diet in terms of macro and micronutrient intakes in elderly populations and whether such a diet is at an acceptable level in providing all the nutrients necessary for human health.

Keywords: Elderly Nutrition, Vegan Diet, Plant-Based Food, Veganism.

Sorumlu Yazar: Tuğba Gül Dikme e-mail: t.gul@harran.edu.tr

Geliş Tarihi: 25.05.2023; **Kabul Tarihi:** 06.06.2023; **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 30.06.2023

Atf: Güldikme T. **Yaşlılarda Vegan Beslenme.** Acta Medica Ruha. 2023;1(2):173-183.
<https://doi.org/10.5281/zenodo.8011416>



Dergimizde yayımlanan makaleler, Creative Commons Atf 4.0 Uluslararası (CC BY 4.0) ile lisanslanmıştır.

GİRİŞ

Neredeyse dünyanın tüm ülkelerinde ulusal gıda temelli diyet kılavuzları diğer gıda gruplarının yanı sıra et ve süt ürünlerini de içermektedir. Günümüzde bitki bazlı gıdaların tüketimini artırarak hayvansal gıdaların tüketimini azaltmayı öneren birçok beslenme kılavuzu bulunmaktadır. Bitki bazlı beslenmeye yönelik bu geçiş, öncelikle çevresel faktörler tarafından yönlendirilmektedir. Avrupa Birliği bütün dünya çapında sürdürülebilir beslenme yönergeleri çağrısı yaparak bu konuya yönelik sağlamaktadır (1).

Bitki bazlı diyetler hayvansal ve bitkisel bazlı gıdaların diyet içindeki göreceli katmasına göre sınıflandırılabilmektedir. En katı bitki bazlı diyet olarak kabul edilen vegan diyeti hayvansal kaynaklı tüm gıdaları dışlamaktadır. Özellikle yüksek gelirli ülkelerde toplam nüfusun giderek artan bir oranını oluşturan veganlığın batı dünyasında popüleritesi giderek artmaktadır. Avrupa'da veganların yaygınlığı ülkeler arasında değişmekte olup %1 ila %10 arasında olduğu tahmin edilmektedir (2). Vegan diyeti temel olarak dini ve etik inançlar, çevresel kaygılar, kültürel ve sosyal değerler ve potansiyel sağlık yararları ile ilişkilidir (3).

Vegan diyetlerinin çeşitliliği, dengeli olup olmadığı ve gerekli tüm besinleri yeterince sağlayıp sağlanmadığı konusunda yeterli bilgi yoktur. EAT-Lancet Komisyonu tarafından yakın tarihli bir raporda sadece sebzelere, meyvelere, baklagillere, yemişlere ve tam tahillara dayalı beslenme modellerinin faydalı olabileceği belirtilse de katı bir vegan diyeti takip etme hakkında bilgi halen çok eksiktir (1). Veganların çoğu genellikle daha düşük bir enerji alımıyla ilişkilendirilen düşük vücut ağırlığı ile karakterize edilir. Bu durum veganların daha düşük besin alımına yatkın olması ve daha az gıda tüketimiyle ilişkili olduğu anlamına gelmektedir.

Hastalıklara Karşı Vegan Beslenme

Yapılan birçok çalışmada vegan diyetinde günlük taze meyve, sebze, tahıl taneleri, kabuklu yemişler, baklagiller ve tohumların yüksek tüketimi nedeniyle insan sağlığı üzerindeki yararlı etkileri gösterilmiştir (2). Vegan diyetinde uygun meyve ve sebzelerin tüketimi sayesinde önemli besin ve biyoaktif bileşikler diyetle alınabilmektedir. Bu tür besin ve bileşikler birçok hastalığa da iyi gelmektedir. Buna göre vegan diyetleri, kardiyovasküler risk faktörlerini iyileştirmek gibi potansiyel sağlık yararları ile ilişkilendirilmiştir (4). Bu tür sağlık yararlarının diğerlerinin yanı sıra kolon kanseri, tip 2 diabet, obezite, alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı açısından vegan diyetinin önemli olduğu ileri sürülmüştür (5). Bu durum birçok hastalığın tedavisi açısından umit vericidir.

Vegan diyet alan bireylerde karbonhidrat ve lif tüketimi artabilmektedir. Ağırlıklı olarak meyve ve sebzelerden yüksek lif alımı (>30 g/gün) vegan diyetlerinde yaygındır (6). Bu tür yüksek lifli diyetler glisemik kontrolde önemli bir rol oynayabilir ve insülin direncine ve tip 2 diabete karşı koruyucu bir role sahip olabilir (7).

Öte yandan vegan diyetinden kaynaklanan besin eksikliklerinden oluşan hastalıkların olup olmayacağı hakkında daha az şey bilinmektedir. Yapılan çalışmalar bu tür bir diyet uygulayan deneklerin makro ve mikro besinlerde eksiklik gösterme olasılığının daha yüksek olduğunu ve vegan diyetinin demir, çinko, iyot, selenyum, kalsiyum, vitamin D ve vitamin B2 yönünden yeterli olmadığı konusunda tartışmalar bulunmaktadır (5).

Yaşlılarda Kas Kaybına Karşı Vegan Beslenme

Yaşlılarda kas kütlesi ve gücü kaybı günümüzde güncel bir halk sağlığı sorunudur. Yaşa bağlı kas kütlesi ve kuvveti kaybı yaklaşık olarak yaşamın beşinci dekatında belirginleşir ve

sarkopeniye neden olabilir. Sarkopeni, düşük kas kütlesi veya kalitesi ile birlikte düşük kas kuvveti ile karakterize bir kas bozukluğudur. Toplumdaki yaşlı bireylerde sarkopeni prevalansı kullanılan tanıma bağlı olarak %9,9 ile %40,4 arasında değişmektedir (8). Sarkopeni; kırılganlık, düşme, hastaneye yatış, iyileşme bozukluğu ve ölüm riskini artırır. Bu nedenle bitki temelli beslenme kılavuzlarına yönelik beslenme göz önüne alındığında, vegan diyetinin ileri yaşlarda kas kütlesi ve gücü üzerindeki potansiyel etkisinin güçlü olduğunu belirtmek gereklidir. Ancak vegan beslenmenin iskelet kası kütlesi ve gücü üzerindeki etkileri henüz tam olarak bilinmemektedir.

Yaşlılarda Protein Alımının Önemi

İlerleyen yaşla birlikte kas kütlesi ve gücündeki azalma oranını azaltmak için yeterli miktarda yüksek kaliteli diyet proteinini alımı ile birlikte bol miktarda fiziksel aktivite etkili bir stratejidir. İzole edilmiş bitki bazlı protein kaynaklarının tek başına tüketilmesinden ziyade bütünsel olarak tüketilmesi daha doğrudur. Tam veya bütünsel diyet olarak adlandırılan bu yaklaşım, beslenme matrisleri içindeki tüm gıda bileşeni etkileşimlerini dikkate aldığı için son yıllarda daha fazla önem kazanmıştır. Diyet müdahalelerinin etkileriyle ilgili bir çalışmada tek gıda kaynaklarından ziyade ögünlere ve diyetlere odaklanan yaklaşımın önemi vurgulanmıştır (9). Çünkü gıda bileşenleri tek başına değil de bir ögünün parçası olarak tüketildiğinde farklı etkileşimlere girmektedir.

Diyetle alınan proteinler yaşam boyunca kas kütlesinin ve gücünün korunması için hayatı önem taşıyan esansiyel amino asitler (EAA) açısından vazgeçilmez besinleri içerir. Diyet proteininin tüketimi, kas protein sentezini (MPS) uyaran ve çeşitli yollarla kas proteinini parçalanmasını engelleyen hiperaminoasidemiyi indükler. Kas protein sentezi ile parçalanması (kas proteinini döngüsü) arasındaki denge kasın bakımını, kaybını veya büyümeyi belirler. Kas protein sentezi parçalanmayı aşlığında, bu durum kas proteinlerinin birikmesine ve sonunda kas büyümeyes yol açar (10). Bir protein kaynağının kas protein dengesine katılabilmesi sindirimine ve absorpsiyonuna, splanknik amino asit alımına, plazma amino asit mevcudiyetine, amino asitlerin taşınmasına, amino asitlerin kas tarafından alımına ve kas içi sinyalizasyonuna bağlıdır (11). Ayrıca, bir protein kaynağının esansiyel aminoasit içeriği, kas protein sentezinin yemek sonrası uyarılması için çok önemlidir. Bir protein kaynağında bir esansiyel aminoasit eksik olduğunda, diğer tüm amino asitler kas protein sentezi için kullanılmak yerine oksitlenme yolağına girer (12). Kas protein sentezini doğrudan uyarma ve protein parçalanmasını önleme potansiyeline sahip olan esansiyel aminoasitler beslenme sinyalleri olarak işlev görebilmektedir. Örneğin esansiyel aminoasit olan lösinin, rapamisin kompleksi 1 (mTORC1) yolunun memeli hedefini aktive ederek ve ardından mRNA translasyonunu aktive ederek Kas protein sentezini uyarma yeteneğine sahip olduğu gösterilmiştir (13).

Yaşlıların kas kütlesini ve fiziksel işlevi korumak ve sağlıklı yaşılmayı desteklemek için yeterli miktarda yüksek kaliteli protein tüketmeleri önerilir. Diyet proteini için RDA, 18 yaş ve üzerindeki tüm yetişkinler için günde 0,8 g/kg vücut ağırlığıdır (g/(kg•d)) (14).

Daha yaşlı bireylerde, yaşa bağlı anabolik direnç olarak bilinen protein tüketimine karşı daha düşük hassasiyet gösterdiği gözlemlenmiştir. Bu nedenle, yaşlı bireylerde kas protein sentezini yeterince uyarmak için daha yüksek dozda protein alımına ihtiyaç duyabilmektedir (18). Uzmanlar tarafından 65 yaş ve üzeri bireylerde kas kütlesinin korunması için günlük 0,8 g/(kg•d) protein alımının çok düşük olduğunu vurgulamaktadır. Bu yüzden bu gruptaki yaşlı bireyler için tüketilen proteinin zamanlamasına ve kalitesine özel önem verilerek yaklaşık 1,0-1,2 g/(kg•d)'ye çıkarılmasını önermiştir (15).

