



MEVLANA TIP BİLİMLERİ

Mevlana Medical Sciences

Cilt: 3 Sayı: 1 Yıl: 2023

eISSN: 2757-976X



Editör/Editor-in-Chief

Pembe OLTULU, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi,
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Konya

Yardımcı Editörler/Associate Editors

Enver Mirza, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya

Fatma Gökşin Cihan, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Konya

Gül Kanyılmaz

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Radyasyon Onkolojisi AD, Konya

Mehmet Giray Sönmez

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, Konya

Sinan Demircioğlu, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Konya

Editöryal Kurul Üyeleri/ Editorial Board members

Christine Y. Ko, MD

Yale School of Medicine,
Department of Dermatology and Pathology, New Haven

Figen Güney, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı, Konya

Hatice Savaş

Northwestern University, Feinberg School of Medicine Radiology
and Nuclear Medicine & Molecular Imaging, Chicago

İlkay Özer

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Deri ve
Zührevi Hastalıklar AD, Konya

Mehmet Asıl, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Konya

Mustafa Kürşat Evrenos

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi AD, Manisa

Mustafa Karaağaç, MD

VM Medical Park Samsun Hastanesi,
Medikal Onkoloji Kliniği, Samsun

Sameh Hany Emile Rizkalla, MBBCh, MSc, MD, FACS

Colorectal Surgery Department, Ellen Leifer Shulman and Steven
Shulman Digestive Disease Center, Cleveland Clinic, Florida

Sumet Gujral, MD

Tata Memorial Hospital,
Department of Pathology, Mumbai, India

Tariq Roshan, MD

University of Calgary, Department of Pathology & Laboratory Medicine, Canada

Danışma Kurulu /Advisory Board

Ahmet Karakoyun, MD

Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon anabilim Dalı, Aksaray

Hülya Vatansev, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya

Müslim Yurtçu, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Konya

Bahar Kandemir, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya

İsmail Erşan, MD

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Çanakkale

Necip Kara, MD

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Gaziantep

Beray Selver Eklioğlu, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Konya

Jule Eriç Horasanlı, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Konya

Nuriye Emiroğlu, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı, Yeni Doğan Bilim Dalı, Konya

Berrin Okka, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı, Konya

Kadir Küçükceran, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı, Konya

Özlem Şahin, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Konya

Dilek Emlik, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı, Konya

Mehmet Yanartaş, MD

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura şehir Hastanesi
Kalp damar Cerrahisi Eğitim kliniği, İstanbul

Selman Alkan, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Konya

Duygu Akın Saygın, PhD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Anatomi Anabilim Dalı, Konya

Mehmet Emin Cem Yıldırım, MD

Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Florence Nightingale Hastanesi,
Plastik Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul

Şirin Küçük Özer, MD

Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Uşak

Funda Gök, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve reanimasyon Anabilim Dalı, Konya

Mehmet Salih Boğa, MD

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Üroloji Kliniği, Antalya

Tamer Altınok, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Konya

Hasan Küçükendirci, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Konya

Melek Karakurt Eryılmaz, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Konya

Yunus Emre Göger, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, Konya

Hasibe Vural, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Konya

Mithat Arırcıgil, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya

Zeynep Bayramoğlu, MD

İstanbul Medipol Mega Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Hilal Akay Çizmecioglu, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Genel Dahiliye Bilim Dalı, Konya

Mustafa Kaçmaz, MD

Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Niğde

Z. Işık Solak Görmüş, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Tıbbi Fizyoloji Anabilim Dalı, Konya

Biyostatistik editörü/Statistical Editor

Mehmet Uyar, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Konya

E-Mail: mehmetuyardr@hotmail.com

İngilizce Dil Editörü/Language (English) Editor

Ferhat Özden, MD

Medipol Üniversitesi, Uluslararası Tıp Fakültesi, Tıbbi
Patoloji Anabilim Dalı (İngilizce Tıp), İstanbul

E-Mail: ferhat.ozden@medipol.edu.tr



This journal is a member of, and subscribes to the principles of, the Committee on Publication Ethics (COPE) www.publicationethics.org

Sahibi/Owner

Necmettin Erbakan Üniversitesi Rektörlüğü

Yaka Mah. Yeni Meram Cad. Kasım Halife Sok. No: 11/1
(A Blok) No: 11 (B Blok)

Posta Kodu: 42090 Meram / KONYA

Telefon : 0332 221 05 00

E-posta : bilgi@erbakan.edu.tr

Editör asistanı/ Editor assistant

İlkay Kurt

Tlf: +90 332 223 62 54

E-Mail: ilkaykurt@mevlanamedsci.org

**Yayıncı, Grafik ve Kapak tasarım/
Publisher, Graphic and Cover design**

NEU Yayınları

Yaka Mah. Yeni Meram Cad. Kasım Halife Sok. No: 11/1 (A
Blok) Meram / KONYA

Tlf : +90 332 221 0 575

Mobil Tlf: 0 532 262 48 46

E-Mail: bilgi@neuyayin.com

Yayın Türü / Publication Type

Ulusal Süreli Yayın / National Periodical

Yayın Periyodu / Publication Period

Yılda üç kez (Nisan, Ağustos ve Aralık) yayınlanır
Published third-annual (April, August and December)

Baskı Tarihi / Print Date

Nisan /April 2023



Mevlana Tıp Bilimleri (Mev Med Sci) Dergisi, Necmettin Erbakan Üniversitesi'nin bilimsel, bağımsız, hakemli, açık erişimli yayın organıdır. Her yıl Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında üç sayı olarak yayımlanmaktadır. Yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir.

Mevlana Tıp Bilimleri dergisi tıp öğrencileri, tıpta uzmanlık öğrencileri, tıp doktorları, araştırmacılar ve bilim adamlarından oluşan geniş bir kitleye hitap eden disiplinli bir dergidir. Temel amaç genel tıp alanında tanı ve tedavideki güncel gelişmeler, cerrahi yenilikler ve bilim dünyasına katkıda bulunacak çalışmaların ulusal ve uluslararası literatürde paylaşımının sağlanmasıdır.

Temel Yayın politikası

Derginin yayın politikası ve süreçleri Uluslararası Medikal Dergisi Editörleri Komitesi (International Committee of Medical Journal Editors-ICMJE), Dünya Tıbbi Editörler Derneği (World Association of Medical Editors-WAME), Bilim Editörleri Konseyi (Council of Science Editors-CSE), Avrupa Birliği Derneği Bilim Editörleri (European Association of Science Editors-EASE) ve Yayın Etiği Komitesi (Committee on Publication Ethics-COPE) ve Ulusal Bilgi Standartları Örgütü (National Information Standards Organization) (NISO) yönergelerini takip eder.

Etik ilkeler ve Feragatname

Dergimiz 'Şeffaflık ve Akademik Yayıncılık En İyi Uygulamalar İlkelerine' (Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing) (doaj.org/bestpractice) uygundur.

Dergiye yüklenen makalelerin daha önce hiçbir yerde yayınlanmamış ve yayın için başka bir dergiye gönderilmemiş olması gerekir. Tüm çalışmalarda etik kurul onayı ve bu onamın belgelendirilmesi gerekmektedir. Tüm çalışmalarda yazarların çalışmaya katkı düzeyi ve onayı bildirilmelidir. Çalışmada veri toplanması, deney aşaması, yazım ve dil düzenlemesi dahil olmak üzere herhangi bir aşamasında finansal çıkar çatışması olmadığı bildirilmelidir. Çalışmada varsa ticari sponsorluk bildirilmelidir.

Mevlana Tıp Bilimleri dergisinde yayımlanan yazılarda ifade edilen ifadeler veya görüşler yazarların görüşleri olup, editörlerin, yayın kurulu ve yayıncının görüşlerini yansıtmaz; editörler, yayın kurulu ve yayıncı, bu tür materyaller için herhangi bir sorumluluk veya yükümlülük kabul etmemektedir.

Bütün makaleler editor ve yayın kurulu tarafından en geç üç ay içerisinde sonuçlandırılacaktır. Fakat elde olmayan gecikmelerden dolayı bu süre uzayabilir.

Yayın Ücretleri

Yazarlardan Mevlana Tıp Bilimleri dergisinde yayımlanacak makalelerin gönderim, değerlendirme ve yayımlanma olmak üzere hiçbir aşamasında ücret talep edilmez. Yazarlar dergiye gönderdikleri çalışmalar için makale işlem ücreti veya gönderim ücreti ödemezler. Derginin tüm giderleri Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Dekanlığı tarafından karşılanmaktadır.

Dergi İçeriğine Erişim

Mevlana Tıp Bilimleri dergisi, ücretsiz, açık erişim politikası benimsemektedir. Yayımlanan makalelerin özetleri ve tam metinlerine www.mevlanamedsci.org adresinden ücretsiz erişilebilir.

YAZARLARA BİLGİ

Mevlana Tıp Bilimleri dergisi (Mev Med Sci), hakemli ve açık erişimli bir dergidir. Dergi, Tıp bilimi alanındaki makaleleri hızı ve düzenli bir şekilde yayınlamayı hedefler. Mevlana Tıp Bilimleri dergisi, tıp bilimine ve akademik çalışmalara katkısı olan editöryal yazıları, orijinal deneysel ve klinik araştırma makalelerini, derlemeleri, olgu sunumlarını, editöre mektupları ve güncel tıp konularına dair makaleleri yayımlar.

Makale gönderilerde dergimize ait yazım kurallarına dikkate alınmalıdır.

Yazarlık

Mevlana Tıp Bilimleri Dergisine gönderilen çalışmalarda yazar olarak listelenen herkesin ICMJE (www.icmje.org) tarafından önerilen yazarlık koşullarını karşılaması gerekmektedir. ICMJE, yazarların aşağıdaki 4 koşulu karşılamasını önermektedir:

- 1-Çalışmanın konseptine/tasarımına; ya da çalışma için verilerin toplanmasına, analiz edilmesine ve yorumlanmasına önemli katkı sağlamış olmak;
- 2-Yazı taslağını hazırlamış ya da önemli fikrinsel içeriğin eleştirel incelemelerini yapmış olmak;
- 3-Yazının yayından önceki son halini gözden geçirmiş ve onaylamış olmak;
- 4-Çalışmanın herhangi bir bölümünün geçerliliği ve doğruluğuna ilişkin soruların uygun şekilde soruşturulduğunun ve çözümlendiğinin garantisini vermek amacıyla çalışmanın her yönünden sorumlu olmayı kabul etmek.

Yazar olarak belirtilen her kişi yazarlığın dört koşulunu karşılamalıdır ve bu dört koşulu karşılayan her kişi yazar olarak tanımlanmalıdır. Yazar olarak atanan tüm kişiler yazarlık için hak kazanmalı ve hak kazanan herkes listelenmelidir. Dört kriterin hepsini karşılamayan kişilere makalenin başlık sayfasında teşekkür edilmelidir. Finansman alımı, veri toplanması ya da araştırma grubunun genel gözetimi, kendi başlarına, yazarlığı haklı çıkarmaz. Bir ya da daha fazla yazar, çalışma başlangıcından yayınlanmış makaleye kadar, bütün olarak çalışmanın bütünlüğünün sorumluluğunu üstlenmelidir.

Çok merkezli çalışmalarda yazarlık bir gruba atfedilir. Yazar olarak adlandırılan grubun tüm üyeleri, yukarıdaki yazarlık kriterlerini tam olarak karşılamalıdır. Bu kriterleri karşılamayan grup üyeleri, onayları ile birlikte onaylarında listelenmelidir. Mali ve maddi destek de kabul edilmelidir.

Mevlana Tıp Bilimleri Dergisi 'nde yayımlanan makalelerde yapılan tüm açıklama ve görüşler, yazar(lar)ın görüşlerini yansıtmaktadır. Reklamların tüm sorumluluğu reklam veren kuruluşlara aittir.

Dergiye makale gönderen yazarlar bu açıklamaları okumuş ve sorumluluğunu kabul etmiş sayılırlar.

Tüm içerik yazarların sorumluluğundadır. Ulusal ve uluslararası kanunlarla korunan, sunulan tablo, şekil ve diğer görsel materyallerin telif hakları ile ilgili tüm mali sorumluluk ve yasal sorumluluk yazarlara aittir. Yazarlar makaleleriyle ilgili dergiye karşı çıkarılan her türlü yasal işlemden sorumludur.



Bilimsel katkıları ve sorumlulukları ve yazıyla ilgili çıkar çatışması (conflict of interest - COI) konularını açıklığa kavuşturmak için, Yazar Katkı Formu'nun tüm bölümleri ilgili yazar tarafından doldurulmalı ve ICMJE Potansiyel Çıkar Çatışmaları için Beyan Formu tüm yazarlar tarafından çevrimiçi olarak doldurulmalıdır. Her iki form da, orijinal sunum sırasında yazıya dahil edilmelidir.

Yazar isimleri Telif Hakkı Devir Formu'nda listelendiği için yayımlanacaktır. İlgili tüm tarafları korumak için, üyelikteki değişiklikler veya daha sonraki bir tarihte isim değişikliği yapılmayacaktır.

Düzeltilme ve Yayından Geri Çekme Talepleri

Mevlana Tıp Bilimleri Dergisi tarafından yayımlanan makaleler nihai versiyondur. Bu nedenle yayımlandıktan sonra düzeltme talepleri, Yayın Kurulu tarafından COPE yönergelerine göre değerlendirilir.

Yazar isimleri, bağlantıları, makale başlıkları, özetler, anahtar kelimeler, herhangi bir bilgi yanlışlığı ve dijital nesne tanımlayıcılardaki [digital object identifier (DOI)] yazım hataları, bir "erratum" ile birlikte düzeltilebilir. Yayından geri çekme talepleri de Editörün onayına tabidir.

Makale Değerlendirme Süreci

Dergiye gönderilen makalelerin hızlı bir şekilde değerlendirilmesi ve yayımlanması hedeflenmiştir. Tüm makaleler çift kör hakem değerlendirme sürecine tabidir. Makaleler, içerik, özgünlük, alandaki önem, istatistiksel analiz uygunluğu ve sonuçların çıkarılması için iki tarafsız hakem tarafından gözden geçirilecektir. Hakemler arasında tutarsızlıklar olması durumunda, makale üçüncü yada dördüncü bir hakeme gönderilebilir. Gönderilen makalelerin kabulüne ilişkin nihai karar, baş Editöre aittir.

Hakemler tarafından bildirilen ve yazarlar için faydalı oldukları değerlendirilen yorum ve değerlendirmeler yazarlara gönderilir. Hakemler tarafından yapılan talimat, itiraz ve talepler kesinlikle yerine getirilmelidir. Yazının gözden geçirilmiş şekliyle yazarlar, hakemlerin taleplerine uygun olarak atılan her adımı açık ve net bir şekilde belirtmelidir. Yazar açıklama notları, hakemlerin değerlendirme sırasına göre numaralandırılmış olarak listelenmelidir. Ayrıca makale içerisinde de gerekli değişiklikleri yapmalı ve bunları makale içerisinde belirterek (boyayarak), revize edilmiş makale ve hakem önerilerine verilmiş yanıtları içeren formlar www.mevlanamedsci.org adresinden titizlikle yüklenmelidir.

Yazıların Gönderilmesi

Yazarlar Yayın Hakları devir Formunu sisteme yüklemelidir. Tüm yazışmalar sorumlu yazara gönderilecektir. İlgili sorumlu yazarın, tüm diğer yazışmalar için bir e-posta adresi bildirilmelidir. Yazarlar makalelerinin alındığından kendisine verilen numara ile haberdar edilirler. Bildirilen makale numarası yapılan tüm yazışmalarda kullanılmalıdır. Yazarlara beyan edilir ki; editör ofisinin ilk değerlendirmesi sonucu okuyucunun menfaatine dönük olarak makalelerin içeriği dolayısıyla makalesi geri iade edilebilir. Bu hızlı reddetme süreci, yazarın başka bir yerde makalesini yayımlanmasına olanak sağlar. Mevlana Tıp Bilimleri Dergisi'ne makale gönderilmesi, tüm yazarların, derginin yayın politikalarını ve yayın etiğini okuduğu ve kabul ettiği anlamına gelir. Makale gönderimi ve ilgili diğer tüm işlemler www.mevlanamedsci.org adresinden online olarak yapılacaktır.

Yazıların Hazırlanması: Yazarların, materyallerini göndermeden önce aşağıdaki kuralları okumaları ve makalelerini bu kurallara uygun halde sisteme yüklemeleri gerekmektedir:

Genel yazı biçimi: Tüm makaleler, her tarafta 2,5 cm genişliğinde kenar boşlukları bulunan standart A4 boyutunda bir word dosyası kullanılarak yazılmalı, kaynaklar, resim şekil ya da tablolar metinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Metin, sol hizalı ve heceli satır sonları olmayan 12 puntolu bir fontta çift boşluk kullanılarak ve Times New Roman karakterinde yazılmalıdır. Kelimeler arasında ve cümle noktası sonrasında tek boşluk bırakmaya özen gösterilmelidir. Paragraf için sol girintiyi sekme tuşu bir kez tıklayarak ayarlanmalıdır. Ölçüm birimleri için Uluslararası Birimler Sistemi (SI) kullanılmalıdır. Makalenin tüm sayfaları sayfa sonunda numaralandırılmalıdır. Tüm yazılar Türkçe yazım kurallarına uymalı, noktalama işaretlerine uygun olmalıdır. Tüm makalelerde; Kapak sayfası, Ön yazı (cover letter), makale dosyası, Şekiller ve Resimler, Telif Hakları Devir Formu, ve gerekli ise hasta onam formu ayrı dosyalar olarak yüklenmelidir. Kaynaklar, şekil tablo ve resimler

Makale bölümleri hakkında:

1-Kapak Sayfası: Makalenin Türkçe ve İngilizce tam başlığı ve 50'den fazla karakter içermeyen Türkçe kısa bir başlık, tüm yazarların açık şekilde adları ve soyadları, ORCID numaraları, kurumları, sorumlu yazar ismi iş veya cep telefonu, e-posta ve yazışma adresi belirtilmelidir (Anadili Türkçe olmayan yazarların yüklediği İngilizce makalelerde Türkçe Başlık ekleme şartı mevcut olmayıp opsiyoneldir). Makale daha önce tebliğ olarak sunulmuş ise tebliğ yeri ve tarihi belirtilmelidir. Yazarlar ve kurumları hakkındaki bilgiler başlık sayfası haricinde ana metinde (materyal metot bölümü dahil), tablolarda, şekillerde ve video dokümanlarında yer almamalıdır. Herhangi bir hibe ya da diğer destek kaynaklarının detayları, Makalenin hazırlanmasına katkıda bulunan ancak yazarlık kriterlerini karşılamayan bireylere teşekkür bölümü de kapak sayfasına eklenmelidir.

2-Ana makale dosyası; 1. Başlık, 2. Türkçe özet ve anahtar kelimeler, 3. İngilizce özet ve anahtar kelimeler, 4. Makale ana bölümü, 5. Kaynaklar, 6. Tablolar ve açıklamaları, 7. Resim ve Şekil açıklamaları ile birlikte resim ve şekiller, 8. Alt yazılar şeklinde dizilmelidir:

Başlık:

Makale Word dosyasında en baş kısımda makalenin yazım dilinde tek uzun başlığı yer almalıdır.

Özet:

Editöre Mektup haricinde tüm yazılar Türkçe ve İngilizce özet içermelidir (Anadili Türkçe olmayan yazarların yüklediği İngilizce makalelerde Türkçe Özet ekleme şartı mevcut olmayıp opsiyoneldir). Orijinal araştırma makalelerinin özetleri Amaç, Yöntemler, Bulgular ve Sonuç alt başlıklarını içermelidir. Özetler; kaynak, şekil veya tablo numarası içermemelidir. Sözcük sayısı ve özellikler için Tablo 1'deki veriler dikkate alınmalıdır.

Anahtar sözcükler:

Özelerin sonunda en az üç ile en fazla altı anahtar sözcük bildirilmelidir. Anahtar sözcükler kısaltmalar olmaksızın tam olarak listelenmeli birbirinden virgül yada noktalı virgül kullanılarak ayrılmalıdır. Anahtar kelimeler, "Tıbbi Konu Başlıklarına (MESH)" uygun olmalıdır (Bakınız: www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). Özetlerde ve başlıklarda uluslararası olarak bilinenler hariç kısaltmalar kullanılmamalıdır.



Makalede kullanılacak kısaltmalar, mümkünse ulusal veya uluslararası kabul görmüş olmalı, ilk kullanıldığında metin içinde tanımlanmalı ve parantez içinde yazılmalıdır. Daha sonra metin boyunca o kısaltma kullanılmalıdır. Yaygın olarak kabul edilen kısaltmalar ve kullanım için lütfen “Bilimsel Stil ve Biçim”e bakınız. (<https://www.scientificstyleandformat.org/Home.html>). Ana metinde Bir ticari markalı ilaç, ürün, donanım veya yazılım programı ana metinde yer aldığı anda, ürün bilgisi, ürünün adı, ürünün imalatçısı ve şirket ile şirket merkezinin bulunduğu ülkeyi aşağıdaki biçimde parantez içinde verilmelidir: “Discovery St PET / CT tarayıcı (General Electric, Milwaukee, WI, ABD).

Makale ana metni:

Giriş: Konuyu ve çalışmanın amacını açıklayacak spesifik bilgilere yer verilir.

Yöntemler, Materyal/Metot: Etik kurul kararı, çalışmanın gerçekleştirildiği yer, zaman ve çalışmanın planlanması ile kullanılan elemanlar ve yöntemler bildirilmelidir. Verilerin derlenmesi, hasta ve bireylerin özellikleri, deneysel çalışmanın özellikleri ve istatistiksel metotlar detaylı olarak açıklanmalıdır. Çalışmaya alınanlar ve çalışmayı yürütmek için kullanılan tüm yöntemler ayrıntılı olarak açıklanmalıdır. Kullanılan yeni veya modifiye yöntemler ayrıntılı olarak açıklanmalı kaynak belirtilmelidir. İlaçların ve kimyasal ajanların dozları, konsantrasyonları, verme yolları ve süresi belirtilmelidir. Elde edilen verileri özetlemek ve önerilen hipotezi test etmek için kullanılan tüm istatistiksel yöntemlerin kısa bir raporu, istatistiksel olarak anlamlı farklılık için belirlenen p değeri ölçütleri de dahil olmak üzere bir alt başlık altında sunulmalıdır. Yapılan istatistiksel değerlendirme ayrıntılı olarak açıklanmalıdır. Olabildiğince standart istatistiksel yöntemler kullanılmalıdır. Nadiren kullanılmış veya yeni istatistiksel yöntemler kullanılmışsa konuya ilişkin ilgili referanslar belirtilmelidir. Gerekirse, olağandışı, karmaşık veya yeni istatistiksel yöntemlerle ilgili daha ayrıntılı açıklamalar, çevrimiçi ek veri olarak okuyucular için ayrı dosyalarda verilmelidir.

Bulgular: Elde edilen veriler istatistiksel sonuçları ile beraber ayrıntılı olarak verilmelidir. Bulgular şekiller ve tablolar ile desteklenmelidir. Rakam ve tablolarda verilen bilgilerin gerekli olmadıkça metinde tekrarlanmamasına özen gösterilmelidir.

Tartışma: Çalışmanın sonuçları literatür verileri ile karşılaştırılarak değerlendirilmeli, yerel ve/veya uluslararası kaynaklarla desteklenmelidir. Yazıyla alakasız veya gereksiz genel bilgiler eklenmemeli, yazının amacına uygun yeterli uzunlukta olmalıdır.

Kaynaklar:

Kaynaklar ayrı bir sayfaya yazılmalıdır. Kaynaklar Vancouver sistemine uygun olarak belirtilmelidir. Buna göre, kaynak numaraları cümle sonuna nokta konmadan () içinde verilmeli, nokta daha sonra konulmalıdır. Kaynak yazar isimleri cümle içinde kullanılıyorsa ismin geçtiği ilk yerden sonra () içinde kaynak verilmelidir. Birden fazla kaynak numarası veriliyorsa arasına “,”, ikiden daha fazla ardışık kaynak numarası veriliyor ise rakamları arasına “-” konmalıdır [ör. (1,2), (1- 3)] gibi. Kaynaklar metindeki kullanış sırasına göre numaralandırılıp listelenmelidir. Atf doğruluğu, yazarın sorumluluğundadır. Kaynaklar orijinal yazım, aksan, noktalama vb. ile tam olarak uyumlu olmalıdır. Metin içindeki tüm kaynaklar belirtilmelidir. Kaynak listesinde mükerrer yazım yapılmamalıdır. **Farklı yayın türleri için kaynak stilleri aşağıdaki örneklerde sunulmuştur:**

Araştırma Makalesi: Kocakuşak A, Yücel AF, Arıkan S. Karına nazif delici kesici alet yaralanmalarında rutin abdominal eksplorasyon yönteminin retrospektif analizi. Van Tıp Dergisi 2006;13(3):90-6. Vikse BE, Aasard K, Bostad L, et al. Clinical prognostic factors in biopsyproven benign nephrosclerosis. Nephrol Dial Transplant 2003;18:517-23.

Tek Yazarlı Kitaplar: Danovitch GM. Handbook of Kidney Transplantation. Boston: Little, Brown and Company (Inc.), 1996: 323-8.

Kitap Bölümü: Soysal Z, Albek E, Eke M. Fetüs hakları. Soysal Z, Çakalır C, ed. Adli Tıp, Cilt III, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, İstanbul, 1999:1635-50.

Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, et al. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. In: Williams G, ed. Mesengiocapillary glomerulonephritis. New York: Oxford University Press, 1998: 591- 613.

Baskıdan önce çevrim içi olarak yayımlanan dergi makalesi: Doğan GM, Sığırcı A, Akyay A, Uğuralp S, Güvenç MN. A Rare Malignancy in an Adolescent: Desmoplastic Small Round Cell Tumor. Türkiye Klinikleri J Case Rep. 10.5336/caserep.2020-77722. Published online: 31 December 2020.

Cai L, Yeh BM, Westphalen AC, Roberts JP, Wang ZJ. Adult living donor liver imaging. Diagn Interv Radiol. 2016 Feb 24. doi: 10.5152/dir.2016.15323. [Epub ahead of print].

Toplantı Raporları: Bengisön S, Sothem BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sept 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. pp.1561-5.

Bilimsel veya Teknik Rapor: Cusick M, Chew EY, Hoogwerf B, Agrón E, Wu L, Lindley A, et al. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Risk factors for renal replacement therapy in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Kidney Int. 2004. Report No: 26.

Tez: Kaplan SI. Post-hospital home health care: elderly access and utilization (dissertation). St Louis (MO): Washington Univ; 1995. **Web sayfası ve Sosyal Medya araçları:** Yazar. Başlık. Erişim linki: URL. Erişim tarihi ve yılı

Tablolar ve açıklamaları:

Tablolar, ana makale metnine dahil edilmelidir, kaynak listesinden sonra sunulmalı ve ayrı bir sayfada olmalıdır. Ana metinde yer alan sıraya göre numaralandırılmalıdır. Her bir tablonun üzerine açıklayıcı bir başlık konulmalıdır. Tabloda kullanılan kısaltmalar, tablonun altında dipnotlarla tanımlanmalıdır (ana metin içerisinde tanımlanmış olsa bile). Tablolar kolay okunması için açık bir şekilde düzenlenmelidir. Tablolarda sunulan veriler, ana metinde sunulan verilerin tekrarı olmamalı, ancak ana metni desteklemelidir.

Şekil ve Resimler:

Şekil, grafik ve resimler makale gönderim sistemi aracılığıyla ayrı dosyalar (TIFF veya JPEG formatında) halinde yüklenmeli ilaveten ayrı bir sayfada tablolardan sonra ana metin içinde de gösterilmelidir. Sisteme ayrı olarak yüklenmeyen sadece makale içerisinde geçen resimler kabul edilmeyecektir. Şekil ve resimler mutlaka isimlendirilmeli ve numaralandırılmalı, metin içinde sıralamaya dikkat edilerek belirtilmelidir. Ana metine eklenecek resim, şekil ve grafik altına açıklamaları da eklenmelidir. Resimler minimum 300 dots per inch (dpi) çözünürlüğünde ve net olmalıdır. Şekil ve resim altlarında kısaltmalar kullanılmış ise, kısaltmaların açılımı alfabetik sıraya göre alt yazının altında belirtilmelidir. Mikroskobik resimlerde büyütme oranı ve tekniği açıklanmalıdır. Yayın kurulu, yazının özünü değiştirmeden gerekli gördüğü değişiklikleri yapabilir. Şekil alt birimleri olduğunda, alt birimler tek bir görüntü oluşturmak için birleştirilebilir. Şekiller, alt birimleri göstermek için işaretlenmeli ve her birinin açıklamaları (a, b, c, vb.) yazılmalıdır. Şekilleri desteklemek için kalın ve ince oklar, ok uçları, yıldızlar, yıldız işaretleri ve benzer işaretler kullanılabilir. Makale içeriği gibi şekiller de kör olmalıdır. Bir birey ya da kurumu tanımlayabilecek resimlerdeki olası bilgiler anonimleştirilmelidir.



Hasta fotoğrafı paylaşımlarında kimliğin birebir tanınmamasına özen göstermeli, hastalığı belirlemeye yetecek yeterlilikte görüntü paylaşılmalıdır. Hastanın kimliğini açık eden resim paylaşımları için, hastanın resminin paylaşımına izin verdiği onam formu şarttır.

Tablo 1. Makale türlerine göre sınırlamalar

Makale türü	Sözcük sınırı	Özet sınırı	Kaynak sınırı	Tablo sınırı	Şekil sınırı
Araştırma Makalesi	3500	300	50	6	6
Derleme	5000	300	80	6	10
Olgu Sunumu	1500	200	15	3	5
Editöre Mektup	1000	Özet içermez	8	Tablo içermez	Şekil içermez

Makale Türleri: Mevlana Tıp Bilimleri Dergisi'nde aşağıda kısaca açıklanan makale türleri yayınlamaktadır:

Araştırma Makaleleri: Orijinal araştırmalara dayanan yeni sonuçlar sağlayan en önemli makale türüdür. Orijinal makalelerin ana metni Giriş, Yöntemler, Bulgular, Tartışma, Sonuç ve Kaynaklar alt başlıklarıyla yapılandırılmalıdır. Sözcük sayısı ve özellikler için lütfen Tablo 1'e bakınız. İstatistiksel analiz genellikle sonuçları desteklemek için gereklidir. İstatistiksel analizler uluslararası istatistik raporlama standartlarına uygun olarak yapılmalıdır (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. Br Med J 1983;7;1489-93). İstatistiksel analizler hakkında bilgi Materyaller ve Yöntemler bölümünde ayrı bir alt başlık ile sağlanmalı ve süreç boyunca kullanılan istatistiksel yazılım belirtilmelidir. Birimler Uluslararası Birimler Sistemine (SI) uygun olarak hazırlanmalıdır. Makalenin kısıtlılıkları, sakıncalar ve eksik yönler, sonuç paragrafından önce Tartışma bölümünde belirtilmelidir.

Derleme Makaleleri: Yeterli sayıda bilimsel makaleyi tarayıp, konuyu bugünkü bilgi ve teknoloji düzeyinde özetleyen, değerlendirme yapan ve bulguları karşılaştırarak yorumlayan yazılar olmalıdır. Temel ve uygulamalı bilim alanlarında tüm gelişmeleri ile birlikte son bilimsel çalışmalarındaki teknik ve uygulamalar değerlendirilir. Belirli bir alan hakkında kapsamlı bilgi sahibi olan ve bilimsel geçmişi yüksek atıf potansiyeli olan yazarlar tarafından hazırlanan derlemeler dergimiz tarafından kabul edilecektir. Bu yazarlardan makale kabul şekli davet yöntemiyle de olabilir. Ana metin Giriş, Klinik ve Araştırma Sonuçları ve Sonuç bölümlerini içermelidir. Sözcük sayısı ve özellikler için lütfen Tablo 1'e bakınız.

