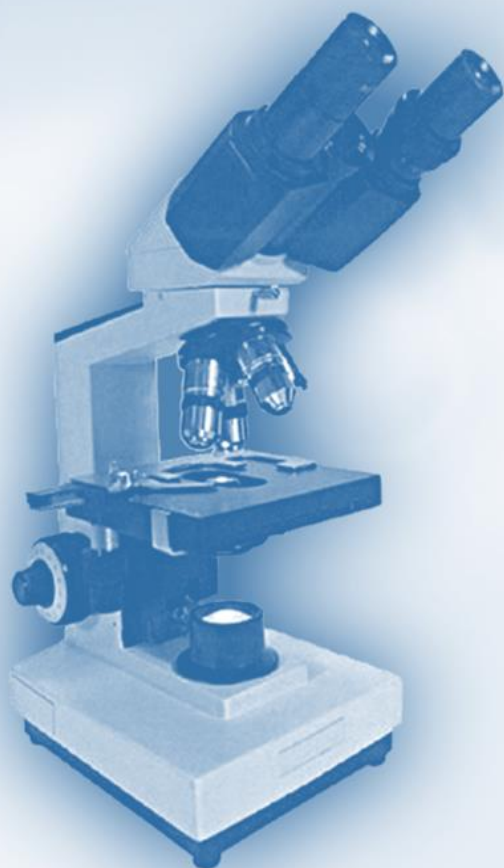




# יום המחקר של המרכז הרפואי לגליל ע"ש פרופ' שאול מ. שאשא

מרכז אנגל לחינוך לבריאות  
ט"ז באייר תשפ"ב  
17.5.2022



## תקצירים

מדינת ישראל – משרד הבריאות  
המרכז הרפואי לגליל  
ת.ד 21, נהריה 22100

לשכת מנהל המרכז הרפואי

י"ד אייר תשפ"ב  
15 מאי 2022

2022-0002-622

דף 1 מתוך 1

ברכה לרגל יום המחקר 2022

התחום המחקרי מהווה חלק בלתי נפרד מהמרכז הרפואי לגליל. אך טבעי הוא שבמרכז רפואי אוניברסיטאי, הכולל בתוכו מכון מחקר וחוקרים שעבודותיהם מפורסמות בכתבי עת יוקרתיים בארץ ובעולם, יתקיים יום מחקר, המאגד את המחקרים המצטיינים בביה"ח שלנו, מכלל הסקטורים והמחלקות.

אני מברך על יום המחקר ורואה בו הזדמנות לא רק להציג את מיטב המחקרים הנעשים בין כותלי המרכז הרפואי שלנו, אלא גם לעודד ולבצע שיתופי פעולה בין כלל המחלקות והסקטורים. יום זה יסייע רבות בהעמקת העבודה המחקרית ובהטמעת קשרי עבודה ושיתופי פעולה עתידיים בתוך המרכז הרפואי ומחוצה לו.

עצם העובדה, שלקראת יום המחקר הוגשו כ-100 תקצירים, שקצרה היריעה מלהקריא את כולם, והשאר יוצגו באמצעות פוסטרים, מעידה עד כמה התחום המחקרי השתרש במרכז הרפואי שלנו.

אני שמח להודיע שהנהלת המרכז הרפואי ממשיכה לתמוך גם השנה בתחום המחקרי, בדמות מענק נדיב לחוקרים המצטיינים.

אני מאחל לכם יום פורה ומעניין, ממנו תצאו עם תובנות רבות וחוכמה מיצרפית עשירה.

ב ב ר כ ה,

פרופ' מסעד ברהום  
מנהל המרכז הרפואי



מב/רל

שלום לכולם וברוכים הבאים ליום המחקר!

שמי פרופסור חיים פוטרמן, ואני משנה דיקן למחקר בפקולטה לרפואה ומנהל מכון המחקר במרכז הרפואי לגליל. גם המחקר במרכז הרפואי נאלץ להתמודד בשנתיים האחרונות עם מגפת הקורונה ותוצאותיו. יום המחקר תמיד היה האירוע המרכזי לציון המחקר המתקדם הקורה כאן אצלנו, ולצערנו הרב בעקבות הפנדמיה לא יכולנו לקיים יום מחקר ראוי מזה מספר שנים.

לכן, שמחתי שביוזמת ד"ר שפרה סלע יחד עם ד"ר הדס שאשא-לבסקי ובעזרתם של חברי וועדת המחקר ופיתוח של המרכז הרפואי, שוב אנחנו מצליחים לארגן מפגש חשוב כגון זה, המהווה הזדמנות לשמוע, ללמוד, ולשאוב כוחות מהמחקר החדשני והמצטיין בו עוסקים רבים במרכז הרפואי.

כבר לפני שנים רבות פרופ' שאול שאשא ז"ל זיהה שפיתוח המחקר הרפואי הוא מרכיב חיוני בבית חולים אוניברסיטאי מוביל ומרכזי בצפון הארץ. הוא תמך נמרצות בקידום המחקר, ועל כן אנחנו יזמנו את קריאת יום המחקר הראשון שנערך לאחר פטירתו על שמו. לשמחתי, פרופ' מסעד ברהום וכל חברי ההנהלה הרפואית, עם אגודת הידידים, ממשיכה בדרך המבורכת שהתווה פרופ' שאשא, ותומכת באופן נדיב במחקר במרכז הרפואי, ועל כך נתונה תודתנו.

כפי שאתם רואים מהתוכנית, מחכה לנו יום גדוש בו נשמע על מחקר קליני, יישומי, ובסיסי מתקדם וחדשני. אני מזמין אתכם להשתתף באופן פעיל ביום המחקר, ולהנות מהתוכנית המצוינת הכוללת סיור במכון המחקר למעוניינים, הרצאה מרכזית של פרופ' רבקה כרמי, הרצאות שנבחרו מהתקצירים הרבים שהוגשו, ופוסטרים.

אם אתם כבר עסוקים במחקר, אנחנו מברכים על כך ומאחלים לכם המשך הצלחה בעשייתכם המבורכת. אם אתם רוצים להשתלב במחקר בעתיד ואינכם יודעים מאיפה להתחיל, נשמח לעזור לכם להכנס לעולם המחקר, אשר יצעיד קדימה את הטיפול בחולים עליהם אנחנו אמונים ואף ללא ספק יתרום לכם משמעותית מבחינה אישית, מקצועית, ואקדמית.

בברכת יום מחקר מוצלח ומהנה!

פרופסור חיים פוטרמן

## יום המחקר ע"ש פרופ' שאול שאשא

אין יום יותר מכובד להנציח את שמו של פרופ' שאול שאשא, מאשר יום המחקר של המרכז הרפואי, החל היום, ה-17 למאי 2022.