Vegan Diyetinde Protein Kalitesi

Bir protein kaynağının kalitesi bireyin metabolik taleplerini karşılama ve vücut protein kütlesinin büyümeyi ve korunmasını destekleme yeteneği ile ilgilidir. Bir protein kaynağının kalitesi esansiyel aminoasitler içeriği, proteinin sindirilebilirliği ve ardından proteinden türetilen amino asitlerin biyoyararlanımı ile belirlenir. Bir amino asidin biyoyararlanımı tüketilen amino asidin tamamen sindirilen ve emilen oranıdır (16). Tüm bu faktörler birlikte proteinin işlevselliliğine yani protein içindeki amino asitlerin emilimine, yeni proteinlerin sentezlenmesine, regülasyondaki rollerine, nörotransmisiyon veya sıvı dengesine hizmet etme yeteneklerine katkıda bulunur.

Protein kalitesini değerlendirmek için önerilen yöntem amino asit skorlamasıdır. Yakın zamana kadar protein kaynağının kalitesini ifade etmek için kullanılan araçlardan birisi de Protein Sindirilebilirliği Düzeltilmiş Amino Asit Skorudur (PDCAAS). PDCAAS fekal ham protein sindirilebilirliğinin tek bir değerine dayalı olarak hesaplanmıştır. Bu hesaplama yöntemindeki tek faktör büyük bir eksiklik olarak kabul edildiği için bunun yerine yeni bir amino asit puanlama yöntemi olan Sindirilebilir Vazgeçilmez Amino Asit Puanı (DIAAS) daha çok kullanılmaktadır. DIAAS bir protein kaynağının kalitesini değerlendirmek için tek bir fekal ham protein sindirilebilirlik değeri yerine her bir EAA için gerçek ileal amino asit sindirilebilirliğini kullandığı için PDCAAS'tan farklıdır. DIAAS esansiyel aminoasitler biyoyararlanımını daha doğru bir şekilde yansıtır (17). DIAAS protein kalitesini değerlendirmek için şu anda mevcut olan en iyi yöntem olarak kabul edilse de vegan diyetinin protein kalitesini değerlendirirken göz önünde bulundurulması gereken bazı sınırlamalara sahiptir (21). Bu sınırlamalardan birisi belirli bir derecede işleme tabi tutulmuş diyet protein kaynakları söz konusu olduğunda, esansiyel aminoasitlerin gerçek sindirilebilirliğinin biyoyararlanımı her zaman doğru bir şekilde yansıtmasıdır. Bu durum esas olarak lizin, metionin, sistein, treonin ve triptofan amino asitleri için sorundur (18).

Hayvan Bazlı Gıdaların Yerine İzole Bitki Bazlı Gıdaların Kombine Olarak Tüketilmesi

Protein kalitesi ve amino asit içeriği hayvan ve bitki bazlı gıdalar ve proteinler arasında büyük farklılıklar gösterir. Çoğu hayvansal gıda ve proteinin amino asit profili zengin olarak kabul edilmektedir. Öte yandan bitki bazlı gıdalar ve proteinler sıkılıkla bir veya daha fazla esansiyel aminoasit içeriği ile sınırlı olup amino asit profilleri açısından yüksek heterojenlik gösterir. Bu sebeple hayvan bazlı gıdalara kıyasla izole bitki bazlı gıdalar daha düşük protein kalitesi sergiler. Gorissen ve ark. tarafından yapılan araştırmada hayvan bazlı protein izolatlarına göre bitki bazlı protein izolatlarının ortalama olarak %11 daha düşük esansiyel aminoasit içeriği belirlenmiştir. Bitki bazlı gıdalar ve proteinler metionin ve lizin içerikleri açısından özellikle yüksek heterojenlik gösterir. Örneğin metionin bakımından yüksek olan bitki bazlı gıdalar sıkılıkla lizin bakımından düşük olup bazen de bunun tersi de olabilmektedir (19).

İzole hayvan ve bitki bazlı protein arasındaki amino asit sindirilebilirliği farkı yakın zamanda yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. Yapılan çalışmada Pinckaers ve meslektaşları aynı miktarda buğday proteinini hidrolizatı ile karşılaştırıldığında süt proteinini konsantresinin sindiriminden sonra plazmada esansiyel aminoasit, lösin, lizin ve metionin konsantrasyonlarında daha büyük artışlar gözlemlenmiştir (20).

Bitki bazlı gıdaların amino asit profillerindeki heterojenliklerinden dolayı daha yüksek DIAAS değerleri elde etmek için 2 veya daha fazla bitki kaynağının kombinasyonlarının yapılması gereklidir (21). Farklı bitki bazlı gıdalar uygun şekilde birleştirildiğinde yaşlıların metabolik amino asit ihtiyaçları daha iyi karşılayacaktır. Hatta bu sayede yaşlılar daha küçük porsiyonlarla daha fazla aminoasit almış olacaktır. Bu durum aynı zamanda iyileştirilmiş bir

beslenme etkinliğine sahip bir yemeğe yol açacaktır. Özellikle patates ve soya gibi yüksek protein kalitesine sahip bitki bazlı gıdalar düşük protein kalitesine sahip diğer bitki bazlı gıdaları tamamlama potansiyeline sahiptir. Örneğin bezelye, buğday ve patatesin DIAAS değerleri sırasıyla 83, 56 ve 125'tir. Bu bitki besinlerinden oluşan gıda karışımının DIAAS değeri ise 100'dür (21). Bundan dolayı daha yüksek bir protein kalitesi elde etmek için besinlerin tek başına tüketilmesi yerine farklı bitki kaynaklarını bir öğünde birleştirmek daha faydalıdır. Ancak uygulanan bu strateji bir öğünün gerçek DIAAS değerinde yalnızca kaba bir tahminini sağlar.

Diyetlerde Biyoyararlanımı Etkileyen Önemli Unsurlar

Bir yemeğin işlenmesi veya hazırlanması amino asit biyoyararlanımını etkilediğinden dolayı direkt olarak ham bir bitkideki aminoasit değeriyle pişirilen bir bitkideki faydalanan aminoasit değerleri birbirinden farklıdır. Bunun dışında gıdalarda zengin besinlerin mevcudiyetini engelleyen farklı bileşenlerden birisi de beslenme karşıtı faktörler (ANF)'dır. Gıda ürününde doğal olarak bulunan ve gıda işleme sırasında oluşan Maillard bileşikleri, oksitlenmiş kükürt amino asit, d-amino asitler ve tripsin inhibitörleri gibi bileşenlerin genetik modifikasyonu sırasında oluşan ANF'ler gıdalarda amino asit biyoyararlanımını sınırlamaktadır (22). Bu durum yaşlı beslenmesinde çok önemlidir. Ayrıca yaşıların protein tüketimine ne ölçüde tepki verdığının büyük ölçüde fiziksel aktivite seviyelerine ve tüketilen protein miktarına bağlı olduğu unutulmamalıdır.

Vegan Yemeklerin Anabolik Özelliklerini Artırmak

Beslenmede protein ile esansiyel aminoasit alımını artırmak için bir strateji olarak öğünlerde sunulan porsiyonların artırılması önerilmiştir. Buna paralel olarak Gorissen ve ark. sağlıklı yaşlılarda 35 g buğday proteini hidrolizat almanın kas protein sentezini artırmadığı, oysa 60 g buğday proteini hidrolizat almanın kas protein sentezini önemli ölçüde artırdığını raporlamıştır (23). Benzer şekilde Yang ve ark. 40 g soya proteini izolatı tüketiminden sonra kas protein sentezinin arttığını ancak 20 g gibi daha düşük bir doz tüketildiğinde anlamlı bir artış göstermediğini göstermiştir (24). Buna uygun olarak Hollanda Sağlık Bakanlığı vegan diyetinde 18 yaşından büyük tüm bireyler için 1,3 kat daha yüksek protein alımını önermektedir (25). Çünkü bitki bazlı gıdalarda proteinin daha düşük sindirilebilir özellikleştir. Bu sebeple yaşlı yetişkinler için vegan beslenmede önerilen artırılmış diyet proteini 1,3–1,5 g/(kg/gün) seviyesinde olmalıdır. Ancak yukarıdaki tavsiyeler göz önüne alındığında vegan yemeklerin potansiyel tokluk etkisi göz ardı edilmelidir. Kristensen ve ark. et ile karşılaşıldığında yüksek proteinli baklagıl bazlı bir öğünün daha yüksek tokluk oranlarına ve daha az enerji alımına yol açtığını belirtmiştir (26). Ancak vegan yemeklerin anabolik özelliklerini iyileştirmek için porsiyon boyutlarını artırmak, yaşılar için her zaman uygun bir strateji değildir. Bundan dolayı yaşlılarda bu yönyle ilgili ek araştırmaların yapılması bu popülsiyonda vegan yemeklerin ve diyetlerin tokluk etkileri hakkında temel bilgiler sağlayacaktır. Bu durum vegan diyetlerin yaşılar için yeterli miktarda esansiyel aminoasit sağlayıp sağlayamayacağına dair değerli bilgiler verecektir. Yaşı beslenmesinde porsiyon boyutlarında değişiklik yapılrken bir beslenme uzmanı veya diyetisyenin yardımıyla stratejik menü planlaması yapılmalı, ayrıca gıda matrisinin protein işlevselligi üzerindeki bilinmeyen sonuçları da göz önünde bulundurulmalıdır.

Vegan Beslenmede Mikrobesin ve Vitamin Alımı

Yapılan çalışmalarında veganlarda vitamin alımı ve plazma konsantrasyonları arasında farklılıklar bulunmaktadır. Veganlarda düşük A vitamini ve yüksek E vitamini alımına rağmen bu bireylerin serum konsantrasyonlarının sağlıklı insanlarla aynı aralıkta olduğu

bildirilmektedir (27). Vegan diyetin ardından bireylerin serumunda C vitamini konsantrasyonlarının artığı ve bu durumun potansiyel olarak kronik hastalıkların önlenmesine katkı sağladığını tespit edilmiştir (28). Et, kümes hayvanları ve yumurtada yüksek seviyede bulunan B12 vitamini vegan diyetlerinde çok az bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar vegan bireylerde B12 alımının anlamlı derecede düşük olduğunu ve sıkılıkla serum eksikliklerinin gözlendiğini göstermektedir (29). Bu durum vegan beslenenlerde önemli bir sorundur. Vegan diyetlerinde özellikle balık yenilmemesi nedeniyle D vitamini alımı da sınırlıdır. Ancak yine de veganların serum konsantrasyonlarındaki vitamin D düzeyi sağlıklı insanların kine yakındır (30).