Olgu Sunumları: Tanı ve tedavide zorluk teşkil eden, yeni tedaviler sunan veya literatürde yer almayan bilgileri ortaya koyan nadir olgu veya durumlar hakkında eğitici olgu sunumları dergimizde yayınlanmak için kabul edilir. Olgu sunumu, Giriş, Olgu Sunumu ve Tartışma alt başlıklarını içermelidir. İlginç ve sıra dışı resimler değerlendirme sürecinde bir avantajdır. Hasta tanımlayıcı resimlerde hasta kimliği açık ediliyorsa resmin paylaşımına izin verene hasta onamı mutlaka olmalıdır. Sözcük sayısı ve özellikler için lütfen Tablo 1'e bakınız.

Editöre Mektuplar: Bu yazı türü, daha önce yayınlanmış bir makalenin önemli kısımlarını, gözden kaçan yönlerini veya eksik kısımlarını tartışır. Derginin dikkatini çekebilecek konular başta olmak üzere, okuyucuların dikkatini çekebilecek konular hakkında makaleler, özellikle eğitici konularda Editöre Mektup şeklinde sunulabilir. Okuyucular, yayınlanmış yazılar hakkındaki yorumlarını Editöre Mektup olarak da sunabilirler.

Editöre mektuplar; Özet, Anahtar Sözcükler ve Tablolar, Şekiller, Görüntüler ve diğer medya eklenmemelidir. Metin alt başlıkları içermemelidir. Sözcük sayısı ve özellikler için lütfen Tablo 1'e bakınız.

Sorumluluk Reddi

Mevlana Tıp Bilimleri Dergisi bağımsız ve üç ayda bir yayınlanana bilimsel bir dergidir. Ücretsiz olarak basılmaktadır. Dergide ifade edilen görüşler, sponsor ilaç şirketlerinin kendi yayınlanmış literatürünü yansıtmayabilir. Dergide yer alan bir şirketten bahsetmek teklif veya talep nedeni değildir. Hakem Raporu Sonrasında Değerlendirme Yazarlar hakem raporunda belirtilen düzeltme istenen konuları maddelendirerek bir cevap olarak kendilerine ayrılan cevap bölümüne yazmalıdırlar ve ek bir dosya şeklinde www.mevlanamedsci.org adresinden yüklenmelidir. Ayrıca makale içerisinde de gerekli değişiklikleri yapmalı ve bunları makale içerisinde belirterek (boyayarak) online olarak tekrar gönderilmelidir.

Son Kontrol

1. Yayın hakkı devir ve yazarlarla ilgili bildirilmesi gereken konular formu gereğince doldurulup imzalanmış,
2. Özet makalede ve olgu sunumunda gerekli kelime sayıları aşılmamış
3. Yeterli sayıda anahtar kelime eklenmiş,
4. Başlık Türkçe ve İngilizce olarak yazılmış,
5. Kaynaklar kurallara uygun olarak yazılmış,
6. Tablo, resim ve şekillerde bütün kısaltmalar açıklanmış olmalıdır.

Online Yükleme Basamakları

<https://www.mevlanamedsci.org> sayfasında;

1. Makale türü *
2. Türkçe ve İngilizce başlık *
3. Kısa başlık *
4. Türkçe ve İngilizce özet*
5. Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler *
6. Yazarlar*
7. Hakem önerileri*
8. Yüklenmesi gerekli bölümler (Ön mektup, word makale dosyası, Kapak sayfası, copyright formu, ek dosyalar (resim, şekil ve tablolar) etik kurul belgesiv(araştırma makalelerinde) şeklinde 9 basamakta tamamlanmalıdır.

Editör: Doç. Dr. Pembe OLTULU

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi,
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Konya

Sahibi: Necmettin Erbakan Üniversitesi Rektörlüğü

Yaka Mah. Yeni Meram Cad. Kasım Halife Sok. No: 11/1 (A Blok) No: 11 (B Blok)
Posta Kodu: 42090 Meram / KONYA
Telefon : 0332 221 05 00

Yayıncı: NEU Yayınları

Yaka Mah. Yeni Meram Cad. Kasım Halife Sok. No: 11/1 (A Blok) Meram / KONYA
Tlf : +90 332 221 0 575
Mobil Tlf: 0 532 262 48 46
E-Mail: bilgi@neuyayin.com





İÇİNDEKİLER/CONTENTS

ARAŞTIRMA MAKALESİ/RESEARCH ARTICLE

- 1 **Glokom Hastalarında Optik Sinir Başı, Retina Sinir Lifi Tabakası ve Retina Gangliyon Hücre Kompleksinin Retrospektif Olarak Derin Öğrenme ile Değerlendirilmesi**
Evaluation of Optic Nerve Head Parameters, Retinal Nerve Fiber Layer, and Ganglion Cell Layer in Glaucoma using Deep Learning Classifier
İsmail Erşan, Sait Can Yücebaş, Burak Turgut.....1-4
- 2 **The Role of the Lactate/Albumin Ratio in Predicting Mortality in COVID-19 Patients in The Emergency Department**
Acil Serviste Covid-19 Hastalarının Mortalite Tahmininde Laktat/Albumin Oranının Önemi
Kadir Küçükceran, Mustafa Kürşat Ayrancı, Abdullah Sadık Girişgin, Sedat Koçak, Zerrin Defne Dünder.....5-10
- 3 **Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitimizin 2010-2019 Yılları Mortalite Verileri**
Mortality Data of Our Neonatal Intensive Care Unit For 2010-2019
Fatih Ercan, Hüseyin Altunhan.....11-16
- 4 **The Effect of the Vaccination Status of RT-PCR+ Covid-19 Cases on Albumin, N/L Ratio, CRP, and D-Dimer Levels**
RT-PCR+ Covid-19 Vakalarının Aşılama Durumunun Albümin, N/L Oranı, CRP ve D-Dimer Düzeylerine Etkisi
Ali Kablan, Yavuz Otal, Gamze Avcıoğlu, Murat Tuğra Kösa.....17-21
- 5 **CPAP Treatment Contributes to Some Neuropeptide and Weight Change in Patients with Obstructive Sleep Apnea**
Obstrüktif Uyku Apneli Hastalarda CPAP Tedavisi Bazı Nöropeptid ve Kilo Değişimine Katkı Sağlar
Hülya Vatansev, Serkan Küçükçütkürk, Mehmet Ali Karaselek, Nazile Arpacı, İbrahim Kılınç, Mehmet Ak.....22-26

DERLEME/ REVIEW

- 6 **Mast Hücre Aracılı Anjioödem**
Mast Cell Mediated Angioedema
Mehmet Kılınç, Fatih Çölkesen.....27-34

OLGU SUNUMU/CASE REPORT

- 7 **Nadir Bir Zehirlenme Vakası: Ricinus Communis Zehirlenmesi**
A Rare Case of Poisoning: Ricinus Communis Poisoning
Sevim Büşra Korkmaz, Ahmet Osman Kılıç, Fatih Akın, Abdullah Yazar.....35-37
- 8 **A Different Clinical Manifestation: Behçet's Disease Diagnosed with Superior Vena Cava Syndrome**
Farklı Bir Klinik Tezahür: Süperior Vena Kava Sendromu İle Tanı Konulan Behçet Hastalığı
Ahmet Buğrul, Hasan Hüseyin Kozak, Mustafa Altaş, Kardelen Yalçın.....38-41
- 9 **Adrenal Infarction in Pregnancy**
Gebelikte Adrenal Enfarktüs
Dilara Bayraktar, Jule Eriç Horasanlı.....42-44
- 10 **Prematür Doğan Bir Bebekte Konjenital Koledok Kisti ve Kolanjit Olgu Sunumu**
A Case Report of Congenital Choledochal Cyst and Cholangitis in a Premature Baby
Tuba Özdemir Cevizci, Hilal Seda Yılmaz, Fatih Karaarslan, Nuriye Tarakçı, Hüseyin Altunhan.....45-47

Saygıdeğer Okurlar;

Mevlana Tıp Bilimleri Dergimiz Nisan 2023 sayımızla birlikte; 2 yıllık yayınlanma periodunu başarı ile tamamladı. Böylece, **ULAKBİM/TR** kabul sürecimizde önemli bir aşamayı daha geride bırakmış oluyoruz. Değerlendirme sürecinde olduğumuz **ULAKBİM/TR** dizinde indekslenmemiz için yaptığımız başvurumuzun olumlu sonuçlanacağını düşünüyoruz.

Yeni dönemde ulusal ve uluslararası indekslere dahil olabilmek adına gerekli çalışmaları titizlikle sürdürmeye devam edeceğiz. Başarı yolunda yazarlarımızın teveccühü yanısıra hakemlerimizin katkıları son derece önemlidir. Editör kurulu olarak; makalelerin yayınlanma sürecini titizlikle izlemekte ve bu sürecin en önemli aşaması olan değerli hakem değerlendirmeleri neticesinde olumlu sonuçlanan makalelerimizle bilimsel camiaya kaliteli katkılar sunmaya devam etmekteyiz. İki yıllık yayın sürecini başarı ile tamamlamamızda katkısı olan tüm hakemlerimize ve editör kurulumuza teşekkürü bir borç bilirim.

Yayında olan bu sayımızda beş orijinal araştırma makalesi, bir derleme ve dört olgu sunumu yer almaktadır;

Araştırma makalelerimizde; Glokom hastalarında optik sinir başı, retina sinir lifi tabakası ve retina gangliyon hücre kompleksinin retrospektif olarak derin öğrenme ile değerlendirilmesinde duyarlılık derecesi nedir? Acil serviste covid-19 hastalarının mortalite tahmininde laktat/albumin oranının önemi var mıdır? Hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitemizin 2010-2019 yılları mortalite verileri nasıl? RT-PCR+ Covid-19 vakalarının aşılama durumunun albümin, N/L oranı, CRP ve D-Dimer düzeylerine etkisi ne orandadır? Obstrüktif uyku apneli hastalarda CPAP tedavisi bazı nöropeptid ve kilo değişimine katkı sağlar mı? sorularının cevaplarını bulabilirsiniz.

Mast hücre aracılı anjioödem'in değerlendirildiği derleme yazımızı ve birbirinden ilginç olgu sunumlarımızı siz kıymetli okurlarımızın ilgiyle okuyacağınızı umut ediyorum.

Yayın hayatımıza başlarken söz verdiğimiz gibi; yazarlarımız arasında Tıp Fakültesi öğrencilerimiz ve araştırma görevlisi/asistan hekimlerimiz de yer almaktadır. Kıymetli araştırma ve çalışmalarını dergimizde yayınlanmak üzere bizimle paylaşan tüm yazarlarımıza ve yayınlanma süreçlerimizdeki destekleri için Necmettin Erbakan Üniversitesi rektörlüğüne, NEÜ yayınlar koordinatörü ve ekibine teşekkür ederim.




Selam ve saygılarımla...

Doç.Dr.Pembe Oltulu

Editör

Glokom Hastalarında Optik Sinir Başı, Retina Sinir Lifi Tabakası ve Retina Gangliyon Hücre Kompleksinin Retrospektif Olarak Derin Öğrenme ile Değerlendirilmesi

Evaluation of Optic Nerve Head Parameters, Retinal Nerve Fiber Layer, and Ganglion Cell Layer in Glaucoma using Deep Learning Classifier

 İsmail Erşan¹,  Sait Can Yücebaş²,  Burak Turgut¹

¹Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

²Onsekiz Mart Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Bilgisayar Mühendisliği Bölümü, Çanakkale, Türkiye

Makale Tarihleri/Article Dates:

Geliş Tarihi/Recived: 11 Aralık 2022

Kabul Tarihi/Accepted: 18 Şubat 2023

Yayın Tarihi/Published Online:

17 Nisan 2023

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

İsmail Erşan,
Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Çanakkale,
Türkiye.

e mail: isersan@gmail.com

Açıklama/Disclosure: Yazarların hiçbirisi, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkar ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.

ÖZET

Amaç: Spektral domain optik koherens tomografi (SD-OKT) ile ölçülen peripapiller retina sinir lifi tabakası (RSLT), ganglion hücre kompleksi (GHK) ve optik sinir başı (OSB) parametreleri ile görme alanı (GA) parametrelerini kullanarak glokom tanısı koymak için derin öğrenme modeli geliştirmeyi amaçladık. **Yöntemler:** Glokom tanılı 78 hasta ile 53 sağlıklı olgu çalışmaya dahil edildi. Veri kümesi %60 eğitim %40 test şeklinde ayrıldı. Derin öğrenme modeli geliştirmek için RSLT, GHK, optik sinir başı parametreleri ile görme alanı parametreleri kullanıldı. İlgili model RapidMinerStudio9.2 sürümü üzerinde gerçekleştirilmiştir. **Bulgular:** Geliştirilen derin öğrenme modelimiz test grubunda AUC değeri 0,817 ve duyarlılığı % 96 bulundu. **Sonuç:** SD-OKT ve görme alanı parametrelerini kullandığımız derin öğrenme modelimiz glokomatöz değişikliklerin saptanmasında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip bulundu.

Anahtar Kelimeler: Glokom, derin öğrenme, optik koherens tomografi, yapay sinir ağı

ABSTRACT

Aim: To develop a deep learning (DL) model for detection of glaucoma based on peripapillary retinal nerve fiber layer (pRNFL), ganglion cell layer (GCL), optic nerve head parameters using spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) and visual field parameters

Methods: 78 patient with glaucoma and 53 healthy subjects were recruited and split into training (%60) and test (%40) datasets. pRNFL, GCL, optic nerve head parameters and visual field parameters were used for the deep learning classifier. RapidMinerStudio9.2 was used for our deep learning model.

Results: In the test dataset, this deep learning system achieved an AUC of 0,817 with a sensitivity of % 96.

Conclusion: An SD-OCT and visual field based deep learning system can detect glaucomatous structural change with high sensitivity and specificity.

Key words: Glaucoma, deep learning, optical coherence tomography, artificial neural network



Atıf yapmak için/ Cite this article as: Erşan İ, Yücebaş SC, Turgut B. Glokom Hastalarında Optik Sinir Başı, Retina Sinir Lifi Tabakası ve Retina Gangliyon Hücre Kompleksinin Retrospektif Olarak Derin Öğrenme ile Değerlendirilmesi . Mev Med Sci. 2023;3(1): 1-4

"This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (CC BY-NC 4.0)"

GİRİŞ

Retina gangliyon hücrelerinin ilerleyici kaybına bağlı olarak retina sinir lifi tabakasında (RSLT) incelleme ile sonuçlanan glokom, görme ile ilişkili morbiditenin de önemli bir sebebidir (1). Glokom hastalarının yakın takibi ve erken tanısı glokomatöz hasarın kalıcı olması nedeniyle önemli bir yere sahiptir. Fonksiyonel değerlendirme sağlayan görme alanı testi ve yapısal değerlendirme sağlayan optik koherens tomografi (OKT) günümüzde glokom hastalarının tanı ve takibinde kullanılmaktadır (2).

Genel olarak yapısal kayıpların görme alanı kayıplarından önce geliştiği bilindiğinden glokomun erken saptanmasında OKT ölçümleri önemlidir. OKT ile peripapiller RSLT kalınlığının ölçümü, ganglion hücre kompleksi (GHK) ve optik sinir başının (OSB) morfolojik analizleri yapılmaktadır (3).

Derin öğrenme modeli her katmanda bir öğrenme modelinin olduğu, bir katmanın çıktılarının diğer katmana girdi oluşturduğu hiyerarşik yapı sergileyen bir makina öğrenmesi yöntemidir. Günümüzde görüntü işleme (4), metin tanıma (5) gibi popüler alanların yanı sıra klinik verilerin analizinde de (6-9) kullanılmaya başlamıştır.

Derin öğrenme yaklaşımında her katmanda farklı öğrenme modelleri tercih edilebilir (10). Günümüzde yapay sinir ağları (YSA) derin öğrenme için en çok tercih edilen yöntemlerin başında gelmektedir (11).

Çalışmamızda, retrospektif olarak taradığımız glokom hastalarında, hem sürekli hem de kategorik veriler üzerinde sınıflama ve ileriye dönük tahminler ve sınıflamalar yapmak için hem genel kurallar çıkarmak hem de eldeki probleme ait ilişkileri ve çözümleri yüksek görsellikte sunabilmek için derin öğrenme kullanılacaktır. Bu sayede, retrospektif gözlemlere dayanan, bu gözlemlerin sonuçlarının bilindiği, gözlemlenen verilerin sayıca çok olduğu ve bu veriler arasında gözle görülemeyen, tahmin edilemeyen, elle bulunması güç, doğrusal olmayan ilişkileri öğrenebilecektir. Bu sayede ilgili yöntem, öğrendikleri problem alanına ait bir model oluşturabilmekte ve sonucu bilinmeyen yeni bir gözlem yapıldığında bu gözlemi olayla ilgili eldeki sınıflardan birine atayabilecektir

YÖNTEMLER

Ocak 2017 ve nisan 2020 yılları arasında kliniğimizde takipleri yapılan glokom tanılı olgular ile glokom şüphesi olguların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Olguların demografik özellikleri, görme alanı (GA, fullthreshold program 30-2), OKT (Cirrus HD-OCT 4000; Carl ZeissMeditec, Inc.) ile ölçülen optik sinir başı, RSLT ve GHK parametreleri kaydedildi. Tipik glokomatöz optik sinir başı değişikliği olan, görme alanı defekti Hodapp-Anderson-Parrish sınıflandırmasına (12) göre erken ve orta evre olgular

ile göz içi basıncı < 22 mm Hg olan glokomatöz optik sinir başı değişikliği ve GA defekti olmayan olgular çalışmaya dahil edildi. Açı kapanması ve psödoeksfolyasyon glokomu olan olgular ile düşük güvenilirlikte OKT ve görme alanı ölçümleri olan hastalar, sekonder glokomatöz optik atrofi olan hastalar, retina gangliyon tabakasını etkileyen herhangi bir retina hastalığı olan hastalar, retinal fotokoagülasyon yapılan hastalar ve görme alanı defektlerine neden olabilen nörolojik hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Dosya kayıtlarından, otorefraktometre ile refraksiyon ölçümü (Nidek ARK-530A Otorefraktometre-Keratometre), düzeltilmiş görme keskinliği, göz içi basıncı ölçümü (Goldman aplanasyon tonometre) biyomikroskopik muayenesi (Takagi SM-70N), fundus muayenesi, görme alanı (Octopus), Cirrus HD-OCT 4000 (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) ölçümleri kaydedildi. OKT ile optik disk (optic disc cube 200x200) ve makular tarama (macular cube 512x128) modlarında yapılan ölçümlerden elde edilen RSLT, GHK kalınlıkları ve optik disk parametreleri kaydedildi.

Rapora konu olan bu çalışmada derin öğrenme model kullanılmıştır. Veri kümesi %60 eğitim %40 test şeklinde ayrılmıştır. İlgili kümelerin oluşumunda orijinal veri kümesinin sınıf oranları korunmuş ve örnekler taraf tutmayı engelleyecek şekilde rastgele olarak seçilmiştir. Veri kümesindeki örnek sayısının yeterli olması nedeniyle mimaride çok fazla katman kullanılmamıştır. Giriş ve çıkış katmanları arasında 50'şer nörondan oluşan iki gizli katman kullanılmış, bu katmanlar tam bağlantılı yapı ile kurgulanmıştır. Her iki gizli katmanda aktivasyon fonksiyonu olarak Rectifier fonksiyonu kullanılmıştır. İlgili model veri madenciliği ve makine öğrenme uygulamalarında bir açık kaynak aracı olarak kullanılan RapidMinerStudio9.2 sürümü üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Verilerin istatistiksel analizi için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) paket programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogramlar ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Değerlendirilen parametreler gruplar arasında Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. P-değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Yaş ortalaması 58,94±8,76 olan 53 olgu ile yaş ortalaması 67,86±9,12 olan 78 glokom hastası çalışmaya dahil edildi. Olguların demografik ve oküler özellikleri Tablo 1 de verildi. Olgular arasında yaş, cinsiyet, GİB ve santral kornea kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p<0,05). Görme keskinliği glokom grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (p<0,001) (Tablo 2). Olguların OKT ve GA parametreleri Tablo 3'de verildi. RSLT, GHK ve OSB parametreleri açısından iki grup

Tablo 1. Olguların Demografik Özellikleri

Yaş (Yıl- ± SD) min-max	64,25 ± 9,97 (39-83)
Cinsiyet, n (%)	
Erkek	48 (36,6)
Kadın	83 (63,4)
Glokom	
Glokom Var	78 (59,5)
Glokom Yok	53 (40,5)
Aile Öyküsü n (%)	
Var	31 (23,7)
Yok	100 (76,3)

Tablo 2. Glokom ve Kontrol Grubunun Oküler Özellikleri

	Glokom	Kontrol	p
Yaş	67,86±9,12	58,94±8,76	0,311
Görme	0,9205±0,1646	0,9830±0,0643	0,000
Göz içi basıncı	17,15±4,07	19,30±3,88	0,595
SKK	540,54±33,65	557,85±37,22	0,306

SKK: Santral kornea kalınlığı

arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). MD ve PSD değerleri glokom grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (sırasıyla $p=0,002$ ve $p=0,000$).

Yöntem kısmında detayları verilen karar modeli test kümesi üzerinde çalıştırıldığında, pozitif sınıf için elde edilen başarımlar Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 3. Olguların Optik koherans tomografi ve görme alanı parametreleri

	Glokom	Kontrol	p
Nöroretinal rim Alanı	1,127±0,253	1,332±0,291	,573
Disk Alanı	3,940±17,789	1,902±0,417	,128
Ortalama c/d	0,719±0,847	0,501±0,175	,561
Verikal c/d	0,609±0,156	0,484±0,166	,363
Çukurluk Hacmi	0,2697±0,2148	0,2124±0,2754	,905
Ortalama GH/İPT	75,18±9,82	77,89±12,47	,308
Minimum GH/İPT	66,35±15,82	73,47±13,90	,308
Süperior GH/İPT	75,05±12,22	78,26±9,97	,535
Süperonazal GH/İPT	76,08±11,96	78,89±11,06	,826
İnferonazal GH/İPT	75,94±14,27	75,38±13,70	,572
İnferior GH/İPT	75,01±14,52	75,00±12,80	,958
İnferotemporal GH/İPT	74,56±11,37	77,47±10,72	,726
Süperotemporal GH/İPT	73,69±10,52	77,13±8,83	,358
Ortalama RSLT Kalınlığı	81,333±12,299	91,887±13,942	,314
Süperior RSLT Kalınlığı	98,321±16,873	110,415±23,031	,844
Nasal RSLT Kalınlığı	65,923±14,940	70,906±19,335	,451
İnferior RSLT Kalınlığı	102,974±22,210	120,453±23,120	,103
Temporal RSLT Kalınlığı	58,731±10,621	64,396±9,974	,862
MS	3,6468	24,4500±2,9829	,056
MD	3,4295	-1,6057±2,2657	,002
PSD	4,2449±2,0759	2,6604±1,0201	,000

GH/İPT: Ganliyon hücre/İnner plexiform layer MD: Mean deviation PSD: Pattern standard deviation

Tablo 4. Modelimizin Başarım Kriterleri

Başarım Kriteri	Değer
Doğruluk	%78,57
Kesinlik	%75,57
Duyarlılık	%96
AUC	0,817

AUC: Area under the curve

TARTIŞMA

Yapay zeka endüstriyel pek çok alanda olduğu gibi tıp alanında da giderek artan oranda kullanılmaya başlandı. Renkli fundus fotoğrafları, OKT, otomatik perimetre gibi çeşitli dijital tekniklerden elde edilen çok sayıda veri ve bunların işlenmesi gerekliliği yapay zeka uygulamalarının oftalmoloji alanında giderek artan oranda kullanılmasını doğurmuştur (13). Görme kaybının önemli nedenlerinden olan diyabetik retinopati, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu ve prematüre retinopati oftalmolojide ki önemli kullanım alanlarıdır (14). Glokom da kullanımı ile ilgili ilk çalışmalarda fundus fotoğrafları kullanılmıştır (14). OKT'nin özellikle de spektral domain OKT'nin klinikte kullanıma girmesiyle değişik farklı yapay zeka algoritmalarında farklı OKT parametreleri kullanılmaya başlandı. Derin öğrenme sistemlerinin glokom tanısı koymasında ki potansiyeli değişik çalışmalarda gösterilmiştir (6-8,15).

Phene ve ark. (7), derin öğrenme ile geliştirdikleri algoritmanın sadece renkli fundus fotoğraflarından glokoma

ilişkili optik nöropatiyi saptamada yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip olduğunu göstermiştir. Glokomu olan 1822 gözün RSLT ve GHK değerlerinin derin öğrenme ile değerlendirildiği çalışmada, parametrelerin tanısal kabiliyetleri RSLT kalınlık haritası (eğri altında kalan alan (AUC 0,987), RSLT deviasyon haritası (AUC 0,974), GHK kalınlık haritası (0,966), GHK deviasyon haritası (AUC 0,903) için oldukça yüksek bulunmuştur (8).

Literatürdeki çalışmalarla benzerlik gösterecek şekilde çalışmamızda elde ettiğimiz yüksek AUC, duyarlılık ve kesinlik değerlerinin, pozitif hastaların yüksek oranda ayırt edilebildiğini ve negatif tanı konan kişilerin hatalı teşhis edilme ihtimalinin çok az olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı göreceli olarak düşük hasta sayımızdır. Ayrıca olgularımız primer açık açılı glokomlu hastalardır. Çalışmaya dahil edilenler sadece tek bir klinikte takip edilen belli bir coğrafyada yaşayan hastalardır. Farklı etnik gruplarda farklı sonuçlar elde edilebilir.

Sonuç olarak, ortaya koyduğumuz GA ve OKT parametrelerinin kullanıldığı derin öğrenme sistemimiz glokom hastalığının tanısının konulmasında ümit vericidir. Daha fazla sayıda olguyu içeren derin öğrenme modellerinin daha yüksek tanı koyabilme kabiliyetine sahip olacağı kanaatindeyiz.

Etik Kurul: Bu çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimince desteklenmiştir. (Proje Numarası: 3291).

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

Sorumlu Yazar: İsmail Erşan, Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye.
e-mail: isersan@gmail.com





KAYNAKLAR

1. Spaeth G, Walt J, Keener J. Evaluation of quality of life for patients with glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2006 Jan;141(1 Suppl):3-14.
2. Andersson Geimer S. Glaucoma diagnostics. *Acta Ophthalmol* 2013;91(4):390-1.
3. Choi YJ, Jeoung JW, Park KH, et al. Clinical Use of an Optical Coherence Tomography Linear Discriminant Function for Differentiating Glaucoma From Normal Eyes. *J Glaucoma* 2015;00(00):1.
4. Druzhkov PN, Kustikova VD. A survey of deep learning methods and software tools for image classification and object detection. *Pattern Recognit Image Anal* 2016;26(1):9-15.
5. Liu J, Chang WC, Wu Y, et al. Deep learning for extreme multi-label text classification. *SIGIR 2017 - Proc 40th Int ACM SIGIR Conf Res Dev Inf Retr* 2017:115-24.
6. Christopher M, Bowd C, Belghith A, et al. Deep Learning Approaches Predict Glaucomatous Visual Field Damage from OCT Optic Nerve Head En Face Images and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Maps. *Ophthalmology* 2020;127(3):346-56.

7. Phene S, Dunn RC, Hammel N, et al. Deep Learning and Glaucoma Specialists The Relative Importance of Optic Disc Features to Predict Glaucoma Referral in Fundus Photographs. *Ophthalmology* 2020;126(12):1627-39.
8. Kim KE, Kim JM, Song JE, et al. Development and Validation of a Deep Learning System for Diagnosing Glaucoma Using Optical Coherence Tomography. *J Clin Med* 2020;9(7):2167.
9. Ting DSW, Pasquale LR, Peng L, et al. Artificial intelligence and deep learning in ophthalmology. *Br J Ophthalmol* 2019;103(2):167-75.
10. Alom MZ, Taha TM, Yakopcic C, et al. The history began from alexnet: A comprehensive survey on deep learning approaches. *arXiv preprint arXiv:1803.01164*, 2018.
11. Weibo L, Zidong W, Xiaohui L, et al. A survey of deep neural network architectures and their applications. *Neurocomputing* 2017;234:11-26.
12. Parrish RK, Gedde SJ, Scott IU, et al. Visual function and quality of life among patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1997;115:1447-55.
13. Rottier JB. Artificial intelligence and ophthalmology. *Rev Prat* 2018;68(10):1150-1.
14. Du XL, Li WB, Hu BJ. Application of artificial intelligence in ophthalmology. *Int J Ophthalmol* 2018;11(9):1555-61.
15. Lee J, Kim YK, Park KH, et al. Diagnosing Glaucoma With Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Using Deep Learning Classifier. *J Glaucoma* 2020;29(4):287-94.

The Role of the Lactate/Albumin Ratio in Predicting Mortality in COVID-19 Patients in The Emergency Department

Acil Serviste Covid-19 Hastalarının Mortalite Tahmininde Laktat/Albumin Oranının Önemi

 Kadir Küçükceran¹,  Mustafa Kürşat Ayrancı¹,  Abdullah Sadık Girişgin¹,  Sedat Koçak¹,
 Zerrin Defne Dünder¹

¹Necmettin Erbakan University, Meram School of Faculty, Emergency Department, Konya, Turkey

Makale Tarihleri/Article Dates:

Geliş Tarihi/Recived: 1 Kasım 2022

Kabul Tarihi/Accepted: 24 Ocak 2023

Yayın Tarihi/Published Online:

17 Nisan 2023

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Kadir Küçükceran,

Necmettin Erbakan University, Meram School of Faculty, Emergency Department, Konya, Turkey

e mail: kadirkucukceran@hotmail.com

Açıklama/Disclosure: Yazarların hiçbirisi, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkar ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.

ÖZET

Amaç: Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) 'un yüksek mortalite oranı ve yetersiz yatak kapasitesi acil servis yönetiminde zorluklar yaşatmaktadır. Bu nedenle, bu çalışma laktat/albumin oranının (LAR) acil servisteki COVID-19 hastalarında mortaliteyi tahmin edip etmediğini araştırdı.

Yöntemler: Çalışmaya Mart-Ağustos 2020 tarihleri arasında acil servise getirilen 504 COVID-19 hastası dahil edildi. Hastaların laktat ve albumin düzeyleri, LAR, yaş, cinsiyet ve hastane içi mortalite durumları kaydedildi. Hastalar hastane içi mortalitesine göre gruplandırıldı ve gruplar arasında istatistiksel bir karşılaştırma yapıldı.

Bulgular: Dahil edilen hastaların 252'si (%50) erkekti ve ortalama yaş 61,5(47-72,75) idi. 79 (%15,7) hastada hastane içi mortalite görüldü. Hayatta kalmayan gruptaki hastaların medyan laktat ve LAR değerleri, hayatta kalan gruba göre anlamlı derecede yüksekti (laktat: 2.05 [1.5-3.4] ve 1.6 [1.2-2], sırasıyla [p<0.001]; LAR: 0,584 [0,406-0,956] ve 0,38 [0,29 0,489], sırasıyla [p<0,001]). Ortalama albumin değeri hayatta kalmayan grupta, hayatta kalan gruba göre anlamlı olarak düşüktü (3,68±0,58 ve 4,19±0,48, sırasıyla; p<0,001). Hastane içi COVID-19 mortalitesini tahmin etmek için elde edilen LAR'ın eğri altındaki alan (EAA) değerleri, laktat için olanlardan daha yüksekti (LAR ve laktatın EAA'sı: sırasıyla 0.730 ve 0.669). LAR'ın EAA değeri laktatın EAA değerinden anlamlı olarak yüksekti (p<0.001).