פרופ' שאול שאשא ז"ל היה איש אשכולות, שקצרה היריעה מלתאר את פעליו, שהתבססו על תפיסתו שהחשוב מכל הוא: "להיות אדם, זה מחייב!!!!" לכן אינני מתיימרת לספר על האיש אלא בפן אחד בלבד, הפן הרפואי-מחקרי.

בנוסף להיותו רופא דגול, ומנהל המרכז הרפואי הזה כ-20 שנה, אמר, ואני מצטטת את דבריו: "רפואה היא לא מקצוע תיאורטי, הוא מקצוע יומיומי שתפקידו להגיש עזרה לאנשים במצבים הקשים שלהם, אז אצלי ואצל חברי לא מבדילים בין אנשים שמתעסקים במחקר טהור/בסיסי לבינינו, אנשי המעשה: המחקר צריך לשרת אותנו כדי להגיש את הסיוע הרפואי הטוב ביותר". תפיסתו היתה שמחקר הוא חלק אינטגרלי מהמרכז הרפואי, בין אם הוא קליני, אפידימיולוגי או מחקר תרגומי, translational research, שבמהותו הוא מחקר ממיטת החולה למעבדה ומהמעבדה חזרה למיטת החולה.

הקושי במימוש החזון הזה הוא שהמחקר התרגומי להבדיל ממחקר קליני, שבדרך כלל ממומן ע"י חברות תרופות, לצערינו לא מתקצב כחלק מתקציב הבריאות על אף היותו בית חולים, ומצד שני אין לנו עזרה של המל"ג כמו באוניברסיטאות, כי אנחנו בית חולים, ולכן החוקרים בבתי חולים ממשלתיים צריכים לעבוד קשה כדי לממן את המחקרים שלהם. גם אם הם זוכים במענקי מחקר, זה בד"כ לא מספיק, ונשאר לקוות שהנהלת בית החולים תכיר בצורך במחקר תרגומי בין כתלי המוסד, שלמזלנו זה עבד בזמנו של פרופ' שאשא ונמשך גם היום ע"י פרופ' ברהום, במרכז הרפואי שלנו!

אז קצת היסטוריה:

מחקר בסיסי תרגומי בבית החולים החל קצת לפני תקופתו של פרופ' שאשא כמנהל. ד"ר אליצור חזני שהיה מנהל בית החולים לפניו, נסה לשכנע את משרד הבריאות שחייבים לעשות בדיקות מעבדה, שהיום נראות רגילות בבית החולים, במעבדה המקומית ולא לשלוח את כל הדגימות לרמב"ם ותוך כדי כך קיווה לעשות גם קצת מחקר. ד"ר תמר שקולניק ניהלה את המעבדה האימונולוגית בזמנו (כך קראו לה), והיא אמרה לי שמזל שהיא חברת קיבוץ כי היא לא צריכה משכורת, וזה כמובן עזר להחזיק את המעבדה. בתקופה זו פרופ' שאול שאשא היה מנהל מחלקת נפרולוגיה וכבר אז דאג להקים מעבדת מחקר בנושא נפרולוגיה ויתר לחץ דם, תחת "הקצת מחקר" הזה של ד"ר חזני. הסטודנטית הראשונה, ד"ר אלישבע משיח ז"ל, היתה אז אחות כללית בבית החולים, והיא עשתה תואר מגיסטר במדעי-הרפואה בטכניון, ולימים גם סיימה את הדוקטורט, שניהם תחת הנחייתו של פרופ' שאשא.

עם התמנותו למנהל בית החולים, ביסס פרופ' שאשא עוד יותר את המחקר בבית החולים, ומאחר וד"ר שקולניק פרשה לגמלאות, ביקש ממני לעזור לנהל את מעבדת המחקר הנפרולוגית, אבל באותה נשימה תמך ונתן יד חופשית לכל רופא בבית החולים לבצע מחקר במעבדת המחקר, שהפכה להיות מרכזית לשרות כל איש ואישה מסגל המרכז הרפואי ובצמוד אליה בית חיות, עם עזרה מיחידות הסטטיסטיקה והאיכות.

הוא איפשר לרופאים לבצע מדעי יסוד "מה שנקרא להרטיב ידיים", דבר שלא היה זמין בבתי חולים ממשלתיים אחרים, כי לא היה תקציב למחקר כזה, ולכן לא פלא שיצאו

מהמרכז הרפואי הזה פרסומים בעתונות רפואית בינלאומית מצוינת. כמובן שהיה עליו להשיג כסף למחקר והוא ניסה בכל מיני דרכים, כאשר תאגיד הבריאות מממן חלק מהעזרה. מנהלת הנפרולוגיה אחריו, פרופ' בתיה קריסטל המשיכה את דרכו ברפואה ובמחקר, ומעבדת המחקר הנפרולוגית הפכה למוכרת לכל הנפרולוגים בארץ ובעולם.

למזלינו כשנפתח בית הספר לרפואה ע"ש עזריאלי, של בר אילן בצפת, היינו מעבדה מוכרת, וגודל מכוני המחקר שנבנו בשיתוף עם בר אילן ובתי החולים בגליל, היה יחסית להיקף המחקר שהיה קיים בכל בית החולים. לכן אנחנו קבלנו את מכון המחקר הגדול ביותר מבין כל בתי החולים המסונפים לפקולטה לרפואה.

פרופ' שאשא היה חוקר בנפשו ותמיד שאל שאלות. הוא ראה בכל דבר הזדמנות למחקר ופרסומיו הרבים לאורך השנים משקפים זאת: תחילה בתחום מקצוע התמחותו, נפרולוגיה ויתר לחץ דם ובהמשך גם בניהול, לוגיסטיקה ואיכות. בעשרים השנים האחרונות עסק בחקר רפואה ושואה וייסד את כנסי נהריה על רפואה ושואה. התפיסה שהמחקר אמור לשרת את הקליניקה התבטאה גם בנושא השואה, כאשר העיד בועדת דורנר וועדת שני למען הכרה בתחלואה מאוחרת של ניצולי שואה. את מסורת הכנסים בנושא "רפואה ושואה", המשיך גם לאחר פרישתו. בשבוע שעבר היה הכנס ה-22, לצערי בלעדיו, אבל המסורת נמשכת ע"י בתו ד"ר הדס שאשא-לבסקי.

פרופ' שאשא גרס כי ניתן לבצע מחקר מכל מקום, ולא צריך לוותר על השאיפה בשל היותנו בית חולים בפריפריה. קיומם של כנסים בינלאומיים במרכז הרפואי הפריפרי הוא עדות למימוש חזונו זה, כאשר המרכז הרפואי לגליל, שנקרא אז בית החולים לגליל המערבי, הפך למרכז כנסים נפרולוגים בינלאומיים, שארגנו בעזרת ממושיכתו פרופ' בתיה קריסטל, פעם בשנתיים-שלוש, ואליהם הגיעו נפרולוגים מהשורה הראשונה מאירופה ומארה"ב.