Düzen farklı diyetleri yapan bireylerle karşılaşıldığında veganlar arasında demir alımının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (2). Düşük ferritin düzeyine rağmen demir eksikliği riskinin vegan veya diğer beslenme modelleri uygulayan insanlarda farklı olmadığı rapor edilmiştir (31). Veganlarda kalsiyum alımı yalnızca süt ürünlerinin dışlanması nedeniyle değil aynı zamanda bitki bazlı gıdalardaki kalsiyumun biyoyararlanımının azalması nedeniyle de eksiktir (32). Bununla birlikte bazı tofu gibi gıda ürünlerine eklenen kalsiyum sütle aynı düzeyde biyoyararlanım göstermektedir (33).

Et, süt ürünleri ve yumurta gibi besinler çinko açısından zengindir. Çinko açısından zengin bazı bitkisel besinlerde (kabuklu yemişler, tohumlar ve tam tahıllar) bulunmaktadır. Ancak bağırsakta emilimi azaltan fitatın varlığı nedeniyle bu bitkisel besinlerdeki çinko biyoyararlanım açısından yetersiz kalabilmektedir (34). Bundan dolayı vegan beslenmede çinko alımı düşük olabilmektedir.

Vegan Beslenmede Alınan Protein Miktarı

Batı toplumlarında yaşayan yaşlılarda ana diyet proteinini kaynağını hayvan bazlı gıdalar oluşturmaktadır. Hayvansal bazlı diyet protein alımına katkıda bulunan ana ürünler ise et ve süt ürünleridir (35). Yaşlıların mevcut diyetinde diyet protein alımına hayvan bazlı gıda ürünlerini yüksek bir katkı sağladığından omnivor porsiyonlarının aynı büyüklükteki vegan porsiyonlarla değiştirilmesi gıda miktarını ve sindirilen protein kaynağını azaltabilmektedir. Bitki bazlı gıdaların daha düşük protein yoğunluğundan dolayı vegan alternatifleri günlük diyet protein alımını azaltabilir. Dolayısıyla yaşlılarda vegan diyeti yetersiz protein alımı riskini artırabilmektedir. Ayrıca bitki bazlı gıdaların çögünün düşük protein kalitesi de dikkate alındığında bu problem biraz daha önemli olmaktadır. Bundan dolayı yaşlılarda diyet proteininin yeterli alınması için vegan porsiyonlarının artırılması gerekmektedir (35). Bu nedenle yaşlılarda hayvansal gıdaların alımını ortadan kaldırmayı hedeflerken, bu gıdaların yerine yeterli miktarda ve çok çeşitli bitki bazlı gıdaların konulması gerekmektedir.

Vegan diyeti ile beslenen yaşlılarda gıda tüketimine ilişkin veriler eksiktir. Bu durum yaşlı bireylerin vegan diete geçmesi durumunda hayvansal gıdaların yerine hangi bitki bazlı gıdaların alması gerektiği konusunda belirsizlik oluşturmaktadır. Henüz bildiğimiz kadariyla, yaşlı popülasyonu temsil eden ve uygulanabilir bir protein içeriğine sahip bir vegan diyetinin etkilerini değerlendiren çalışmalar eksiktir. Son zamanlarda yapılan araştırmaya göre et tüketen yetişkinlerle karşılaşıldığında vegan yetişkinlerin yüksek proteinli alternatifleri (baklagiller, vejetaryen et alternatifleri, fındık, soya ve bitki sütü) iki kattan fazla tükettiği belirlenmiştir. Ancak bu tüketim miktarına rağmen veganların vejeteryanlar ve et yiyenlere göre daha düşük protein aldığı belirlenmiştir (36). Hayvansal gıda tüketiminin yerini tamamen yüksek proteinli bitki bazlı alternatifler eksik kaldığından dolayı bunun yerine yaşlılarda çeşitli bitki bazlı gıdaların tüketilmesi gerekmektedir.

Bazı çalışmalarda yukarıda bahsi geçen durumların tersi de söylenmektedir. Örneğin yapılan bir çalışmada Alles ve ark. (2) sadece bitkisel gıdaları tüketen bireylerde bile yeterli bir protein alımı elde etmenin mümkün olduğunu göstermiştir. Yapılan bu çalışmada veganların sadece %27,3'ünde protein alımının düşük olduğu belirlenmiştir. Mariotti ve arkadaşlarına göre vegan diyetlerinde bazı esansiyel amino asitlerin alımı vegan olmayan diyetlere göre daha düşük kaydedilmesine rağmen tahıllar ve baklagiller gibi çeşitli proteinli gıdaları içeren vegan diyetlerinde esansiyel aminoasit alımının yeterli olduğu belirtilmiştir (37).

Vegan Diyetlerinin Yaşlılarda Kas Kütlesi ve Gücü Üzerindeki Potansiyel Etkisi

Yaşlılarda vegan diyeti genel protein almında ve yüksek kaliteli protein kaynaklarının almında azalmalara yol açabileceğinden dolayı bireylerde kas sağlığı olumsuz etkilenebilir. Bitki bazlı diyetlerin yaşlı popülasyondaki kas kütlesi ve gücü üzerindeki potansiyel doğrudan etkilerini araştıran bazı çalışmalar bulunmaktadır. Monteyne ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada 3-d mikoprotein bazlı vegan diyeti ile omnivor diyet yapan kişilerde bacak kasları arasında kas protein sentezi oranlarında anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir (38). Her iki diyet de 1,8 g/(kg/gün) kadar yüksek protein alımı sağlanmıştır. Daha önce ayrıntılı olarak tartışıldığı gibi hayvan ve bitki bazlı protein kaynakları arasındaki anabolik özelliklerdeki farklılıklar daha yüksek protein dozlarıyla azaltılabilirmektedir (16).

Yapılan farklı bir çalışmada ise tahıl bazlı bir kahvaltı ile yumurta bazlı bir kahvaltıdan sonra standart bir öğle yemeği yiyen yaşlılar arasındaki akut anabolik yanıt farkı araştırılmıştır (39). Pannemans ve diğerlerinin bulgularıyla tutarlı olarak yumurta bazlı kahvaltinin tahıl bazlı kahvaltıdan daha büyük bir protein dengesine sahip olduğu belirlenmiştir (40). Ancak bu etkiler standart bir öğle yemeğinin tüketilmesinden sonra azalmıştır. Yumurta bazlı kahvaltı daha yüksek esansiyel aminoasit ve lösin içeriğine sahip olsa da standart öğle yemeğinin tüm vücut protein sentezi hem de kas protein sentezi üzerinde hiçbir etkisinin olmadığı belirlenmiştir.

Vegan ile diğer diyetlerin çok farklı besin profilleri sergileyebileceği ve karıştırılmaması gereği unutulmamalıdır. Diğer diyetlerin etkilerini değerlendirmek bize hayvansal gıda tüketimini azaltmanın anabolik etkileri hakkında bazı bilgiler verebilir. Bununla birlikte vegan diyetleri farklı bir besin profili sergiledikleri için farklı anabolik özelliklere neden olabileceğiinden bu bulgular dikkatle yorumlanmalıdır. Bununla birlikte yaşlılarda vegan diyetleri ile ilgili şu anda mevcut olan sınırlı miktarda kanıtlar bu konuda net bilginin çıkışmasını engellemektedir.

Yapılan birkaç gözlemsel çalışmada bitki bazlı gıda alımının kas üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Hengeveld ve ark. tarafından yapılan çalışmaya göre daha düşük bitkisel protein alan yaşlılarda kemik frajeritesi insidansında %20'lük bir artış olduğu gözlemlenirken, daha yüksek bitkisel protein alan yaşlılarda kemik kırılganlık insidansının azlığı tespit edilmiştir (41). Ancak kas kütlesi ile ilgili olarak hayvan bazlı protein tüketiminin bitki bazlı proteinden daha fazla olumlu etki yaptığı gösteren birçok çalışma vardır (42).

SONUÇ

Hayvansal gıda üretiminin yüksek ekolojik etkisi nedeniyle günümüzde daha fazla bitki bazlı diyetlere geçiş olmaktadır. Bundan dolayı vegan beslenmede sürdürülebilir beslenme kılavuzlarına olan talep artmaktadır. Daha fazla meyve ve sebze tüketmek açısından yaşlı nüfusun çeşitli alt grupları için vegan diyetlerinin birçok önemli sağlık yararı olmasına rağmen, bitki bazlı gıdaların anabolik özelliklerinin azalması yaşlılarda kas kütlesini ve

güçünü tehlkiye atabilir. Buradan dolayı yaşlılarda vegan beslenmenin dikkatli ve kontrollü yapılması gerekmektedir.

Gözlemsel veriler yaşlıların çoğunuğunun diyet proteinini için önerilen alımın altında besin tükettiği göstermektedir. Yeterli fiziksel aktivite ile birlikte yüksek kaliteli diyet proteininin yeterli tüketimi yaşlılarda özellikle kas kaybının önlenmesi açısından çok önemlidir. Bitki bazlı gıdalar genellikle daha düşük bir protein yoğunluğu ve yetersiz esansiyel aminoasitler içerdiginden dolayı vegan diyeti yetersiz protein alımı riskini artırır. Ayrıca izole edilmiş bitki bazlı gıdalar hayvan bazlı gıdalarla karşılaşıldığında anabolik potansiyel yönünden daha düşük bir protein kalitesi sergiler.

Katı bir vegan diyetinden yeterli miktarda protein ve esansiyel aminoasit elde etmek ve bitki bazlı gıdaların düşük anabolik özelliklerinin üstesinden gelmek için porsiyon boyutları artırılabilse de bu durum iştah kaybı olan yaşlılarda işe yaramamaktadır.

Vegan beslenmede enerji alımları düşük olmasına rağmen diğer diyetlere göre alınan ortalama enerjinin altında değildir. Diğer diyetlere göre vegan beslenmede makro besin tüketimi biraz daha düşük olsa da protein haricinde beslenme gereksinimi açısından yeterli düzeydedir. Vegan diyetlerinde az alınan önemli mikro besinler arasında B2 vitaminleri, Niasin, B12, D vitamini, iyot ve kalsiyumdur bulunmaktadır. Bu mikrobesinlerin alımı diğer diyet türlerine göre daha düşüktür ve referans besin gereksinimini karşılamamaktadır. Vegan diyetlerinde demir alımı daha yüksek olmasına rağmen düşük biyoyararlanım nedeniyle bu durum veganlarda serum ferritin seviyesine yansımamaktadır. Sodyum alımı yüksek olan veganlar sağlıklı bir vücut kitle indeksine sahip olup bu bireylerde kilo ve obezite prevalansı düşüktür.