Sonuç: LAR, COVID-19 hastalarında hastane içi mortalitenin orta derecede doğru bir tahminicisidir ve LAR'ın laktat seviyelerinden daha güvenilir bir tahmin edici olduğu bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Laktat, Serum Albumin, Hastane içi mortalite

ABSTRACT

Objectives: The high mortality rate of coronavirus disease 2019 (COVID-19) and insufficient bed capacity create significant challenges in emergency department management. Therefore, this study investigated whether the lactate/albumin ratio (LAR) predicts mortality in COVID-19 patients in the emergency department.

Methods: The study included 504 COVID-19 patients who were brought to the emergency department from March to August 2020. Their lactate and albumin levels, LAR, age, gender, and in-hospital mortality status were recorded. The patients were grouped by in-hospital mortality, and a statistical comparison was conducted between the groups.

Results: Of the included patients, 252(50%) were male, and the median age was 61.5(47-72.75) years. There was in-hospital mortality in 79(15.7%) patients. The median lactate and LAR values of the patients in the non-survivor group were significantly higher than those in the survivor group (lactate: 2.05 [1.5-3.4] and 1.6 [1.2-2], respectively [p<0.001]; LAR: 0.584 [0.406-0.956] and 0.38 [0.29-0.489], respectively [p<0.001]). The mean albumin value in the non-survivor group was significantly lower than that in the survivor group (3.68±0.58 and 4.19±0.48, respectively; p<0.001). The LAR area-under-the-curve (AUC) values obtained to predict in-hospital COVID-19 mortality were higher than those for lactate (AUC of LAR and lactate: 0.730 and 0.669, respectively). The AUC value of LAR was significantly higher than the AUC value of lactate (p<0.001).

Conclusion: LAR is a moderately accurate predictor of in-hospital mortality in COVID-19 patients, and LAR was found to be a more reliable predictor than lactate levels.

Key words: COVID-19, lactate, serum albumin, in-hospital mortality

Atıf yapmak için/ Cite this article as: Küçükceran K, Ayrancı MK, Girişgin AS, Koçak S, Dünder ZD. The Role of the Lactate/Albumin Ratio in Predicting Mortality in COVID-19 Patients in The Emergency Department. Mev Med Sci. 2023;3(1): 5-10

"This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (CC BY-NC 4.0)"



INTRODUCTION

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) appeared in Wuhan, China, in December 2019. It was classified by the World Health Organization (WHO) as a pandemic due to its unpredictable spread throughout the world. Mortality rates of approximately 30% have been recorded in hospitalized cases (1), and due to the excessively high rates of emergency service admission, there has been insufficient bed capacity (2). Therefore, there is a need to identify biomarkers that can be used to predict disease mortality to facilitate emergency department management. It is thought that hypoxia resulting from COVID-19 will cause an increase in lactate levels (3). In the literature, there are studies reporting that lactate levels increase in COVID-19 patients with mortality (4). Albumin is a blood protein and negative acute phase reactant (5) that is used to assess malnutrition (6). Studies have been published that report decreased albumin levels in COVID-19 patients with mortality (7).

Other studies report the use of the lactate to albumin ratio (LAR) to predict the mortality of septic patients who have been admitted to the emergency department (8), the mortality of patients with severe sepsis and septic shock (9), the prognosis of out-of-hospital cardiac arrest (10), and the mortality of critically ill patients (11). However, there are few large-scale studies in the literature predicting COVID-19 mortality using LAR. Therefore, this study investigated the potential of lactate and albumin levels and the LAR as predictors of in-hospital mortality of COVID-19. In addition, the study examined whether the LAR would be a more accurate predictor than the lactate level.

METHODS

Ethics committee approval was obtained from the local committee for this single-center, retrospective, and observational study. This study was carried out in a tertiary university hospital. Patients who were admitted to the emergency department, suspected of having COVID-19, and hospitalized and whose PCR test was positive were included in the study from March to August 2020. Regardless of the number of tests submitted, any PCR result that appeared positive at least once was considered positive, while other results were considered negative. Patients who were discharged against medical advice and referred to other hospitals were excluded from the study.

The following pieces of patient data were recorded from the patients' e-files using the Hospital Information Management Systems program: lactate level; albumin level; his/her complaint (fever, cough, shortness of breath); vital signs; comorbidities; information about their ward/ICU admission; hospital outcome (discharge, exitus in-hospital); and in-hospital mortality status. The LAR was obtained by

dividing the lactate level by the albumin level. Patients were grouped as survivor or non-survivor according to the in-hospital mortality. The primary outcomes of the study were the prediction of in-hospital mortality using lactate and albumin levels and the LAR and the determination of whether the LAR was a more accurate predictor than the lactate and albumin levels.

Statistical analyses of the recorded data were made with the SPSS 20.0 package program (SPSS Inc., Chicago, IL). Normality analyses of the data were made using histograms and the Kolmogorov-Smirnov test. Non-normally distributed quantitative data were expressed as median (25%–75% quartiles), while normally distributed quantitative data were expressed as mean±standard deviation, and categorical variables as frequency (percentage). Differences between groups were investigated using the Mann-Whitney U-test for the non-normally distributed quantitative variables and the Student's t-test for the normally distributed quantitative variables. Intragroup comparisons of categorical variables were made using the Chi-square test and Fischer's exact test. Receiver operating characteristic (ROC) analysis was performed to determine the power of the levels of lactate and albumin and the LAR for use in in-hospital mortality decisions. The optimum cut-off levels of biochemical parameters were determined by using Youden's index (sensitivity + 1–specificity). The sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value of parameters were calculated for those optimum cut-off levels. Area under curve (AUC) levels were used to compare the mortality predictive power of the LAR to the mortality predictive power of lactate and albumin levels. A scale was used to interpret the AUCs. An AUC >0.9 indicated high accuracy, an AUC of 0.7–0.9 indicated moderate accuracy, and an AUC of 0.5–0.7 indicated low accuracy (12). When $p < 0.05$, the result was considered statistically significant.

RESULTS

Between March and August 2020, 517 patients who were hospitalized from the emergency department with suspected COVID-19 had a positive PCR test. Of the 517 patients, 5 were excluded from the study because they were discharged against medical advice, and 8 were excluded because they were referred to another hospital. The remaining 504 patients were included in the study. Of the 504 patients who were included in the study, 252(50%) were male, the median age was 61.5(47–72.75) years, and the median length of hospital stay was 8(5–13) days. The median lactate value was 1.7(1.3–2.2) mEq/L. The mean albumin value was 4.11±0.53 g/dl. The median LAR value was 0.396(0.299–0.530). At least one comorbidity was detected in the medical history of 327 patients (64.9%), while the most common comorbidity was

Table 1. Features of Participants

Number of Participants		504(100%)
Age		61.5(47–72.75)
Gender	Male	252(50%)
	Female	252(50%)
Vital Signs	Temperature (°C)	36.6(36.2–37)
	Pulse (beats per minute)	93.23±16.4
	Systolic Blood Pressure (mmHg)	132.48±22.37
	Diastolic Blood Pressure (mmHg)	74.94±11.67
	MAP (mmHg)	94.1±13.47
	Saturation (%)	94(91–96)
Complaints	Fever	273(54.2%)
	Cough	287(56.9%)
	Shortness of Breath	232(46%)
Laboratory Results	Lactate (mEq/L)	1.7(1.3–2.2)
	Albumin (g/dl)	4.11±0.53
	LAR	0.396(0.299–0.530)
Medical History	Comorbidity*	327(64.9%)
	Hypertension	175(34.7%)
	Diabetes Mellitus	131(26%)
	Asthma-COPD	85(16.9%)
	Cardiovascular Disease	82(16.3%)
	Malignancy	44(8.7%)
	CRF	22(4.4%)
	Cerebrovascular Disease	10(2%)
Length of Hospital Stay (Days)		8(5–13)
Emergency Service Outcome	Ward Unit	401(79.6%)
	ICU	103(20.4%)
Hospital Outcome	Discharged	425(84.3%)
	Exitus	79(15.7%)
In-Hospital Mortality	Survivor	425(84.3%)
	Non-survivor	79(15.7%)

COPD: chronic obstructive pulmonary disease, CRF: chronic renal failure, MAP: mean arterial pressure, ICU: intensive care unit

* Having at least one additional disease in his / her medical history

hypertension, which was found in 175 patients (34.7%). A total of 401 patients (79.6%) were hospitalized in the ward unit, and 103(20.4%) were admitted to the ICU. In-hospital mortality was observed in 79 patients (15.7%) and not observed in 425 patients (84.3%). Table 1 shows the detailed data of the cases.

The median lactate value of the patients in the non-survivor group was statistically significantly higher than that of patients in the survivor group (non-survivor:2.05 [1.5–3.4]mEq/L, survivor:1.6 [1.2–2]mEq/L, $p<0.001$). The mean albumin value of the patients in the non-survivor group was statistically significantly lower than that of patients in the survivor group (non-survivor:3.68±0.58 g/dl, survivor:4.19±0.48 g/dl, $p<0.001$). The median LAR value of the patients in the non-survivor group was statistically significantly higher than that of the patients in the survivor group (non-survivor:0.38 [0.29–0.489], survivor:0.584 [0.406–0.956], $p<0.001$). Table 2 shows the detailed intragroup comparisons by in-hospital mortality.

ROC analysis was conducted to estimate the potential of using lactate and albumin levels and the LAR to predict

in-hospital mortality. The AUC value of lactate was 0.669(0.598–0.739) (Figure 1). The AUC value of albumin was 0.767(0.715–0.819) (Figure 1). The AUC value of the LAR was 0.730(0.663–0.797) (Figure 1). While the AUC values of the

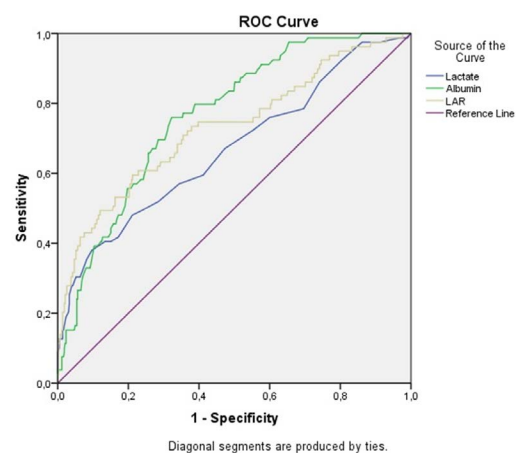
**Figure 1.** ROC Curve by In-Hospital Mortality

Table 2. Evaluation of Participants by In-Hospital Mortality

		Non-survivor(79)	Survivor(425)	p value
Age		76(66–83)	59(45–70)	<0.001
Temperature (°C)		36.7(36.3–37.02)	36.6(36.1–37)	0.026
Pulse (per minute)		93.26±19.6	93.22±15.76	0.988
SBP (mmHg)		131.88±28.58	132.59±21.06	0.836
DBP (mmHg)		70.97±13.02	75.66±11.27	0.004
MAP (mmHg)		90.95±16.56	94.67±12.77	0.064
Saturation (%)		89(80–93)	94(92–96)	<0.001
Lactate (mEq/L)		2.05(1.5–3.4)	1.6(1.2–2)	<0.001
Albumin (g/dl)		3.68±0.58	4.19±0.48	<0.001
LAR		0.584(0.406–0.956)	0.38(0.29–0.489)	<0.001
Length of hospital stay (Days)		15(10–23.25)	7(5–12)	<0.001
Gender	Male	49(62%)	203(47.8%)	0.020
	Female	30(38%)	222(52.2%)	
Fever		36(45.6%)	237(55.8%)	0.095
Cough		44(55.7%)	243(57.2%)	0.807
Shortness of Breath		55(69.6%)	177(41.6%)	<0.001
Comorbidity*		68(86.1%)	259(60.9%)	<0.001
Hypertension		42(53.2%)	133(31.3%)	<0.001
Diabetes Mellitus		24(30.4%)	107(25.2%)	0.333
Asthma-COPD		13(16.5%)	72(16.9%)	0.916
Cardiovascular Disease		17(21.5%)	65(15.3%)	0.169
Malignancy		11(13.9%)	33(7.8%)	0.075
CRF		9(11.4%)	13(3.1%)	0.001
Cerebrovascular Disease		4(5.1%)	6(1.4%)	0.056

COPD: chronic obstructive pulmonary disease, CRF: chronic renal failure, MAP: mean arterial pressure

* Having at least one additional disease in his / her medical history

LAR and albumin were statistically significantly higher than the AUC value of lactate (LAR-lactate, $p<0.001$; albumin-lactate, $p=0.012$), no statistically significant difference was found between the AUC values of albumin and the LAR ($p=0.258$). Detailed results of the ROC analysis are given in Table 3.

DISCUSSION

The aim of this study was to predict in-hospital mortality of COVID-19 using lactate and albumin levels and the LAR. The results showed that albumin and LAR levels are moderately accurate predictors of in-hospital mortality in COVID-19 patients, and that lactate levels predict in-hospital mortality

in COVID-19 patients with low accuracy. In addition, while the LAR and albumin levels were found to be more valuable in predicting in-hospital mortality of COVID-19 than lactate levels, no statistically significant difference was found between the mortality predictive potential of the LAR and albumin levels, using AUC values.

In this study, lactate levels were higher in the non-survivor group. Also, lactate levels reached an AUC value of 0.669 according to the ROC analysis that was performed to predict in-hospital mortality, and lactate levels were found to have low accuracy in predicting in-hospital mortality. In the study conducted by Vassiliou et al. (13) with 45 patients with COVID-19 pneumonia admitted to intensive care,

Table 3. ROC Analysis Result by In-Hospital Mortality Status

		Lactate	Albumin	LAR
In-Hospital Mortality	AUC (95% CI)	0.669 (0.598–0.739)	0.767 (0.715–0.819)	0.730 (0.663–0.797)
	p value	0.012*	0.258**	<0.001***
	Cut-off level	>2.65 mEq/L	<4.01 g/dl	>0.511
	Sensitivity	38%	75.9%	59.5%
	Specificity	90.4%	67.8%	78.8%
	PPV	42.3%	30.5%	34.3%
	NPV	88.7%	93.8%	91.3%

CI: confidence interval; AUC: area under the curve

*: p value is obtained from the paired comparisons of the AUCs of lactate and the AUC of albumin

** : p value is obtained from the paired comparisons of the AUCs of Albumin and the AUC of LAR

***: p value is obtained from the paired comparisons of the AUCs of LAR and the AUC of Lactate

lactate levels reached an AUC value of 0.77 and predicted 28 days mortality. There are several possible reasons that may explain the relationship between lactate level and COVID-19 mortality. A high lactate level is an early biomarker of tissue hypoxia (14). Saturation below 90% is a strong predictor of the severity of COVID-19 (15) and this can be a reason for this relationship between lactate level and COVID-19 mortality. In addition, high mortality rates have been reported in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) and lung involvement (16), and hypoxia is found in COVID-19 patients with ARDS and lung involvement (17); these can be shown as a separate reasons for this relationship. A possible reason for lactate level being a better mortality predictor in the study conducted by Vassiliou et al. (13) than in this study, is that different patient groups were included. Vassiliou et al. (13) conducted their studies in COVID-19 patients admitted to the ICU, and the literature reports that lactate level predicts mortality well in critically ill patients (18).

In this study, albumin levels were statistically significantly lower in the non-survivor group compared to those in the survivor group. Also, albumin levels reached an AUC value of 0.767 according to the ROC analysis that was performed to predict in-hospital mortality, and albumin levels were found to have moderate accuracy in predicting in-hospital mortality. Chen et al. (19) carried out a study with 274 COVID-19 patients (of whom 113 died), and they found that albumin levels were statistically significantly lower in the non-survivor group compared to the survivor group. In a meta-analysis study that included 11 studies, Aziz et al. (20) demonstrated the relationship between hypoalbuminemia and COVID-19 severity. Li et al. (21) carried out a study with 134 hospitalized COVID-19 patients, and they found that albumin levels reached an AUC value of 0.79 according to an ROC analysis that was performed to predict in-hospital mortality. As with lactate level, there are several possible reasons that may explain the relationship between albumin level and COVID-19 mortality. One reason is that albumin is a negative acute phase reactant (5). Furthermore, albumin level is used to evaluate malnutrition (6). Malnutrition is a risk factor for in-hospital mortality (23), the prevalence of malnutrition is higher in COVID-19 geriatric patients (22), and COVID-19 geriatric patients seem to have a higher mortality rate (1). The risk of arterial and venous thromboembolic events increases with hypoalbuminemia (24,25). There is a relationship between COVID-19 patients with respiratory failure in ICU and severe hypercoagulability (26); this can be a reason for the relationship between albumin level and COVID-19 mortality. Finally, the LAR levels in this study were statistically significantly higher in the non-survivor group compared to the survivor group. The LAR levels reached an AUC

value of 0.730 according to the ROC analysis performed to predict in-hospital mortality, and LAR levels were found to be moderately accurate in predicting in-hospital mortality. A literature search did not reveal any accessible COVID-19 studies using the LAR. In this study, the AUC values obtained by LAR to predict in-hospital mortality were statistically significantly higher than the values obtained by lactate. In a study conducted to predict in-hospital mortality in 1,381 patients with sepsis, Bou Chebl et al. (8) found that the LAR had better prognostic performance for in-hospital mortality than the initial serum lactate level (AUC of LAR: 0.67; AUC of lactate: 0.61). Wang et al. (27) performed a study to predict organ failure and mortality in 54 patients with severe sepsis and septic shock; they found that odds ratio values obtained by the LAR level were higher than those obtained by the lactate level (odds ratio of LAR: 5.5, odds ratio of lactate: 0.6, in multivariate logistic regression analysis). There may be many reasons why the mortality predictive capability of the lactate level is lower than that of the LAR, and the lactate level was found to have low accuracy in predicting in-hospital mortality. Hypoxia resulting from COVID-19 may not cause hypoxia at the cellular level in the acute period. Also, the fact that the symptom onset time of COVID-19 patients admitted to the hospital is approximately 3–5 days (28,29) may be a reason.

The study limitations were as follows: there was a shortage in case numbers; it was a retrospective and single-center study; discharged COVID-19 patients were not included in the study; and treatment protocols were not evaluated.

CONCLUSION

In this study, lactate and albumin levels and the LAR were statistically significantly higher in the non-survivor group compared to the survivor group. Albumin level and the LAR were found to be moderately accurate predictors of in-hospital mortality in COVID-19 patients. Lactate levels were found to have low accuracy in predicting in-hospital mortality in COVID-19 patients. The AUC value of LAR was statistically significantly higher than the AUC value of lactate level. As a result, the LAR was found to be more valuable than lactate level in predicting in-hospital mortality.

Etik Kurul: Ethics committee approval was received for this study from the Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Pharmaceutical and Non-Medical Device Studies Ethical Committee (Date: 2022/10/21, decision no: 2022/4016).

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

Sorumlu Yazar: Kadir Küçükceran, Necmettin Erbakan

University, Meram School of Faculty, Emergency Department, Konya, Turkey

e-mail: kadirkuçukceran@hotmail.com

REFERENCES

- Martins-Filho PR, de Souza Araújo AA, Pereira LX, et al. Factors Associated with Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *Am J Trop Med Hyg* 2020;104(1):103-5.
- Lanham D, Roe J, Chauhan A, et al. COVID-19 emergency department discharges: an outcome study. *Clin Med (Lond)* 2021.
- Cure E, Cumhuri Cure M. COVID-19 may affect the endocrine pancreas by activating Na⁺/H⁺ exchanger 2 and increasing lactate levels. *J Endocrinol Invest* 2020;43:1167-8.
- Li X, Wang L, Yan S, et al. Clinical characteristics of 25 death cases with COVID-19: a retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China. *Int J Infect Dis* 2020;94:128-32.
- Ronit A, Kirkegaard-Klitbo DM, Dohlmann TL, et al. Plasma albumin and incident cardiovascular disease: Results from the CGPS and an updated meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020;40(2):473-82.
- Zhang Z, Pereira SL, Luo M, et al. Evaluation of blood biomarkers associated with risk of malnutrition in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2017;9(8):829.
- Violi F, Cangemi R, Romiti GF, et al. Is albumin predictor of mortality in COVID-19? *Antioxid Redox Signal* 2020.
- Bou Chebl R, Jamali S, Sabra M, et al. Lactate/Albumin Ratio as a Predictor of In-Hospital Mortality in Septic Patients Presenting to the Emergency Department. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:590.
- Makram E, Ibrahim M, Abdel Rahman A. Serum Lactate/Albumin Ratio as a Predictor Of Morbidity and Mortality In Patients with Severe Sepsis and Septic Shock. *Benha Medical Journal* 2020;37(1):220-8.
- Kong T, Chung SP, Lee HS, et al. The Prognostic Usefulness of the Lactate/Albumin Ratio for Predicting Clinical Outcomes in Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Prospective, Multicenter Observational Study (koCARC) Study. *Shock* 2020;53(4):442-51.
- Gharipour A, Razavi R, Gharipour M, et al. Lactate/albumin ratio: An early prognostic marker in critically ill patients. *Am J Emerg Med* 2020;38(10):2088-95.
- Fischer JE, Bachmann LM, Jaeschke R. A readers' guide to the interpretation of diagnostic test properties: Clinical example of sepsis. *Intensive Care Med* 2003;29(7):1043-51.
- Vassiliou AG, Jahaj E, Ilias I, et al. Lactate kinetics reflect organ dysfunction and are associated with adverse outcomes in intensive care unit patients with COVID-19 pneumonia: Preliminary results from a Greek single-centre study. *Metabolites* 2020;10(10):386.
- Bakker J, Jansen TC. Don't take vitals, take a lactate. *Intensive Care Med* 2007;33(11):1863-5.
- Mejía F, Medina C, Cornejo E, et al. Oxygen saturation as a predictor of mortality in hospitalized adult patients with COVID-19 in a public hospital in Lima, Peru. *PloS one* 2020;15(12):e0244171.
- Car S, Downing J, Alfalasi R, et al. Intubation rate of patients with hypoxia due to COVID-19 treated with awake proning: A meta-analysis. *Am J Emerg Med* 2021.
- Kashani KB. Hypoxia in COVID-19: Sign of Severity or Cause for Poor Outcomes. *Mayo Clin Proc* 2020;95(6):1094-6.
- Vincent J-L, e Silva AQ, Couto L, et al. The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care* 2016;20(1):1-14.
- Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study *bmj* 2020;368.
- Aziz M, Fatima R, Lee-Smith W, et al. The association of low serum albumin level with severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2020;24:1-4.
- Li J, Li M, Zheng S, et al. Plasma albumin levels predict risk for nonsurvivors in critically ill patients with COVID-19. *Biomark Med* 2020;14(10):827-37.
- Li T, Zhang Y, Gong C, et al. Prevalence of malnutrition and analysis of related factors in elderly patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Eur J Clin Nutr* 2020;74(6):871-5.
- Kaegi-Braun N, Mueller M, Schuetz P, et al. Evaluation of Nutritional Support and In-Hospital Mortality in Patients With Malnutrition. *JAMA Netw Open* 2021;4(1):e2033433-e.
- Chi G, Gibson CM, Liu Y, et al. Inverse relationship of serum albumin to the risk of venous thromboembolism among acutely ill hospitalized patients: Analysis from the APEX trial. *Am J Hematol* 2019;94(1):21-8.
- Ronit A, Kirkegaard-Klitbo DM, Dohlmann TL, et al. Plasma albumin and incident cardiovascular disease: Results from the CGPS and an updated meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020;40(2):473-82.
- Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, et al. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thromb Haemost* 2020;120(6):998.
- Wang B, Chen G, Cao Y, et al. Correlation of lactate/albumin ratio level to organ failure and mortality in severe sepsis and septic shock. *J Crit Care* 2015;30(2):271-5.
- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. *Ann Intern Med* 2020;172(9):577-82.
- Ganyani T, Kremer C, Chen D, et al. Estimating the generation interval for coronavirus disease (COVID-19) based on symptom onset data, March 2020. *Euro Surveill* 2020;25(17).

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerimizin 2010-2019 Yılları Mortalite Verileri

Mortality Data of Our Neonatal Intensive Care Unit For 2010-2019

 Fatih Ercan¹,  Hüseyin Altunhan²

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
²Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye

Makale Tarihleri/Article Dates:

Geliş Tarihi/Received: 21 Kasım 2022

Kabul Tarihi/Accepted: 24 Şubat 2023

Yayın Tarihi/Published Online:

17 Nisan 2023

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Fatih Ercan,

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

e mail: fatihercan_@hotmail.com

Açıklama/Disclosure: Yazarların hiçbiri, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkar ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.

ÖZET

Giriş: Yenidoğan dönemi hayatın ilk 28 gününü kapsar. Bebek ölüm hızı ve yenidoğan ölüm oranı, bir ulusun sağlık durumunu ölçmek için iyi bir gösterge olarak kabul edilir. Biz bu çalışmada yenidoğan yoğun bakım ünitemize son 10 yılda yatan hastaların mortalite oranını, sebeplerini ve risk faktörlerini belirlemeyi amaçladık. Edindiğimiz sonuçları diğer merkezlerin verileriyle kıyasladık.

Materyal-Metod: Bu çalışmada Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 2010-2019 yılları arasında yatarak takip edilen ve ölen bebekler incelendi. Çalışma, hastane bilgi yönetim sistemindeki epikriz ve fotoğraf olarak taranmış yazılı dosyaların retrospektif olarak taranması sonucu şekillendi.

Bulgular: Son 10 yılda yenidoğan yoğun bakım ünitemize 9768 hasta yattı, bu hastalardan ölenlerin sayısı 491 idi. Bu çalışmada 2019 yılı mortalite oranımız %2,95 iken toplam mortalite oranımız %5,02 olarak bulundu. Hastaların başta gelen ölüm sebepleri sırasıyla Respiratuar Distress Sendromu (RDS) (%41,3), sepsis (%20,2), kalp yetmezliği (%11,6) idi.

Sonuç: Ünitemizde son 10 yıldaki mortalite oranı %5,02 olarak bulunmuştur. Bu oran 2019 yılı için %2,95'e kadar düşmüştür. Bu oranlardan hareketle, ülkemizde ve şehrimizde sorunlu gebeliklerin terminasyonunun sosyokültürel nedenlerle fazla uygulanmadığını da düşünürsek, ünitemizin gelişmiş ülkelerdeki merkezlerle yarışır durumda olduğu yadsınmaz bir gerçektir.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan, mortalite, prematürite

ABSTRACT

Introduction: The neonatal period includes first 28 days of life. Infant and neonatal mortality rates are considered as a favorable indicator for measuring health status of a nation. In this study, we aimed to determine mortality rates, causes and risk factors of patients were admitted in our neonatal intensive care unit in last decade. We compared the obtained results with those of other centers.

Material-Method: In this study, deceased neonates who were admitted and followed-up in Neonatal Intensive Care Unit of Konya Necmettin Erbakan University Meram Faculty of Medicine between 2010 and 2019 were evaluated. The study was formed in retrospective manner through reviewing discharge summaries and scanned patient files on the hospital's automation system.

Results: A total of 9768 patients were admitted in our neonatal intensive care unit in the last decade, of which 491 deceased. In this study, our mortality rate in 2019 was 2.95%, while our total mortality rate was 5.02%. The leading causes of death, in descending order of frequency, were respiratory distress syndrome(RDS) (41.3%), sepsis (20.2%), and heart failure (11.6%).

Conclusion: The mortality rate in our unit was found to be 5.02%. This rate decreased up to 2.95% by 2019. Based on these rates, it is the gospel truth that, given the fact that termination of problematic pregnancies in our country and our city is not performed frequently due to sociocultural reasons, our unit may compete with the centers in developed countries.

Key words: Newborn, mortality, prematurity

Atıf yapmak için/ Cite this article as: Ercan F, Altunhan H. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerimizin 2010-2019 Yılları Mortalite Verileri. Mev Med Sci. 2023;3(1): 11-16



"This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (CC BY-NC 4.0)"

GİRİŞ VE AMAÇ

Yenidoğan dönemi hayatın ilk 28 gününü kapsar. Bebek ölüm hızı ve yenidoğan ölüm oranı, bir ulusun sağlık durumunu ölçmek için iyi bir gösterge olarak kabul edilir (1). Yenidoğan mortalitesinin farklı bölgelerde ve farklı ekonomik gelişmişlik düzeyi olan toplumlarda sebepleri değişkendir. Sağlık sistemlerinde ve ülkelerdeki önemli farklılıklar göz önüne alındığında, daha detaylı mortalite analizlerine gerek duyulmaktadır (2). Bebek ölüm hızı ülkemizde 2010 yılında 1000'de 12, 2017 yılında 1000'de 9,3 iken 2017 yılında yenidoğan ölüm hızı 1000'de 6'dır. Bebek ölüm sayısı, 2017 yılında 12 bin 118 iken 2018 yılında 11 bin 629 oldu. Bin canlı doğum başına düşen bebek ölüm sayısını ifade eden bebek ölüm hızı, 2017 yılında binde 9,4 iken 2018 yılında binde 9,3 oldu.

Bebek ölümleri içinde bir ayını tamamlayamadan ölen bebeklerin oranı 2017 yılında %64,9 iken 2018 yılında %65,3 oldu. Yenidoğan döneminde ölen bebeklerin 2018 yılında %12,7'sinin ilk gün, %31,5'inin 1-6 günlükken, %21,1'inin ise 7-29 günlükken yaşamını yitirdiği görüldü. 2017 yılında bebek ölümlerinin %54'ünü yenidoğan ölümleri oluşturmaktaydı. %54'lük dilimin %26'sının prematürel ve komplikasyonları, %9'unun konjenital anomaliler, %6'sının maternal nedenler, doğum asfiksisi ve travma, %10'unun diğer nedenler kaynaklı olduğu görüldü (3).

Biz bu çalışmada bölgenin en fazla yatak kapasitesine sahip ünitelerinden olan yenidoğan yoğun bakım ünitemize son 10 yılda yatan hastaların mortalite oranını, sebeplerini ve risk faktörlerini belirlemeyi amaçladık. Edindiğimiz sonuçları diğer merkezlerin verileriyle kıyasladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 2010-2019 yılları arasında yatarak takip edilen ve ölen bebekler incelendi. Çalışma, hastane bilgi yönetim sistemindeki epikriz ve fotoğraf olarak taranmış yazılı dosyaların retrospektif olarak taranması sonucu şekillendi. Hastalar, cinsiyet, doğum yeri ve şekli, ebeveynler arasında akrabalık olup olmaması, ailede ölüm öyküsü, doğum ağırlığı, doğum haftası, doğum haftası-kilo ilişkisi, ölüm sebepleri, annedeki riskli durumlar ve konjenital anomaliler yönünden analiz edildi. Çalışmaya viabilite sınırına uygun olarak 22 hafta ve altı bebekler, 400 gram altı bebekler ile doğum salonunda ölen bebekler dahil edilmedi.

İstatistiksel Analiz

Veri kaydı ve istatistiksel analizler bilgisayar ortamında gerçekleştirilmiştir. Analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows version 20.0 yazılımı kullanılmıştır. Sayısal verilerin özetlenmesinde aritmetik ortalama±standart sapma, ortanca (min-max) değerleri; kategorik verilerin

özetlenmesinde frekans dağılımları (n) kullanılmıştır. Sayısal verilerin normal dağılıp dağılmadığı görsel (Histogram) ve analitik (Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri) yöntemlerle test edilmiştir. Sayısal veriler arasındaki ilişkiler dağılımın normal olduğu durumlarda tek örneklem t testi ve bağımsız gruplarda t testi ile değerlendirilmiştir. Dağılımın normal olmadığı durumlarda, aynı testlerin non-parametrik karşılıkları olan örneklemde Kruskal Wallis testi kullanılmıştır.