שם הכנס היה כללי יותר כדי לאפשר לרופאים מדיספלינות שונות להשתתף :

THE ANNUAL NAHARIYA UPDATE INTERNATIONAL MEETING ON:  
EMERGENCY, CIRCULATORY, METABOLIC AND RENAL DISORDERS  
הכנס התשיעי והאחרון היה מיד אחרי מלחמת לבנון השניה, ועם כל החששות להביא אורחים מחו"ל, הוא התקיים.

לשמחתנו, הנהלת בית החולים הנוכחית שבראשה פרופ' ברהום, השכילה להמשיך בדרך זו, וכמו שאתם יודעים מעניקה תקציבי מחקר לחוקרים שיש להם רעיון מחקרי. גם היום, כחלק מחגיגות יום המחקר, יחולקו מענקי מחקר, על מנת לאפשר לסגל בית החולים להמשיך לשאול שאלות, שתוצאותיהן תגרומו לשיפור הטיפול בחולים.

יום המחקר הוא חגיגת מחקר של המרכז הרפואי, ומטרתו היא לחשוף את הפעילות המחקרית שנעשית כאן וליצור קשרים ורשת של שיתופי פעולה בין כל חברי הסגל והחוקרים במוסד. לכן אנו רואים חשיבות בקיום יום שכזה ומודה להנהלת בית החולים ולמכון המחקר על תמיכתם.

לסיכום ברצוני לברך את כל העוסקים והעוסקות במחקר, על מנת לקדם ולשפר תהליכים למען המטופלים, ואני תקווה שהמסורת לקיים ימי מחקר במרכז הרפואי תימשך.

אני מאחלת לכולנו יום פורה ומוצלח.

בברכה

ד"ר שפרה סלע, לשעבר מנהלת מעבדת המחקר ומעבדה מיקרוביולוגית.



## יום המחקר של המרכז הרפואי לגליל ע"ש פרופ' שאול מ. שאשא

מרכז אנגל לחינוך לבריאות

17.5.22



המרכז הרפואי לגליל

### תוכנית:

8:00-9:00	<b>סיור במכון המחקר</b> מותנה בהרשמה מראש במייל <a href="mailto:NiritK@gmc.gov.il">NiritK@gmc.gov.il</a>
9:00-9:30	<b>ברכות</b> פרופ' מסעד ברהום – מנהל המרכז הרפואי לגליל פרופ' חיים פוטרמן – מנהל מכון המחקר, משנה דיקן למחקר, הפקולטה לרפואה אוני' בר אילן פרופ' קרל סקורצקי – דיקן הפקולטה לרפואה אוני' בר אילן ד"ר שפרה סלע – מנהלת לשעבר של מעבדת המחקר ומיקרוביולוגיה במרכז הרפואי לגליל
9:30-11:00	<b>מושב ראשון: תובנות חדשות בפתוגנזה ומנגנוני מחלה</b> יושבי ראש: עדי טולדנו – שובי, מחלקת פיזיותרפיה פרופ' שאול עטר, מנהל מחלקה קרדיולוגית
9:30-9:40	<b>אלבומינוריה קלה מגינה מ COVID-19 קשה בחולי סוכרת סוג 2.</b> <u>עמיר בשקין</u> , מונה שחאדה, יוסוף בולוס, כמיל נמורה, רונזה חאיק, ילנה קוויאנצבה, לינה שביטה, מרינה נודלמן, אניטה צור, אתי קרוזל-דוילה
9:40-9:50	<b>מה בין בינה מלאכותית לפיזיותרפיה?</b> עדי טולדנו שובי, <u>דפנה ליבנה</u> , נדב אייכלר, עלאא מסלחה, שמואל רז, אילן שימשוני, חגית הל-אור
9:50-10:00	<b>הקשר בין הפרעה בשיווי משקל לירידה בצפיפות ותכולת סידן בעצמות השלד</b> <u>עימאד חוריה</u> , אייל סלע, סאמר סרוג', עמיאל דרור.
10:00-10:10	<b>Hemodialysis patients' adherence to dialysis treatment from a two-way perspective: nurse- initiated inclusion and patient-initiated participation</b> <u>זויה גרימברג</u> , נסרה אדלבי, ענת דרך- זהבי

**Detecting the odor of rats under stress** 10:10-10:20  
Elias Mansour, Eilam Palzur, Sharon Kaisari, Yoav Broza, Walaa Saliba, Pavel Goldstein, Alon Shamir and Hossam Haick

**Etifoxine restores mitochondrial oxidative phosphorylation and improves cognitive recovery following traumatic brain Injury** 10:20-10:30  
Eilam Palzur, Doron Edelman, Reem Sakas and Jean Francois Soustiel

**Compared perinatal outcomes of two prophylactic antibiotic regimens for preterm pre-labor rupture of membranes: A randomized controlled trial** 10:30-10:40  
Inshirah Sgayer, Yara Nakhleh, Dan Miron, Elizabeta Shprits, Vered Fleisher Sheffer, Hagai Rechnitzer, Lior Lowenstein, Maya Frank Wolf

**The molecular effect of SGLT2i on the autophagy pathway in diabetes mellitus and its vascular complications.** 10:40-10:50  
Nakhoul Farid, Saad Ranin, Tadmor Hagar, Ertracht Offir, Nakhoul Nakhoul, and Atar Shaul.

**From candidial insult to the resultant vulvodynia, a study of a suggested pathway leading to neuromodulation and neuroproliferation.** 10:50-11:00  
Yaseen Awad-Iqbaria, Shilo Dadon, Alejandro Livoff, Mark Shlapobersky, Jacob Bornstein, Eilam Palzur

הפסקה 11:00-11:20  
**הרצאת אורחת "רופאה חוקרת - חוויות ותובנות"**

**פרופ' רבקה כרמי** 11:20-12:00  
נשיאת האקדמיה לרפואה מדעית,  
נשיאה לשעבר, אוניברסיטת בן-גוריון

פרופ' כרמי תוצג ע"י פרופ' יעקב בורנשטיין –  
חוקר במכון המחקר, מנהל לשעבר של אגף נשים ויולדות,  
המרכז הרפואי לגליל

**פאנל בנושא "רופאה חוקרת", בהנחיית פרופ' רבקה כרמי** 12:00-12:20  
בהשתתפות: פרופ' חיים פוטרמן, פרופ' מסעד ברהום, ד"ר עמיאל דרור