Günümüzdeki bilgiler değerlendirildiğinde literatürde hala büyük boşluklar bulunmaktadır. İlk olarak yaşlılarda vegan beslenmede protein tüketimine ilişkin kanıtlar eksiktir. Bu durum yaşlılarda vegan beslenme kalıplarının protein tüketimine özel önem verilerek araştırılması gerektiğini göstermektedir. İkincisi vegan yemeklerin ve diyetlerin yaşlı bireylerde doyurucu etkileri biliinmemektedir. Bu etkileri keşfetmek vegan diyetinin bu popülsyonda protein alımını nasıl etkileyeceğine dair değerli bilgiler sağlayacaktır. Üçüncüsü doğru yiyecek kombinasyonları oluşturmak beslenme etkinliği iyileştirilmiş bir vegan yemeği fırsatı sağlarken, böyle bir yemeğin esansiyel aminoasit biyoyararlanımını ve protein işlevsellliğini nasıl etkilediği henüz belirlenmemiştir. Temel olarak bir vegan diyetinin kas kütlesini ve gücünü yeterince artırıp artıramayacağı ancak iyi tasarlanmış beslenme çalışmaları ile belirlenebilir. Ayrıca gelecekteki araştırmalar bir vegan diyetine bağlı kalmanın sonuçlarının alt gruplar arasında farklılık gösterip göstermediğini değerlendirmek için yaşlı popülsyondaki farklı gruplarda araştırmalar hedeflenmelidir.

Çıkar Çatışması Beyanı: Herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Herhangi bir finansal destek bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Willett W, Rockström J, Loken B, Springmann M, Lang T, Vermeulen S, et al. Food in the Anthropocene: the EAT-Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. *Lancet North Am Ed.* 2019;393(10170): 447–92. doi:10.1016/S0140-6736(18)31788-4.
2. Alles B, Baudry J, Mejean C, Touvier M, Peneau S, Hercberg S, et al. Comparison of sociodemographic and nutritional characteristics between selfreported vegetarians, vegans, and meat-eaters from the NutriNet-sante study. *Nutrients.* 2017;9:1023.doi:10.3390/nu9091023.

3. Lawrence MA, McNaughton SA. Vegetarian diets and health. *Br Med J.* 2019;366:l5272. doi:10.1136/bmj.l5272.
4. Abbasnezhad A, Falahi E, Gonzalez MJ, Kavehi P, Fouladvand F, Choghakhor R. Effect of different dietary approaches compared with a regular diet on systolic and diastolic blood pressure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;163:108108. doi:10.1016/j.diabres.2020.108108.
5. Gallego-Narbon A, Zapatera B, Alvarez I, Vaquero MP. Methylmalonic acid levels and their relation with cobalamin supplementation in Spanish vegetarians. *Plant Foods Hum Nutr.* 2018;73(3):166-171. doi:10.1007/s11130-018-0677-y.
6. Orlich MJ, Jaceldo-Siegl K, Sabate J, Fan J, Singh PN, Fraser GE. Patterns of food consumption among vegetarians and non-vegetarians. *Br J Nutr.* 2014;112:1644e53. doi:10.1017/S000711451400261X.
7. Chen Z, Zuurmond MG, van der Schaft N, Nano J, Wijnhoven HAH, Ikram MA, et al. Plant versus animal based diets and insulin resistance, prediabetes and type 2 diabetes. *Rotterdam Study.* 2018;33:883e93. doi:10.1007/s10654-018-0414-8.
8. Mayhew AJ, Amog K, Phillips S, Parise G, McNicholas PD, de Souza RJ, et al. The prevalence of sarcopenia in communitydwelling older adults, an exploration of differences between studies and within definitions: a systematic review and meta-analyses. *Age Ageing.* 2019;48(1):48–56. doi:10.1093/ageing/afy106.
9. Burd NA, McKenna CF, Salvador AF, Paulussen KJM, Moore DR. Dietary protein quantity, quality, and exercise are key to healthy living: a muscle-centric perspective across the lifespan. *Front Nutr.* 2019;6:83. doi:10.3389/fnut.2019.00083.
10. Koopman R, van Loon LJ. Aging, exercise, and muscle protein metabolism. *J Appl Physiol.* 2009;106(6):2040–8. doi:10.1152/japplphysiol.91551.2008.
11. Gorissen SHM, Trommelen J, Kouw IWK, Holwerda AM, Pennings B, Groen BBL, et al. Protein type, protein dose, and age modulate dietary protein digestion and phenylalanine absorption kinetics and plasma phenylalanine availability in humans. *J Nutr.* 2020;150(8): 2041–50. doi:10.1093/jn/nxaa024.
12. Moehn S, Bertolo RF, Pencharz PB, Ball RO. Development of the indicator amino acid oxidation technique to determine the availability of amino acids from dietary protein in pigs. *J Nutr.* 2005;135(12):2866–70. doi:10.1093/jn/135.12.2866.
13. Takegaki J, Sase K, Yasuda J, Shindo D, Kato H, Toyoda S, et al. The effect of leucine-enriched essential amino acid supplementation on anabolic and catabolic signaling in human skeletal muscle after acute resistance exercise: a randomized, doubleblind, placebo-controlled, parallel-group comparison trial. *Nutrients.* 2020;12(8):2421. doi:10.3390/nu12082421.
14. Paddon-Jones D, Campbell WW, Jacques PF, Kritchevsky SB, Moore LL, Rodriguez NR, et al. Protein and healthy aging. *Am J Clin Nutr.* 2015;101(6):1339S–45S. doi:10.3945/ajcn.114.084061.
15. Traylor DA, Gorissen SHM, Phillips SM. Perspective: protein requirements and optimal intakes in aging: are we ready to recommend more than the Recommended Daily Allowance? *Adv Nutr.* 2018;9(3):171–82. doi:10.1093/advances/nmy003.
16. van Vliet S, Burd NA, van Loon LJ. The skeletal muscle anabolic response to plant- versus animal-based protein consumption. *J Nutr.* 2015;145(9):1981–91. doi:10.3945/jn.114.204305.
17. Dietary protein quality evaluation in human nutrition: report of the FAO expert consultation. *FAO Food Nutr Pap.* 2013;92:1–66.
18. Wolfe RR, Rutherford SM, Kim IY, Moughan PJ. Protein quality as determined by the Digestible Indispensable Amino Acid Score: evaluation of factors underlying the calculation. *Nutr Rev.* 2016;74(9):584–99. doi:10.1093/nutrit/nuw022.

- 19.** Gorissen SHM, Crombag JJR, Senden JMG, Waterval WAH, Bierau J, Verdijk LB, et al. Protein content and amino acid composition of commercially available plant-based protein isolates. *Amino Acids*. 2018;50(12):1685–95. doi:10.1007/s00726-018-2640-5.
- 20.** Pinckaers PJM, Kouw IWK, Hendriks FK, van Kranenburg JMX, de Groot L, Verdijk LB, et al. No differences in muscle protein synthesis rates following ingestion of wheat protein, milk protein, and their protein blend in healthy, young males. *Br J Nutr.* 2021;126(12):1832–42. doi:10.1017/S0007114521000635.
- 21.** Herreman L, Nommensen P, Pennings B, Laus MC. Comprehensive overview of the quality of plant- and animal-sourced proteins based on the Digestible Indispensable Amino Acid Score. *Food Sci Nutr.* 2020;8(10):5379–91. doi:10.1002/fsn3.1809.
- 22.** Sarwar Gilani G, Wu Xiao C, Cockell KA. Impact of antinutritional factors in food proteins on the digestibility of protein and the bioavailability of amino acids and on protein quality. *Br J Nutr.* 2012;108(Suppl 2):S315–32. doi:10.1017/S0007114512002371.
- 23.** Gorissen SH, Horstman AM, Franssen R, Crombag JJ, Langer H, Bierau J, et al. Ingestion of wheat protein increases in vivo muscle protein synthesis rates in healthy older men in a randomized trial. *J Nutr.* 2016;146(9):1651–9. doi:10.3945/jn.116.231340.
- 24.** Yang Y, Churchward-Venne TA, Burd NA, Breen L, Tarnopolsky MA, Phillips SM. Myofibrillar protein synthesis following ingestion of soy protein isolate at rest and after resistance exercise in elderly men. *Nutr Metab.* 2012;9(1):57. doi:10.1186/1743-7075-9-57.
- 25.** Health Council of the Netherlands. Dietary Reference Intakes: energy, proteins, fats and digestible carbohydrates. The Hague (Netherlands): Health Council of the Netherlands; 2001.
- 26.** Kristensen MD, Bendsen NT, Christensen SM, Astrup A, Raben A. Meals based on vegetable protein sources (beans and peas) are more satiating than meals based on animal protein sources (veal and pork)—a randomized cross-over meal test study. *Food Nutr Res.* 2016;60(1):32634. doi:10.3402/fnr.v60.32634.
- 27.** Kristensen NB, Madsen ML, Hansen TH, Allin KH, Hoppe C, Fagt S, et al. Intake of macro- and micronutrients in Danish vegans. *Nutr J.* 2015;14. doi:10.1186/s12937-015-0103-3.
- 28.** Waldmann A, Koschizke JW, Leitzmann C, Hahn A. German vegan study: diet, life-style factors, and cardiovascular risk profile. *Ann Nutr Metab.* 2005;49: 366e72. doi:10.1159/000088888.
- 29.** Schupbach R, Wegmuller R, Berguerand C, Bui M, Herter-Aeberli I. Micronutrient status and intake in omnivores, vegetarians and vegans in Switzerland. *Am J Clin Nutr.* 2017;56:283e93. doi:10.1007/s00394-015-1079-7.
- 30.** Pinto AM, Sanders TAB, Kendall AC, Nicolaou A, Gray R, Al-Khatib H, et al. A comparison of heart rate variability, n-3 PUFA status and lipid mediator profile in age- and BMI-matched middle-aged vegans and omnivores. *Br J Nutr.* 2017;117:669e85. doi:10.1017/S0007114517000629.
- 31.** Pawlak R, Berger J, Hines I. Iron status of vegetarian adults: a review of literature. *Am J Lifestyle Med.* 2018;12:486e98. doi:10.1177/1559827616682933.
- 32.** Gibson RS, Perlas L, Hotz C. Improving the bioavailability of nutrients in plant foods at the household level. *Proc Nutr Soc.* 2006;65:160e8. doi:10.1079/pns2006489.
- 33.** Weaver CM, Heaney RP, Connor L, Martin BR, Smith DL, Nielsen S. Bioavailability of calcium from tofu as compared with milk in premenopausal women. *J Food Sci.* 2002;67:3144e7. doi:10.1111/j.1365-2621.2002.tb08873.x
- 34.** Agnoli C, Baroni L, Bertini I, Ciappellano S, Fabbri A, Papa M, et al. Position paper on vegetarian diets from the working group of the Italian Society of Human Nutrition. *Nutrients.* 2017;27:1037e52. doi:10.1016/j.numecd.2017.10.020.
- 35.** Hengeveld LM, Pelgröm ADA, Visser M, Boer JMA, Haveman- Nies A, Wijnhoven HAH. Comparison of protein intake per eating occasion, food sources of protein and general characteristics between community-

dwelling older adults with a low and high protein intake. *Clin Nutr ESPEN*. 2019;29:165–74. doi:10.1016/j.clnesp.2018.10.013.