Kategorik veriler arasındaki ilişkiler Ki-kare testi ile araştırılmıştır. Niceliksel verilerin birbiri ile karşılaştırılmasında Pearson korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel olarak p'nin 0,05'ten küçük olduğu durumlar anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Son 10 yılda yenidoğan yoğun bakım ünitemize 9768 hasta yattı, bu hastalardan ölenlerin sayısı 491 idi. Bu çalışmada mortalite oranımız %5,02 olarak bulundu. Son 2 yılda ise mortalite oranımız belirgin şekilde azalmıştır. 2018 yılında %3,19, 2019 yılında %2,95'lik bir oran göze çarpmaktadır. (Tablo 1) Bebeklerin %50,7'si (n=249) erkek, %49,3'ü (n=242) kız cinsiyetteydi. (Tablo 2) Ölen bebeklerin %33,3'ü (n=163) 28 hafta altı, %18'i (n=88) 28-32 hafta arası doğan bebeklerdi. (Tablo 3) Yıllara göre ölüm nedenlerinde anlamlı fark saptanmadı (p=0,59). Kalp yetmezliği ve kardiyak anomali nedenli ölüm 2010 yılında tüm kalp yetmezliği nedenli ölümlerin %26,3'ünü oluşturuyordu (p=0,026).

Ölüm günleri incelendiğinde ilk gün ölen bebekler %19,6 (n=96), 1-7 gün arası ölen bebekler %38,5 (n=189), 8-28 gün arası ölen bebekler %25,5 (n=127), 28 günden sonra ölen bebekler %16,4 (n=79) şeklinde dağılım göstermiştir. Ölüm günü ortalaması 17,12±29,87 (min=1, max=169) idi. Sepsisten ölen hastalar %49,5'i (n=49) 8-28 günler arası ölmüştür (p<0,05). RDS'den ölen hastaların %49,3'ü (n=100) 2-7 günler arası ölmüştür (p<0,05). Nekrotizan Enterokolit (NEK) nedenli ölümlerin %52,9'u (n=9) 28 günden sonra gerçekleşmiştir (p<0,05). Ölüm sebebi respiratuar distres

Tablo 1. Yıllara göre mortalite oranları

Yıl	Yatan hasta	Ölen hasta	Mortalite
2010	577	84	%14,5
2011	540	43	%7,96
2012	827	42	%5,07
2013	942	55	%5,83
2014	872	42	%4,81
2015	966	38	%3,93
2016	1017	51	%5,01
2017	1152	48	%4,1
2018	1283	41	%3,19
2019	1592	47	%2,95
Toplam	9768	491	%5,02

Tablo 2. Olguların genel özellikleri

Cinsiyet		n	%
Doğum yeri	Kız	242	49,3
	Erkek	249	50,7
Doğum şekli ¹	Hastanemiz	419	85,3
	Dış hastane	72	14,7
Akrabalık ²	SVY	123	25,2
	C/S	365	74,6
Ailede ölüm ³	Var	133	27,3
	Yok	354	72,5
Toplam	Var	68	13,9
	Yok	421	86,1
		491	100

1: 3 hastanın verisine ulaşılamamıştır. Valid percent değerleri kullanılmıştır.

2: 4 hastanın verisine ulaşılamamıştır. Valid percent değerleri kullanılmıştır.

3: 2 hastanın verisine ulaşılamamıştır. Valid percent değerleri kullanılmıştır.

sendromu olan hastaların doğum haftası ve doğum ağırlığı ile ilişkisi incelendiğinde, doğum haftası ve ağırlığı düşüğe ölüm sebebi olarak RDS oranının anlamlı olarak arttığı tespit edildi. (p=0,000)

Bizim çalışmamızda doğum haftası küçüldükçe veya doğum ağırlığı azaldıkça bebeklerin sepsisten hayatını kaybetme ihtimalinin artmadığı görüldü (p=0,166 ve p=0,066). Fakat bu ilişkinin daha sağlıklı kurulabilmesi için hayatta kalan bebeklerin de dahil edildiği daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Sepsis nedeni yenidoğan ölümlerinin daha fazla olarak yaşamın ilk haftasından sonra ortaya çıktığı görüldü (p=0,00). Çalışmamızda intrakranyal kanama görülme oranının doğum haftası ve ağırlığı düşüğe arttığı gösterilmiştir (p=0,003 ve p=0,001). İntrakranyal kanama nedeniyle ölen bebeklerin %63,6'sı (n=21) 28 hafta altı, %72,7'si (n=24) 1000 gram altı bebeklerdi.

Tablo 3. Doğum haftasına göre sınıflandırma

Doğum haftası ¹	28 hafta altı	28-32 hafta	32-34 hafta	34-37 hafta	37 hafta üstü	Toplam
N	163	88	34	69	136	490
%	33,3	18,0	6,9	14,1	27,8	100

1: 1 hastanın verilerine ulaşılamamıştır, valid percent değerleri kullanılmıştır.

Tablo 4. Ölüm sebepleri

Ölüm sebebi ¹	n	%
RDS	203	41,3
Sepsis	99	20,2
Konjenital anomaliler	67	13,6
Kalp yetmezliği	57	11,6
İntrakranial kanama	33	6,7
Pulmoner hipoplazi	25	5,1
Hidrops fetalis	25	5,1
Nekrotizan enterokolit (NEK)	17	3,5
Persistan pulmoner hipertansiyon	15	3,1
Asfiksi ve hipoksik iskemik ensefalopati	12	2,4
Pnömotoraks	9	1,8
Anensefali	7	1,4
Metabolik hastalık	7	1,4
Pnömoni	6	1,2
Mekonyum aspirasyon sendromu	6	1,2

1: Bir hastanın birden fazla ölüm sebebi olabilir.

Tablo 5. Malformasyonların sistemsel analizi

Malformasyon ¹	n	%
Kardiyak anomali	94	19,3
Sendromik bebek	47	9,7
Sinir sistemi anomalisi	44	9
Gastrointestinal anomali	31	6,4
Orta hat defektleri	31	6,4
Genitoüriner anomali	28	5,7
Ekstremitte anomalisi	22	4,5
Solunumsal anomali	15	3,1

1: Bir bebeğin birden fazla malformasyonu olabilir.

Tablo 6. Anomalilere tekli bakış

Anomali	n	%
Patent duktus arteriyozus	26	5,3
Hipoplastik sol kalp	14	2,9
Sendromik yüz	10	2
Meningomyelosele	8	1,6
Trizomi 21	8	1,6
Anensefali	7	1,4
Diyafragma hernisi	6	1,2
Özofagus atrezisi	6	1,2
Total pulmoner venöz dönüş anomalisi	6	1,2
Yarık damak	6	1,2
Trizomi 13	6	1,2

Çalışmamızda NEK nedeniyle ölen bebekler incelendiğinde doğum haftası düştükçe NEK insidansının artmadığı görülmüştür ($p=0,089$). NEK ile prematüre yakından ilişkili olduğundan NEK ile doğum haftasının bağlantısını tespit etmek için yaşayan bebeklerin de dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu bebeklerin doğum ağırlığının düşmesi ise NEK sıklığını arttırmıştır ($p=0,003$). NEK sebebiyle ölen 17 bebeğin %82,3'ü ($n=14$) 1000 gram altı bebeklerdir. NEK nedenli ölümlerin %47'si ($n=8$) 28 hafta altı doğan bebekler, %35,2'si ($n=6$) 28-32 hafta arası doğan bebeklerdir.

Doğrudan malformasyon kaynaklı ölümler

67 hastada direkt olarak mortalite ile ilişkili anomali mevcuttu. Bu da tüm ölümlerin %13,6'sını oluşturmaktaydı. Bu anomaliler sınıflanacak olursa kardiyovasküler anomaliler 34, kromozom bozuklukları 12, nörolojik bozukluklar ise 9 bebekte görülmüştür (Tablo 5). Anomaliler tekli olarak ele alındığında, hipoplastik sol kalp 14, anensefali 7, diafragma hernisi 6, total pulmoner venöz dönüş anomali 6, Trizomi 13 6, Trizomi 18 4, Potter Sekansı 3, Prune Belly 3, aort koarktasyonu 3, Galen Ven Anevrizması 3, hipertrofik kardiyomyopati 2, konjenital kalp 2, ensefalosel 1, holoprosensefali 1, Trizomi 11 1, dilate kardiyomyopati 1, büyük arterlerin transpozisyonu 1, ektopia cordis 1, Fallot Tetralojisi 1, 4p delesyonu 1 hastada ölüm sebebi olmuştur (Tablo 6).

Ölen bebeklerin annelerinin %58'inde ($n=285$) herhangi bir hastalık veya ek problem yoktu. %42'sinde ($n=206$) bir patoloji vardı. Annelerde en sık görülen durumlar %10,6 ($n=52$) ile hipertansiyon, %9,6 ($n=47$) ile erken membran rüptürü ve %4,3 ($n=21$) ile oligohidramniostu.

TARTIŞMA

Çalışmamızda 10 yıllık mortalite oranımız %5,02 olarak bulunmuştur. Yıllara göre mortalite oranına bakıldığında en yüksek oran 2010 (%14,5) ve 2011 (%7,96) yıllarına aittir (Tablo 1). Buna sebep olan durumun ise o dönemlerde şehrimizde 3. basamak hasta takibi yapan ünitelerin azlığı ve yatak sayısının kısıtlılığı olduğunu düşünmekteyiz. Son 2 yılda ise mortalite oranımız belirgin şekilde azalmıştır. 2018 yılında %3,19, 2019 yılında %2,95'lik bir oran göze çarpmaktadır (Tablo 1). Bu da hem ünitimizde hem dünyada artan kaliteli yenidoğan bakım hizmetinin bir sonucudur.

Ülkemizde çoklu ünitelerden derlenen sonuçlara göre 2018 yılı yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin toplam mortalite oranı %4,3 bulunmuşken 2017 yılı oranı %4,6, 2016 oranı %4,9, 2015 oranı ise %5,1'dir. Teker teker bakıldığında 2018 yılında bu oran Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde %4,5, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde %6, Hacettepe Tıp Fakültesi'nde %4,1, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde %2,8, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde %9,2 olarak bulunmuştur (4,5).Çinde yapılan 15

yıllık bir merkez analizine göre mortalite oranı %1,82 olarak bulunmuştur (6). Kanada'da 17 farklı basamaktaki üniteye ortalama ölüm oranı %4 olarak görülmüştür (7). Portekiz'de yapılan 5 yıllık bir araştırmada ise yenidoğan mortalite oranı %5,7 olarak tespit edilmiştir (8).

İstanbul'da bir ünitenin verilerinde 2012-2014 yılları mortalite oranı %2,8 bulunurken (9) yine başka bir merkezin 2007-2011 yılları mortalite oranı %3,04 bulunmuştur (10). Tüm bunlardan hareketle yenidoğan yoğun bakım ünitemizin mortalite oranlarının gelişmiş ülkelerle ve kendi ülkemizdeki diğer merkezlerle paralel olarak seyrettiğini görmekteyiz. Fazla sayıda hasta kabul eden bir perinatoloji merkezi olan hastanemizin özellikle son yıllarda azalan yenidoğan ölüm oranı ise yenidoğan bakımındaki seviyemize işaret etmektedir. Hem prematürite hem de intrauterin büyüme kısıtlılığı sonucu görülebilen düşük doğum ağırlığı, tüm dünyada olduğu gibi bizim ünitimizde de önemli bir mortalite sebebi olmuştur.

Ülkemizdeki ve dünyadaki yenidoğan ölümlerinin ve sekellerinin en önemli sebeplerinden olan prematür doğum bizim ünitimizde ve hastanemizde de çok sayıda görülmektedir ve mortalite oranını etkilemektedir. Doğum haftası düştükçe mortalite oranı hatırı sayılır derecede artmaktadır. Wang ve ark. analizinde ise (2018) ölüm sebeplerinde RDS ve prematürite komplikasyonları %33,6 ile başı çekerken, %21,3 ile konjenital anomaliler 2. sırayı, %20, 4 ile enfeksiyonlar 3. sırayı, %9 ile asfiksi 4. sırayı almaktadır (6). Arslan ve ark. göre (2013) RDS %24,6 ile ilk sırayı alırken onu sepsis (%14,9) ve konjenital anomaliler (%10,2) izlemiştir (10).

Hastanemizdeki prematür doğum oranının yüksek olması ve perinatoloji alanında riskli hastaların burada takip edilmesi RDS sıklığını belirgin ölçüde arttırmıştır (Tablo 4). Çalışmada ölen bebeklerin ortalama doğum haftasının $31,17 \pm 5,76$ (min=22, max=42) hafta olduğu düşünüldüğünde RDS ve prematüriteye bağlı ölümlerin ilk sırada olmasının beklenen bir durum olduğunu söyleyebiliriz. Tüm bu veriler ışığında prematüritenin kaçınılmaz sonuçlarından olan RDS konusundaki gelişmeleri yakından takip etmek, uygun sürfaktan ve zamanında isabetli ventilasyon stratejilerini geliştirmek yenidoğan ölümlerini azaltmak için gereklidir.

Neonatal sepsis, ölüm nedenleri arasında 2. sıklıkta yer almaktadır (%20,2). Özdemir ve ark. göre (2015) sepsis, ölüm nedenleri içinde %16'lık bir dilimi oluşturmaktadır (9). Reyes ve ark. göre (2018) ise enfeksiyon sonucu ölümler, tüm ölümlerin %24,9'unu oluşturmaktaydı (11).

Bu yüksek oranın sebeplerinin, kültürle kanıtlanmış sepsis dışı tanı alan sepsis vakalarının çok olması, aşırı prematüre bebeklere klinik olarak ayırım yapılamadığı durumlarda sepsis de düşünülerek ampirik antibiyoterapi başlanması, artan sürfaktan uygulaması ve nazik ventilasyon stratejileri sonrası hayatta kalma süresi uzayan bebeklerin muhtemelen

immün sistemlerinin de yetersiz gelişmesi sonucu sepsise yatkınlıklarının artması olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca, anomalisi veya cerrahi girişim ihtiyacı olan bebeklerin de bir kısmının komplikasyon olarak sepsisle karşı karşıya kalması da bu duruma sebep olmuştur.

Kalp yetmezliği, tüm ölümlerde %11,6 ile 3. sıradadır. Bu durumun sebebi ağır kalp defekti olan bebeklerin sayısının fazla olmasıdır. Çalışmamızdaki bebeklerin 34 tanesinde (%6,92) ölümcül kardiyak anomali saptanmıştır. Kardiyak anomali kaynaklı ölümler, prenatal tanı ve müdahalelerin geliştirilmesi, zamanında tanı koyulan bebeklerin doğum sonrası takip edilebilecek ve gerekirse opere edilebilecek merkezlere mümkünse anne karnında yönlendirilmesi ile belli oranlarda azaltılabilir. Wang ve ark. 15 yıllık bir retrospektif analizinde ise (2018) konjenital anomaliler, tüm ölümlerin %21,3'ünden sorumluydu. Malformasyon nedenli 198 ölümün 70'inde (%35,35) kardiyovasküler bozukluklar tespit edildi (6).

İspanya'da yapılan bir araştırmada, 15 yılda konjenital anomaliye bağlı 13660 ölüm tespit edilirken, bunların %40,3'ü kardiyovasküler sistemle, %16,9'u kromozomal bozukluklarla, %9,2'si ise nörolojik defektlerle ilişkili bulunmuştur. Kardiyak bozukluklarda ilk üç sırayı Fallot tetralojisi, hipoplastik sol kalp ve büyük arter transpozisyonu almıştır. Kromozom bozukluklarından en sık Trizomi 18 ve sonrasında Trizomi 13 görülmüştür. Sinir sistemi anomalilerinde ise nöral tüp defektleri ve hidrosefali başı çekmektedir (12).

Yine ünitemizde direkt ölümle ilişkilendirilen anomaliler izole olarak ele alındığında, hipoplastik sol kalp (n=14), anensefali (n=7), diafragma hernisi (n=6), total pulmoner venöz dönüş anomalisi (n=6) ve trizomi 13 (n=6) başı çeken patolojilerdi. 2010 yılında kalp yetmezliğinden ölen bebek sayısı 15'tir ve diğer yıllardan açık ara fazladır. 2010 yılında ölen 84 bebekten 28'inde kardiyak malformasyon tespit edilmiştir. Bu da yine diğer yıllara göre anlamlı bir farka sahiptir (p=0,026). 2010 yılında artmış ölüm sayıları ile bu anomalilerin artışının da ilişkisi olduğunu düşünüyoruz.

SONUÇLAR

Ünitemizde son 10 yıldaki mortalite oranı %5,02 olarak bulunmuştur. Bu oran 2019 yılı için %2,95'e kadar düşmüştür. Bu oranlardan hareketle, ülkemizde ve şehrimizde sorunlu gebeliklerin terminasyonunun sosyokültürel nedenlerle fazla uygulanmadığını da düşünürsek, ünitemizin gelişmiş ülkelerdeki merkezlerle yarışır durumda olduğu yadsınamaz bir gerçektir. Prematür doğumların önemli bir problemi olan RDS'de trend uygulamaları takip etmek gerekmektedir. Ölümlerde ikinci sırayı sepsis almaktadır. İmmüniteleri de zayıf olan bebeklerin uzun süren yatışlarda sepsise girme ihtimali artmaktadır. Bunun için hijyen ve sterilite kurallarına mümkün mertebe sadık kalınmalı, gereksiz invaziv

işlemlerden muhakkak kaçınılmalıdır. Ayrıca enfeksiyon kliniği gelişen olgularda akılcı tanı yöntemlerinin ve yerinde antibiyoterapinin kullanımı önemlidir.

Ünitemizde konjenital anomaliler de önemli bir mortalite sebebi olmuştur. Bunun için ülkemizdeki akraba evliliklerinin azaltılması yönünde gerekli bilgilendirme yapılmalıdır. Yine bu malformasyonlar prenatal olarak tespit edilmeli, intrauterin dönemde yapılabilecek bir girişim varsa uygulanmalıdır. Anomalilerden ölen bebeklerde en fazla kardiyak anomali görüldüğünden, konjenital kalp hastalıklarının bulguları iyi bilinmeli, erken dönemde tanı konulmalıdır.

Çalışmamız son 10 yılda yaşamını yitiren bebeklerin incelendiği bir retrospektif çalışmadır. Mortalite ve morbiditeyi azaltmak, ölüm sebeplerini tespit etmek, bebekler için oluşan risk faktörlerini belirlemek için yaşayan bebeklerin de incelendiği daha geniş kapsamlı çalışmalar da yol gösterici olabilir. Bu sayede erken tanınabilecek durumlar önlenebilir, tedavi opsiyonları geniş bir perspektifte irdelenebilir. Böylece artan yenidoğan yoğun bakım kalitesi daha da iyileştirilerek hem ölümlerin hem de hayatına sekelli devam eden bebeklerin sayısı minimuma indirilebilir.

Etik Kurul: Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Etik Kurul Komisyonu'ndan 10.01.2020 tarihli ve 2020/2264 sayılı karar ile onay alındı.

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

Sorumlu Yazar: Fatih Ercan, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

e-mail: fatihercan_@hotmail.com





KAYNAKLAR

1. UNICEF; World Health Organization; The World Bank; United Nations 2015.
2. Oza S, Lawn JE, Hogan DR, et al. Neonatal cause of death estimates for the early and late neonatal periods for 194 countries: 2000-2013. Bull World Health Organ 2015;93:19-28.
3. Türkiye İstatistik Kurumu Haber Bülteni Ölüm İstatistikleri. Erişim linki: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-Istatistikleri-2018-30701>. Haziran 2018
4. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni Sayı 30, 2018.
5. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni Sayı 31, 2019.
6. Wang XL, Wang J, Yuan L, et al. Trend and causes of neonatal mortality in a level III children's hospital in Shanghai: A 15-year retrospective study. World J Pediatr 2018;14(1):44-51.
7. Sankaran K, Chien LY, Walker R, et al. Variations in mortality rates among Canadian neonatal intensive care units. CMAJ 2002;166(2):173-8.
8. Costa S, Rodrigues M, Centeno MJ, et al. Diagnosis and cause of death in a neonatal intensive care unit - How important is autopsy? J Matern Fetal Neonatal Med 2011;24(5):760-3.
9. Özdemir AA, Elgörmüş Y, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan

- Hastalarda Ölüm Nedenlerinin Değerlendirilmesi 2012-2014 Van Tıp Derg 2016; 23(1): 46-50.
10. Arslan S, Bülbül A, Aslan AŞ, et al. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde beş yıllık sürede (2007-2011) neonatal ölüm nedenleri Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni 2013; 47(1).16-20.
 11. Lona Reyes JC, Pérez Ramírez RO, Llamas Ramos L, et al. Neonatal mortality and associated factors in newborn infants admitted to a Neonatal Care Unit. Arch Argent Pediatr 2018;116(1):42-8.
 12. Alonso-Ferreira V, Sánchez-Díaz G, Villaverde-Hueso A, et al. A Nationwide Registry-Based Study on Mortality Due to Rare Congenital Anomalies. Int J Environ Res Public Health 2018;15(8): 1715.

The Effect of the Vaccination Status of RT-PCR+ Covid-19 Cases on Albumin, N/L Ratio, CRP, and D-Dimer Levels

RT-PCR+ Covid-19 Vakalarının Aşılama Durumunun Albümin, N/L Oranı, CRP ve D-Dimer Düzeylerine Etkisi

 Ali Kablan¹,  Yavuz Otal¹,  Gamze Avcıoğlu²,  Murat Tuğra Kösa¹

¹Ankara Etlik City Hospital, Department of Emergency Medicine, Ankara, Turkey.

²Karadeniz Ereğli State Hospital, Department of Medical Biochemistry, Zonguldak, Turkey.

Makale Tarihleri/Article Dates:

Geliş Tarihi/Recived: 15 Aralık 2022

Kabul Tarihi/Accepted: 6 Mart 2023

Yayın Tarihi/Published Online:

17 Nisan 2023

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Yavuz Otal,

Ankara Etlik City Hospital, Department of Emergency Medicine, Ankara, Turkey

e mail: dryotal@gmail.com

Açıklama/Disclosure: Yazarların hiçbirisi, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkar ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.

ÖZET

Amaç: SARS-CoV-2, tüm dünyayı etkileyen yüksek ölüm oranlarına sahip bir pandemiyi nedenidir. Bu çalışmada Biontech ve Sinovac aşısı olmasına rağmen tekrar RT-PCR+ Covid-19 tanısı alan hastalarda N/L Oranları, CRP ve D-dimer düzeyleri araştırıldı.

Materyal ve Yöntemler: Geriye dönük çalışma, 43 Biontech ve 71 Sinovac aşısı olup tekrar RT-PCR+ Covid-19 tanısı alan toplam 114 hasta (n=114) ve sağlıklı kontrol grubu (n=60) ile gerçekleştirildi. Biontech veya Sinovac aşısı olan ve RT-PCR Testi (Real-Time Polymerized Chain Reaction) pozitif çıkan vakalar çalışmaya alındı. Hastaların rutin biyokimya, seroloji ve hormon test sonuçları Kontrol Grubu ile karşılaştırıldı. Veriler bilgisayarda SPSS22 programı ile analiz edilmiştir.

Bulgular: CRP, N/L ve D-dimer düzeyleri aşı yapılan 2 grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunurken, Sinovac Grubunda daha yüksek değerler saptandı (p<0.001). Aşılı gruplarda kontrol grubuna göre albümin düzeyleri daha düşük bulundu (p<0,001). Aşılı gruplarda prokalsitonin, AST, LDH ve lipaz düzeyleri Kontrol Grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunurken, lenfosit düzeyleri aşılı gruplarda daha düşüktü (p<0.001).

Sonuç: Sinovac aşısı grubunda N/L oranları, CRP ve D-dimer düzeyleri Kontrol Grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen, Biontech ve Sinovac aşısı olmasına rağmen tekrar RT-PCR+ Covid-19 tanısı alan hastalarda albumin düzeyleri daha düşüktü.

Anahtar Kelimeler: Covid-19; biyoteknoloji; Sinovac; N/L, CRP, D-dimer

ABSTRACT

Aim: SARS-CoV-2 is the cause of a pandemic with high mortality rates affecting the entire world. In the present study, N/L Ratios, CRP, and D-dimer levels were investigated in patients who were diagnosed with RT-PCR+ Covid-19 again despite receiving the Biontech and Sinovac vaccines.

Materials and Methods: The retrospective study was conducted with a total of 114 patients (n=114) and a healthy control group (n=60) who had 43 Biontech and 71 Sinovac vaccines but were diagnosed with RT-PCR+ Covid-19 again. Subjects who were vaccinated with Biontech or Sinovac and whose RT-PCR Test (Real-Time Polymerized Chain Reaction) was positive were included in the study. The routine biochemistry, serology, and hormone test results of the patients were compared with those of the Control Group. The data were analyzed on the computer with the SPSS22 program.

Results: CRP, N/L, and D-dimer levels were higher in the 2 vaccinated groups at statistically significant levels when compared to the control group, but higher values were detected in the Sinovac Group (p<0.001). Albumin levels were found to be lower in the vaccinated groups when compared to the Control Group (p<0.001). Procalcitonin, AST, LDH, and lipase levels were significantly higher in the vaccinated groups when compared to the Control Group, while lymphocyte levels were lower in the vaccinated groups (p<0.001).

Conclusion: Although N/L ratios, CRP, and D-dimer levels were higher in the Sinovac vaccine group than in the Control Group, albumin levels were lower in patients who were diagnosed with RT-PCR+ Covid-19 again despite having Biontech and Sinovac vaccines.

Key words: Covid-19; Biontech; Sinovac; N/L, CRP, D-dimer

Atıf yapmak için/ Cite this article as: Kablan A, Otal Y, Avcıoğlu G, Kösa MT. The Effect of the Vaccination Status of RT-PCR+ Covid-19 Cases on Albumin, N/L Ratio, CRP, and D-Dimer Levels. Mev Med Sci. 2023;3(1): 17-21



"This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (CC BY-NC 4.0)"

INTRODUCTION

The SARS-CoV-2 Disease pandemic appeared in China/Wuhan at the end of 2019 (COVID-19). Many people have died since then (1). Because of its high contagiousness, people have had to be hospitalized and live in long-term quarantine. It still maintains its disease-causing effects by undergoing various mutations. Also, it was shown in many previous studies that Covid-19 and its variants cause high morbidity and mortality (2-4).

There are some publications on the changes that might occur in the blood values in case of relapse in cases where Biontech and Sinovac vaccines were administered during the Covid-19 pandemic, and regarding their importance. The pandemic forced scientists to find answers about vaccines and antiviral treatments to control the pandemic all over the world. Major global efforts were made to develop vaccines for the COVID-19 pandemic. For this reason, safe and effective prophylactic vaccines are urgently needed to stop the pandemic, which has had devastating medical, economic, and social consequences. Viral vector vaccines, nucleic acid-based (RNA&DNA) vaccines, German (Biontech-Pfizer), and inactive vaccines (Coronovac Sinovac) were actively used in Turkey during the COVID-19 pandemic (5).

The N/L ratios, CRP, and D-dimer levels were investigated in patients who were diagnosed with RT-PCR+ Covid-19 again despite receiving the Biontech and Sinovac vaccines.

MATERIAL AND METHOD

After the approval of Ankara city hospital(E1-21-2062), blood samples taken from 114 patients and 60 healthy volunteers who were diagnosed with Covid-19 again after receiving the Biontech or Sinovac vaccine were examined in the laboratory, and the data were analyzed.

The cases were divided into 3 groups as the healthy control group, and the Biontech and Sinovac Groups. Computed tomography results of the lungs of cases that were diagnosed with Covid-19 were examined. Those with positive RT-PCR (Real-Time Polymerized Chain Reaction) results were also included. Biochemical values, complete blood count parameters, White blood cell (WBC), neutrophile lymphocyte ratio (NLR), platelet lymphocyte ratio (PLR), LMR(lymphocyte monocyte ratio), CRP (c-reactive protein), D-dimer, and albumin values of all subjects that were included in the study were entered into a separate statistical program. Individuals who were under the age of 18, trauma patients, and pregnant women were excluded from the study.

The Statistical Package for Social Sciences for Windows, Version 22 (IBM, Armonk, NY, USA) was used for statistical analysis. The Kolmogorov-Smirnov Test was used for the normality of the variables. Non-normally distributed data were represented by the median (interquartile range) values.

The Mann-Whitney U-Test was used to compare the mean values between the two groups. Categorical variables were summarized as numbers and percentages in each category. The Chi-Square and Fisher's Exact Tests were used for categorical variables. Optimal threshold values of continuous age, CRP, NLR, PLR, and LMR were calculated by applying Receiver Operating Curve (ROC) analysis. The Binary Logistic Regression Analysis was used to determine the effect of age, gender, and all other important factors. Hosmer-Lemeshow Goodness-of-Fit statistics were used to evaluate the model fit and $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

The demographic data, chest tomography findings, and clinical findings are given in Table 1. Although the age, N/L Ratios, CRP, and D-dimer levels were higher in the Patient Group compared to the Control Group, albumin levels were found to be lower (Table 2).

When routine blood parameters were examined in Biontech and Sinovac Groups, WBC and neutrophil, NLR, CRP, D-dimer, Aspartat Aminotransferaz (AST), Gama glutamil transferaz (GGT), Troponin, and lipase levels were significantly higher in the Sinovac Group than in the Biontech Group, which received a total of 43 Biontech and 71 Sinovac

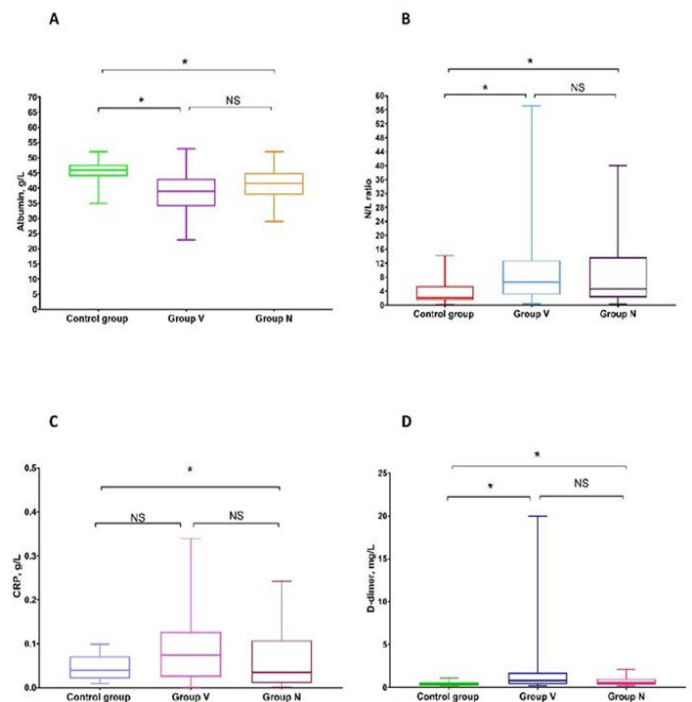


Figure 1. Comparison of Albumin (A), N/L ratio (B), CRP (C), D-dimer (D) levels of the control, Group V and Group N.

Table 1. Demographic results of Vaccinated with Biontech (Group B) and Vaccinated with Sinovac (Group S).