12:20-13:20 – הפסקה וסיור בפוסטרים



**13:20-14:40 – מושב שני: גישות חדשניות לאבחון ולטיפול במחלות**

יושבי ראש: ד"ר שפרה סלע, מכון המחקר  
פרופ' עאסי נימר, מנהל מחלקת פנימית

**13:20-13:30** אופן מתן משככי כאבים התואם להעדפת המטופל תורם לשיפור התגובה האנלגטית  
עדי שני, מיכל גרנות ונמרוד רחמימוב

**13:30-13:40** Convalescent plasma reduces mortality and decreases hospitalization stay in patients with moderate COVID-19 pneumonia

Maamoun Basheer, Elias Saad, Dorin Shlezinger and Nimer Assy

**13:40-13:50** The value of bone scan for detection and ageing of vertebral compression fractures

Elite Arnon-Sheleg, Daniel Weiner, Saeda Haj and Nimrod Rahamimov

**13:50-14:00** The impact of possible anti-fibrotic treatments on cardiac physiology and fibrosis early after myocardial infarction

Elias Daud, Offir Ertracht, Nadav Bandel, Elias Kanani, Gassan Moady, Mona Shehadeh, Tali Reuveni, Shaul Atar

**14:00-14:10** 3D-Inspired Bioengineered tissue flaps for tissue reconstructions

Idan Redenski, Ben Kaplan, Shulamit Levenberg, Samer Srouji

**14:10-14:20** LEADERS: A culturally tailored approach to genetic counseling for Arab communities in northern Israel

Nehama Cohen Kfir, Mary Rudolf, Miriam Bentwich, Nomy Dickman, and Tzipora C. Falik- Zaccai

**14:20-14:30** Pre-natal nephrogenetic counselling registry

Hadas Shasha-Lavsky, Shir Sivan, Ziv Paz, Ariel Berl, Pierre Awadia, Lama Majadla, Chen Nozik, Orly Yakir, Irith Weissman and Tzipora Falik-Zaccai

**14:30-14:40** The infrasound of myocardial Infarction

Noa Bachner-Hinenzon, Doron Adler and Shaul Atar

**14:40-15:00** חלוקת פרסים ומענקי מחקר

**15:00- 16:00** סיור במכון מחקר

מותנה בהרשמה מראש במייל [NiritK@gmc.gov.il](mailto:NiritK@gmc.gov.il)





**N01**

## **Clinical Predictors of Mortality and Critical Illness in Patients with COVID-19 Pneumonia**

**Maamoun Basheer, Elias Saad, Rechnitzer Hagai and Nimer Assy**

**Abstract:** Background/Aim: Early identification of patients with COVID-19 who will develop severe or critical disease symptoms is important for delivering proper and early treatment. We analyzed demographic, clinical, immunological, hematological, biochemical and radiographic findings that may be of utility to clinicians in predicting COVID-19 severity and mortality. Methods: Electronic medical record data from patients diagnosed with COVID-19 from November 2020 to June 2021 in the COVID-19 Department in the Galilee Medical Center, Nahariya, Israel, were collected. Epidemiologic, clinical, laboratory and imaging variables were analyzed. Multivariate stepwise regression analyses and discriminant analyses were used to identify and validate powerful predictors. The main outcome measure was invasive ventilation, or death. Results: The study population included 390 patients, with a mean age of  $61 \pm 18$ , and 51% were male. The non-survivors were mostly male, elderly and overweight and significantly suffered from hypertension, diabetes mellitus type 2, lung disease, hemodialysis and past use of aspirin. Four predictive factors were found that associated with increased disease severity and/or mortality: age, NLR, BUN, and use of high flow oxygen therapy (HFNC). The AUC or diagnostic accuracy was 87%, with a sensitivity of 97%, specificity of 60%, PPV of 87% and NPP of 91%. The cytokine levels of CXCL-10, GCSF, IL-2 and IL-6 were significantly reduced upon the discharge of severely ill COVID-19 patients. Conclusions: The predictive factors associated with increased mortality include age, NLR, BUN, and use of HFNC upon admission. Identifying those with higher risks of mortality could help in early interventions to reduce the risk of death.

**Keywords:** SARS-COV-2; NLR; high flow; BUN; insulin resistance; mortality; cytokine storm; predictors

## Convalescent plasma reduces mortality and decreases hospitalization stay in patients with moderate COVID-19 pneumonia

**Maamoun Basheer<sup>1</sup>, Elias Saad<sup>1,2</sup>, Dorin Shlezinger<sup>1</sup> and Nimer Assy<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Internal Medicine Department, Galilee Medical Center, Nahariya, Israel,

<sup>2</sup> The Azrieli Faculty of Medicine, Bar-Ilan University, Safad, Israel.

**Abbreviation:** EMR: electronic medical record. NLR: neutrophil to lymphocyte ratio, ARDS: acute respiratory distress syndrome, TRALI: transfusion-related acute lung injury

**Abstract:** Humans infected with SARS-CoV-2 may develop COVID-19, which manifests across a wide spectrum of clinical severity ranging from mild upper respiratory tract illnesses to diffuse viral pneumonia causing acute respiratory failure. Many therapies have been tested for their efficacy in treating COVID-19. Controversy surrounds convalescent plasma transfusions as an effective treatment for COVID-19. This study discusses the efficacy of this treatment on COVID-19 patients. Electronic medical record data were collected from patients diagnosed with COVID-19, from November 2020 to August 2021, in the Galilee Medical Center's COVID-19 departments. Epidemiological, clinical, laboratory and imaging variables were analyzed. Multivariate stepwise regression and discriminant analyses were used to identify and validate the correlation between convalescent treatment and either death, or time to negative PCR and hospitalization length. The study population included 270 patients, 100 of them treated with convalescent plasma. The results show that convalescent plasma therapy significantly prevented mortality in moderate patients, reduced hospitalization length and time to negative PCR. Additionally, high BMI, elderly age, high CRP and 4C-scores correlated with the severity and mortality of COVID-19 patients. Convalescent plasma also significantly reduced inflammatory markers especially in moderate COVID-19 patients. In non-critical hospitalized patients, convalescent plasma therapy reduces the morbidity and mortality in moderate COVID-19 patients and hospitalization length. Identifying patients who could benefit from this treatment could reduce the risk of death and shorten their hospitalization stay.