36. Papier K, Tong TY, Appleby PN, Bradbury KE, Fensom GK, Knuppel A, et al. Comparison of major protein-source foods and other food groups in meat-eaters and non-meat-eaters in the EPIC-Oxford cohort. *Nutrients*. 2019;11(4):824. doi:10.3390/nu11040824.

37. Mariotti F, Gardner CD. Dietary protein and amino acids in vegetarian diets-A review. *Nutrients*. 2019;11. doi:10.3390/nu11112661.

38. Monteyne AJ, Dunlop MV, Machin DJ, Coelho MOC, Pavis GF, Porter C, et al. A mycoprotein-based high-protein vegan diet supports equivalent Daily myofibrillar protein synthesis rates compared with an isonitrogenous omnivorous diet in older adults: a randomised controlled trial. *Br J Nutr*. 2020;126(5):674–84. doi:10.1017/S0007114520004481.

39. Kim IY, Shin YA, Schutzler SE, Azhar G, Wolfe RR, Ferrando AA. Quality of meal protein determines anabolic response in older adults. *Clin Nutr*. 2018;37(6):2076–83. doi:10.1016/j.clnu.2017.09.025.

40. Pannemans DL, Wagenmakers AJ, Westerterp KR, Schaafsma G, Halliday D. Effect of protein source and quantity on protein metabolism in elderly women. *Am J Clin Nutr*. 1998;68(6):1228–35. doi:10.1093/ajcn/68.6.1228.

41. Hengeveld LM, Wijnhoven HAH, Olthof MR, Brouwer IA, Simonsick EM, Kritchevsky SB, et al. Prospective associations of diet quality with incident frailty in older adults: the Health, Aging, and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(9):1835–42. doi:10.1111/jgs.16011.

42. Houston DK, Nicklas BJ, Ding J, Harris TB, Tylavsky FA, Newman AB, et al. Dietary protein intake is associated with lean mass change in older, community-dwelling adults: the Health, Aging, and Body Composition (HealthABC) Study. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(1):150–5. doi:10.1093/ajcn/87.1.150.

COVID-19 Related Recurrent Pericarditis: A Case Report**COVİD 19 İle İlişkili Tekrarlayan Perikardit: Olgu Sunumu****Şebnem Kılıç¹, Yusuf Yürümez², Fatih Çatal³, Muharrem Kaner⁴**1 Deparment of Emergency Medicine, Muğla Bodrum State Hospital,
<https://orcid.org/0000-0002-1569-7301>2 Deparment of Emergency Medicine, Sakarya University School of Medicine Training and Research Hospital,
<https://orcid.org/0000-0003-3917-9434>3 Deparment of Emergency Medicine, Sakarya University School of Medicine Training and Research Hospital,
<https://orcid.org/0000-0002-6089-3328>4 Deparment of Emergency Medicine, Sakarya University School of Medicine Training and Research Hospital,
<https://orcid.org/0000-0003-0732-0544>**Abstract**

Coronavirus Disease (2019). (Covid-19), caused by the Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) virus, is a pandemic infection widely seen worldwide and has a very high mortality rate. This infection, which often has upper and lower respiratory tract symptoms, may present with atypical presentations with different clinical pictures in the recent period. Respiratory and cardiac system findings are at the forefront of Covid-19, a multisystem involvement infection. Cardiac involvement may present as myocarditis, pericarditis, rhythm disturbances, heart failure, and acute coronary syndrome. Although mostof the cases diagnosed with Covid-related pericarditis have been reported as pericarditis accompanying respiratory system findings, it is known that there arepatients diagnosed as isolated pericarditis cases. There is no different diagnosis and treatment protocol in pericarditis cases due to SARS-CoV-2 compared to other viral pericarditis cases in terms of diagnosis and treatment.

Our case; Following the diagnosis of Covid-19 infection, he was examined with complaints of increasing back pain and numbness spreading to the left arm, and pericarditis was detected on echocardiography, and treatment planning was made. It was learned that the patient was diagnosed with Covid infection two years ago and with pericarditis due to the examinations performed due to similar symptoms following the PCR positivity and was treated by admission to the cardiology service. This case report aims to draw attention to the fact that Covid-19 infection may occur in different forms, raise awareness regarding early recognition of the complications, and do the necessary treatment planning.

Keywords: Covid-19, Pericarditis, Colchicine, Ibuprofen.**Özet**

Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) virüsünün etken olduğu Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) tüm dünyada yaygın olarak görülen ve mortalitesi oldukça yüksek seyreden pandemik bir enfeksiyondur. Sıklıkla üst ve alt solunum yollarına ait semptomların görüldüğü bu enfeksiyonun son dönemde farklı klinik tablolar ile seyreden atipik prezantasyonları karşımıza çıkabilmektedir. Multisistem tutulum gösteren bir enfeksiyon olan Covid-19 enfeksiyonunda solunum ve kardiyak sisteme ait bulgular ön plandadır. Kardiyak tutulumda tablo miyokardit, perikardit, ritim bozuklukları, kalp yetmezliği ve akut koroner sendrom tablosu şeklinde karşımıza çıkabilir. Covid ilişkili perikardit tanılı vakalarının birçoğundan solunum sistemi bulgularına eşlik eden perikardit tablosu bildirilmişse de izole perikardit vakaları olarak da tanı alan hastaların olduğu bilinmektedir. SARS-CoV-2'ye bağlı perikardit olgularında tanı ve tedavi açısından diğer viral perikardit vakalarına göre farklı bir tanı ve tedavi protokolü bulunmamaktadır.

Olgumuz; Covid-19 enfeksiyonu tanısı almasının takiben artan sırt ağrısı ve sol kola yayılan uyuşma şikayetleri ile tetkik edilmiş ve ekokardiyografide perikardit tespit edilerek tedavi planlaması yapılmıştır. Hastanın iki yıl önce Covid enfeksiyonu tanısı aldığı ve yine PCR pozitifliğini takiben gelişen benzer semptomlar sebebiyle yapılan

Corresponding Author: Şebnem Kılıç, e-mail: drsebnemk@gmail.com**Received:** 05.05.2023; **Accepted:** 29.05.2023; **Published Online:** 30.06.2023**Cite:** Kılıç Ş, et al. COVID-19 Related Recurrent Pericarditis: A Case Report. Acta Medica Ruha. 2023;1(2):184-189.
<https://doi.org/10.5281/zenodo.8011444>

tetkikler sonucunda perikardit tanısı konulduğu ve kardiyoloji servisine yatişi yapılarak tedavi edildiği öğrenildi. Bu olgu sunumunda amaç Covid-19 enfeksiyonu tablosunun farklı biçimlerde de karşımıza çıkabileceğine dikkat çekmek ve oluşabilecek komplikasyonların erken tanınması ile gerekli tedavi planlamasının yapılması açısından farkındalık yaratmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Covid-19, Perikardit, Kolçisin, Ibuprofen.

INTRODUCTION

Covid-19 is a disease of viral origin that can be fatal, ranging from a simple flu infection to severe respiratory failure. The disease may present in 80% as mild, 15% as severe pneumonia, and 5% as Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS), Septic Shock, or Multiple Organ Failure (MODS). Mortality rates in infected cases are approximately 2% (2).

The organ systems most affected by Covid-19 include the respiratory, cardiovascular, and central nervous systems. Acute coronary syndromes, arrhythmias, myocarditis, myocardial damage, and myocardial dysfunction have been reported most frequently in cardiac implications. The most common disease diagnoses accompanying the current situation in patients diagnosed with Covid and exits are ischemic heart disease and atrial fibrillation. In Covid-19 cases, cough, pain in the throat, and nasal congestion are common symptoms. However, with the contribution of mutations seen in SARS CoV2, the clinical picture may present with different presentations secondary to the involvement of many different systems. As with some viral infections, Covid-19 infection can cause cardiac involvement. Increased back and chest pain, dysrhythmia, and weakness are the precursor findings of cardiac involvement in patients. This case report aims to present a recurrent pericarditis patient associated with Covid 19 to diagnose pericarditis cases early with cardiac involvement, plan their treatment and predict complications, and discuss the issue in light of the literature.

Pericarditis is defined as inflammation of the pericardial membrane surrounding the heart. Patients often complain of chest pain that spreads to the neck, back, and shoulders. The pain usually decreases during sitting and leaning forward and increases during lying down or deep breathing. Viral infections often cause it. Patients may experience chest pain, pericardial friction sound, pericardial fluid, and electrocardiography (ECG) changes. ECG changes in patients diagnosed with pericarditis are believed to develop secondary to inflammation of the myocardium adjacent to the pericardium. While ECG changes are detected in approximately 60 percent of patients, normal ECG findings are present in most cases, and this does not rule out the diagnosis of pericarditis. PR segment depression with ST-segment elevation is a typical ECG finding in pericarditis cases.

There is no specific biomarker that can be used to diagnose pericarditis. Elevation of troponin I and T also promotes the involvement of the subendocardial myocardium. However, normal levels of cardiac biomarkers do not indicate that the case is not pericarditis. Which are markers of inflammation; The sedimentation rate, C-reactive protein (CRP), and white blood cell (WBC) levels may tend to rise in about three-quarters of cases. As an echo finding, in patients with pericarditis, fluid collection may be observed in the pericardial space that may progress to the tamponade picture. In pericarditis that passes to the subacute and chronic period, pericardial tissue thickening and increased echogenicity may occur.