Characteristics	Total (n=114)	Group B (n=43)	Group S (n=71)	p Value*
Age, Median (IQR), range, years	65 (53-77), 26-95	56 (48-62), 28-95	68 (62-79), 26-95	0.977 ^a
Gender, male/female	34/26	29/14	29/42	0.007 ^b
PCR positive, (%)	101 (77.1)	37 (60.6)	64 (91.4)	0.505 ^a
Involment rate in CT				
<25%	87 (76.3)	37 (86)	50 (70.4)	0.057 ^a
25 – 50%	14 (12.3)	2 (4.7)	12 (16.9)	0.053 ^a
>50%	13 (11.4)	4 (9.3)	9 (12.7)	0.583 ^a
Time interval to become infected with COVID after vaccination				
0-3 month	54 (47.4)	25 (58.1)	29 (40.8)	0.073 ^a
3-6 month	35 (30.7)	9 (20.9)	26 (36.6)	0.078 ^a
6-9 month	25 (21.9)	9 (20.9)	16 (22.5)	0.841 ^a
Clinical course of the disease				
ICU	38 (33.3)	21 (48.8)	17 (23.9)	0.006 ^a
Hospitalized (non ICU)	47 (41.2)	7 (16.3)	40 (56.3)	<0.001 ^a
Discharged (taburcu)	29 (25.4)	15 (34.9)	14 (19.7)	0.072 ^a
Comorbidities				
Systemic hypertension, n, (%)	62 (54.4)	17 (39.5)	45 (63.4)	0.013 ^a
Diabetes mellitus, n, (%)	40 (35.1)	11 (25.6)	29 (40.8)	0.098 ^a
Congestive hearth disease, n, (%)	32 (28.1)	8 (18.6)	24 (33.8)	0.080 ^a
Chronic renal disease, n, (%)	9 (7.9)	3 (7.0)	6 (8.5)	0.777 ^a
Cancer, n, (%)	10 (8.8)	5 (11.6)	5 (7.0)	0.402 ^a
Chronic obstructive pulmonary disease, n, (%)	12 (10.5)	3 (7.0)	9 (12.7)	0.337 ^a
Signs and Symptoms				
Dyspnea	55 (48.2)	20 (46.5)	35 (49.3)	0.773 ^a
Dry cough	27 (23.7)	6 (14.0)	21 (29.6)	0.057 ^a
Diarrhea and vomiting	6 (5.3)	5 (11.6)	1 (1.4)	0.018 ^a
Joint pain	6 (5.3)	3 (7.0)	3 (4.2)	0.524 ^a
Weakness	25 (21.9)	5 (11.6)	20 (28.2)	0.039 ^a

aComparison of two groups based on Independent Sample T test, b Comparison of two groups based on chi square test. The significance level was set at $p < 0.05$. IQR: Inter Quantile Range, ICU: Intensive care unit

vaccines and were later diagnosed with Covid-19 again, but albumin and lymphocyte levels were found to be lower (figure1).

DISCUSSION

SARS-CoV-2 Disease, which started in China in 2019, has caused a challenging and threatening pandemic (COVID-19) worldwide with great health and economic losses. Many people have a history of a significant allergic reaction to a particular food, drug, or vaccine; for this reason, people are very concerned about these two approved vaccines all over the world (6). This article compares the blood changes of those who relapsed after receiving the Pfizer/Biontech and Sinovac vaccines.

Studies are reporting that two doses of Sinovac with different concentrations and different dosing schedules are tolerated well and moderately immunogenic in healthy adults aged 18-59 years (7). Most of the side effects of Sinovac were mild and the most common symptom was injection site pain. For the Sinovac vaccine to be fully effective, at least 2 doses of vaccine were recommended to be administered 1 month apart. Then, it was known that it was immunogenic and

protected from Covid-19.

Pfizer/Biontech vaccine was approved by the FDA and used in many countries. This vaccine is a priority in many countries. The side effects of the Pfizer/Biontech vaccine are natural reactions to foreign drug injection, including symptoms e.g. fever, muscle pain, and inflammation at the injection site, which are mediated by the innate immune system. When the neutrophils or macrophages of the body detect vaccine molecules, they release cytokines, which are chemical signals that trigger immune responses expressed as fever, chills, nausea, and muscle pain. No scientific data is showing that both vaccines provide full protection against the disease (8).

The mechanisms of coagulopathy in Covid-19 have not yet been elucidated fully. Inflammatory cytokines, lymphocyte cell death, hypoxia, and dysregulated immune responses induced by endothelial damage are considered to play roles in this respect. Bleeding tendency is rare even in cases with prolonged coagulation tests (9, 10). D-dimer levels were found to be associated with increased mortality. Post-vaccination D-dimer elevation was detected in some cases.

Table 2. Laboratory findings of patients group based on control group, Group B and Group S.

Characteristics	Control group (n=60)	Vaccinated with Biontech (Group B) (n=43)	Vaccinated with Sinovac (Group S) (n=71)	p Value*	p Value**
Age, Median (IQR), range, years	49 (42.8-60.8), 22-78	56 (48-62), 28-95	68 (62-79), 26-95	<0.001 ^a	C vs. GB, p= 0.275 C vs. GS, p< 0.001 GB vs. GS, p=0.001
Albumin, g/L	46 (44-48)	41 (34-44)	38 (34-42)	<0.001 ^a	C vs. GB, p< 0.001 C vs. GS, p< 0.001 GB vs. GS, p=0.982
Total protein, g/L	71 (68-73)	66 (60-70)	66 (61-70)	<0.001 ^a	C vs. GB, p< 0.001 C vs. GS, p< 0.001 GB vs. GS, p=1.000
Lymphocytes, x10 ⁹ /L	2.0 (1.5-2.7)	1.0 (0.4-1.8)	0.9 (0.5-1.4)	<0.001 ^a	C vs. GB, p< 0.001 C vs. GS, p< 0.001 GB vs. GS, p=1.000
N/L	2.1 (1.4-5.4)	5.6 (2.2-19.7)	7.3 (3.6-12.6)	<0.001 ^a	C vs. GB, p< 0.001 C vs. GS, p< 0.001 GB vs. GS, p=0.990
CRP, g/L	0.04 (0.02-0.07)	0.04 (0.01-0.12)	0.08 (0.03-0.14)	<0.001 ^a	C vs. GB, p=1.000 C vs. GS, p< 0.001 GB vs. GS, p=0.011
PCT, µg/L	0.03 (0.03-0.07)	0.06 (0.03-0.23)	0.11 (0.05-0.3)	<0.001 ^a	C vs. GB, p< 0.001 C vs. GS, p= 0.001 GB vs. GS, p=0.308
D-dimer, mg/L	0.36 (0.21-0.55)	0.59 (0.27-1.90)	0.99 (0.43-1.72)	<0.001 ^a	C vs. GB, p=0.001 C vs. GS, p< 0.001
GB vs. GS, p=0.392 Troponin I H ng/L	2 (2-3)	5 (2.5-43)	10 (3-38)	<0.001 ^a	C vs. GB, p< 0.001 C vs. GS, p< 0.001 GB vs. GS, p=0.537
Lipase, U/L	30 (25-37)	40 (28-73)	41 (30-68)	<0.001 ^a	C vs. GB, p= 0.005 C vs. GS, p< 0.001 GB vs. GS, p=1.000
AST, U/L	17.5 (14-23.8)	34 (26-52)	30 (21-52)	<0.001 ^a	C vs. GB, p< 0.001 C vs. GS, p< 0.001 GB vs. GS, p=1.000
GGT, U/L	20 (15-32)	40 (21-56)	34 (22-66)	<0.001 ^a	C vs. GB, p=0.012 C vs. GS, p< 0.001 GB vs. GS, p=1.000
LDH, U/L	201 (177-244)	298 (241-518)	332 (255-455)	<0.001 ^a	C vs. GB, p< 0.001 C vs. GS, p< 0.001 GB vs. GS, p=1.000
Lactate, mmol/L	1.5 (0.8-2.1)	2.0 (1.3-2.9)	1.7 (1.3-2.5)	0.005 ^a	C vs. GB, p=0.038 C vs. GS, p= 0.010 GB vs. GS, p=1.000

All values presented as Median (IQR). *Comparison of three groups, **Comparison of control, Vaccinated with Biontech (Group B) and Vaccinated with Sinovac (Group S) groups. aKruskal-Wallis analysis (analysis of variance) and bchi square test test. Non-parametric test for pairwise comparisons. The significance level was set at p < 0.05. C: control GB: group Biontech GS: group Sinovac

D-dimer was found to be higher in both vaccinated groups in the present study, but it was found to be significantly higher in the Sinovac Group than in the Biontech Group. This suggests that the Biontech Vaccine does not increase D-dimer levels more and protects it from possible thromboembolic events more than Sinovac.

Albumin is a protein synthesized by the liver and plays important roles in the nutrition and maintenance of plasma osmolarity (11). Juyi Li et al. reported that low albumin levels indicate the patient's poor nutritional status, which also reduces the immunity of the body, and the host's immune response to RNA virus infection is often weakened by

nutritional deficiencies, which might go undetected during clinical diagnosis and treatment (12). In patients with the diagnosis of Covid-19 and hypoalbuminemia, comorbid conditions might be the cause of low albumin levels (13). The low albumin levels in both vaccinated case groups might give an idea for the disease to be more severe. The fact that the albumin level was significantly lower in the Sinovac Group suggests that it is insufficient in preventing the disease.

CRP is among the inflammatory markers and is an acute phase protein synthesized by hepatocytes. Significantly elevated serum CRP levels in COVID-19 patients might be an indicator of excessive inflammatory stress and may contribute

to serious disease status (14). In the present study, it was found that CRP levels increased in COVID-19 patients in response to proinflammatory cytokines, which were also reported to be increased in a large part of previous studies. Greater increases were detected in the Sinovac group.

Elevated NLR is an increased risk factor for in-hospital mortality. In Covid-19 cases, while neutrophil increases, the decrease in lymphocytes results in increased NLR levels. There are publications associated with the severity of the disease with high NLR (15, 16). In the present study, increased NLR levels in both vaccine groups indicate the severity of the infection. In Biontech vaccine cases with Covid-19 detected again, the level of CRP increased less than those who received the Sinovac vaccine. This made us think that the Biontech vaccine has a positive effect on the inflammatory process.

CONCLUSION

Although the N/L ratios, CRP, and D-dimer levels were higher in the Sinovac vaccine group, the albumin levels were lower in patients who were diagnosed with RT-PCR+ Covid-19 again despite having Biontech and Sinovac vaccine.

LIMITATIONS

The present study had some limitations. Serial examinations could not be performed because of financial and logistical constraints on the patients. The sampling size was small and more extensive studies are needed in this regard.

Etik Kurul: Ethics committee approval was received for this study from the The local ethics committee of Konya Research and Training Hospital (Date: 2021/03/06, decision no: E1-21-2062).

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

Sorumlu Yazar: Yavuz Otal, Ankara Etlik City Hospital, Department of Emergency Medicine, Ankara, Turkey

e-mail: dryotal@gmail.com







REFERENCES

1. Organization WH. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020. World Health Organization 2020.
2. Tao RJ, Luo XL, Xu W, et al. Viral infection in community acquired pneumonia patients with fever: a prospective observational study. *J Thorac Dis* 2018;10(7): 4387–95.
3. Henry BM, Aggarwal G, Wong J, et al. Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. *Am J Emerg Med* 2020;38(9):1722-6.
4. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708–20.
5. Kahraman E.P, Altındış M, COVID-19 Aşılı; Pandemide Sona

- Doğru? *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research* 2020. 4(3): p. 240-9.
6. Meo SA, Bukhari IA, Akram J, et al. COVID-19 vaccines: Comparison of biological, pharmacological characteristics and adverse effects of Pfizer/Biontech and Moderna Vaccines. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021;25(3):1663-9.
7. Zhang Y, Zeng G, Pan H, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis* 2021;21(2):181-92.
8. Al Khames Aga QA, Alkhaffaf WH, Hatem TH, et al. Safety of COVID-19 vaccines. *J Med Virol*. 2021 Dec;93(12):6588-94.
9. Iba, T., et al., Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*, 2020. 18(9): p. 2103-2109.
10. Giannis, D., I.A. Ziogas, P. Gianni, Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol* 2020. 127: p. 104362.
11. Mauro Bernardi, Paolo Angeli, Joan Claria, et al. Albumin in decompensated cirrhosis: New concepts and perspectives. *Gut* 2020;69:1127-38.
12. Li J, Li M, Zheng S, et al. Plasma albumin levels predict risk for nonsurvivors in critically ill patients with COVID-19. *Biomarkers in Medicine* 2020;14(10):827-37.
13. Otal Y, Avcioglu G, Haydar FG. A new biomarker in severe pneumonia associated with coronavirus disease 2019: Hypoalbuminemia. A prospective study. *Sao Paulo Med J*. 2022;140(3):378-83.
14. Luo X, Zhou W, Yan X, et al. Prognostic Value of C-Reactive Protein in Patients With Coronavirus 2019. *Clin Infect Dis* 2020;71(16):2174-9.
15. Tumer M, Otal Y, Çelik, K. The prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in the severe COVID-19 cases. *Experimental Biomedical Research*, 5(3), 344-350.
16. Seyit M, Avci E, Nar R, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio, lymphocyte to monocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio to predict the severity of COVID-19. *Am J Emerg Med* 2021;40:110-4.

CPAP Treatment Contributes to Some Neuropeptide and Weight Change in Patients with Obstructive Sleep Apnea

Obstrüktif Uyku Apneli Hastalarda CPAP Tedavisi Bazı Nöropeptid ve Kilo Değişimine Katkı Sağlar

 Hülya Vatansev¹,  Serkan Küçüktürk²,  Mehmet Ali Karaselek³,  Nazile Arpacı⁴,  İbrahim Kılıncı⁵,
 Mehmet Ak⁶

¹Necmettin Erbakan University, Meram Medicine Faculty, Department of Chest Disease, Konya, Turkey

²Karamanoğlu Mehmetbey University, Medicine Faculty, Department of Medical Biology, Karaman, Turkey

³Necmettin Erbakan University, Meram Medicine Faculty, Department of Internal Medicine, Konya, Turkey

⁴Denizli State Hospital, Clinic of Mental Health and Diseases, Denizli Turkey

⁵Necmettin Erbakan University, Meram Medicine Faculty, Department of Medical Biochemistry, Konya, Turkey

⁶Necmettin Erbakan University, Meram Medicine Faculty, Department of Mental Health and Diseases, Konya, Turkey

Makale Tarihleri/Article Dates:

Geliş Tarihi/Received: 19 Aralık 2022

Kabul Tarihi/Accepted: 11 Mart 2023

Yayın Tarihi/Published Online: 17 Nisan 2023

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Mehmet Ali Karaselek,
Necmettin Erbakan University, Meram Medicine Faculty, Department of Internal Medicine, Konya, Turkey
e mail: malikaraselek@gmail.com

Açıklama/Disclosure: Yazarların hiçbirini, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkarı ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada obstrüktif uyku apnesi sendromu (OSAS)'na bağlı obezitenin ortaya çıkışında hipotalamik beslenmeyi düzenleyici nöropeptitler olan Nöropeptid Y (NPY), Orexin, pro-opiomelanokortin (POMC) ve leptin seviyeleri ile PAP tedavisi ile gözlenen kilo değişimi arasında bir ilişki olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Göğüs Hastalıkları uyku laboratuvarında OSAS tanısı alan ve PAP tedavisi planlanan 18-65 yaş arası 38 gönüllü erkek hasta dahil edildi. Hastalarda OSAS tanısı aldıktan sonra ve PAP tedavisinden 6 ay sonra kan örneği alındı. ELİZA yöntemi ile nöropeptid seviyeleri belirlendi.

Bulgular: Otuz sekiz erkek hastanın yaş ortalaması 47.82±1.64'dü. OSAS tanılı hastalarda 6 aylık PAP tedavisi sonunda Leptin, NPY, Orexin ve POMC düzeyleri vücut kitle indeksi (VKİ)'nden bağımsız olarak düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p>0,001).

Sonuç: Apnelerin ortadan kaldırılması, oksijenasyonun sağlanması, PAP tedavisi ile uyku parçalanmasının düzeltilmesi, hipoksik etkinin ve buna bağlı olarak inflamasyonun büyük ölçüde azaltılması ile metabolik stabilitenin sağlandığını düşünmekteyiz. Hastaların PAP cihazlarının gece boyunca kesintisiz kullanımının sağlanması ve teşvik edilmesi tedavinin etkinliğini ön plana çıkaracaktır. Ayrıca cihazı kullanırken diyet ve egzersiz programlarının verilmesi fazla kilolu hastalarda BKİ'nin düşürülmesinde etkili olacaktır.

Anahtar Kelimeler: CPAP, leptin, NPY, POMC, orexin, uyku apnesi

ABSTRACT

Aim: It was aimed to investigate whether there is a relationship between hypothalamic nutrition regulatory neuropeptides Neuropeptide Y (NPY), Orexin, pro-opiomelanocortin (POMC) and leptin levels in the emergence of obesity associated with OSAS and the weight change observed with PAP treatment.

Materials and Methods: Thirty-eight male volunteer patients aged 18-65 who were diagnosed with OSAS and planned for PAP treatment in the sleep laboratory of Chest Diseases were included in the study. Blood samples were taken from the patients after the diagnosis of OSAS and 6 months after PAP treatment. Neuropeptide levels were determined by ELISA method.

Results: Thirty-eight male patients the mean age was 47.82±1.64 years. Leptin, NPY, Orexin and POMC levels were lower and statistically significant in OSAS patients after 6 months of PAP treatment, independent of body mass index (BMI) (p>0.001).

Conclusion: We think that metabolic stability is achieved by eliminating apneas, providing oxygenation, correcting sleep fragmentation with PAP therapy, reducing the hypoxic effect and accordingly inflammation to a large extent. As a result, ensuring and encouraging the uninterrupted use of PAP devices by patients throughout the night will highlight the effectiveness of the treatment. In addition, giving diet and exercise programs while using the device will be effective in lowering BMIs for overweight patients.

Key words: CPAP, leptin, NPY, POMC, orexin, sleep apnea

Atıf yapmak için/ Cite this article as: Vatansev H, Küçüktürk S, Karaselek MA, Arpacı N, Kılıncı İ, Ak M. POMC, Orexin, NPY and Leptin Plasma Levels in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Effect of CPAP Treatment. Mev Med Sci. 2023;3(1): 22-26

"This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (CC BY-NC 4.0)"



INTRODUCTION

The international classification of sleep disorders divides sleep-related breathing disorders into three groups: obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), central sleep apnea syndrome, and sleep-related hypoventilation/hypoxemic syndromes. The most common of three groups is OSAS. OSAS is defined as a disease characterized by recurrent episodes of complete (apnea) or partial (hypopnea) upper airway obstruction during sleep and often a decrease in blood oxygen saturation (1). Polysomnography (PSG), the gold standard diagnostic method, is used for the diagnosis of OSAS and the selection of positive airway pressure therapy (PAP) (2,3). Although anatomical condition, alcohol use, hypercholesterolemia, type 2 diabetes mellitus and hypertension are risk factors in OSAS, obesity is one of the important risk factors for OSAS. Obesity is defined as body mass index (BMI) ≥ 30 , while BMI ≥ 25.0 indicates that the person is overweight (4). Although one of the most important factors affecting obesity is eating habits, there are many mechanisms that regulate food intake in the body. Neuropeptides that regulate food intake include neuropeptide Y (NPY), orexin, pro-opiomelanocortin (POMC), and leptin. Disturbances in these mechanisms increase the susceptibility to obesity, and cardiovascular diseases and sleep problems occur as a result of obesity.

NPY is a neuropeptide produced in the central nervous system and is involved in the regulation of many neuroendocrine functions, including nutrition, central autonomic functions, daily circadian rhythm, regulation of sleep-wake cycle, regulation of blood pressure, learning, stress responses, sexual and motor behaviors (5). In the fasting state, the release of Orexin increases. Orexigenic neurons are stimulated when blood glucose is low and the stomach is emptied, increasing food intake (6). POMC is the forerunner of α MSH (α -Melanocyte stimulating hormone), the main regulator of energy balance (7). The main role of leptin in the body is to regulate food intake and energy metabolism and to prevent the development of obesity with a negative feedback effect on the brain. In the fasting state, leptin level drops rapidly and food intake is increased. Genetic absence of leptin or its receptor is associated with hyperphagia and obesity syndromes (8).

In the light of this information, it was aimed to investigate whether there is a relationship between hypothalamic nutrition regulatory neuropeptides NPY, Orexin, POMC and leptin levels in the emergence of obesity associated with OSAS and the weight change observed with PAP treatment.

MATERIALS AND METHODS

The study was conducted prospectively in Chest Diseases Sleep Laboratory between 2019-2020. Thirty-eight patients who were diagnosed with OSAS and started PAP treatment

were included in the study.

Study design

Demographic characteristics of the patients (height, weight, BMI, additional disease history, alcohol use) were recorded in the study file.

PSG Test and PAP Treatment

Epworth sleepiness scale was used to evaluate excessive daytime sleepiness and 10 points and above were evaluated as pathological. PSG test was applied to all patients in order to confirm the diagnosis of the patients. This test included oronasal airflow recording (thermistor or oro-nasal cannula), belt to record thorax and abdomen movement (measurement of stretch), 2-channel ECG (electrocardiogram), chin-EMG (submental electromyogram), and leg-EMG (leg electromyogram), right and left EOG (electrooculogram), 6 channel EEG (electroencephalogram F4-M1, C4-M1, O2-M1), transcutaneous oxygen saturation probe (pulse oximeter), snoring sensor (microphone) recordings. Patients were classified according to the apnea/hypopnea index (AHI) diagnostic criteria after PSG, with AHI < 5 normal, AHI 5-15 mild, 15-30 moderate, 30 and above severe OSAS. 5 ml blood samples were taken from the patients to determine the neuropeptide plasma levels before PAP treatment. Then, for PAP treatment, the patients were hospitalized for one more night in the sleep laboratory in order to determine the appropriate device and pressure with PSG. Patients were treated with PAP for 6 months (using device at least 4 hours every night) in the presence of appropriate treatment parameters, and 5 ml blood samples were taken again to determine the changes in neuropeptide levels after the treatment.

Pre and post-treatment central and peripheral neuropeptides levels were determined using the ELISA study method.

Statistical Analysis

Jamovi 1.2.27 statistics program was used in the analyses. The distributions of the data were analyzed with the Kolmogorov Smirnov test. Wilcoxon signed-rank test was used to analyze pre- and post-treatment measurements of dependent variables for non-normally distributed parameters, and paired t-test for normally distributed data. Results were expressed as Median, 1st Quarter and 3rd Quartile with Z values. Normally distributed data were expressed as mean \pm standard error of mean (SEM). P value of 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

38 male patients were included in the study and the mean age was 47.82 ± 1.64 years. Demographic characteristics and anthropometric measurements of the patients are shown in Table 1. AHI and Epworth values were different before and

Table 1. Demographic and anthropometric characteristics of patients and statistical analysis results.

Parameters	Mean±SEM
Age (Years)	47.82±1.64
AHI Pre (Event/Hour)*	49.41± 4.64
AHI Post (Event/Hour)	6.68±0.97
Epworth Sleep Scale Pre*	10.95±1.57
Epworth Sleep Scale Post	5.18±0.65
BMI Pre (kg/m ²)	30.95±0.81
BMI Post (kg/m ²)	31.41±0.87
Waist Circumference-Pre (cm)	108.82±2.01
Waist Circumference-Post (cm)	109.45±2.17
Neck Circumference-Pre (cm)	43.30±0.59
Neck Circumference-Post (cm)	43.27±0.59
PAP device using (day)	178.55±1.77

Anthropometric and demographic characteristics of patients (n=38). *p <0.001. Other parameters p>0.05. The effect of the change in normal distribution parameters was looked at by paired test. AHI: Apnea hypopnea index, BMI: Body mass index, PAP: Positive airway pressure

after treatment as expected. While the mean AHI value was 49.41±4.64 before PAP treatment, this value was 6.68±0.97 after. This change in AHI value was found to be statistically significant (p<0.001). While the mean ESS value was 10.95±1.57 before PAP treatment, this value was 5.18±0.65 after (p <0.001). BMI, waist and neck circumference were not to be statistically significant before and after treatment (p>0.05).

The values of central and peripheral neuropeptides included in the study before and after PAP treatment are shown in Table 2. The changes in NPY, orexin, POMC and leptin before and after PAP treatment were found to be statistically significant (respectively p=0.001, p=0.019, p=0.01, p=0.001 respectively).

DISCUSSION

In this study, Leptin, NPY, Orexin, and POMC levels (p<0.001) were decreased in OSAS patients who were effectively treated with approximately 180 days of device use, independent of BMI.

NPY is a neurotransmitter that interacts with leptin in the

regulation of sympathetic activation, body weight, and energy balance. In the hypoxia model created in rats, it was shown that NPY levels increased by 56% in the carotid body and 99% in the anterior pituitary gland (9). Although there are not many studies between continuous positive airway pressure (CPAP) treatment and NPY, a study conducted in 2004 showed that NPY levels were reduced in patients with OSAS, and leptin levels only in nonobese patients, independent of obesity (10). In our study, it was found that NPY levels decreased approximately 40% after treatment, but there was no significant difference in BMI levels (respectively p=0.001 and p>0.05).

Orexin and its receptors are concentrated in the central nervous system, and orexin levels increase in fasting (11). In an animal study, arousal stimulation has been shown to increase orexin levels (12). Igarashi et. al. in their study in 2003, they reported that orexin may be involved in arousal mechanisms, and that orexin levels and Epworth sleepiness scale decreased in 12 of 30 OSAS patients with 3-month CPAP use (11). In another study, it was reported that orexin levels were lower in patients with untreated OSAS. However, it was shown that orexin levels were lower in 14 OSAS patients who received treatment for 1 year (13). In our study, the orexin levels of treated OSAS patients were found to be significantly decreased and were found to be compatible with the literature (p=0,019).

Activated by leptin, POMC provides an appetite-reducing stimulus. To our knowledge, our study is the first to demonstrate that POMC levels are regulated by PAP therapy. The literature on POMC regulation in human focuses mostly on experimental studies. POMC protein and expression levels has been shown to increase in wild-type rats exposed to intermittent hypoxia (14), but not in the leptin-deficient rat (15). Also, by intermittent hypoxia, mRNA levels of POMC and CART up-regulated in human neuronal cells via GATA transcription factors (16). Moreover, mice lacking leptin signaling in POMC neurons have been shown to have altered expression of hypothalamic neuropeptides, and mildly obese,

Table 2. Statistical analysis results and changes in neuropeptides before and after PAP treatment

Neuropeptides	Median (1st Quartile-3rd Quartile)	Z/P Values
Leptin-Pre	98.35 (74.08-135.08)	-3.328 / 0.001
Leptin-Post	18.15 (14.10-23.23)	
NPY-Pre	62.65 (50.88-81.33)	3.279 / 0.001
NPY-Post	25.15 (21.80-45.28)	
Orexin-Pre	76.65 (63.20-108.30)	-2.354 / 0.019
Orexin-Post	14.65 (10.93-19.58)	
POMC-Pre	53.10 (39.53-80.45)	-3.295 / 0.01
POMC-Post	20.75 (14.98-30.38)	

The effect of the change in non-normal distribution parameters was looked at with the Wilcoxon sign-rank test. n=38. POMC: Leptin (pg/mL); NPY: Neuropeptid Y, Orexin, Proopiomelanokortin (ng/L).

hyperleptinemic (17). POMC level decreased significantly by about 55% after PAP treatment in our study. This may indicate the direct effect of treatment of intermittent hypoxia due to sleep apnea.

The main role of leptin is to regulate food intake and energy metabolism and to prevent the development of obesity with a negative feedback effect on the brain. It also plays a role in the regulation of sexual development, reproduction, sympathetic nervous system activation and gastrointestinal system (GIS) functions. Leptin achieves its metabolic effects through its specific receptors located in the central nervous system and peripheral tissues (18). In a meta-analysis study conducted in 2014, it was emphasized that leptin levels decreased without a simultaneous weight loss, especially after CPAP treatment (19,20). After 1 month of CPAP use, leptin concentrations decreased significantly, and after 6 months of CPAP treatment, a decrease in visceral adipose tissue can be observed even if there is no loss of BMI (21,22). Similarly, leptin concentrations decreased significantly in our study. The decrease in leptin level shown may be the control of leptin secretion by the effect of PAP treatment on sympathetic activation (23,24). Hemodynamic changes such as increase in lung volume and decrease in thoracic pressure that occur with treatment may affect cardiac sympathetic function and affect leptin secretion. However, the mechanisms are still unclear. In addition, tissue or arterial oxygenation may contribute to leptin regulation (24). It has been shown that leptin production is increased under hypoxic conditions for PAZ6 cultured cells (25). However, acute intermittent hypoxia can also cause an increase in circulating leptin levels. Because leptin acts as a proinflammatory adipokine, it can increase the chronic inflammatory state (26). In our study, it can be thought that the cause of the decrease in leptin levels without a change in BMI is that the chronic inflammatory state due to OSA disrupts leptin regulation by creating leptin resistance or causing leptin excess and has a systemic effect. The effect on sympathetic activation may be the reason for the decrease in plasma leptin levels due to the improvement of night sleep, increase in oxygenation, and decrease in thoracic pressure after treatment.

Our study has several potential limitations that open to comment. First, we started our study with 60 patients with OSA, but the patients either did not get their devices or gave up treatment. Secondly, our patients had a BMI of 30 or above. The number of admissions to the clinic for potential non-obese OSA patients was not enough, and should have been included in the study to the extent of the lab facilities. So, it would allow us to distinguish between an obesity-related change. We didn't make any measurements of the central nervous system except for measuring plasma levels. Finally, although parameters such as fasting blood glucose,

hemogram, and blood lipids were checked in the first routine examination of the patients, they were not repeated in the second measurements.

Pathological respiratory events occurring during the night with OSA cause intermittent hypoxia. However, inflammation caused by hypoxia affects the release of central and peripheral neuropeptides by various mechanisms. PAP treatment may mediate the regulation of neuropeptides. It also causes sleep fragmentation of apneas that occur during the night. In this case, the metabolism is seriously affected. We think that metabolic stability is achieved by eliminating apneas, providing oxygenation, correcting sleep fragmentation with PAP treatment, reducing the hypoxic effect and accordingly inflammation to a large extent. For this reason, ensuring and encouraging the uninterrupted use of PAP devices throughout the night will highlight the effectiveness of the treatment. In addition, we believe that giving diet and exercise programs while using the device will be effective in lowering BMIs for overweight patients.

Etik Kurul: The studies reported herein were approved by Institutional Review Board (Confirmation number: 2018/1418).