**Keywords:** Convalescent plasma therapy; mortality; moderate COVID-19 patients; time to discharge; hospitalization length; inflammatory markers

**N03**

## **Immunocompromised Patient Mediated by Convalescent Plasma without B-Cell Recovery**

**Maamoun Basheer**<sup>1,\*</sup>, Elias Saad<sup>1,2</sup>, Orly Laskar<sup>3</sup>, Ofir Schuster<sup>3</sup>, Hagai Rechnitzer<sup>4</sup>, Simona Zisman-Rozen<sup>4</sup>, David Azoulay<sup>2,5</sup> and Nimer Assy<sup>1,2,\*</sup>

**Abstract:** Coronavirus disease (COVID-19) is a contagious disease caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). This case report presents a patient who had difficulty eradicating the corona virus due to being treated with Rituximab, which depletes B lymphocyte cells and therefore disables the production of neutralizing antibodies. The combined use of external anti-viral agents like convalescent plasma, IVIG and Remdesivir successfully helped the patient's immune system to eradicate the virus without B-cell population recovery. In vitro studies showed that convalescent plasma is the main agent that helped in eradicating the virus.

**Keywords:** immunocompromised; SARS-COV-2; pneumonia; T lymphocytes

## N04

### **Hemodialysis patients' adherence to dialysis treatment from a two-way perspective: nurse- initiated inclusion and patient-initiated participation**

Zoya GRIMBERG<sup>1, 3</sup>, Nasra Idilbi <sup>1,2</sup>, Anat DERECH-ZEHAVI<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Galilee Medical Center, <sup>2</sup>Department of Nursing, Max Stern Yezreel Valley College,

<sup>3</sup>University of Haifa

**Aim:** To examine patient adherence to dialysis from a two-way perspective (nurse-initiated inclusion and active patient participation) in order to advance treatment adherence among ESRD patients.

**Design:** Mixed-methods research. Qualitative: content analysis of transcribed conversations between nurse and patient. Quantitative: a nested cross-sectional array.

**Methods:** Data were collected from nurses and patients using questionnaires, observations and data from the patient's file.

**Findings:** 102 dialysis patients nested in 30 dialysis nurses from September 2017 - March 2018. In only a small percentage of cases did the nurse develop a conversation with the patient, on the nursing assessment, the treatment plan, instructions for the patient, and small talk. Quantitatively, a significant two-way interaction (nurses' attitudes toward inclusion X patients' initiative to participate) was found ( $\beta = 0.60$ ,  $p < 0.05$ ). Nurses' positive attitudes toward inclusion resulted in higher patient participation initiative and non-adherence to care in terms of shortening dialysis time. Mean shortening of dialysis time (physician's instructions minus hours of actual treatment was 0.19 (SD = 0.33), a significant difference ( $t(101) = 5.7$ ;  $p < .001$ ).

**Conclusions:** The study findings provided paradoxical insights: Nurses' positive attitudes toward inclusion encourage her to consider and accept the patient's position for shortening dialysis treatment time, so that adherence to care decreases. Conversely, nurses' negative attitudes towards inclusion leads her to convince the patient to adhere to the treatment. These findings call for programs to educate the patient about the information he/she should seek when connecting to dialysis, and to encourage nurses' provision of important information at the dialysis encounter.

**Impact:** The findings could contribute to decisions on how to increase patient adherence to dialysis.

## N05

### **Serum BDNF levels in SARS-CoV-2 patients are associated with lymphocyte count, ferritin and D-dimer levels**

David Azoulay <sup>a,b</sup>, Netanel A. Horowitz <sup>c,d</sup>, Mona Shehadeh <sup>e,b</sup>, Svetlana Chepa<sup>a</sup>, Ety Shaoul <sup>a,b</sup>, Judith Attias<sup>f</sup>, Masad Barhoum<sup>g,b</sup>, and Edward Kaykov <sup>h,b</sup>

<sup>a</sup>Hematology Unit and Laboratories, Galilee Medical Center, Naharia, Israel

<sup>b</sup>Azrieli Faculty of Medicine, Bar-Ilan University, Safed, Israel

<sup>c</sup>Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel

<sup>d</sup>The Ruth and Bruce Rappaport Faculty of Medicine, Technion, Israel Institute of Technology, Haifa, Israel

<sup>e</sup>Biochemistry & Endocrinology Laboratory, Galilee Medical Center, Naharia, Israel

<sup>f</sup>Laboratory Services Division, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel

<sup>g</sup>Galilee Medical Center, Naharia, Israel

<sup>h</sup>Department of Geriatric Medicine, Galilee Medical Center, Naharia, Israel

**Introduction:** The role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), a neuronal growth factor abundant in the peripheral blood, in SARS-CoV-2 infection, is largely unknown.

**Methods:** In this study, serum BDNF levels were measured in 77 patients with SARS-CoV-2 infection, and the correlations between BDNF levels and peripheral blood cell count, C-reactive protein, ferritin, fibrinogen and D-dimer levels were assessed.

**Results:** Serum BDNF levels were positively correlated with absolute lymphocytes count and inversely correlated with ferritin and D-dimer levels. BDNF positive association with lymphocytes count and negative association with ferritin and D-dimer production suggests beneficial effect in SARS-CoV-2 infection.

**Conclusions:** The role of BDNF as a lymphocyte survival factor and a mediator of coagulopathy in SARS-CoV-2 patients should be further studied.

**Keywords:** SARS-CoV-2, BDNF, Lymphocytes, Ferritin, D-dimer

## N06

### Laboratory Indices in Patients with Positive and Borderline Flow-cytometry EMA-screening Test Results for Hereditary Spherocytosis

David Azoulay<sup>1,2\*</sup>, Ilan Levov<sup>1,2\*</sup>, Ety Shaoul<sup>1,2</sup> and Amir Asher Kuperman<sup>2,3</sup>

1. Hematology Unit and Laboratories, Galilee Medical Center Nahariya

2. Azrieli Faculty of Medicine, Bar-Ilan University, Safed, Israel

3. Blood Coagulation Service and Pediatric Hematology Clinic, Galilee Medical Center, Nahariya, Israel . \*These authors contributed equally to this paper

**Introduction:** Eosin-5-maleimide (EMA) is a fluorescent dye that binds to the  $\epsilon$ -NH<sub>2</sub> group of lysine on the anion exchange protein band 3, CD47 and Rh-related proteins on the red blood cell (RBC) membrane. Hence, measurement of the degree of reduced EMA signal in RBCs is the basis of a validated and highly specific and sensitive flow cytometry screening test developed for detection of Hereditary Spherocytosis.

**Objective:** To evaluate laboratory Indices in patients with hereditary spherocytosis (HS), with positive and borderline flow-cytometry eosin-5-melamide (EMA)-bound red blood cells screening test.

**Methods:** We compared laboratory indices of 151 samples obtained from 139 different individual patients with negative, borderline, or positive EMA-test results. We also compared the clinical data of the patients in each EMA test results group.

**Results:** Borderline EMA-test results were obtained for 13 patients and were associated with more severe anemia, and lower reticulocyte count and reticulocyte production index, as compared with samples with positive EMA-test results. A receiving operator characteristic analysis identified MCHC < 32.5 g/dL as a cutoff, between positive/borderline and negative test results with 100% sensitivity. A higher prevalence of clinical markers typical of HS were found in patients with borderline or positive as compared to negative EMA test samples.