CASE REPORT

A 23-year-old female patient was admitted to the emergency department with complaints of back pain, burning in the chest, and numbness spreading to the left arm. In the anamnesis taken from the patient, it was learned that he was admitted to the emergency department five days ago with complaints of headache and fever, diagnosed with Covid-19, and discharged after his treatment was arranged. In his detailed history, it was found that he was admitted to the emergency department in December 2020 with similar complaints, diagnosed with pericarditis associated with Covid 19, and treated with Colchicine and ibuprofen. It was also learned that the patient had received two doses of the Sinovac vaccine in August and October 2021. In his genealogical history, there were no features. The patient's first evaluation determined that his general condition was moderate-good, his consciousness was transparent, oriented, and cooperative, and the measured vital signs were typical except for fever (37.9 °C). On physical examination, no additional pathology was found except tonsillar hyperemia and minimal postnasal discharge. The requested laboratory tests and electrocardiography (ECG) were also within normal limits. Chest X-ray showed peribronchial fullness. Due to the similarity between the patient's past medical history and the current clinical picture, a cardiology consultation was requested, considering his complaints. The patient who was diagnosed with echogenicity in the posterior pericardium on echocardiography (ECHO) performed by cardiology (figure 1) and diagnosed as pericarditis associated with Covid 19 was discharged with treatment.

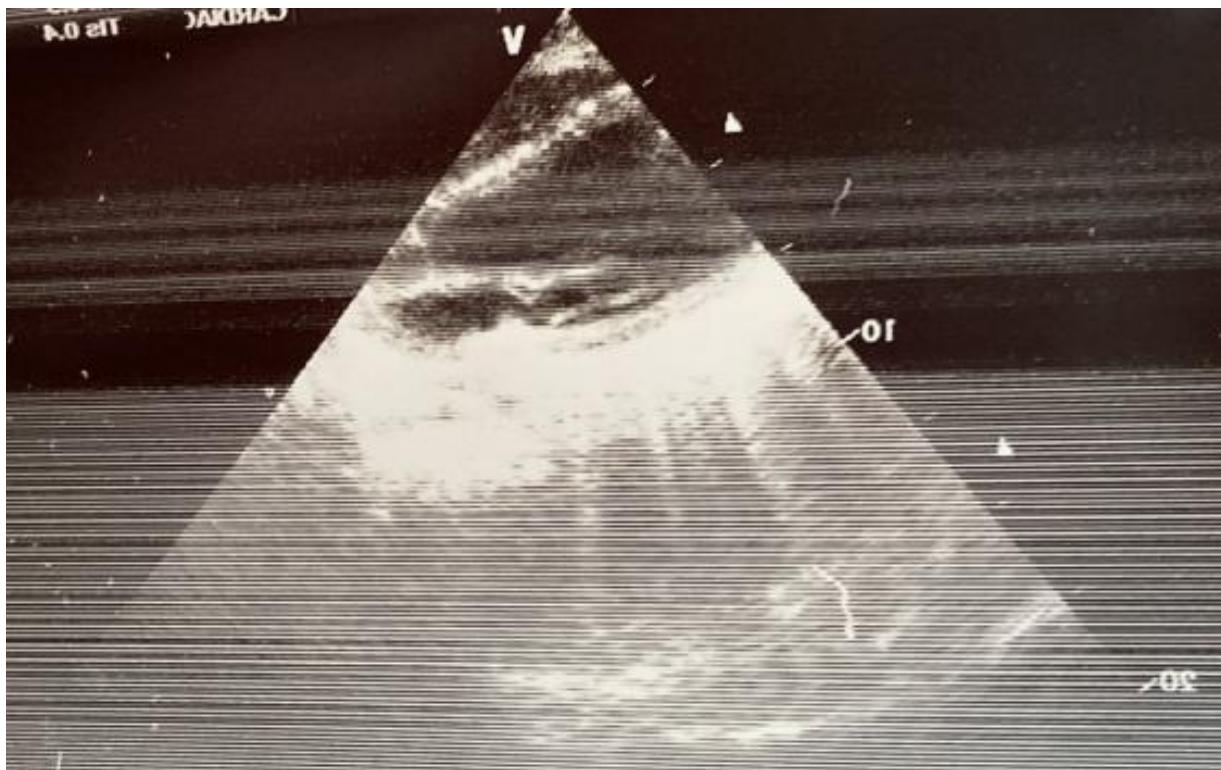
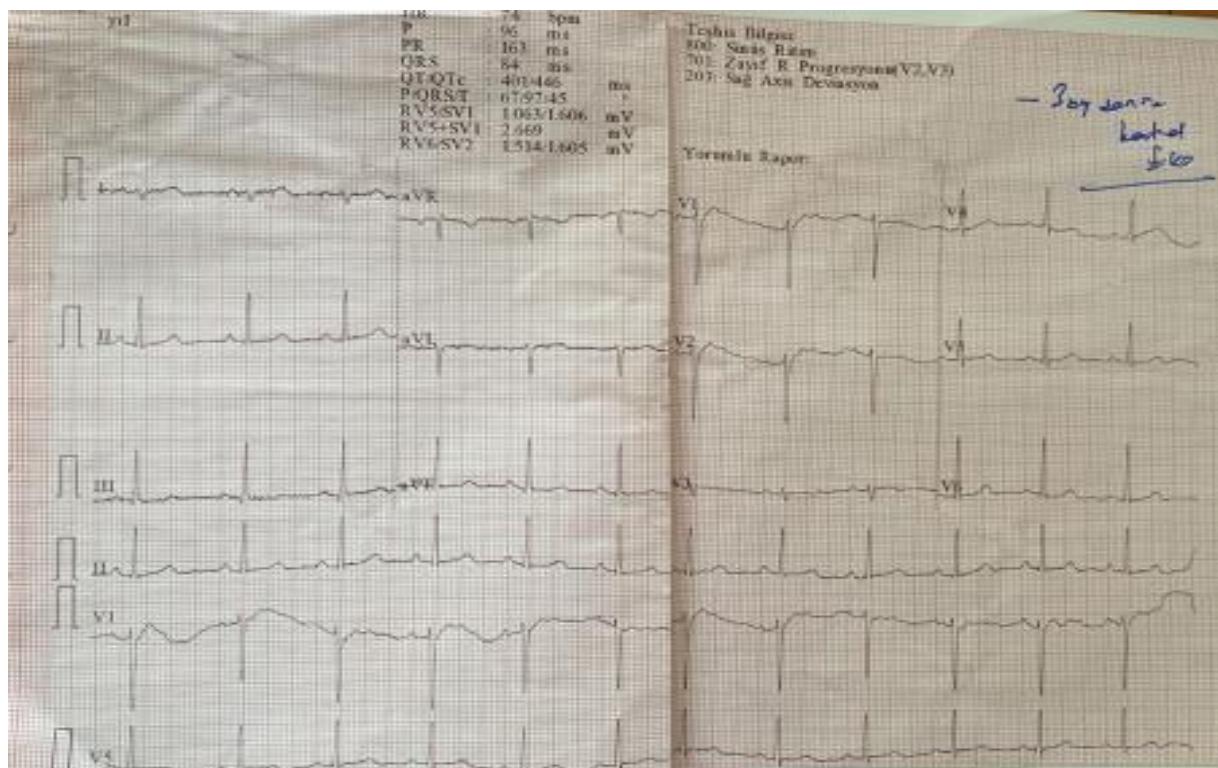
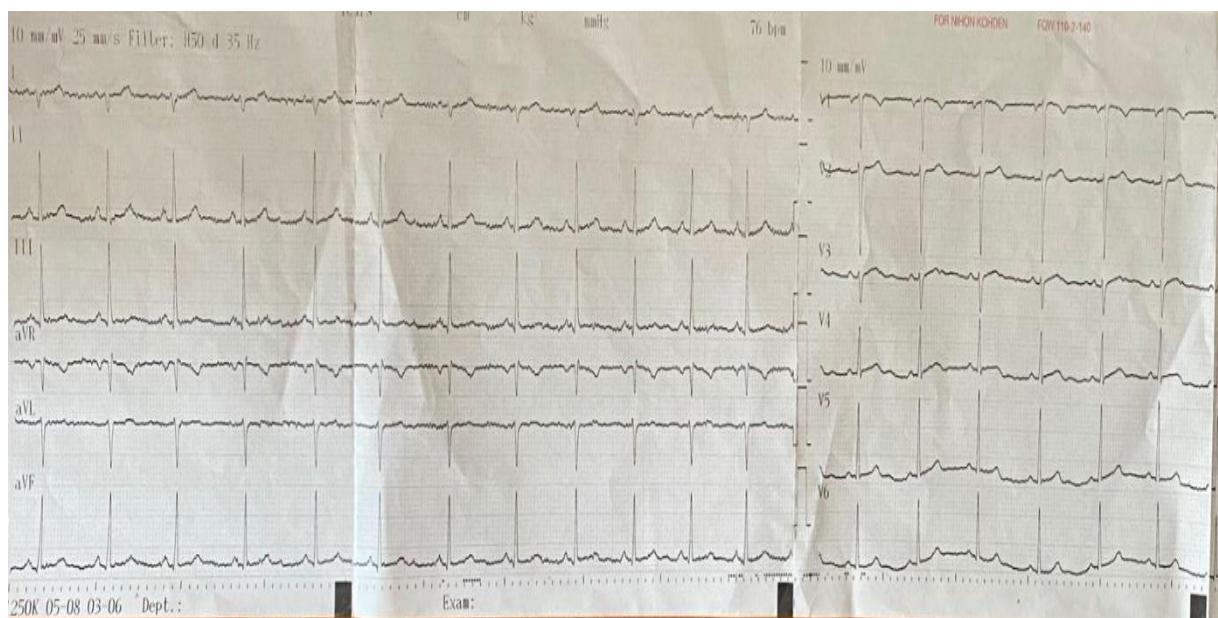


Figure 1. Pericarditis Due To Covid 19 With Echogenicity In The Posterior Pericardium On Echocardiography.

**Figure 2. (a):** Electrocardiography Of The Patient**Figure 2. (b):** Electrocardiography Of The Patient

DISCUSSION

Covid-19 is an infection that can cause multiorgan involvement and may present with different clinical pictures according to the affected system. The most common findings in infected cases are influenza symptoms due to respiratory system involvement. Other system involvements may accompany the picture during the infection, and the admission symptoms may vary through the system infected by the virus in the foreground. In the COVID-19 pandemic, the patient group with the highest mortality rate due to the current infection, geriatric group cases with diseases of the cardiovascular system, were identified. Although it was thought that respiratory system findings were at the forefront at the beginning of the

disease and progressed through respiratory insufficiency cases, it was concluded that it was seen to a considerable extent, especially in cardiovascular involvement in the following period. In a study examining infected patients, myocardial damage was observed in 22% of critically ill patients and in 7% of all infected patients (3).