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

Sorumlu Yazar: Mehmet Ali Karaselek, Necmettin Erbakan University, Meram Medicine Faculty, Department of Internal Medicine, Konya, Turkey

e-mail: malikaraselek@gmail.com



REFERENCES

1. Arora S, Anubhuti. Role of neuropeptides in appetite regulation and obesity--a review. *Neuropeptides* 2006;40(6):375-401.
2. Balthasar N, Coppari R, McMinn J, et al. Leptin receptor signaling in POMC neurons is required for normal body weight homeostasis. *Neuron* 2004;42(6):983-91.
3. Barceló A, Barbé F, Llopart E, et al. Neuropeptide Y and leptin in patients with obstructive sleep apnea syndrome: Role of obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(2):183-7.
4. Busquets X, Barbé F, Barceló A, et al. Decreased plasma levels of orexin-A in sleep apnea. *Respiration* 2004;71(6):575-9.
5. Chen X, Niu X, Xiao Y, et al. Effect of continuous positive airway pressure on leptin levels in patients with obstructive sleep apnea: A meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;152(4):610-8.
6. Chen X, Pensuksan WC, Lohsoonthorn V, et al. Obstructive Sleep Apnea and Multiple Anthropometric Indices of General Obesity and Abdominal Obesity among Young Adults. *Int J Soc Sci Stud* 2014;2(3):89-99.
7. Chin K, Shimizu K, Nakamura T, et al. Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. *Circulation* 1999;100(7):706-12.
8. Ciriello J, Moreau JM, Caverson MM, et al. Leptin: A Potential

- Link Between Obstructive Sleep Apnea and Obesity. *Front Physiol* 2022;12:767318.
9. Ciriello J, Moreau JM, McCoy A, et al. Effect of intermittent hypoxia on arcuate nucleus in the leptin-deficient rat. *Neurosci Lett* 2016;626:112-8.
 10. Friedman JM. The function of leptin in nutrition, weight, and physiology. *Nutr Rev* 2002;60(10 Pt 2):S1-87.
 11. Goforth PB, Myers MG. Roles for Orexin/Hypocretin in the Control of Energy Balance and Metabolism. *Curr Top Behav Neurosci* 2017;33:137-56.
 12. Grosfeld A, Zilberfarb V, Turban S, et al. Hypoxia increases leptin expression in human PAZ6 adipose cells. *Diabetologia* 2002;45(4):527-30.
 13. Gulec MY, Ozalmete OA, Ozturk M, et al. Plasma Neuropeptide Y Levels in Medication Naive Adolescents with Major Depressive Disorder. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2010;(20):132-8.
 14. Hagan JJ, Leslie RA, Patel S, et al. Orexin A activates locus coeruleus cell firing and increases arousal in the rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96(19):10911-6.
 15. Iber C A-IS, Chesson A, Quan S. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*. American Academy of Sleep Medicine 2007.
 16. Igarashi N, Tatsumi K, Nakamura A, et al. Plasma orexin-A levels in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 2003;124(4):1381-5.
 17. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları sınıflaması, tanımlar ve obstrüktif uyku apne sendromu. *Epidemiyoloji ve klinik bulgular. Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics* 2008;(1):40-5.
 18. Kuczmarski RJ, Flegal KM. Criteria for definition of overweight in transition: background and recommendations for the United States. *Am J Clin Nutr* 2000;72(5):1074-81.
 19. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep* 2005;28(4):499-521.
 20. Narkiewicz K, Kato M, Phillips BG, et al. Nocturnal Continuous Positive Airway Pressure Decreases Daytime Sympathetic Traffic in Obstructive Sleep Apnea. *Circulation* 1999;100:2332-5.
 21. Pérez-Pérez A, Sánchez-Jiménez F, Vilarino-García T, et al. Role of Leptin in Inflammation and Vice Versa. *Int J Mol Sci* 2020;21(16):5887.
 22. Poncet L, Denoroy L, Dalmaz Y, et al. Alteration in central and peripheral substance P- and neuropeptide Y-like immunoreactivity after chronic hypoxia in the rat. *Brain Res* 1996;733(1):64-72.
 23. Sanner BM, Kollhoser P, Buechner N, et al. Influence of treatment on leptin levels in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2004;23(4):601-4.
 24. Shobatake R, Takasawa K, Ota H, et al. Up-regulation of POMC and CART mRNAs by intermittent hypoxia via GATA transcription factors in human neuronal cells. *Int J Biochem Cell Biol* 2018;95:100-7.
 25. Valassi E, Scacchi M, Cavagnini F. Neuroendocrine control of food intake. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18(2):158-68.
 26. Kozu Y, Kurosawa Y, Yamada S, et al. Cluster analysis identifies a pathophysiologically distinct subpopulation with increased serum leptin levels and severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2021;25(2):767-76.

Mast Hücre Aracılı Anjioödem

Mast Cell Mediated Angioedema

 Mehmet Kılınç¹,  Fatih Çölkesen¹

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Konya Türkiye

Makale Tarihleri/Article Dates:

Geliş Tarihi/Received: 8 Haziran 2022

Kabul Tarihi/Accepted: 18 Ağustos 2022

Yayın Tarihi/Published Online:

17 Nisan 2023

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Mehmet Kılınç,

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Konya Türkiye

e mail: mehmet915002@hotmail.com

Açıklama/Disclosure: Yazarların hiçbiri, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkar ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.

ÖZET

Anjioödem; plazma sıvısının interstisyel dokulara ekstrasvazyonundan kaynaklanan, kendi kendini sınırlayan, subkutan veya submukozal dokuların lokalize şişliğidir. Anjioödem, mast hücre aracılı, bradikinin aracılı ve idiopatik olarak meydana gelebilir. Mast hücrelerinin bağışıklık sisteminin diğer hücrelerinden ayrılan en önemli özellikleri sitoplazmalarında çok sayıda granül bulundurmalarıdır. Çeşitli alerjenler (ilaçlar, venom, lateks, gıdalar, radyokontrast maddeler vs) tarafından mast hücrelerinin uyarılması ile depo halinde bulunan bu granüller ve yeni üretilen mediatörler dolaşıma salınır. Mast hücre aracılı anjioödem bradikinin aracılı anjioödemden ayırt edilmesi önemlidir. Mast hücreli anjioödem glukokortikoid, antihistaminik ve adrenaline tedavisine cevap verir. Bu derlemede mast hücre aracılı anjioödem tablosunun klinik özellikleri, patofizyolojisi, tanısı, ayırıcı tanısı ve tedavi şekillerinden bahsedilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Anjioödem, mast hücre, histamin

ABSTRACT

Angioedema; It is a self-limiting, localized swelling of subcutaneous or submucosal tissues resulting from extravasation of plasma fluid into interstitial tissues. Angioedema can occur as mast cell mediated, bradykinin mediated and idiopathic. The most important feature of mast cells that distinguish them from other cells of the immune system is that they have a large number of granules in their cytoplasm. With the stimulation of mast cells by various allergens (drugs, venom, latex, foods, radiocontrast substances, etc.), these granules in storage and newly produced mediators are released into the circulation. It is important to distinguish mast cell mediated angioedema from bradykinin mediated angioedema. Mast cell angioedema responds to glucocorticoid, antihistamine and adrenaline treatment. In this review, the clinical features, pathophysiology, diagnosis, differential diagnosis and treatment modalities of mast cell mediated angioedema are discussed.

Key words: Angioedema, mast cell, histamine



Atıf yapmak için/ Cite this article as: Kılınç M, Çölkesen F. Mast Hücre Aracılı Anjioödem. Mev Med Sci. 2023;3(1): 27-34

"This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (CC BY-NC 4.0)"

GİRİŞ

Anjioödem subkutan veya submukozal dokuların kendi kendini sınırlayan, enflamatuar olmayan lokalize şişliğidir. Vasküler bütünlük kaybına bağlı olarak plazma sıvısının interstisyuma ekstravazasyonundan kaynaklanmaktadır. Anjioödem tek başına olabilir, ürtikere eşlik edebilir veya anafilaksinin bir bileşeni olarak ortaya çıkabilir. Anjioödem nedenleri, altta yatan mekanizmaya bağlı olarak mast hücre aracılı etyolojiler, bradikinin aracılı etyolojiler ve mekanizması bilinmeyen etyolojiler olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. Mast hücre aracılı anjioödemde (MHAAÖ) histamin en önemli mediatörlerden biridir, bu nedenle histaminergik anjioödem olarak da adlandırılmaktadır (1).

EPIDEMIOLOJİ

Hem yetişkinleri hem de çocukları etkilemesine ve nadir bir hastalık olmamasına rağmen anjioödem epidemiyolojisine ilişkin veriler sınırlıdır. ABD' de yapılan çalışmalarda ve Dünya Alerji Organizasyonu'nun bildirdiği çalışmalarda toplumda ürtikerli anjioödem prevalansı %20-25 olarak tespit edilmiştir (2, 3). Anjioödem kadınlarda ve yetişkinlerde daha sıktır. MHAAÖ bradikinin aracılı anjioödem (BAAÖ) göre daha sık görülmektedir (4).

ANJIOÖDEM PATOGENEZİ

Ödem genellikle, normal damar sistemi varlığında intrakapiller basınçta bir artış veya plazma onkotik basıncında bir azalma (şiddetli hipoalbumineminin herhangi bir nedeni) gibi starling kuvvetlerindeki değişikliklerden kaynaklanır. Vücudun yerçekimine bağlı kısımlarını etkiler ve sıvı bu bölgelerde simetrik olarak toplanır (4, 5).

Anjioödem ise, kardiyovasküler, böbrek ve karaciğer hastalığı (örneğin; kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, venöz tıkanıklık) ile ilişkili ödemden farklıdır. Anjioödem, plazma sıvısının dokulara geçmesine izin veren vasküler bütünlük kaybından kaynaklanır. Damar sisteminin enflamatuar araçılara maruz kalması, kılcal damarların ve venüllerin

genişlemesine ve geçirgenliğinin artmasına neden olur. Plazma sıvısı, damar sisteminin değiştiği alanlarda asimetrik olarak toplanır. Bu alanlar(yüz, larenks, bağırsak duvarı) tipik olarak yerçekimine bağlı değildir (6).

MAST HÜCRE ARACILI ANJIOÖDEM PATOFIZYOLOJİSİ

Mast hücreleri immünolojik veya non-immünolojik olarak uyarılabilir. İmmünolojik uyarım immunoglobulin (Ig) E aracılı veya IgE aracısız olabilmektedir. Mast hücre aktivasyonu en sık IgE aracılı tip I hipersensitivite reaksiyonu olarak görülmektedir (6). Mast hücreleri ilaçlar, gıdalar, venom, parazit, bakteri, travma, sıcak, soğuk, basınç gibi değişik uyaranlar ile aktive olur. Uyarı sonrası oluşan ligandlar mast hücreleri üzerinde bulunan spesifik reseptörlere bağlanır. Ligand olarak IgE Fc epsilon RI'e, IgG ise Fc gama RIII'e bağlanır. Böylelikle mast hücreleri aktive olur. Mast hücreleri hızlı olarak (anafilaktik tip) veya daha yavaş bir şekilde degranüle olabilir. Mast hücrelerinin aktive olması ile depo ve yeni üretilen mediatörler dolaşıma salınır. Histamin en önemli depo mediatördür ve dakikalar içerisinde dolaşıma salınır. Histamin ile birlikte salınan tümör nekrozis faktör (TNF)-alfa, proteazlar, proteoglikanlar vasküler geçirgenlik üzerine güçlü etkilidirler ve alerjik hastalıkların meydana gelmesinde önemli rol oynarlar. Yeni üretilen mediatörler dakikalar içerisinde salınan lökotrienler ve prostoglandinler gibi lipid mediatörler iken diğerleri saatler içerisinde salınan interlökinler, TNF-alfa, granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör gibi sitokin ve kemokinlerdir. Mast hücrelerinden salınan depo ve yeni üretilen mediatörler ile birçok farklı etki ortaya çıkar (Tablo 1). En önemli mast hücre mediatörü olan histaminin salınmasıyla vasküler geçirgenlik artışı, düz kaslarda kasılma ve nörojenik vazodilatasyon görülür (7).

ETYOLOJİ

Anjioödem nedenleri, altta yatan mekanizmaya bağlı olarak üç gruba ayrılabilir (Tablo 2):

Tablo 1. Mast hücre mediatörleri ve temel biyolojik etkileri

Mediatör	Biyolojik Etki
Histamin	Vazodilatasyon, düz kasların kasılması, nörojenik vazodilatasyon
Triptaz	İnflamasyon, ağrı, doku hasarı
Heparin, Heparin sülfat	Anjiogenez, koagülasyon
Kondroitin sülfat	Dokunun yeniden şekillenmesi(remodelling)
Kimaz	İnflamasyon, ağrı, doku hasarı
Karboksipeptidaz	Enzim parçalanması
β-glukorinidaz	Ekstraselüler matriksin yeniden şekillenmesi
Katepsinler	Patojenlerin öldürülmesi, dokunun yeniden şekillenmesi
Lökotrienler ve prostoglandinler	İnflamasyon, lökosit göçü, endotel adhezyonu, düz kas kontraksiyonu, vasküler geçirgenlikte artış
PAF	Nötrofil ve trombosit aktivasyonu,damar geçirgenliğinde artış ve hipotansiyon

PAF, Platelet aktive edici faktör

Tablo 2. Anjioödem Nedenleri

Mekanizma	Patofizyoloji	Örnekler
Mast hücre aktivasyonu: •Genellikle kaşıntı ve ürtiker ile ilişkilidir. Alerjik reaksiyon veya anafilaksinin bir parçası olarak ortaya çıkabilir.	IgE aracılı mast hücre aktivasyonu (tip 1 aşırı duyarlılık)	Gıdalara,ilaçlara,latekse,böcek sokmalarına ve diğer alerjenlere alerjik reaksiyonlar Opioidler, radyokontrast ajanlar
Bradikinin üretimi: •Kaşıntı veya ürtikerle ilişkili değildir. Bağırsak duvarı ödemeine bağlı abdominal semptomlarla kendini gösterebilir.	Doğrudan mast hücre aktivasyonu Araşidonik asit metabolizmasındaki bozukluklar	Aspirin ve diğer NSAİİ
İdiopatik: Klinik özellikler-Değişken Bazen ürtikerle ilişkilendirilir.	İmmünolojik ve diğer IgE aracılı olmayan mast hücre aktivasyonu Bradikinin yıkılmasında rol oynayan enzimlerin inhibisyonu Mutasyona bağlı olarak C1 INH eksikliği veya fonksiyon bozukluğu Anti-C1 INH antikoru veya alta yatan bir malignite nedeniyle C1 INH eksikliği veya disfonksiyonu Faktör XII, plazminojen ve anjiopoetin-1 mutasyonu	İdiopatik histaminerjik anjioödem, sıklıkla kr.spontan ürtiker veya uyarılabilir ürtiker ile ilişkili. ACE-i, DPP-4 inhibitörleri Hereditör anjioödem(kalıtsal C1 INH eksikliği veya disfonksiyonu olarak da bilinir) Akkiz (kazanılmış) C1 INH eksikliği Normal C1 INH ile hereditör anjioödem İdiopatik non-histaminerjik anjioödem Enfeksiyonlar (özellikle çocuklarda) Hipereozinofilik sendrom Gleich sendromu İlaçlar; kalsiyum kanal blokerleri, fibrinolitik ajanlar, bitkisel ilaçlar Ürtikeryal vaskülit

Ig, immüoglobulin; NSAİİ, non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar; ACE-İ, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; DPP-4, Dipeptidil peptidaz-4; C1 INH, C1 inhibitörü

1)MHAAÖ çoğu vakada ürtiker ve/veya kaşıntı ile ilişkilidir.

2)BAAÖ ürtiker ve /veya kaşıntı ile ilişkili değildir ve diğer anjioödem türlerinden farklı şekilde teşhis ve tedavi edilir.

3)Bilinmeyen mekanizma (İdiopatik)

BAAÖ, ürtiker veya diğer alerjik reaksiyon semptomları ile ilişkili değildir. Genellikle 24 ila 36 saat arasında gelişir ve iki ila dört gün içinde çözülür. Bu tür anjioödemde, tetikleyici ile semptomların başlangıcı arasındaki süre genellikle belirgin değildir. Bir örnek olarak, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACE-İ) ile indüklenen anjioödemde, şişlik ilaçların başlanmasından veya doz arttırılmasından sonraki bir hafta içinde veya daha uzun süreli kullanımdan sonra ortaya çıkabilir (8).

MHAAÖ etyolojisinde reaksiyonun IgE aracılı,direkt mast hücre uyarımına bağlı veya araşidonikasit metabolizmasındaki bozukluklara bağlı olmasına göre farklı ajanlar yer alabilir.

IgE aracılı reaksiyon: Genellikle alerjene maruz kaldıktan sonra dakikalar ila iki saat arasında gerçekleşir (gıdalar, ilaçlar vs.). Cilt testi ve in vitro testler tanıda yardımcı olur. Bununla birlikte, bazı IgE aracılı alerjik reaksiyonların başlangıcı

yemekten 2 ila 6 saate kadar gecikir ve belirgin anjioödem tablosuna yol açabilir (Kuzu eti ve sığır etine karşı alerjik reaksiyonlar gibi) (9).

Direkt mast hücre uyarımı: Mast hücreleri, opiatlar ve radyokontrast madde gibi ajanlar tarafından proinflamatuvar mediatörlerini salmak üzere spesifik olmayan bir şekilde uyarılabilir. Bu tip anjioödemde çoğu durumda ürtiker eşlik eder. IgE aracılı değildir. Cilt testleri ve in vitro testler tanıda nadiren yardımcı olur (10).

Aspirin ve non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ): Aspirin ve ibuprofen gibi NSAİİ'ler akut ürtiker / anjioödemde neden olabilir ve kronik ürtiker / anjioödemini şiddetlendirebilir. NSAİİ'ler, mast hücreleri ve diğer lökositler içinde araşidonik asitten prostaglandin oluşumuna aracılık eden siklooksijenaz (COX)-1 enzimini inhibe eder. NSAİİ uygulaması, duyarlı kişilerde anjioödemde yol açan proinflamatuvar araçların oluşumunda artışa neden olur. Hem COX-1 hem de COX-2 enzimlerini seçici olmayan bir şekilde inhibe eden NSAİİ'ler (aspirin, ibuprofen ve diğerleri), bu etkiyi potansiyel olarak indükleyebilir ve hastalar sıklıkla birden fazla ajana tepki gösterir. Selekoksisib gibi seçici COX-2 inhibitörleri, seçici

Tablo 3. Mast Hücre Aracılı Anjioödem Nedenleri**a) IgE'ye bağlı alerjik reaksiyonlar**

Gıdalar

İlaçlar (antibiyotikler, lokal anestezi, hormonlar)

Böcek ısırıkları, venom

Lateks

Gıdalar (meyve ve sebzeler), hayvan tükürüğü

b) Doğrudan mast hücre mediatör salımı

Opiatlar

Kas gevşetici ajanlar (süksinilkolin, kürar)

Radyokontrast ajanlar

c) Mast hücrelerindeki arşidonik asit metabolizmasındaki bozukluklar

Aspirin ve diğer NSAİİ'ler

Ig, immünoglobulin; NSAİİ, non-steroid antiinflamatuar ilaçlar

olmayan NSAİİ'lere reaksiyon gösteren çoğu hasta tarafından tolere edilir (11). MHAAÖ'nün başlıca nedenleri tablo 3'te özetlenmiştir.

KLİNİK ÖZELLİKLER**Anjioödem Genel Özellikleri**

Anjioödem tipik olarak yüz, dudaklar, ağız ve boğaz, larenks, uvula, ekstremiteler ve ürogenital bölgeleri etkileyebilir.

Anjioödem klinik olarak aşağıdaki özelliklerle diğer ödem türlerinden ayırt edilebilir:

- Dakikalar ile saatler arasında başlangıç gösterir, saatler ile birkaç gün içinde spontan çözülür ve asimetrik dağılım gösterir.

- Yerçekimine bağlı olmayan alanları tutma eğilimindedir.

- Yüz, dudak, larenks ve bağırsak tutulumu görülebilir.

- Bazı anjioödem formlarının diğer alerjik reaksiyon veya anafilaksi belirtisi ve semptomları ile ilişkisi bulunabilir.

Larenks ödemi hızla (dakikalar içinde) veya birkaç saat içinde daha yavaş gelişebilir. Erken belirtiler arasında ses kısıklığı, boğaz sıkışması ve yutma güçlüğü bulunur.

Dudaklar, dil ve uvula, anjioödemden etkilenebilen ve hava yolu tehlikesine neden olabilecek diğer yapılardır. ACE-İ'nin neden olduğu anjioödem en sık dudaklarda, dilde veya yüzde şişlik ile ortaya çıkar, ancak diğer anjioödem nedenleri de bu yapıları etkiler (12). Aksine, ağız tabanının şişmesi daha çok tümörler, enfeksiyonlar veya taş oluşumundan kaynaklanmaktadır (13). Anjioödem yoğun kaşıntılı ürtikeryal lezyonlarla ilişkili olmadığı sürece kaşıntı yoktur. Deri ya normal renktedir ya da hafif eritematözdir. Hafif ağrı ve sıcaklık artışı olabilir, ancak bunlar selülitin ağrı ve sıcaklığından çok daha az belirgindir. Sürtünme veya kaşıma nedeniyle oluşan travma olmadığı sürece, anjioödem ciltte iz bırakmadan iyileşir. Bağırsak duvarını etkileyen anjioödem, bazen bulantı, kusma ve /veya ishalin eşlik ettiği kolik karın ağrısı olarak kendini gösterebilir. Bağırsak duvarı ödemi genellikle abdominal bilgisayarlı tomografi veya ultrasonografi

ile görüntülenebilir. Bağırsak duvarı anjioödemini bazen ACE-İ kullanan hastalarda ve sıklıkla kalıtsal veya edinilmiş C1 inhibitörü eksikliği olanlarda görülür. Bu ilaçları alan bir yetişkinde ACE-İ'lerinden şüphelenilmeli ve eğer kullanıyorsa kesilmelidir (14-18).

Mast Hücre Aracılı Anjioödem Klinik Özellikleri

Anjioödem en sık ürtikerin de eşlik ettiği MHAAÖ olarak görülür. MHAAÖ genellikle alerjene maruz kaldıktan birkaç dakika sonra başlar, birkaç saat içinde oluşur ve 24 ila 48 saat içinde düzelir (Şekil 1). Beraberinde ürtiker, kızarıklık, kaşıntı, flashing, bronkospazm, hipotansiyon gibi durumlar eşlik edebilir. Bu anjioödem formu patolojik olarak ürtikere benzer, ancak çoğunlukla yüz veya ağız tutan dermisin ve deri altı dokuların daha derin seviyelerinde yer alır (19). Antihistaminik ve glukokortikoid tedavisine yanıt verir. Ancak anafilaksi durumunda anjioödemle karşılaşılırsa adrenalini en önemli müdahaledir. MHAAÖ'nün klinik özellikleri tablo 4'de özetlenmiştir.

MAST HÜCRE ARACILI ANJIOÖDEM KLİNİK TABLOLARI**Akut Tablolar (7)**

1) Akut ürtiker ve anjioödem: IgE aracılı mekanizma ile ortaya çıkar. Deri, periorbital alan, yüz, dudak, genital organlar ve ekstremiteler tutulur. Larenks, dil ve boğazda mukozal ödeme bağlı dispne görülebilir. Kaşıntılı şişlik 24 saat içerisinde yatıştır, relaps sıklığı. Ürtiker eşlik edebilir ve yaklaşık 1-3 hafta arasında iyileşir.

2) Akut ürtiker ve anjioödem eşliğinde anafilaksi: Akut ürtiker ve anjioödem tablosuna ek olarak birden fazla sistem (solunum, kardiyovasküler, gastrointestinal sistem) tutulur ve anafilaksi görülebilir.

3) Akut izole anjioödem (ürtikersiz): Beraberinde ürtiker görülmez.

Kronik Tablolar

1) Kronik ürtiker (spontan/ uyarılabilir) ve anjioödem: Kronik spontan ürtiker vakalarının yaklaşık %30'unda

Tablo 4. Mast Hücre Aracılı Anjioödem Başlıca Nedenleri

Klinik özellikler	
Süre	Hızlı oluşur ve 24-48 saat içinde tipik olarak kaybolur.
Deri tutulumu	Vakaların yaklaşık yarısında anjioödemle eşlik eder ve cilt lezyonları kaşıntılıdır.
Risk faktörü	Atopiklerde sık olarak görülür.
Organ tutulumu	Bölgesel olup bazen de önemli iç organları tutabilir.
Tetikleyiciler	İlaç, gıda, lateks, venom, opioidler ve radyokontrast ajanlar
Tedavi yanıtı	Antihistaminik, steroid, adrenalin tedavilerine yanıtı iyidir.
Diğer belirtiler	Alerjen oral olarak alınmışsa karın ağrısı, kusma gibi semptomlar ortaya çıkabilir.

Ig, immünoglobulin; NSAİİ, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar

anjioödem görülebilir. Kronik uyarılabilir ürtiker de anjioödem ile birlikte görülebilir. Fiziksel uyarımlarla meydana gelebilen ısı-temas ürtikeri, soğuk, gecikmiş basınç, vibratuar veya solar ürtikere eşlik eden anjioödem mast hücre aracılı meydana gelebilir (Şekil 2). Kolinerjik ürtiker ve soğuk ürtikeri beraberinde en sık anjioödem geliştiği ürtiker tipleridir (20).

2) Kronik rekürren izole anjioödem (21)

Hereditör ve edinilmiş olarak gruplandırılır ve mast hücre aracılı veya aracısız gelişebilir.

a) Hereditör anjioödem: Bradikinin aracılı gelişir ve üç farklı tipte görülür:

- C1 inhibitör (INH) eksikliği ve fonksiyon kaybı olan Tip 1 Hereditör anjioödem (HAÖ) yaklaşık %85 oranında HAÖ'in en sık formudur.
- C1 INH düzeyi normalden C1 INH disfonksiyonu ile karakterize Tip 2 HAÖ ise yaklaşık %15 sıklıkla görülür.
- Normal C1 INH düzeyi ve fonksiyonu olan genetik mutasyon bozuklukları ile karakterize (FXII, Plazminojen, Anjiopoetin 1, Kininojen mutasyonu) HAÖ ise Tip 3 HAÖ

şeklinde gruplandırılır.

b) Edinilmiş izole rekürren anjioödem: Dört farklı tipte görülür:

- Akkiz C1 INH eksikliğine bağlı izole anjioödem: C1 INH sentezleme kapasitesini aşan C1 INH katabolizmasında artış sonucu gelişir. En sık lenfoproliferatif hastalıklara (özellikle lenfoma) bağlı gelişir.
- ACE-İ ile ilişkili izole anjioödem: ACE-İ kullananlarda görülebilir.
- İdiyopatik histaminerjik izole anjioödem (İH-AÖ)
- İdiyopatik non-histaminerjik izole anjioödem şeklinde gruplandırılmıştır.

Bu gruptan sadece İH-AÖ MHAAÖ şeklindedir.

İdiyopatik histaminerjik izole anjioödem

En sık görülen kronik, rekürren ürtikersiz anjioödem şeklidir. Ürtiker olsa bile belirgin değildir. Kronik ürtiker ve İH-AÖ patofizyolojisi benzerdir. Mast hücre aracılı gelişir. Çocuklarda görülebilir ancak 36-42 yaş arası yetişkinlerde daha siktir. Ekstremiteler ve gastrointestinal sistem tutulabilmesine rağmen yüzde anjioödem daha sık olarak



Şekil 1. Alt dudakta şişlik şikayeti ile başvuran anjioödem hastası



Şekil 2. Seyahat sonrası basınca bağlı sağ dirsekte şişlik ve kızarıklık şikayeti ile başvuran gecikmiş basınç ürtiker/anjioödem hastası.

görülür. Tanı konulmadan önce besin,arı ve ilaçlara karşı olan alerji dışlanmalıdır. Antihistaminik dozunun dört kata kadar artırılmasına rağmen yanıt alınamaması ile tanı doğrulanır. Aile öyküsü ve ACE-İ kullanım öyküsü yoktur. C1 INH düzeyi normaldir. İH-AÖ'nün en belirgin özellikleri 6 saat içinde başlaması, 48 saatte iyileşmesi ve dil tutulumunun sık olarak görülmesidir (22).

TANI

- I. Anamnez
- II. Fizik muayene
- III. Laboratuvar

Anamnez(23)

Tanı konulurken esas olarak anamnez çok önemlidir. Anamnez alınırken anjioödem özellikleri sorgulanmalıdır:

- a) Anjioödem ürtikerin eşlik edip etmediği(MHAAÖ ile BAAÖ ile ayırımında önemlidir)
- b) Tetikleyici ajanlar: İlaçlar (NSAİİ, ACE-İ, anjiotensin II reseptör blokörleri,antibiyotikler,opioid ajanlar,östrojenli oral kontraseptif, dental veya cerrahi operasyon öyküsü,lateks,stres (mental veya fiziksel), enfeksiyon, egzersiz, menstrüel dönem)
- c) Şüpheli bir alerjenle temas (gıda,venom vs) durumu
- d) Basınç,vibrasyon, sıcak, soğuk, egzersiz gibi fiziksel uyaranlar
- d) Komorbid hastalıkların (otoimmün ve malignite) bulunup bulunmadığı
- e) Hastanın aile öyküsü
- f) Anjioödem geliştiği bölgeler (yüz,ekstremiteler,gastrointestinal sistem gibi)
- g) Steroid,antihistaminik ve adrenalin tedavisine cevabı
- h) Ürtiker ve anjioödem eşlik eden diğer semptomlar da etyolojik açıdan (malignite gibi altta yatan bir neden) sorgulanmalıdır.

Fizik muayene

Muayene esnasında ürtikerin eşlik edip etmediği, anjioödem bölgesi ve diğer sistem bulgusu açısından solunum, kardivasküler ve gastrointestinal sistem muayeneleri yapılmalıdır. Ürtiker alerjik olanda sık, non-allerjik formda ise nadiren görülür. Yüzde şişme ACE-İ'ne bağlı anjioödemde daha tipiktir. El ve ayakların şişmesi HAÖde daha sıktır. Selülit veya dolaşım ve lenfatik sistem bozukluğuna bağlı periferik ödem, boyun yumuşak doku şişliği, asit ve gastrointestinal sistem hastalığına bağlı ödem ile anjioödem ayırt edilmelidir. Alerjik reaksiyonun diğer belirti ve semptomlarının varlığı (ürtiker, kızarıklık, bronkospazm, boğazda şişlik hissi, hipotansiyon) mast hücre aracılı olanlara olası nedenlerin listesini daraltmada yardımcı olur. Bu belirti veya semptomlardan biri veya daha fazlası mevcutsa ilaçlara, gıdalara ve böcek ısırıklarına karşı alerjik reaksiyonlar gibi mast hücre aracılı etiyolojiler düşünülmelidir. Anjioödem ürtiker eşlik etmiyorsa ve antihistaminiklere yanıt vermiyorsa,

mast hücre aktivasyonunun belirti ve semptomları yoksa,ACE inhibitörlerinin neden olduğu BAAÖ ve nadir görülen HAÖ veya edinilmiş C1 inhibitörü eksikliği göz önünde bulundurulmalıdır (24).

Laboratuvar (24)

Genellikle rutin laboratuvar tetkikleri anjioödem hastasında normaldir ancak altta yatan bir alerji veya metabolik bozukluğun doğrulanmasında yardımcı olabilir. Tanımlanabilir bir ajana karşı alerjik reaksiyondan şüphelenilen durumlarda;

a) Alerjene özgü spesifik IgE immünolojik testler çeşitli gıdalar,inhalan alerjenler, böcek zehirleri, venom ve lateks için mevcuttur. IgE immunoassay'ler son alerjik reaksiyonlar tarafından değiştirilmez, bu nedenle herhangi bir zamanda bakılabilir.

b) Deri prick testi çoğu durumda daha hassastır,anjioödem tablosu geçtikten genellikle 1 ay sonra bakılmalıdır.

Hastanın hikayesinde şüpheli alerjen bulgusuna rastlanmazsa, deri prick testi veya spesifik IgE testlerinin rutin yapılması önerilmez. Serum triptaz düzeyi ve idrar histamin seviyelerinin bakılması MHAAÖ'in tanısına yardımcı olur. Kompleman C4 düzeyi herediter veya akkiz C1 inhibitörü eksikliği için değerlendirilmelidir.Kronik enflamatuvar patoloji düşünülüyorsa otoimmün hastalık (tiroid), romatizmal hastalık veya kronik enfeksiyon açısından araştırılmalıdır. Böbrek fonksiyon testleri, serum albumin, tam idrar tahlilleri mutlaka yapılmalıdır. Hemogram,crp,s edimentasyon,tsh,akciğer grafisi belli hastalarda istenebilir. Cilt biyopsisi ise ayırıcı tanı açısından şüpheli durumlarda yapılmalıdır.