**Conclusions:** Based on laboratory data, borderline EMA-test results may be an indication of a more severe form of HS. Using MCHC as a cutoff may help predict and reduce negative EMA tests without compromising sensitivity. This finding needs to be further validated in other FC laboratories with a large EMA test sample pool.

**Keywords:** Flow cytometry, Band 3 fluorescence dye eosin-5-melamide (EMA), Hereditary spherocytosis (HS), MCHC, receiving operator characteristic (ROC)

## N07

### **Flow-cytometry-identified plasma cell and plasma-cell-neighboring components are associated with disease burden, prognosis and survival in multiple myeloma patients**

David Azoulay, Koren Ginat and Celia Surui

Hematology unit and laboratories, Galilee Medical Center, Naharia, Israel & Azrieli Faculty of Medicine, Bar-Ilan university, Safed, Israel

Introduction: The microenvironment influences multiple myeloma (MM) persistence and progression. Here we examined various indices in patients and studied their association with disease burden, prognosis and survival.

Methods: We retrospectively collected relevant hematological and biochemistry indices and flow-cytometry data of bone-marrow (BM) aspirates from 58 patients (F:M [%] 53.4: 46.6, age [mean  $\pm$  SD, range]  $66.8 \pm 11.63$  years, 39-85) at their diagnosis. Correlations between determinants and incidences of clonal plasma cells (PCs), international staging system (ISS), progression free survival (PFS) and overall survival (OS) were performed using the JMP software.

Results: The incidences of PCs show negative correlation with platelets, and positive correlation with proliferative fraction and incidences of immature granulocytes (iGr) in the BM. The incidences of PCs were high in hyper-diploid then in diploid specimens. As compared to patients with international staging system (ISS) 1, patients with ISS 2/3 showed low hemoglobin, high creatinine, high monocytes/lymphocyte ratio in the blood, high incidences of monocytes and low incidences of CD4+ T cells in the BM. A higher proportion of the patients with specimens with a negative CD200-PCs status were ISS 2/3 as compared to patients with positive CD200-PCs status (38% vs. 7.6%  $p$  value = 0.04). PFS show positive correlation with LDH and negative correlation with monocytes/lymphocyte ratio in the blood. OS show negative correlation with age and positive correlation with albumin and lymphocyte/monocytes ratio in the blood. OS was high in hyper-diploid then in diploid specimens. OS was high in specimens with a positive CD45-PCs status as compared to patients with negative CD45-PCs status, and in Kappa-PCs status as compared to Lambda-PCs status.

Conclusions: These preliminary data raise suggest the clinical relevance of a combination of PC and PC-neighboring flow-cytometry-identified biomarkers as indicators of disease burden, prognosis and survival in MM.



## N08

### Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors treatment in Acromegalic patients with diabetes - A Case series and Literature Review

Adnan Zaina<sup>1,2</sup>, Yuval Grober<sup>3</sup>, Ali Abid<sup>1</sup>, Eldad Arad<sup>1</sup>, Elena Golden<sup>1</sup>, Samih Badarny<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Division of Endocrinology and Metabolism, Clalit Medical Health Care Services, Haifa and Western Galilee District, <sup>2</sup>Bar-Ilan Faculty of Medicine, Safed, Israel

<sup>3</sup>Division of Neurosurgery, Galilee Medical Center, Nahariya, Israel.

<sup>4</sup>Neurology Department, Galilee Medical Center, Bar-Ilan Faculty of Medicine, Safed, Israel.

#### Abstract

**Background:** Diabetes mellitus (DM) represents one of the most frequent comorbidities in patients with acromegaly. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) represent an important class for diabetes management. However, limited data is reported regarding the use of this class in patients with acromegaly and diabetes.

**Methods:** Reporting data regarding patients with acromegaly and diabetes under treatment with SGLT2i.

**Results:** 34 acromegalic patients with diabetes were identified. Treatment with SGLT-2i was documented in nine patients, out of them 5 females and 4 males with a mean age (SD) of  $61 \pm 12$  yr. The mean (SD) duration of treatment with SGLT2i was  $27.5 \pm 7.3$  months. Mean HbA1c before and after SGLT-2i initiation was  $8.1 \pm 1.1\%$  and  $7.0 \pm 0.9\%$  respectively. Mean IGF-1 level (SD) before SGLT-2i initiation was  $177 \pm 68$  ng/mL and the mean GH level (SD) was  $0.7 \pm 0.5$   $\mu$ g/L. All nine patients are still under treatment with SGLT2i and none of them had reported any adverse reaction related to SGLT2i.

**Conclusions:** The present article provides us for the first time with new data regarding the use of SGLT2i among acromegalic patients with diabetes.

## N09

### Hospital staff members' preferences about who should be prioritized to receive the COVID-19 vaccine?

Hanan AboJabel<sup>1</sup>, Ph.D, Nasra Idilbi, Ph.D<sup>2</sup>, Perla Werner, Ph.D<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Community Mental Health, University of Haifa

<sup>2</sup> Galilee Medical Center, Nahariya. The Max Stern Yezreel Valley College

**Background:** There is no doubt that people with dementia can greatly benefit from the

COVID-19 vaccine, especially as they are at an increased risk of developing severe complications, including long hospitalizations and high mortality rates, as a result of being infected by the virus. However, they might need the encouragement of health professionals to become vaccinated. Professionals' preferences regarding vaccination for this group are, therefore, extremely important to increase the use of this preventive measure.

**Aims:** 1. To examine hospital staff members' preferences for COVID-19 vaccination to people with or without Alzheimer's disease (AD) while differentiating between a young and an old person with the disease. 2. To examine the factors associated with these preferences

**Methods:** A cross-sectional survey using a structured and anonymous self-report questionnaire was conducted among a sample of 278 Israeli medical staff (nurses, physicians, and paraprofessionals) working at a general hospital. The data were collected in August 2021.

**Results:** Overall, the majority (68.4%) of participants chose the 80-year-old patient with a diagnosis of AD to be the last to receive the vaccine. The percentage of participants who preferred to give the vaccine first to the 55-year-old patient with AD was almost equal to the percentage of those who preferred giving the vaccine first to the 80-year-old patient who was cognitively intact. Religion and beliefs about susceptibility to contracting COVID-19 were significantly associated with participants' preferences.

**Conclusion:** Our results suggest that hospital staff members find it difficult to decide whether age or cognitive status should be the main factor in deciding which patient should receive the vaccine first. Therefore, there is a need to implement several policy and practical steps in hospitals to assist the medical staff in such decision-making processes.