In patients diagnosed with COVID-19, the direct myocardial damaging effect of the virus, hypotension, hypoxia, downregulation of ACE 2 receptors, increased inflammatory status, drug toxicity, and endogenous catecholamines are seen as the reasons for the occurrence of cardiac side effects (4). Myocarditis and pericarditis are relatively common conditions that should be kept in mind, especially in infected patients. Patients present with acute viral pericarditis. It was concluded that the prognosis in patients diagnosed with pericarditis was better in the long term than other complications. There is data that corticosteroids, Colchicine, and Anakinra treatment improve symptoms (5). The use of Colchicine in treatment increases the response to treatment by decreasing leukocyte motility and phagocytosis capacity observed in inflammatory responses (6). In patients with prominent fever symptoms, paracetamol may be added to treatment procedures as a priority (5). Myopericarditis findings with high CRP levels in the follow-up of the patients are in the poor prognosis group. In case of suspicion of acute pericarditis for these reasons, it is mandatory to perform blood tests and transthoracic ECHO together with the parameters of inflammatory-myocardial damage.

CONCLUSION

In cases diagnosed with Covid-19 infection, careful consideration of the symptoms that increase during infection and early recognition of the complications that may occur is of great importance for the patient's prognosis due to the infection's multisystem involvement. In Covid-19 cases, as in all infected cases, starting early treatment and isolation measures without losing time are important factors that will increase the chance of success in the fight against the virus. In the course of the disease, cardiac involvement should be considered, especially in cases followed for heart diseases and in some healthy young adult patients if chest and back pain are present or if there is a change in quality. A delay in diagnosis may adversely affect individual mortality and morbidity as it may cause time losses in planning the patient's treatment. It should be kept in mind that as a result of the structure of the SARS-CoV-2 virus and its mutations over time, different clinical pictures may be seen more frequently. Difficulties in diagnosis may occur due to the similarity of respiratory and cardiovascular system disease symptoms. Cases may not present with a typical pericarditis picture as in most cases of viral pericarditis. ECG in patients can be found within normal limits. Especially in cases that have passed into the subacute period, a significant effusion or elevation in inflammatory markers may not be detected. In such cases, suspicion is essential in the diagnosis. If it is kept in mind that Covid-19 infection may cause cardiac involvement and pericarditis, the diagnosis can be reached by further examination and evaluation.

Funding: There is no specific funding related to this research.

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

Ethical Declaration

All procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008. Ethics committee approval has been granted from our institution. Informed consent has been obtained from the participant.

REFERENCES

- 1.** Dashraath P, Wong J.L, Lim M.X, et al. Coronavirus Disease 2019(COVID 19) Pandemic and Pregnancy. American Journal Of Obstetrics and Gynecology. 2020;222: 521-531.
- 2.** Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological Findings of COVID-19 Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome. Lancet Respir.Med. 2020;8:420-422.
- 3.** Clerkin K, Fried JA, Raikhelkar J, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease.Circulation,2020;141:1648-1655. Doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941 DRUG
- 4.** Kochi A, Tagliari A, Battista G, et al. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. Journal of Cardiovascular Electrophysiology. 2020;31:1003-1008.
- 5.** Imazio M, Brucato A, Lazaros G, et al. Anti-inflammatory therapies for pericardial diseases in the COVID-19 pandemic: safety and potentiality. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2020;21(9):625-629. doi:10.2459/JCM.0000000000001059
- 6.** Chen YT. Acute Pericarditis due to COVID-19 infection:An underdiagnosed disease? Med Clin(Eng Ed). 2020;155(1):44-46. Doi:10.1016/j.medcle.2020.06.001

Headache, Stiff Neck & Loss Of Consciousness: Differential Diagnosis Between Meningitis And Covid-19

Baş Ağrısı, Ense Sertliği ve Şuur Kaybı: Menenjit İle Covid-19 Arasındaki Ayırıcı Tanı

Şebnem Kılıç¹, Yusuf Yürümez², Nuray Aslan³ Fatih Çatal⁴

1 Deparment of Emergency Medicine, Muğla Bodrum State Hospital,
<https://orcid.org/0000-0002-1569-7301>

2 Deparment of Emergency Medicine, Sakarya University School of Medicine Training and Research Hospital,
<https://orcid.org/0000-0003-3917-9434>

3 Deparment of Emergency Medicine, Sakarya University School of Medicine Training and Research Hospital,
<https://orcid.org/0000-0001-8059-4862>

4 Deparment of Emergency Medicine, Sakarya University School of Medicine Training and Research Hospital,
<https://orcid.org/0000-0002-6089-3328>

Abstract

Severe acute respiratory syndrome COVID-19, caused by the coronavirus-2 (SARS-CoV-2) virus, is a pandemic infection that affects the whole world and has a very high mortality rate. This infection, which often has upper and lower respiratory tract symptoms, may also present with atypical presentations with different clinical pictures in the recent period. Diagnosis of these atypical cases takes time, and delays may occur in the patient's initiation of treatment. This was a case of COVID-19 that showed atypical presentation due to the absence of signs of infection of the respiratory system and the prominence of a stiff neck with the change of consciousness. At first glance, this case suggests central nervous system infection; He was diagnosed with COVID-19 after the nasopharyngeal swab sample taken due to high fever in the follow-up was found positive. This case report aims to draw attention to the fact that COVID-19 infection may occur in different forms and, therefore, raise awareness to save time in the diagnosis process by considering this situation.

Keywords: Covid-19, Central Nervous System Infection, Stiff Neck.

Özet

Severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2) virüsünün etken olduğu COVID-19 tüm dünyayı etkileyen ve mortalitesi oldukça yüksek seyreden pandemik bir enfeksiyondur. Sıklıkla üst ve alt solunum yollarına ait semptomların görüldüğü bu enfeksiyonun son dönemde farklılıkla tablolar ile seyreden atipik prezantasyonları da karşımıza çıkmaktadır. Bu atipik vakalara tanı konulması zaman almakta ve hastanın tedaviye başlama sürecinde gecikmeler yaşanabilemektedir. Olgumuz; solunum sistemine ait enfeksiyon bulgularının görülmemesi ve şuur değişikliği ile ense sertliğinin ön planda bulunması sebebiyle atipik prezantasyon gösteren bir COVID-19 vakasıdır. İlk bakıta santral sinir sistemi enfeksiyonu düşündüren bu vaka; takibinde ateş değerinin yüksek seyretmesi sebebiyle alınan nazofaringeal sürüntü örneğinin pozitif bulunması ile COVID-19 tanısı almıştır. Bu olgu sunumunda amaç COVID-19 enfeksiyonu tablosunun farklı biçimlerde de karşımıza çıkabileceğine dikkat çekmek ve dolayısıyla bu durum gözönünde bulundurularak tanı koyma sürecinde zaman kaybı yaşanmaması için farkındalık yaratmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Covid-19, Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonu, Ense Sertliği.

Corresponding Author: Şebnem Kılıç, e-mail: drsebnemk@gmail.com

Received: 15.05.2023; **Accepted:** 31.05.2023; **Published Online:** 30.06.2023

Cite: Kılıç Ş, et al. Headache, Stiff Neck & Loss Of Consciousness: Differential Diagnosis Between Meningitis And Covid-19. Acta Medica Ruha. 2023;1(2):190-192. <https://doi.org/10.5281/zenodo.8011460>



The journal is licensed under a [Attribution 4.0 International \(CC BY 4.0\)](#).

INTRODUCTION

COVID-19 infection was first seen in Wuhan, China, in December 2019. It was defined as a pandemic by the World Health Organization in March 2020 due to the fact that it is an infectious disease that threatens human health in all countries of the world (1). As of June 2022, the number of patients infected with Covid 19 has reached 529 million, and the number of deaths due to infection has reached 6.29 million globally.

COVID-19 can present with a wide range of clinical pictures ranging from a simple influenza infection to acute respiratory distress syndrome (ARDS) with severe respiratory failure. When the clinical findings of the patients with infection are documented, 80% of the cases present mild clinical features. In comparison, 15% of the patients are followed up with advanced pneumonia, and around 5% of the patients with ARDS, septic shock, or multiple organ failure syndrome (MODS). These are defined as critical disease findings. The mortality rate in infected cases has been reported as 2% (2).

In cases diagnosed with COVID-19, cough, throat pain, and nasal congestion are common symptoms. However, with the contribution of mutations seen in SARS-COV2, the clinical presentation is variable day by day. Today, we see that the neurological system has an important place among the organ systems that are most frequently affected by infection. In recent publications on neurological system findings seen in infected patients, it has been reported that headache, encephalitis, impaired consciousness, dizziness, encephalopathy, acute cerebrovascular events, and different neurological manifestations of peripheral nervous system pathologies.

This case report aims to elucidate a case of COVID-19 that progresses rapidly and causes loss of consciousness, and might be misdiagnosed as meningitis. Still, it recovers spontaneously and discusses the issue in the light of the literature.

CASE

A 70-year-old man was admitted to the Emergency Department due to a headache and meaningless speech symptoms. Anamnesis was taken from the patient's relatives. The headache started in the morning and gradually increased in severity during the day. In the examination of the patient at a different institution, neck stiffness was detected, but computerized tomography revealed no pathology. In addition to the patient's increased consciousness and tendency to sleep, the patient was referred to our hospital, considering central nervous system infection due to urinary incontinence.

The patient had no previous history or family history. In the first evaluation of the patient following the admission, it was seen that his general condition was poor, consciousness was inclined to sleep, and the eyes were open with verbal stimuli. He could localize pain and respond to inappropriate verbal stimuli; the Glasgow Coma Scale was 11. No additional pathology has been observed besides neck stiffness and impaired consciousness. His vital signs could be elaborated as; blood pressure 130/80 mmHg, pulse: 124/min, fever: 37.1 °C, respiration rate 14/min, and oxygen saturation 95%.

A nasopharyngeal swab specimen, thoracic computerized tomography, contrast-enhanced brain magnetic resonance imaging (MRI), and Diffusion MRI for COVID-19 infection have been obtained from the patient. Thoracic Tomography revealed no significant pathology. Contrast-enhanced brain MRI showed that the cerebral sulcus depth and the ventricular

system's width increased secondary to age-related parenchymal atrophic changes. The patient's Diffusion Brain MRI revealed no evidence of acute diffusion restriction.