AYIRICI TANI (25)

Bradikinin aracılı anjioödem:Anjioödem ürtiker eşlik etmez. Herediter veya edinilmiş şekilde olabilir.

Kontakt dermatit: Kontakt dermatit, kozmetik veya topikal ilaçların kullanımına bağlı olarak geliştiğinde yüz ve periorbital bölgede belirgin bir şişmeye neden olabilir. Cilt lezyonlarına ağrı, kaşıntı ve ciltte yanma eşlik edebilir. Kontakt dermatitin düzelmesini takiben ciltte soyulma görülebilir, anjioödemde ise soyulma görülmez.

Selülit ve Erizipel: Altta yatan bir süperatif odak olmadığında deride eritem, ödem ve ısı artışı olarak görülen çeşitli dermis katmanlarının enfeksiyonlarıdır. Selülit daha derin dermisi ve deri altı yağ dokusunu içerir ve nispeten pürüzsüz, düz sınırları vardır. Aksine, erizipeller üst dermisi ve yüzeysel lenfatikleri içerir ve karakteristik olarak çevreleyen deri seviyesinin üzerinde yükselir. Anjioödem ile karşılaştırıldığında selülit ve erizipeller eritemli, ağrılıdır ve ateş eşlik edebilir. İlgili cilt bölgeleri, anjioödemli ciltten daha net bir şekilde sınırlanmıştır.Çözülme deride soyulma izleyebilir, oysa anjioödem soyulmadan iyileşir.

Tablo 5. Mast hücre aracılı anjioödemli taklit eden sendromik durumlar

Sendromlar	Klinik özellikler
Orofasyal granüloatozis	Granüloatoz lezyonlara bağlı dudak şişmesi
Melkersson- Rosenthal sendromu	Granüloatoz dudak şişmesi,persistan bölgesel cilt ödem ve yüz şişmesi
Hipereozinofilik sendrom	Rekürren ürtiker ve anjioödem
Gleich sendromu	Eozinofili ile giden epizodik anjioödem
Muckle-Wells sendromu	Tekrarlayan ürtiker ve persistan şişlik,artrit
Sistemik kapiller kaçış sendromu	Tekrarlayan generalize ödem atakları,hipotansiyon

Yüzdeki lenfödem: Lenfödem anjioödem aksine ani gelişmez ve yavaş iyileşir.

Otoimmün koşullar: Yüzde, periorbital bölgelerde ve bazen ellerde ödem,sistemik lupus eritematozus, polimiyozit, dermatomyozit ve sjögren sendromunda görülebilir.

Hipotiroidizm: Şiddetli hipotiroidizm yüzde ve dudaklarda anjioödemle karıştırılabilen ancak geçici olmayan şişkinliğe neden olabilir.

Vena kava superior sendromu ve tümörler: Yüz,boyun veya üst ekstremitelerde ödem,vena kava superior sendromunda gözlenebilir. Baş ve boyun tümörleri, lenfoma ve superior sulkus (pancoast) tümörleri de lokalize ödemlere neden olabilir. Bu durumlarda, anjioödemli geçici şişmesinin aksine, uzun süreli veya ilerleyen şişlik beklenir.

Laringeal ödemli düşündürülen bozukluklar: Laringeal ödemin ayırıcı tanısı tonsillit, peritonsiller apse ve faringeal yabancı cisim içerir.

MHAAÖ ile ayırıcı tanıya giren diğer durumlar tablo 5'te özetlenmiştir.

TEDAVİ

Akut MHAAÖ tedavisi: Antihistaminikler ve glukokortikoidler MHAAÖ için ana tedavilerdir. Eğer anafilaksi mevcutsa intramüsküler adrenalin ile tedavi edilmelidir çünkü antihistaminikler ve glukokortikoidler yeterli değildir. Ancak unutmamak gerekir ki anjioödem bradikinin aracılıysa (hereditör anjioödemde olduğu gibi) tedavide antihistaminikler ve glukokortikoidler yardımcı olmayacaktır (6).

1) H1 antihistaminikler: İkinci kuşak H1 antihistaminikler H1 reseptörlerine yüksek oranda özgüllük gösterirler. Lipofilik özelliklerinin düşük olması nedeniyle kolinerjik, alfa-adrenerjik veya serotoninerjik reseptörlere daha az oranda bağlanırlar bundan dolayı da merkezi sinir sistemine düşük oranda geçerler. Antikolinerjik ve sedatif etkilerinin daha az oranda görülmesi sebebiyle birinci kuşak antihistaminiklere göre daha çok tercih edilirler (26). Setirizin, levosetirizin, loratadin, desloratadin, bilastin, rupatadin, feksofenadin sık kullanılan ikinci kuşak H1 antihistaminiklerdir (27).

2) Glukokortikoidler (27)

a)Metilprednizolon: 0.5-1 mg/kg/gün dozunda kullanılır ve beş-yedi gün içinde doz azaltımı yapılır. Şiddetli anjioödem

nedeniyle hastaneye yatırılması gereken yetişkinlerde oral tabletler yerine intravenöz preparatlar verilebilir.

b) Prednison: Yetişkinlerde oral 20-40 mg/gün dozunda kullanılır.Taburcu olan hastalarda beş-yedi gün içinde doz azaltımı yapılır.

Kronik ürtiker eşliğinde MHAAÖ tedavisi: 1.basamak tedavi olarak standart dozda ikinci kuşak antihistaminikler verilir. 2-4 hafta ara ile takiplerde semptom kontrolü sağlanamazsa antihistaminik dozu artırılır. Antihistaminik dozunun dört kata kadar artırılmasına rağmen hastada semptom kontrolü sağlanamazsa IgE' karşı monoklonal antikor olan omalizumab tedavisi eklenebilir (28).

İdiyopatik izole anjioödem tedavisi: Ürtikersiz idiyopatik izole anjioödem hastalarında anjioödem epizodlarını önlemek için ilk müdahale olarak günde iki kez ikinci kuşak antihistaminiklerin verilmesi önerilmektedir (29). Antihistaminiklerin tek başına yeterli olmadığı bazı hastalara montelukast 10 mg standart dozda eklenebilir (30).

Hastanın anjioödemli antihistaminik tedavisine yanıt vermediği sonucuna varmadan önce antihistaminik dozunun dört kata kadar artırılması önerilmektedir (31).

SONUÇ

MHAAÖ klinik olarak semptomların hızlı başlaması,beraberinde ürtikerin eşlik etmesi,çoğu zaman bilinen tetikleyici sebeplerin varlığı, steroid,antihistaminik, adrenalin tedavisine cevap vermesi ile bradikinerjik ve diğer anjioödemli taklit eden durumlardan ayrılabilir.Anjioödem, anafilaksinin yaygın bir bileşenidir ve anafilaksi izole anjioödemden farklı şekilde tedavi edildiğinden(adrenalin ile) klinisyen anjioödem ile başvuran hastalarda diğer anafilaksi belirti ve semptomlarına (ürtiker, kaşıntı, kızarıklık, nefes darlığı, bronkospazm, hipotansiyon) karşı tetikte olmalıdır.

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.





Sorumlu Yazar: Mehmet Kılınç, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Klinik İmmünoloji ve Allerji Anabilim Dalı, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
e mail: mehmet915002@hotmail.com

KAYNAKLAR

1. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—the 2017 revision and update. *World Allergy Organization Journal* 2018;11(1):1-20.
2. Rye ER, Bindslev-Jensen C, Bygum A. Angioedema--assessment and treatment. *Tidsskrift for den Norske lægeforening: Tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke* 2012;132(21):2391-5.
3. Misra L, Khurmi N, Trentman TL. Angioedema: classification, management and emerging therapies for the perioperative physician. *Indian Journal of Anaesthesia.* 2016;60(8):534.
4. Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovascular research* 2010;87(2):198-210.
5. Reed RK, Rubin K. Transcapillary exchange: Role and importance of the interstitial fluid pressure and the extracellular matrix. *Cardiovascular research* 2010;87(2):211-7.
6. Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2005;53(3):373-88.
7. Busse PJ, Smith T. Histaminergic angioedema. *Immunology and Allergy Clinics* 2017;37(3):467-81.
8. Caballero T, Baeza M, Cabañas R, et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of Angioedema mediated by Bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology* 2011.
9. Commins SP, Satinover SM, Hosen J, et al. Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose- α -1, 3-galactose. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2009;123(2):426-33. e2.
10. Jaiganesh T, Wiese M, Hollingsworth J, et al. Acute angioedema: Recognition and management in the emergency department. *European Journal of Emergency Medicine* 2013;20(1):10-7.
11. Zembowicz A, Mastalerz L, Setkowicz M, et al. Safety of cyclooxygenase 2 inhibitors and increased leukotriene synthesis in chronic idiopathic urticaria with sensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Archives of dermatology* 2003;139(12):1577-82.
12. Alcoceba E, Gonzalez M, Gaig P, et al. Edema of the uvula: Etiology, risk factors, diagnosis, and treatment. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20(1):80-3.
13. Califano L, Zupi A, Longo F, et al. Swelling of the floor of the mouth: a clinical dilemma. *Acta stomatologica Belgica* 1996;93(3):101-3.
14. Arakawa M, Murata Y, Rikimaru Y, et al. Drug-induced isolated visceral angioneurotic edema. *Internal Medicine* 2005;44(9):975-8.
15. Chase MP, Fiarman GS, Scholz FJ, et al. Angioedema of the small bowel due to an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Journal of clinical gastroenterology* 2000;31(3):254-7.
16. Dobbels P, Van Overbeke L, Vanbeckvoort D, et al. Acute abdomen due to intestinal angioedema induced by ACE inhibitors: not so rare? *Acta gastro-enterologica Belgica* 2009;72(4):455-7.
17. Jacobs R, Hoberman L, Goldstein H. Angioedema of the small bowel caused by an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *The American journal of gastroenterology* 1994;89(1):127-8.
18. Shahzad G, Korsten MA, Blatt C, et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor-associated angioedema of the stomach and small intestine: a case report. *The Mount Sinai journal of medicine, New York* 2006;73(8):1123-5.
19. Agostoni A, Cicardi M. Drug-induced angioedema without urticaria. *Drug safety* 2001;24(8):599-606.
20. Rasmussen EHR, Bindslev-Jensen C, Bygum A. Angioedema--assessment and treatment. *Tidsskrift for Den norske legeförening* 2012.
21. Mansi M, Zanichelli A, Coerezza A, et al. Presentation, diagnosis and treatment of angioedema without wheals: A retrospective analysis of a cohort of 1058 patients. *Journal of Internal Medicine* 2015;277(5):585-93.
22. James C, Bernstein JA. Current and future therapies for the treatment of histamine-induced angioedema. *Expert opinion on pharmacotherapy.* 2017;18(3):253-62.
23. Özdemir Ö. Tekrarlayan Anjiyoödem Atakları İle Başvuran Hastaya Akılcı Yaklaşım. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi* 11(2):64-73.
24. Cicardi M, Zanichelli A. Diagnosing angioedema. *Immunology and Allergy Clinics* 2013;33(4):449-56.
25. Charlesworth EN, editor *Differential diagnosis of angioedema. Allergy and asthma proceedings; 2002: OceanSide Publications.*
26. Cömert Erkılınç A. Ürtiker ve Antihistaminler. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2015;8:67-75.
27. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA 2 LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: The 2013 revision and update. *Allergy* 2014;69(7):868-87.
28. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018;73(7):1393-414.
29. Zingale LC, Beltrami L, Zanichelli A, et al. Angioedema without urticaria: A large clinical survey. *Cmaj* 2006;175(9):1065-70.
30. Akenroye AT, McEwan C, Saini SS. Montelukast reduces symptom severity and frequency in patients with angioedema-predominant chronic spontaneous urticaria. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2018;6(4):1403-5.
31. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: Consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy* 2014;69(5):602-16.

Nadir Bir Zehirlenme Vakası: Ricinus Communis Zehirlenmesi

A Rare Case of Poisoning: Ricinus Communis Poisoning

 Sevim Büşra Korkmaz¹,  Ahmet Osman Kılıç²,  Fatih Akın²,  Abdullah Yazar²

¹Doktor Ali Kemal Belviranlı Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Konya, Türkiye
²Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Konya, Türkiye

Makale Tarihleri/Article Dates:

Geliş Tarihi/Received: 8 Haziran 2022

Kabul Tarihi/Accepted: 27 Şubat 2023

Yayın Tarihi/Published Online:

17 Nisan 2023

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Sevim Büşra Korkmaz,

Doktor Ali Kemal Belviranlı Kadın Doğum

ve Çocuk Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve

Hastalıkları, Konya, Türkiye

e mail: dr_busra_42@hotmail.com

Açıklama/Disclosure: Yazarların hiçbiri, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkar ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.

ÖZET

Ricinus communis, hint yağı, 'Palma christi'(mesihin palmyesi) veya merak ağacı olarak bilinen endüstriyel, tarım ve tıbbi alanlarda kullanılan bir bitkidir. İçinde bulunan risin ve risin alkaloidinin toksik olması sebebiyle oral, inhalasyon veya intravenöz yolla kullanımlarında zehirlenmeleri bildirilmiştir. Bu olgu sunumunda kabızlık şikayetiyle hastanemize başvuran ve takibinde *Ricinus communis* bitkisi maruziyeti olduğu anlaşılan ve üç günlük takip ve tedavi sonrasında sağlıklı bir şekilde ile taburcu edilen bir zehirlenme olgusu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Hint yağı, intoksikasyon, bitkisel takviye

ABSTRACT

Ricinus communis, also known as castor oil, 'Palma christi' or African wonder tree, has a number of medicinal, industrial, and pharmaceutical uses. The toxic substances it contains can cause poisoning as a result of oral, inhalation and intravenous ingestion. We report the case a case of poisoning, *Ricinus communis* herb. The patient admitted to hospital with constipation and was discharged with healthy after three days of follow-up and treatment.

Key words: Castor oil, intoxication, herbal supplement



Atıf yapmak için/ Cite this article as: Korkmaz SB, Kılıç AO, Akın F, Yazar A. Nadir Bir Zehirlenme Vakası: Ricinus Communis Zehirlenmesi. Mev Med Sci. 2023;3(1): 35-37

"This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (CC BY-NC 4.0)"

GİRİŞ

Ricinus communis bitkisinin ilk botanik tanımı ve tıbbi özelliklerinin tarifi Hieronymus Bock ve Von Fischer-Benzon tarafından yapılmıştır. Zengin bir bitkisel yağ kaynağı olduğuna atıfla “Hint (yağlı) bitkisi/tohumu” ve “Hint fasülyesi” olarak adlandırılmıştır (1) Milattan önce 16. yüzyılda Ebers papirüslerinde ‘Palma christi’ (mesihin palmiyesi) veya merak ağacı olarak tanımlanan, tropikal ve subtropikal pek çok sıcak bölgede yetişebilen bu bitki antik Yunan, Mısır ve Afrika’da çeşitli alanlarda kullanılmıştır (1, 2). Askeri sanayide, naylon, mukavva, vernik, duvar kağıdı yapımında, tarım zararlılarına karşı korunmada ve tıbbi alanda yaygın şekilde kullanılmaktadır (3). Tıbbi olarak pek çok toplumda; ülser, konstipasyon, inflamasyon, öksürük, alt solunum yolu enfeksiyonları, ateş, cilt lezyonları, infantil kolik, astım, amenore, rinit, romatizmal hastalıkların tedavisi ve kontrasepsiyon, diürez gibi pek çok amaçla kullanılmaktadır (4).

Hint tohumu yağının toksisitesi 19. yüzyılda dikkati çekmiştir (4). İçeriğinde bulunan risin adlı toksik madde kimyasal, fiziksel ve biyolojik yöntemlerle detoksifiye edilmektedir (2). Hint tohumu yağının erişkinlerde intihar amaçlı, çocuklarda da kazaen kullanılması zehirlenmelere sebep olur (2).

Zehirlenme semptomları etken maddeye maruziyetten 3-20 saat sonra ortaya çıkar (1). Karın ağrısı, kanlı-kansız ishal, kusma, kas ağrısı, dispne, dehidratasyon, taşikardi, hipotansiyon görülebilir. Laboratuvar tetkiklerinde böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmaya sebep olabilir (1). Ölümle sonuçlanan intoksikasyon vakalarının otopsi incelemelerinde barsaklarda hemorajik nekroza, akciğer ve kalp ödemine rastlanmıştır. İntoksikasyonda ateş, kas krampları, baş ağrısı, karaciğer hasarı sekiz güne kadar devam edebilir. Tedavide destek tedavisi ve aktif kömür uygulanabilir (1).

Burada kabızlık şikâyeti için kullanılan hint yağı zehirlenmesi olgusu sunulacaktır.

OLGU

İki yaş altı aylık kız hasta bulantı ve kusma şikâyeti ile getirildi. Kusmasının son birkaç saattir olduğu öğrenildi. İshal, karın ağrısı, ateş eşlik etmiyordu. Gaz-gaita çıkışı mevcuttu. Daha önce tekrarlayan kusma atakları veya tekrarlayan gastrointestinal sistem bulguları yoktu. Anamnezi derinleştirildiğinde hastaya son bir aydır olan kabızlık şikâyeti için halk arasında hint tohumu olarak bilinen *ricinus communis* verilmişti. Hint tohumu başvurudan altı saat önce verilmişti. Öz geçmişinde özellik yoktu. Soy geçmişinde annesinin astım hastalığı mevcuttu. Vital bulguları, tansiyon arteriyel 100/70 mm Hg, vücut sıcaklığı 36,8°C, Spo2: %96, nabız: 130/dk, solunum sayısı: 30/dk olarak ölçüldü.

Fizik muayenesinde; vücut ağırlığı 11 kg (3-10 p), boyu 93 cm (50-75 p), baş çevresi 48cm (25-50p) olarak ölçüldü, diğer sistem muayeneleri doğaldı. Hastaya başvurusunda antiemetik amaçlı granisetron ve damar içi idame dozunda 1/3 derişimde miks mayi başlandı. Hastada kütle CK-MB, myoglobin, glukoz, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, fosfor, magnezyum, albumin, total bilirübin, direkt bilirübin, serum glutamik oksaloasetik transaminaz (SGOT), serum glutamik piruvik transaminaz (SGPT), gama glutamil transferaz, amilaz, lipaz, crp, tam kan sayımı ve kan gazı değerlendirildi. pH: 7,41 PCO₂: 29,2 mm Hg HCO₃: 20,4 mmol/l görüldü. Diğer tetkikleri normal aralıklarda saptandı. Hastada kusmanın diğer etyolojileri anamnez, fizik muayene ve tetkiklerle dışlandı. Hasta risin maddesine bağlı zehirlenme kabul edildi. Semptomatik tedavi ve takip ile üç gün sonunda vital bulguları stabil seyretti ve laboratuvar bulgularında sorun olmadı. Hasta salah ile taburcu edildi.

TARTIŞMA

Ricinus communis, eski toplumlarda her derde derman iksir adıyla anılmıştır (3). Hint tohumu yağı ağrı kesici, ateş düşürücü, kabızlık giderici, ekspektoran, abse, astım, kanser, kolera, grip, epilepsi, baş ağrısı, romatizma, yanık, karın ağrısı, idrar yolu iltihabı gibi pek çok durumda kullanılmıştır. Ancak içinde bulunan risin ve risinin alkaloidi toksik etkilere sahiptir (3). Bu sebeple detoksifiye edilmeden veya yüksek doz kullanım durumlarında zehirlenmelere yol açabilmektedir. Bizim vakamızda da bir aydır devam eden kabızlık sebebiyle bu bitkinin kullanımı sonucunda gerçekleşen zehirlenme olgusuydu.

Risin zehirlenmesi oral, intravenöz, inhalasyon yolla alımlarda görülebilmektedir (1, 5). İnhalasyon yoluyla zehirlenmelerde öksürük, dispne, pulmoner ödem, ilerleyici respiratuar distres, şok ve multi organ disfonksiyonu görülebilir. Oral alımlara bağlı intoksikasyonlarda kusma, ishal, dehidratasyon, karaciğer, böbrek disfonksiyonu görülebilir (1, 5). İntravenöz alımlarda; bulantı, kusma, hipotansiyon, multiorgan disfonksiyonu ve ölüm görülebilmektedir (1, 5). Ölümcül risin dozunun inhalasyonla 3–5 mcg/kg, damar içi enjeksiyonla 5-10 mcg/kg, oral alımda 20–30 mg/kg olduğu düşünülmektedir (5, 6). Ancak Lefever ve ark. çalışmasında plazma/serum ve kan konsantrasyonları ile zehirlenme şiddeti arasında korelasyon görülmemiştir (7). Bizim vakamızda oral yoldan alınan hint tohumu yağının altı saat sonra bulantı ve kusma gibi hafif gastrointestinal yan etkileri görüldü. Ancak hastanın aldığı miktar bilinmediği ve alınan miktarla intoksikasyon şiddeti öngörülemediği için hastanın üç gün boyunca takibi yapıldı.

Worbs ve ark. risin maddesinin oral veya intravenöz alımından sonra SGOT, SGPT, üre, kreatinin yükselmesinin ve beyaz küre artışının görülebildiğini bildirmiştir (2). Olgumuzda laboratuvar değerlerinde bozulma olmadı.

Nunez ve ark. risin intoksikasyonu tedavisinde mide

lavajı, aktif kömür, semptomatik tedavi uygulamasının faydalı olduğunu bildirmiştir (6). Ricinus communis intoksikasyonunda önerilen antidot tedavisi bulunmamaktadır. Ancak Falach ve ark. antidot konusunda hayvan deneyleri devam etmektedir. Bu çalışma ile nötralize edilmiş risin antijeninin pasif bağışıklama ile uygulanmasından sonra risin nötralize edici antikorlarında artış görülmüştür (8). Bizim hastamız destek tedavisi ile takip edildi. Üç günlük takip süresinin sonunda şikâyetlerinin geçmesi, muayene ve laboratuvar bulgularının normal olması üzerine hasta taburcu edildi.

Sonuç olarak bitkisel ürünlerin tıbbi amaçlı bilinçsizce ve yaygın olarak kullanılması hafif semptomlardan ölümcül bulgulara kadar geniş bir yelpazede klinik tablolara yol açabilir. Hekimlerin önermediği bitkisel ürünlerin tıbbi amaçlı kullanımını konusunda toplumun bilinçlendirilmesi gerekmektedir.

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.





Sorumlu Yazar: Sevim Büşra Korkmaz,
Doktor Ali Kemal Belviranlı Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Konya, Türkiye
e-mail: dr_busra_42@hotmail.com

KAYNAKLAR

1. Franke H, Scholl R, Aigner A. Ricin and Ricinus communis in pharmacology and toxicology-from ancient use and "Papyrus Ebers" to modern perspectives and "poisonous plant of the year 2018". Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2019;392(10):1181-208.
2. Worbs S, Köhler K, Pauly D, et al. Ricinus communis intoxications in human and veterinary medicine-a summary of real cases. Toxins (Basel) 2011;3(10):1332-72.
3. Başalma D, Pashazadeh M. Hintyağının (Ricinus communis L.) önemi, bitkisel özellikleri ve tarımı. Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi 2011;25(2):57-67.
4. Polito L, Bortolotti M, Battelli MG, et al. Ricin: An ancient story for a timeless plant toxin. Toxins 2019;11(6):324.
5. Røen BT, Opstad AM, Haavind A, et al. Serial ricinine levels in serum and urine after ricin intoxication. Journal of analytical toxicology 2013;37(5):313-7.
6. Nunez OFL, Pizon AF, Tamama K. Ricin poisoning after oral ingestion of castor beans: A case report and review of the literature and laboratory testing. The Journal of Emergency Medicine 2017;53(5):e67-e71.
7. Lefever S, Geerts I, Vermeulen E, et al. Non-Lethal Intoxication by Ingestion of 50 Castor Beans: Serial Measurement of Ricinine in Blood, Plasma and Urine. J Anal Toxicol 2021;45(5):e8-e12.
8. Falach R, Sapoznikov A, Alcalay R, et al. Generation of highly efficient equine-derived antibodies for post-exposure treatment of ricin intoxications by vaccination with monomerized ricin. Toxins 2018;10(11):466.

A Different Clinical Manifestation: Behçet's Disease Diagnosed with Superior Vena Cava Syndrome

Farklı Bir Klinik Tezahür: Süperior Vena Kava Sendromu İle Tanı Konulan Behçet Hastalığı

 Ahmet Buğrul¹,  Hasan Hüseyin Kozak¹,  Mustafa Altaş¹,  Kardelen Yalçın²

¹Necmettin Erbakan University, Meram Faculty of Medicine, Department of Neurology, Konya, Turkey

²Necmettin Erbakan University, Medical Student, Meram Faculty of Medicine, Konya, Turkey

Makale Tarihleri/Article Dates:

Geliş Tarihi/Received: 6 Eylül 2022

Kabul Tarihi/Accepted: 24 Ocak 2023

Yayın Tarihi/Published Online:

17 Nisan 2023

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Ahmet Buğrul,

Necmettin Erbakan University, Meram Faculty of Medicine, Department of Neurology, Konya, Turkey

e mail: ahmet.bugrul@gmail.com

Açıklama/Disclosure: Yazarların hiçbiri, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkar ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.

ÖZET

Behçet Hastalığı (BH) birçok klinik durumda ortaya çıkan, nadir görülen bir otoimmün vaskülitik hastalıktır. Oral ve genital ülserler en sık klinik prezentasyon iken, superior vena kava tutulumu yaygın değildir. Otuz sekiz yaşında erkek hasta yüz ve boyunda birkaç gündür artan şişlik şikayeti ile acil servise başvurdu. Doppler ultrasonografi ile bilateral internal juguler ven trombozu tespit edildi. Tekrarlayan oral aft dışında bilinen bir hastalık öyküsü olmayan hasta, Lemierre Sendromu düşünülerek kardiyovasküler cerrahiye sevk edildi. Takiplerinde genital ülser gelişmesi üzere BH tanısı konuldu. Literatür incelememizde benzer olgu sayısı az olduğu için sunduk. Klinik prezentasyonu nadir bir bölgede tromboz ile başvuran hastaların ayırıcı tanısında kollajen doku hastalıklarının düşünülmesi için bu olgunun önemli bir örnek olacağını düşündük.

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, süperior vena kava sendromu, venöz tromboz

ABSTRACT

Behçet's Disease (BD) is a rare autoimmune vasculitic disease that presents in many clinical conditions. While oral and genital ulcers are the most common clinical presentation, superior vena cava involvement is not common. A 38-year-old male patient was admitted to the emergency department with swelling in the face and neck that had been increasing for a few days. Bilateral internal jugular vein thrombosis was detected with Doppler ultrasonography. The patient, who had no known disease history except recurrent oral aphthae, was transferred to cardiovascular surgery due to considered Lemierre Syndrome. The patient, who developed genital ulcer during follow-up, was diagnosed with BD. We presented it because there are only a few similar cases in our literature review. We thought that this case would be an important example for considering connective tissue diseases in the differential diagnosis of patients whose clinical presentation is presented with thrombosis in an uncommon region.

Key words: Behçet's disease, superior vena cava syndrome, venous thrombosis



Atıf yapmak için/ Cite this article as: Buğrul A, Kozak HH, Altaş M, Yalçın K. A Different Clinical Manifestation: Behçet's Disease Diagnosed with Superior Vena Cava Syndrome. Mev Med Sci. 2023;3(1): 38-41

"This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (CC BY-NC 4.0)"

INTRODUCTION

Behçet's disease (BD) is a rare vasculitic disease defined by Hulusi Behçet, a Turkish dermatologist, in 1937. BD presents with oral and genital ulcers progresses with relapses and has a multisystemic chronic inflammatory feature. BD is generally seen in countries on the silk path, it may show many findings including eyes (uveitis, retinal vasculitis), skin (pseudofolliculitis, eritema nodosum), gastrointestinal (diarrhea, perforation, pain, hemorrhage), articular (arthralgia, arthritis, ankylosing spondylitis), vascular (arterial and venous thrombosis, aneurysm) and neurological (many manifestations, mostly meningoencephalitis) (1,2). Vascular involvement affects arteries and veins of all diameters. However, involvement of the veins is more common than arteries. Vascular involvement occurs mostly in the lower extremity veins and the etiology is still unknown (3–5). In the multicenter VENOST study, 108 of 1144 patients with cerebral venous sinus thrombosis (CVST) had BD (6). In a cohort study with 820 Behçet patients, the CVST ratio was in 7.8% (7). Although CVST is seen in BD, it is rarely seen as the first sign. In this article, the diagnosis, treatment and clinical course of the patient, who has no previously known systemic disease, presented with superior vena cava syndrome and diagnosed with BD, will be discussed.

CASE REPORT

A 38-year-old male patient with no known systemic disease and family history. He admitted to the emergency department with swelling and redness of the face and neck. His signs started a week ago and progressed gradually. On physical examination, there was extensive redness and swelling that included the neck and face and he had mild tachycardia (120/min). He had no fever. On neurological examination, bilateral papillary edema was detected and the other neurological examinations were normal. Doppler ultrasonography showed

Table 1. International Criteria for Behçet's Disease-point score system: Scoring ≥ 4 indicates Behçet's diagnosis

Sign/Symptom	Points
Oculer lesions	2
Genital aphthosis	2
Oral aphthosis	2
Skin lesions	1
Neurological manifestations	1
Vascular manifestations	1
Pozitif pathergy test*	1

*Pathergy test is optional and primary scoring system does not include pathergy testing. However, where pathergy testing is conducted one extra point may be assigned for a positive result.

thrombus in the bilateral internal jugular vein. Computed tomography angiography of neck performed for detailed scanning of the patient showed thrombus in the bilateral internal jugular vein and superior vena cava (Figure 1). In blood tests, C-reactive protein (CRP) (49.7 mg/L, normal range: 0.1-5 mg/L) and white blood cells (WBC) ($14.600/\text{mm}^3$, normal range: $4.000-10.000/\text{mm}^3$) were high. Considering the preliminary diagnosis of Lemierre syndrome, characterized by bacteremia and jugular vein thrombophlebitis, the patient was anticoagulated and antibiotherapy was added to the treatment. Antinuclear antibody (ANA) for differential diagnosis of vasculitis were negative; protein C, protein S, antithrombin III for the differential diagnosis of thrombophilia were in the normal range and anticardiolipin IgG and IgM were negative. During the hospitalization, the patient complained of ulcers in the genital area for the first time in his life. He also had recurrent oral ulcers for 2 years. His pathergy test was negative. According to The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD) he was scored five (oral ulcer: 2, genital ulcer: 2, vascular involvement: 1) and diagnosed with definitive BD (Table 1)(8). Pulse methylprednisolone (240 mg/day) was given for 5 days. The positive HLA B51 confirmed the diagnosis. He was discharged with 1.5 mg/day colchicine, 8 mg methylprednisolone and 100 mg/day azathioprine

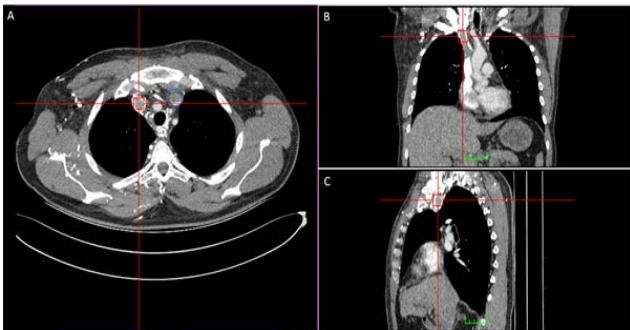


Figure 1. A) Thrombus in the bilateral internal jugular vein (right jugular vein marked with square, left jugular vein marked with circle) B) Thrombus formation extending from the right jugular vein to the superior vena cava C) Sagittal view

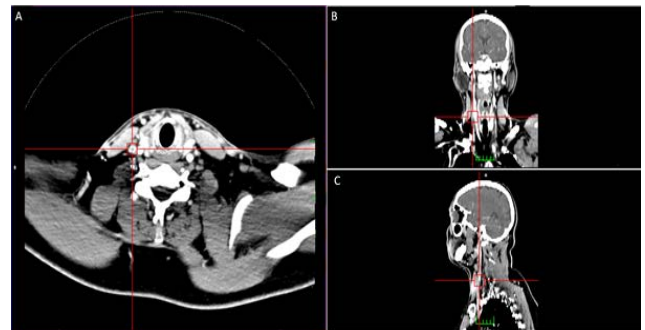
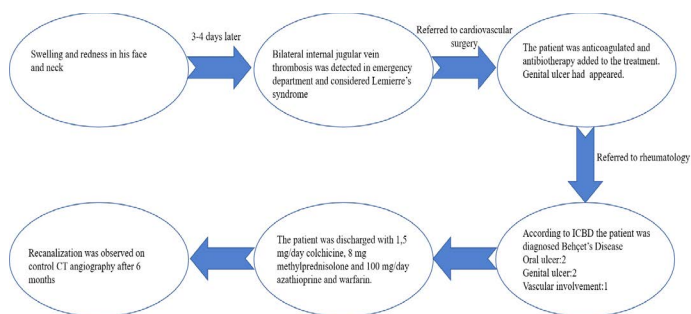


Figure 2. A) Recanalized thrombus in the right jugular vein B) Coronal view C) Lateral view



Flow chart: Patient's flow chart

and warfarin. Recanalization was observed on control CT angiography after 6 months (Figure 2, flow chart).