## N10

### Long-term stable efficacy of botulinum toxin A in facial movement disorders with no need for increasing dose

**Samih Badarny<sup>1,2</sup>, Raphiq Ibrahim<sup>3</sup>, Zvi Susel<sup>4</sup>, Adnan Zaina<sup>5</sup>, Rema Nasar<sup>6</sup> and Yazid<sup>7</sup> Badarny**

( published Badarny et al. Medicine (2021) 100:25)

<sup>1</sup>Department of Neurology, Galilee Medical Center Naharyia,

<sup>2</sup>Bar Ilan Faculty of Medicine, Safed,

<sup>3</sup>Edmond J. Safra Brain Research Center & Department of Learning Disabilities, University of Haifa, Haifa,

<sup>4</sup>Neurology Clinic, <sup>5</sup>Endocrinology Clinic, Zvulun Medical Clinic, Kiryat Bialik,

<sup>6</sup> Bnai Zion Medical Center

<sup>7</sup> Department of Neurosurgery, Rambam Medical Center, Haifa, Israel.

**Introduction:** botulinum toxin A is considered an effective treatment for involuntary facial movements.

We examined whether treatment efficacy maintained or changed over time with two products, Botox and Dysport, in patients with hemifacial spasm, facial synkinesis and benign essential blepharospasm.

**Methods:** we retrospectively investigated 87 consecutive patients (51 women, 36 men) who had undergone treatment for ≥6years. Longterm effects, as well as side effects of Botox or Dysport local injections were evaluated. The first three treatments were considered the titration period and not taken into account when testing for dose changes. Mean treatment duration was 10 years (range 6–11, SD 1.0) 2441 treatments were administered, 1162 with Botox and 1279 with Dysport, the two brands were interchanged as needed.

**Results:** good to full improvement was seen in 90% of patients both with both brands. Injection doses and treatment responses were consistent during the study with both drugs. No major side effects were reported, and relatively few minor adverse events were reported, with clear reduction from the titration period (6.1%), to the remainder of the study (3.9%).

**Conclusion:** botulinum toxin A is a satisfactory long-term treatment without need for dose increase over. Both Botox and Dysport were effective when used interchangeably.

## N11

### Risk factors for re-hospitalization in the geriatric population

Dor Yizhaki<sup>1</sup>, Lilach Didi-Shema PhD<sup>2</sup>, Tsvi Sheleg MD<sup>1,4</sup> Orly Yakir MA<sup>1,3</sup>, Boris Svirsky MD<sup>1,2</sup>, Edward Kaykov MD<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Azrieli Faculty of Medicine.

<sup>2</sup>Dept. of Geriatrics, GMC.

<sup>3</sup>Dept. of Statistics, GMC

<sup>4</sup>Chief medical officer, GMC.

**Background:** Re-hospitalization is defined as a return to hospitalization within 30 days. Decreasing the rate of re-hospitalization in the older population has become a main goal due to its effect on both the patient's quality of life and high costs. Re-hospitalization is often unavoidable but can certainly be reduced by identifying patients at risk, using a risk scale, and adjusting preventive intervention accordingly. We wanted to build a risk scale to find those patients.

**Methods:** We conducted a retrospective study of electronic medical data from four months in 2018— January, April, July and October. The data gathered were of 380 patients discharged from seven internal medicine departments in Galilee Medical Center. We then divided those patients into two groups, one group of patients who discharged and were re-hospitalized within 30 days (n=240) and a control group of patients who did not return within 30 days (n=140).

**Results:** Several independent variables were found statistically significant between the groups. A regression model showed a significant statistical difference between age categories (65-84/85+), with the older group at 2.298 times higher risk to return (OR, P=0.021). The non-Jewish patient was 5.883 times more likely to return to hospital (OR, P <0.001). We also found that patients who lived at home with family members, lived in an institution, and lived at home with a caregiver, were likely to return to the hospital by 5.787 (OR, P<0.001), 4.012 (OR, p=0.008), and 5.185 (OR, p=0.007) times, respectively.

**Conclusions:** A risk scale can be created based on our study findings.

## N12

### **Rate of hourly change in serum beta-human chorionic gonadotropin levels in extrauterine pregnancy can predict the success of treatment with single-dose methotrexate: a retrospective observational study**

**Abbreviations:** AUC; Area under the curve, MTX; Methotrexate, ROC; Receiver operating characteristic

Lavie G<sub>a</sub>, Kais M<sub>a</sub>, Tendler R<sub>a</sub>, Marwan O<sub>a</sub>, Bornstein J<sub>a</sub>\*, Sharon A<sub>a</sub>\*

<sup>a</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Galilee Medical Center and Bar-Ilan Faculty of Medicine, Naharya, Israel.

**Objective** To determine whether the success of treatment with single-dose methotrexate (SD-MTX) for extrauterine pregnancy (EUP) can be predicted using the rate of change in serum  $\beta$ -human chorionic gonadotropin ( $\beta$ -hCG) level. **Study Design** This was a retrospective observational study conducted at a tertiary referral centre. The study population included women who underwent treatment with SD-MTX for EUP. We analysed data of 119 women treated with SD-MTX for EUP at the Galilee Medical Centre between 2012 and 2016. Success was defined as a  $<15\%$  decrease in  $\beta$ -hCG level between days 4 and 7, with no need for a second dose of MTX or surgical intervention. The dynamics of serum  $\beta$ -hCG levels before treatment were considered as the main outcomes. **Results** SD-MTX administration was successful in 77 (65%) patients. The average baseline  $\beta$ -hCG level was significantly lower in women with successful outcomes than in those without successful outcomes (763.1 vs. 1429.63 mIU/L, respectively,  $p<0.0048$ ). The hourly change in  $\beta$ -hCG level was significantly lower in those with successful outcomes than in those without successful outcomes (0.38 vs. 5.73 mIU/mL, respectively,  $p<0.0023$ ). The percentage change in  $\beta$ -hCG level was 13.1%, which was not significantly different between the groups ( $p<0.133$ ). At serum  $\beta$ -hCG level  $< 946$  mIU/mL and sac size  $< 2.55$  cm, the treatment was successful in 88% of women.

**Conclusions** We propose a predictive model of hourly change of  $\beta$ -hCG to achieve successful treatment using SD-MTX in EUP based on objective and measurable criteria.