Figure 1. Parenchymal Atrophy And Age-matched ventricular enlargement on Cranial CT.

A nasopharyngeal swab specimen, thoracic computerized tomography, contrast-enhanced brain magnetic resonance imaging (MRI), and Diffusion MRI for COVID-19 infection have been obtained from the patient. Thoracic Tomography revealed no significant pathology. Contrast-enhanced brain MRI showed that the cerebral sulcus depth and the ventricular system's width increased secondary to age-related parenchymal atrophic changes. The patient's Diffusion Brain MRI revealed no evidence of acute diffusion restriction.

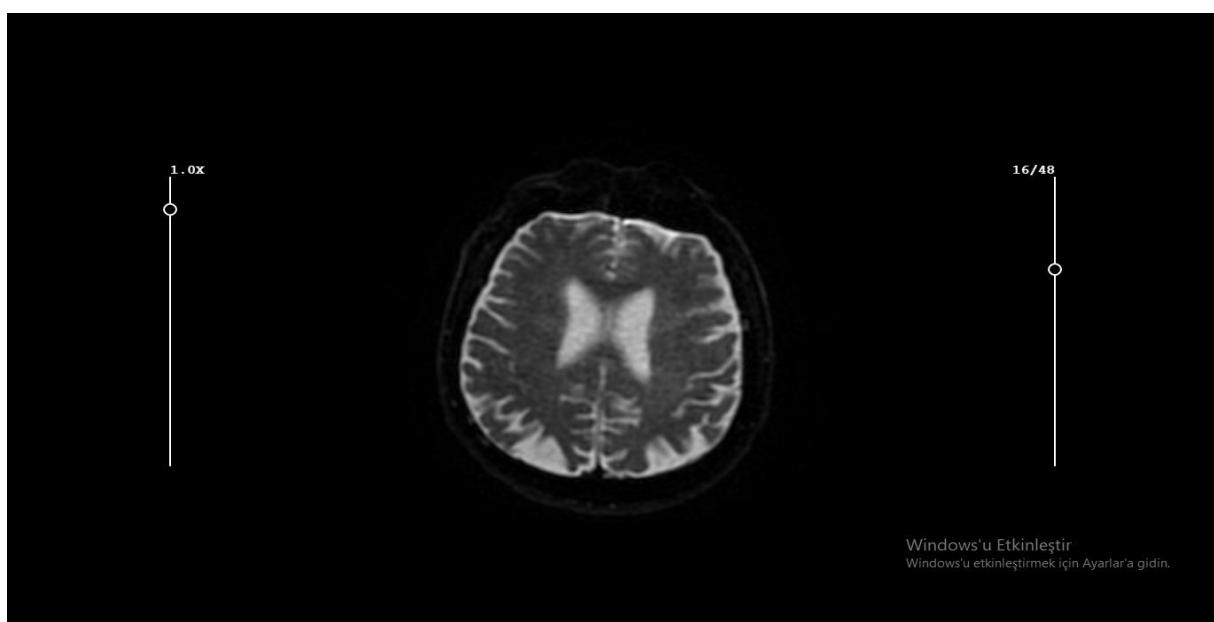


Figure 2. Indiffusion Brain MRI Apparent Diffusion Coefficient (ADC), no evidence of acute diffusion restriction.

The laboratory parameters were as follows; CRP: 127.16 mg/dL, urea: 54 mg/dL, creatinine: 1.43 mg/dL, chlorine: 100 mmol/L, Calcium: 8.6 mg/dL, lactate: 1.7 mmol/L and glucose: 131 mg/dL. A majority of the laboratory results were normal.

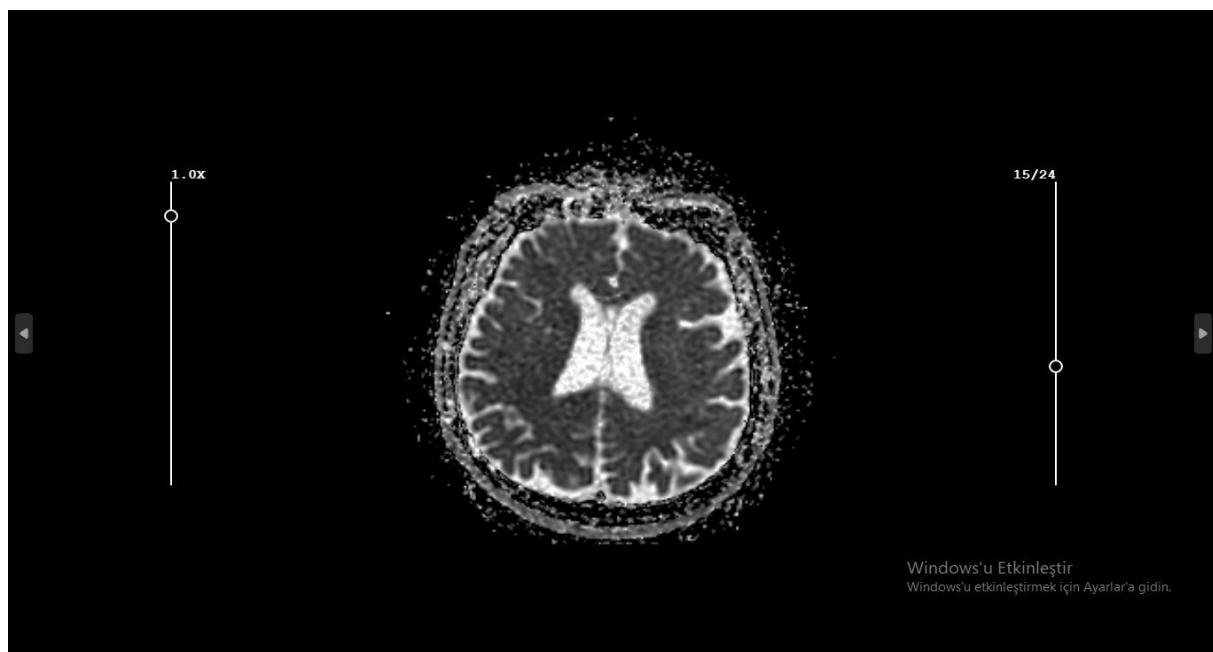


Figure 3. Diffusion-weighted examination of cranial magnetic resonance imaging (DWI). Cerebral sulcus depth and the ventricular system's width increased secondary to age-related parenchymal atrophic change.

A consultation was requested from the infectious diseases department due to the neck stiffness, and the patient was followed up in the Emergency Department after no definite central nervous system infection had been detected in the lumbar puncture. In the repeated examinations, unconsciousness was observed in the tenth hour following admission to our hospital. The RT-PCR of the patient was positive, and he was referred to the infectious diseases department with the diagnosis of COVID-19. The patient, treated for COVID-19 infection, was discharged without sequelae on the sixteenth day of admission.

DISCUSSION

COVID-19 can cause multiorgan involvement and may present different clinical features according to the affected system. The most common findings in infected cases are influenza symptoms due to respiratory system involvement. Other system involvements may accompany the infection, and admission symptoms may vary through the system infected by the virus in the foreground.

Cases of causative encephalitis have also been reported in patients diagnosed with COVID-19. In these cases, the virus's presence was identified by CSF's genomic sequencing (3). The main findings indicating central nervous system involvement in infected patients are dizziness, headache, altered consciousness, vertigo, ataxia, and acute epileptic seizure. COVID-19 can also affect the peripheral nervous system, cause neuropathic pain, deteriorate the sense of taste and smell, and also impair vision. Data indicating signs of meningeal irritation, altered consciousness, and focal neurological disorders can be detected in the physical examination of patients with neurological involvement. In a previous case report of suspected COVID-19, diffusion-weighted examination of cranial magnetic resonance imaging (DWI) after acute epileptic seizure showed hyperintensity and mild atrophy in the right temporal lobe and hippocampus (FLAIR) sections (4). Besides COVID-19 infection, many infectious agents can potentially cause toxic encephalopathy (5). Some studies indicate that the virus cannot be shown directly in the CSF samples of infected cases. However, detecting signs of inflammation, such as protein increase and cell detection, which can be encountered in viral infection in CSF, may be instructive. This situation suggests that

the virus can cause encephalitis by causing immune-mediated mechanisms secondary to the direct effect of infection.

Mild encephalitis/encephalopathy (MERS) with reversible splenial lesions with intra-myelinic axonal edema and infiltration of local inflammatory cells has been observed at different stages of COVID-19 cases (6). The diagnosis of MERS is defined as a clinical and radiological diagnosis. A prominent reversible lesion in the corpus callosum splenium detected by radiological imaging was associated with an infectious agent and mild encephalopathy (6). In light of these findings, the effects of COVID-19 infection on the central nervous system should be known and present in diagnosing cases with neurological involvement.

The delay in COVID-19 diagnosis causes the risk of transmission of the existing infection to the community and contact health workers due to the negative impact of individual mortality and morbidity due to time losses in the initiation of the treatment of the patient and the delays that may be experienced in the provision of effective isolation conditions. It should be kept in mind that as a result of the structure of the SARS-CoV-2 virus and its mutations over time, different clinical pictures may be seen more frequently.

CONCLUSION

It should be kept in mind that COVID-19 infection may also occur in atypical cases, especially under pandemic conditions, and nasopharyngeal swab samples should be taken without losing time. It is crucial to initiate early treatment, and isolation measures should be taken without losing time.

Funding: There is no specific funding related to this research.

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

Ethical Declaration

All procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008. Ethics committee approval has been granted from our institution. Informed consent has been obtained from the participant.

REFERENCES

1. Dashraath P, Wong J.L, Lim M.X, et al. Coronavirus Disease 2019(COVID 19) Pandemic and Pregnancy. American Journal Of Obstetricsand Gynecology. 2020;222:521-531.
2. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological Findings of COVID-19 Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome. Lancet Respir. Med. 2020;8:420-422.
3. Şimşekoğlu R, Tombul T. Covid-19 Pandemisi ve Nörolojik Tutulumlar. Anadolu Kliniği Tip Bilimleri Dergisi. 2020;25:246-251.
4. Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A First Case of Meningitis/Encephalitis Associated with SARS Coronavirus-2. Int J Infect Dis. 2020;94:55-58.
5. Davies NWS, Sharief MK, Howard RS. Infection-Associated Encephalopathies-The investigation, Diagnosis, and Treatment. J Neurol. 2006;253(7):833-845.
6. Demir E, Arlı B. Mild Encephalitis with Reversible Splenial Lesion Associated with COVID-19. Turk J Neurol. 2021;27:327-329.