DISCUSSION

Behçet's disease is a chronic inflammatory vasculitic disease that can show eye, skin, vascular, gastrointestinal and neurological involvement, mostly progresses with oral and genital ulcers, and progresses with relapses (1,2). ICBBD is used as a diagnostic criterion for Behçet's disease. According to these criteria; Our patient was among the possible BD diagnostic criteria due to oral aphthae and vascular involvement at the time of admission to the emergency department. The patient's first presentation was evaluated as Lemierre syndrome due to bilateral internal jugular vein thrombosis and accompanying high CRP and WBC. Lemierre syndrome is a disease with jugular vein thrombophlebitis and septic embolism caused by gram-negative bacteria (9). Lemierre syndrome was excluded because the patient did not have septic symptoms such as fever and blood culture was negative. During the follow-up, genital ulcer was detected in the patient, and the patient with an ICBBD score of 5 was diagnosed with definitive BD. Although oral ulcers are seen in almost all patients with Behçet's disease, its specificity is not high since it can also be seen in many other diseases (10). Our patient was previously evaluated for oral aphthae and was evaluated as recurrent aphthous stomatitis.

BD can affect a wide variety of vascular structures such as lower extremity veins, superior vena cava, and pulmonary artery (11). Vascular involvement is seen at rates of up to 40% and is an important indicator of morbidity and mortality (12). Cerebral vein involvement was found to be 8% (7). Carotid artery involvement is rare in BD. Aguiar de Sousa et al. in the multicenter VENOST study, 4 out of 230 patients and one case of SVST in 108 patients were shown (6,13). There is no consensus on the treatment of Behçet's patients followed up with CVST (14). When anticoagulation and immunosuppression therapy were compared in Behçet's patients with deep vein thrombosis (DVT), recurrence was seen in patients given anticoagulation alone; There was no significant difference

in terms of recurrence and clinical progression between patients receiving immunosuppression alone and those given immunosuppression and anticoagulation (15). The use of anticoagulants in patients with venous thrombosis due to Behçet's disease is still controversial because of potentially fatal complications in the presence of pulmonary artery aneurysm. However, there are studies showing that the use of anticoagulants contributes to clinical improvement when the presence of aneurysm is excluded and in the case of resistant venous thrombosis. Immunosuppressive therapy has been tried alone in many studies and has shown the same effect as other treatment methods (14).

In conclusion, Behçet's disease should be included in the differential diagnosis of all forms of vascular disease, especially in young and middle-aged patients, and immunomodulatory treatments should be planned with multidisciplinary clinical approaches.

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

Sorumlu Yazar: Ahmet Buğrul, Necmettin Erbakan University, Meram Faculty of Medicine, Department of Neurology, Konya, Turkey
e-mail: ahmet.bugrul@gmail.com

REFERENCES

1. Kalra S, Silman A, Akman Demir G, et al. Diagnosis and management of Neuro-Behçet's disease: International consensus recommendations. *J Neurol* 2014;261(9):1662-76.
2. Davatchi F, Chams Davatchi C, Shams H, et al. Behçet's disease: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. *Expert Rev Clin Immunol* 2017;13(1):57-65.
3. Seyahi E, Yurdakul S. Behçet's Syndrome and Thrombosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2011;3(1):e2011026.
4. Düzgün N, Ateş A, Aydinluğ OT, et al. Characteristics of vascular involvement in Behçet's disease. *Scand J Rheumatol* 2006;35(1):65-8.
5. Alibaz Oner F, Karadeniz A, Yılmaz S, et al. Behçet disease with vascular involvement: Effects of different therapeutic regimens on the incidence of new relapses. *Medicine* 2015;94(6):e494.
6. Uluduz D, Midi I, Duman T, et al. Behçet's disease as a causative factor of cerebral venous sinus thrombosis: Subgroup analysis of data from the VENOST study. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(4):600-8.
7. Saadoun D, Wechsler B, Resche Rigon M, et al. Cerebral venous thrombosis in Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 2009;61(4):518-26.
8. (ITR-ICBD) IT for the R of the IC for BD, Davatchi F, Assaad-Khalil S, Calamia KT, Crook JE, Sadeghi-Abdollahi B, et al. The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2014;28(3):338-47.
9. Riordan T, Wilson M. Lemierre's syndrome: More than a historical curiosa. *Postgrad Med J* 2004;80(944):328-34.
10. Kiafar M, Faezi ST, Kasaeian A, et al. Diagnosis of Behçet's disease: Clinical characteristics, diagnostic criteria, and differential diagnoses.

- BMC Rheumatol 2021;5(1):1-7.
11. Fei Y, Li X, Lin S, et al. Major vascular involvement in Behçet's disease: A retrospective study of 796 patients. *Clin Rheumatol* 2013;32(6):845-52.
 12. Kural Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, et al. The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: A 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine* 2003;82(1):60-76.
 13. Aguiar de Sousa D, Mestre T, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis in Behçet's disease: A systematic review. *J Neurol* 2011;258(5):719-27.
 14. Roriz M, Crassard I, Lechtman S, et al. Can anticoagulation therapy in cerebral venous thrombosis associated with Behçet's disease be stopped without relapse? *Rev Neurol (Paris)* 2018;174(3):162-6.
 15. Ahn JK, Lee YS, Jeon CH, et al. Treatment of venous thrombosis associated with Behçet's disease: Immunosuppressive therapy alone versus immunosuppressive therapy plus anticoagulation. *Clin Rheumatol* 2008;27(2):201-5.

Adrenal Infarction in Pregnancy

Gebelikte Adrenal Enfarktüs

 Dilara Bayraktar¹,  Jule Eriç Horasanlı²

¹Necmettin Erbakan University, Meram Faculty of Medicine, Medical Student, Konya, Turkey

²Necmettin Erbakan University, Meram Faculty of Medicine, Department of Gynecology and Obstetrics, Konya, Turkey

Makale Tarihleri/Article Dates:

Geliş Tarihi/Received: 30 Eylül 2022

Kabul Tarihi/Accepted: 16 Şubat 2023

Yayın Tarihi/Published Online:

17 Nisan 2023

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Dilara Bayraktar,

Necmettin Erbakan University, Meram Faculty of Medicine, Konya, Turkey

e mail: dilaraabyrktr@gmail.com

Açıklama/Disclosure: Yazarların hiçbiri, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkar ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.

ÖZET

Adrenal enfarktüs çok nadir bir durumdur, ancak bazen hiper pıhtılaşma durumlarında görülür. Hamilelik bu hiper pıhtılaşma durumlarından biridir. Gebelikte oluşan pıhtılaşma sistemindeki değişiklikler bu hiper pıhtılaşmada etkilidir. 36 haftalık gebe, daha önce tromboz öyküsü olmayan, sağ üst kadran ağrısı şikayeti ile gelen ve sonunda tek taraflı sağ adrenal enfarktüs tanısı alan nadir bir olguyu sunuyoruz.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, adrenal enfarktüs, arteriyel emboli, adrenal bez

ABSTRACT

Adrenal infarction is a very uncommon occasion however not very often seen in hypercoagulable states. Pregnancy is one of these hypercoagulation conditions. Changes in the coagulation system during pregnancy are effective in this hypercoagulation. We present a rare case of 36-week pregnant woman, without any history of previous thrombotic occasions, providing with right upper quadrant abdominal pain and ultimately diagnosed with unilateral right adrenal infarct.

Key words: Pregnancy, adrenal infarction, arterial embolism, adrenal gland



Atıf yapmak için/ Cite this article as: Bayraktar D, Eriç Horasanlı J. Adrenal Infarction in Pregnancy. Mev Med Sci. 2023;3(1): 42-44

"This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (CC BY-NC 4.0)"

INTRODUCTION

The causes of abdominal pain in pregnant woman can be classified into two groups; obstetric or non-obstetric (1). The most common causes of acute abdominal pain in pregnancy are acute appendicitis, cholecystitis, pyelonephritis, and problems related to adnexa, like ovarian torsion with ovarian cyst rupture (2).

Adrenal infarction is a rare cause of abdominal pain during pregnancy and if its diagnosis is missed, it might have serious medical consequences for the mother and child. The location of the pain may occur on the flanks, abdomen or chest, depending on the situation. It is difficult to identify adrenal infarction as the cause of abdominal pain during pregnancy. This is because the diagnosis of adrenal infarction has no specific signs and attention is given to more common pathologies (eg preterm labor, appendicitis, cholecystitis and pulmonary embolism) (3).

CASE PRESENTATION

A 25-year-old G2P1 pregnant woman presented at 36 weeks of gestation to the emergency department with acute onset of right-sided abdominal pain. The pain was severe, radiating to the back, and was accompanied by vomiting and nausea. There was no history of fever, chills, constipation, or urinary symptoms. Her medical history was unremarkable, only with appendectomy history.

On examination, her vital signs showed a blood pressure of 120/70 mmHg, pulse rate of 96 per minute and regular, respiratory rate of 18 per minute, a temperature of 37°C, and oxygen saturation (SpO₂) of 98% in room air. On abdominal examination, there was moderate tenderness in the right upper quadrant, and there was no rebound tenderness. There was no fundus tenderness on uterine palpation, bowel sounds were present, and other system examinations were normal. Laboratory tests (white blood cell count, hemoglobin level, hematocrit, platelets, coagulation profile, kidney function test, liver function test, electrolytes, serum amylase, and lipase) at admission were essentially normal. Urine microscopy showed no evidence of microscopic hematuria, proteinuria, or infection. The gallbladder hydroptic other organs were normal on abdominal ultrasonography.

In the obstetrics evaluation, a single, live, normal fetus with normal amniotic fluid was observed on ultrasonography. It was observed that there were regular contractions hitting 80 mmHg on CTG (cardiotocography). A 3530 g healthy male baby was delivered through cesarean section applied to the patient who had a previous cesarean section history. The patient's vital signs were normal after cesarean section, and when the effect of spinal analgesia ceased, severe pain reappeared and the pain did not respond to analgesics.

Abdominal contrast-enhanced computed tomography



Figure 1. In the transverse section of the abdomen with CT, a lack of perfusion in the adrenal gland is seen with the arrow.

(CT) scan showed enlargement and edema in the right adrenal gland, lack of perfusion, and adrenal artery perfusion defect supporting the embolism (Figures 1 and 2). Cortisol levels and adrenocorticotropic hormone (ACTH) levels were measured to assess adrenal insufficiency, and a normal ACTH result of 63 pg/mL and a slightly elevated cortisol level of 29 µg/dL were noted.

The patient was started on two daily doses of low-molecular-weight heparin (LMWH) subcutaneously as anticoagulant treatment due to new arterial embolism. The patient was discharged six days after the delivery.

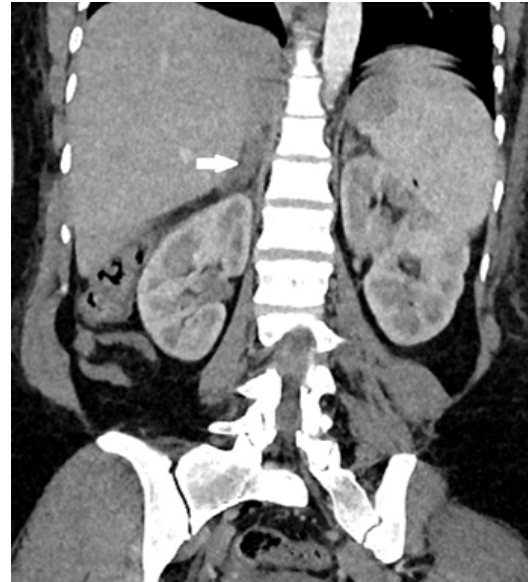


Figure 2. In the coronal section of the abdomen with CT, a lack of perfusion in the adrenal gland is seen with the arrow.

Thrombophilia and antiphospholipid syndrome panel was requested from the patient and policlinic control was recommended.

DISCUSSION

The risk of venous thromboembolism increases by 4-5 times, the risk of arterial thromboembolism which increases by 3-4 times in pregnancy. The total prevalence of thromboembolic events experienced during pregnancy is at the level of 1:500 (4).

Adrenal infarction may exist with abdominal pain, nausea and vomiting secondary to electrolyte disturbances. CT or MRI can be done to diagnose a suspected adrenal infarction. After adrenal infarction is diagnosed, therapeutic anticoagulation treatment is recommended to prevent contralateral adrenal infarction (5). Contrast-enhanced CT scan was performed in our patient who applied with complaints of right upper quadrant pain, nausea and vomiting, and anticoagulant treatment was started after diagnosis in accordance with the literature.

There are several predisposing factors for the development of adrenal infarction during pregnancy (3). Hypercoagulability is one of these factors. Hypercoagulability is necessary for saving a mother from bleeding postpartum. The coagulation factors VII, VIII, X, von Willebrand factor and fibrinogen levels rise during pregnancy. Free protein S decreases depending on the increase in binding protein. Level of plasminogen activator inhibitor-1 increases by five times (6). As pregnancy progresses, there is a significant decrease in the activity of activated protein C, a critical anticoagulant. While these physiological changes may be significant for minimizing intrapartum blood loss, they entail an increased risk of thromboembolism during pregnancy and postpartum (7).

Literature on adrenal infarction; consists of several small retrospective case series, mainly case reports, and old articles evaluating the pathology of adrenal infarctions for various reasons (8). In most of the cases, unilateral adrenal infarction was detected without adrenal insufficiency and was treated with anticoagulants that continued for a while after delivery (9). There is no definite opinion about how long to continue anticoagulant treatment, it should be individualized according to the patient. The use of anticoagulation in a pregnant patient should be evaluated for each patient according to the patient's characteristics, taking the risks into account. The risk of conversion to adrenal hemorrhage and the risk of hemorrhage at birth should be considered. Anticoagulation is recommended for adrenal infarction in the absence of bleeding (8). After the diagnosis of adrenal infarction, the patient should be followed up for signs of adrenal insufficiency, and steroid treatment should be administered if necessary (9).

When evaluating abdominal pains during pregnancy, it is atypical to confront arterial embolism, particularly in the adrenal gland. With the analyzes described above, a diagnosis of exclusion was realized, and a possible unnecessary operations was prevented.

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

Sorumlu Yazar: Dilara Bayraktar, Necmettin Erbakan University, Meram Faculty of Medicine, Konya, Turkey



e-mail: dilarabayrkr@gmail.com

REFERENCES

- Öztürk HB, Selam B, Demirel C, ve ark. Gebelikte akut karın nedeni olarak miyom torsiyonu. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2010;1:56-4.
- Tekin F, İlter T. Birinci basamakta akut karın ağrısı olan hastaya yaklaşım. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi* 2015;19(3):170-61.
- Shah N, Deshmukh H, Akbar MJ, et al. Unilateral adrenal infarction in pregnancy with associated acute hypoadrenalism and subsequent spontaneous biochemical and radiological resolution. *Clinical Case Reports* 2022;10(2):05442.
- Çom U, Melez DO, Melez İE, ve ark. Sezaryen sonrası pulmoner tromboemboli: Olgu sunumu. *Dicle Tıp Dergisi* 2014;41(4):757-4.
- Green PAD, Ngai IM, Lee TT, et al. Unilateral adrenal infarction in pregnancy. *BMJ Case Reports* 2013;bcr2013009997.
- Yaşar Z, Talay F. Gebelikte tromboembolik hastalıklara tanısıl yaklaşım. *Abant Tıp Dergisi* 2015;4(3):308-2.
- Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2003;16(2):168-53.
- Mathew R, Ali A, Sanders K, et al. Adrenal infarction in pregnancy secondary to elevated plasma factor VIII activity. *The Cureus Journal of Medical Science* 2021;13(11):e19491.
- Fei YF, Gonzalez-Brown V, Rood K, et al. Non-hemorrhagic unilateral adrenal infarct in pregnancy. *Journal of Case Reports and Images in Obstetrics and Gynecology* 2019; 5:100044Z08YF2019.

Prematür Doğan Bir Bebekte Konjenital Koledok Kisti ve Kolanjit Olgu Sunumu

A Case Report of Congenital Choledochal Cyst and Cholangitis in a Premature Baby

 Tuba Özdemir Cevizci¹,  Hilal Seda Yılmaz¹,  Fatih Karaarslan²,  Nuriye Tarakçı²,  Hüseyin Altunhan²

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya

²Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Neonatoloji Ana Bilim Dalı, Konya, Türkiye

Makale Tarihleri/Article Dates:

Geliş Tarihi/Recived: 20 Eylül 2022

Kabul Tarihi/Accepted: 6 Mart 2023

Yayın Tarihi/Published Online:

17 Nisan 2023

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Tuba Özdemir Cevizci,
Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
e mail: ozdemirtuba48@gmail.com

Açıklama/Disclosure: Yazarların hiçbiri, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkar ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.

ÖZET

Prematüre doğan bebeklerde koledok kisti ve kolanjit nadir görülen bir tablodur. Sarılık, karın şişliği ve ağrı şikâyeti ile karakterize olan koledok kisti yenidoğan döneminde az rastlandığı için gözden kaçabilmektedir. Komplikasyonları ise daha ağır seyretmektedir. Bu yazıda koledok kisti ve kolanjit gelişen bir yenidoğan olguyu sunuyoruz.

Anahtar Kelimeler: Koledok kisti, kolanjit, yenidoğan.

ABSTRACT

Choledochal cyst and cholangitis in premature babies are rare. Choledochalcyst, which is characterized by jaundice, mass and pain complaints, can be over looked because it is rare in the neonatal period. Complications are more severe. We wanted to present you a new born case who developed a choledochal cyst and cholangitis.

Key words: Choledochalcyst, cholangitis, newborn.



Atıf yapmak için/ Cite this article as: Özdemir Cevizci T, Yılmaz HS, Karaarslan F, Tarakçı N, Altunhan H. Prematür Doğan Bir Bebekte Konjenital Koledok Kisti ve Kolanjit Olgu Sunumu. Mev Med Sci. 2023;3(1): 45-47

"This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (CC BY-NC 4.0)"

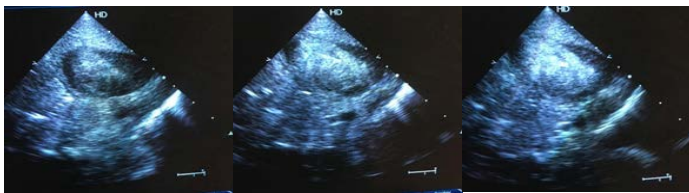
GİRİŞ

Yenidoğan kolestazi konjüğe bilirubin yüksekliği ve hepatobiliyer fonksiyon bozukluğu ile karakterize klinik bir tablodur. Kanaliküler safra akışında bozulma sonucu kanda ve ekstrahepatik dokularda bilirubin, safra asitleri ve kolesterol birikir. Seyrek olarak konjüğe bilirubin düzeyi normal olan bebeklerde tanı, serum safra asitleri düzeyindeki artış ile koyulur. Yenidoğan kolestazi insidansı 1/2.500'dür. Yenidoğan bebekler metabolik gereksinimlerini karşılayacak fonksiyonel olgunlaşmaya ulaşamadıklarından safra oluşumundaki çeşitli bozukluklara daha yatkındır (1).

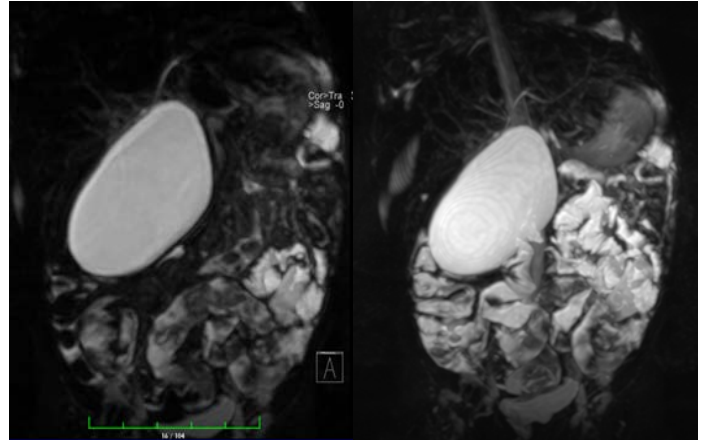
Klasik koledok kisti, koledoğun distalinde bulunan bir darlık veya tıkanıklığa bağlı safra kesesinin yuvarlak, kistik genişlemesidir. Bu anomali genellikle çocuklarda nadir görülür. Sarılık, kitle ve ağrı hastalığın klasik triadı olmakla birlikte vakaların ancak üçte birinde bulunur. Tedavi edilmeyen koledok kistlerinin komplikasyonları perforasyon, kolelitiazis, karsinom, biliyer siroz, pankreatit, kolanjit ve portal hipertansiyondur. Bu nedenle erken tanı ve tedavi önem taşımaktadır (2). Komplikasyonların önlenmesi için kistin rezeksiyonu ve biliyer sistemin gastrointestinal sistemle devamlılığının sağlanması gerekir. Bu yazıda kolestaz ve koledok kisti olup kolanjit ve sepsis komplikasyonları gelişmesi nedeniyle eksitus olan 52 günlük kız bebek olgusu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Otuz dört yaşında annenin dokuzuncu gebeliğinin beşinci yaşayarı olarak, sezaryen ile 31 haftalık, 1880 gram, kız bebek mekonyum boyalı olarak doğdu. Özgeçmişinde annenin 30. gebelik haftasında kolesistektomi olduğu öğrenildi. Soy geçmişinde anne baba arasında akrabalık yoktu. Ailede bilinen bir hastalık öyküsü yoktu. Yapılan fizik muayenesinde; genel durumu orta-kötü, vücut ağırlığı 1935 gram (%50-75), boyu 40 cm (% 50) ve baş çevresi 27 cm (%10-25) idi. Hastanın cilt rengi ikterikti ve kutis marmoratus görünümü mevcuttu. Karaciğeri kot altında beş cm ele gelen hastanın dalağı ele gelmiyordu. Gaita rengi akolik ve idrar rengi koyuydu. Laboratuvar incelemesinde; ALT 94 U/L, AST 35 U/L, GGT 212 U/L, total/direk bilirubin 10.19 /9.58 mg/dL, ALP 771 U/L, LDH 240 U/L, total protein 5.1 gr/dL, albümin



Şekil 1. Safra kesesi lojunda koledok kisti olduğu düşünülen lezyonun Hepatobiliyer USG görüntüsü.



Şekil 2. MRCP'de koledokta ve ana hepatik safra yollarında koledok kisti ile uyumlu dilatasyonlar gösterilmiştir.

2.72 gr/dL olarak ölçüldü. Tam kan sayımı normaldi. Kan gazı, amonyak ve laktat seviyeleri, tiroid fonksiyon testleri ve metabolik taramaları normaldi. İdrarda indirgen madde negatif olarak saptandı. Akolik gaitası ve ishali olan hastanın gaita tetkiklerinde E. histolytica/dispar kistleri görüldü. Gaitada gizli kan negatif ve gaita elektrolitleri normaldi.

Hepatobilier ultrasonografi (USG) değerlendirmesinde, safra kesesi lojunda 5x3 cm boyutunda öncelikle koledok kistine ait olduğu düşünülen lezyon saptandı (Şekil 1). Manyetik rezonans kolangiopankreatografik (MRCP) değerlendirmesinde; koledokta ve ana hepatik safra yollarında 4x3 cm boyutlarındaki koledok kisti ile uyumlu kistik dilatasyonlar izlendi (Şekil 2).

Hasta girişimsel radyoloji ve çocuk cerrahisi bölümleri ile kist eksizyonu açısından konsülte edildi. Ancak kilo azlığı ve cerrahi deneyim yetersizliği nedeniyle opere edilemedi. Hastanın takibinde kan kültüründe Serratia marcescens üremesi oldu. Sepsis tablosu gelişen hastanın kolestaz tetkiklerinde artış görüldü. Total bilirubin/ direkt bilirubini 30/27mg/dL, ALP 402 U/L, AST 109 U/L, ALT 62 U/L, GGT 34U/L, CRP:137 mg/L'ye kadar yükseldi. Kolanjit tanısı koyulan hasta yaşamının 52. gününde sepsise bağlı exitus oldu.

TARTIŞMA

Oluşum mekanizmaları tam olarak bilinmeyen biliyer kistler, yenidoğanlarda ve hatta fetuslarda gözlenmeleri nedeni ile konjenital anomali olarak kabul edilmektedirler. Hastalığın etiyojisi hakkında pek çok teori öne sürülmüştür. Babbitt, koledoğun pankreatik kanala anormal olarak açılması nedeni ile pankreatik enzimlerin kronik olarak reflüsü olduğu ve bunun sonucunda safra yollarında inflamasyon, dilatasyon

ve skar formasyonu oluştuğu teorisini öne sürmüştür. (3)

Koledok kistleri genellikle çocukluk çağında tanınabilir. Kızlarda daha sık görülür ve olguların yaklaşık yarısı 10 yaş altındadır (4,5). Rutin laboratuvar testleri tanıya yardımcı olmaz ve tanı çoğu kez gecikir. Biliyer ağacın görüntülenmesi tanıyı koymak için esastır. Biliyer kistlerin tanısında USG'nin özellikle çocukluk çağında %97 'ye ulaşan spesifiteye sahip olduğu bildirilmiştir (6). Yenidoğan sarılığında iki haftayı geçen sarılık durumunda biliyer sistem USG incelemesi ile biliyer atrezi, koledok kisti ayrımının yapılabileceği belirtilmiştir (7,8). Abdominal Bilgisayarlı Tomografi (BT) biliyer sistemin kistik dilatasyonunu ortaya koymak için en efektif yöntemdir. Oral ve İntravenöz (İV) kolanjiografide kontrast madde konsantrasyonunun yetersiz olmasından dolayı nadiren kisti ortaya koyabilir. Endoskopik Retrograd Kolanjiyo Pankreatografi (ERCP) hem intrahepatik duktal anatomiye, hem de ekstrahepatik kisti görüntüleme açısından iyi sonuç verir.

Hastaya MRCP ile kesin tanı konuldu. Tedavi olarak cerrahi hazırlık sürecindeyken Serratia marcescens sepsisi nedeniyle genel durumu hızla kötüleşti. Karaciğer; bakteriyel temizlemede, bakteriyel ürünlerin aktivasyonunda, inflamatuvar mediatörlerin üretimi ve temizlenmesinde önemli role sahiptir (1). Sepsis sırasında sarılık doğrudan bakteriyel ürünlerden ya da konağın enfeksiyona verdiği yanıtın bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Sıklıkla, her iki faktör de sarılık gelişimine katkıda bulunur (10). Ayrıca karaciğeri hedef alan spesifik enfeksiyonlar, karaciğer enfeksiyonuna bağlı karaciğer hasarı nedeniyle sarılığa neden olabilir (10). Sepsisli hastalarda erken karaciğer disfonksiyonu esas olarak şok ve karaciğer hipoperfüzyonu ile ilişkilidir, oysa sepsisin ilerleyen zamanlarında ortaya çıkan ağırlıklı olarak kolestatik özelliklere sahip karaciğer disfonksiyonu, ikincil bir inflamatuvar mediatör fırtınasından kaynaklanır (9).

Gram negatif sepsis, esas olarak safra tuzu taşınmasının endotoksin ile indüklenen inhibisyonu nedeniyle kolestaz ile ilişkilendirilmiştir (11). Koledok kisti olan bir yenidoğanda gram negatif sepsisin mortal seyredebileceği akıldaki tutulmalıdır. Bir çalışmada koledok kistlerinin erken bebeklik döneminde, hatta asemptomatik çocuklarda bile cerrahi ile tedavi edilmesinin güvenli ve etkili olduğu; daha sonraki yaşamda ciddi komplikasyonları önleyebileceği sonucuna varılmıştır (12). Bu vaka sunumunda nadir görülen ve komplikasyonları ciddi olan koledok kisti hakkında farkındalık oluşturmak amaçlanmıştır.

Hasta onam: Hasta yakınlarından vaka sunumu ile ilgili gerekli onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

Sorumlu Yazar: Tuba Özdemir Cevizci,

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

e-mail: ozdemirtuba48@gmail.com

KAYNAKLAR

1. Takcı Ş, Günbey C, Yurdakök M, et al. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde neonatal kolestaz, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2013;56:175-80.
2. Salman AB, Suma S, Yıldırım Mİ, et al. Koledok kisti safra yollarının kistik dilatasyonu, MJAU 1997;29:464-7.
3. Babbitt DP. Congenital choledochalysts: New etiological concept based on anomalous relationships of the common bile duct and pancreatic bulb, AnnRadiol (Paris) 1969;12: 231-40.
4. Soares KC, Goldstein SD, Ghaseb MA, et al. Pediatric choledochalysts: Diagnosis and current management. Pediatr SurgInt 2017; 33(6):637-50.
5. Takiff H, Stone M, Fonkalsud EW. Choledochal cyst: Results of primary surgery and need for reoperation in young patients. Anı J Surg 1985;150:141-6.
6. Lee HC, Yeung CY, Chang PY et al. Dilatation of the biliary tree in children: Sonographic diagnosis and its clinical significance. J UltrasoundMed 2000;19:177-82;quiz 183-74.
7. Kim WS, Kim IO, Yeon KM, et al. Choledochal cyst with or without biliary atresia in neonates and young infants: US differentiation. Radiology 1998;209:465-9.
8. Khong PL, Cheung SC, Leong LL, et al. Ultrasonography of intra-abdominal cystic lesions in the newborn. ClinRadiol 2003;58:449-54.
9. Geier A, Fickert P, Trauner M. Hastalık mekanizmaları: Sepsiste kolestazın mekanizmaları ve klinik etkileri. NatClinPract Gastroenteroloji Hepatoloji 2006;3:574-85.
10. Chand N, Sanyal AJ. Sepsis-induced cholestasis. Hepatology 2007;45:230-41.
11. Moseley RH. Sepsis-associated cholestasis. Gastroenterology 1997;112:302-6.
12. Burnweit CA, Birken GA, Heiss K. The management of choledochal cysts in the newborn. Pediatr Surg Int. 1996 Mar;11(2-3):130-3.