## בחינת טיפולים להגנה על מערכת השמיעה בעכבר מפני נזקי רעש ותרופות

Doaa Rayan, Eyal Sela, Jean Sustiel, Eilam Palzur, Samer Srouji, and Amiel A. Dror

Galilee Medical Research Institute, Galilee Medical Center, Nahariya, Israel; Faculty of Medicine in the Galilee, Bar-Ilan University, Safed, Israel

**הקדמה:** ליקוי שמיעה הוא החסר הסנסורי הנפוץ בעולם. כמחצית מהמקרים של אובדן שמיעה הם מסוג תחושת/עצבי, הנגרם מפגיעה תפקודית של תאי השערה בשבלול או מפגיעה בעצב השמע בהתאמה. תפקיד תאי השערה הוא להמיר גירוי מכאני (קול או רעש) לפוטנציאל פעולה בעצב השמיעה. תפקוד תאי השערה ושרידותם מושפעים מגורמים גנטיים וסביבתיים, האחרון כולל, זיהומים שונים, טיפולים רפואיים הגורמים נזק בלתי הפיך לאוזן הפנימית (תרופות אוטוטוקסיות), טראומה אקוסטית וחשיפה ממושכת לרעש. התרופות האוטוטוקסיות הנפוצות ביותר שמשפיעות על השבלול הם מינוגליקוזידים (כמו גנטהמין) שבשימוש נרחב לטיפול בזיהומים, ותרופות נגד סרטן המבוססות פלטין כמו ציספלטין וקרבופלטין. ההשערה הרווחת בחקר נושא זה היא שרוב התרופות האוטוטוקסיות גורמות לסטרס חמצוני שבתורו גורם נזק לממברנה התאית ולחלבונים חיוניים שמובילים למוות תאי של תאי השערה, לצערנו ביונקים לתאי השערה אין יכולת רגנרציה. מחקרים שעוסקים בגישות טיפוליות לאובדן שמיעה על רקע תרופתי או חשיפה לרעש התקשו בגלל ההבנה המוגבלת של המנגנונים הביולוגיים שמגנים ותורמים להתחדשות תאי השערה וטרם נמצא מנגנון שיכול להגביר את שרידותם או טיפול שיכול להגן על השמיעה מפני נזק אוטוטוקסי.

**השערת המחקר:** טיפול מקדים בסטרואידים או בחמצן היפרברי מגן על השמיעה מפני נזק אוטוטוקסי או חשיפה לרעש חזק. **מטרות המחקר:** מטרת הניסוי שלנו היא לבדוק האם ניתן להגן על השמיעה ולהגביר את שרידות תאי השערה ע"י טיפולים מקדימים מפני נזק אוטוטוקסי של רעש ותרופות מסוימות. **שיטות:** נשתמש בעכברים מהזן *C57BL/6J* הנחשבים עמידים מפני ירידת שמיעה תלוית גיל עד לגילאים מתקדמים. העכברים יעברו בדיקות שמיעה Auditory Brainstem Response (ABR) בנקודות זמן קבועות לפני תחילת הניסוי ולאחריו. מחצית מהעכברים יעברו טיפול מקדים (חמצן היפרברי/סטרואידים). לאחר החשיפה לתרופות אוטוטוקסיות או לרעש נבחן לאורך זמן את חומרת ירידת השמיעה בקבוצה שקיבלה טיפול מקדים לעומת קבוצת הביקורת. **תוצאות צפויות:** בעכברים שיקבלו טיפול מקדים בסטרואידים או חמצן היפרברי נראה פגיעה פחותה בשמיעה לאחר חשיפה לנזק אוטוטוקסי או חשיפה לרעש. דגימות השבלול שיילקחו מהם יראו פחות הרס של תאי שערה. **דיון ומסקנות:** בעידן הנוכחי של רפואה מתקדמת, ישנם מצבים רפואיים שמצריכים טיפול בתרופות שפרופיל תופעות הלוואי שלהן כולל ירידה בשמיעה, ולפיכך מוגדרות כתרופות אוטוטוקסיות. תופעת לוואי קשה זו גורמת לפגיעה קשה באיכות החיים, הימנעות חברתית ותחלואה נלווית גופנית ונפשית במיוחד בילדים שפגיעה בשמיעה אצלם יכולה לגרום לעיכוב שפתי משמעותי. ניסיונות לשיקום השמיעה לאחר הטיפול התרופתי בעלי הצלחה מוגבלת בלבד ולרוב המטופלים סובלים מפגיעה קבועה בשמיעה. עם זאת, השימוש בתרופות אלו נעשה להצלת חיים, ובהעדר תרופות חלופיות התועלת עולה על הנזק הצפוי למטופל. במחקר זה ננסה לבחון טיפולים המגנים על מערכת השמע בזמן החשיפה לתרופה. זיהוי גורמים שמסייעים או שמונעים את הנזק למערכת השמיעה בעכבר ישמש כפלטפורמה לטיפולים עתידיים דומים בבני אדם. מחקר זה בעל פוטנציאל להשלכות קליניות יישומיות.

## N15

הקשר בין אלבומינוריה לבין חומרת COVID-19 במאושפזים במחלקות קורונה עם

### סוכרת סוג 2

עמיר בשקין<sup>1,2</sup>, מונה שחאדה<sup>3,2</sup>, לינה שביטה<sup>1</sup>, חנזה חאיק<sup>1</sup>, ילנה קוויאנצבה<sup>1</sup>, יוסוף בולוס<sup>1</sup>, כמיל נמורה<sup>4</sup>,  
אתי קרוזל<sup>5,2</sup>

1 היחידה לאנדוקרינולוגיה וסוכרת המרכז הרפואי לגליל

2 הפקולטה לרפואה ע"ש עזריאלי, צפת, אוניברסיטת בר-אילן

3 מערך המעבדות

4 פנימית ב'

5 המערך הנפרולוגי

**הקדמה:** הקשר בין חומרת COVID-19 במאושפזים עם סוכרת סוג 2 לבין אלבומינוריה ברקע לא נבדק. במחקר סרולוגי בחולים עם סוכרת סוג 2, נמצא ששיעור האלבומינוריה ברקע במחלימים מ COVID-19 נמוך בהשוואה למאושפזים במחלקות הפנימיות. בהתאם, השערת המחקר שבחולי סוכרת סוג 2, אלבומינוריה ברקע מגינה מפני COVID-19 קשה

**שיטות:** העבודה היא מחקר חתך פרוספקטיבי. מ 2020/9 עד 2021/3 הוזמנו טלפוני כל חולי סוכרת סוג 2 שהשתחררו ממחלקות הקורונה בחודשיים האחרונים לביצוע בדיקה סרולוגית. אלבומינוריה הוגדרה כיחס מיקרואלבומין לקריאטינין בשתן מעל 30 מג/דל. המוגלובין מסוכרר נקבע בהתאם לממוצע הבדיקות בשנה האחרונה טרם האשפוז וקצב הסינון הגלומרולרי חושב בנוסחת CKD-EPI על פי רמת הקריאטינין האחרונה טרם האשפוז. חומרת המחלה נקבעה בהתאם לקריטריונים של WHO ובוצעה השוואה בין מחלה קלה ובינונית לבין מחלה קשה וקריטית.

**תוצאות:** במחקר נכללו 65 חולי סוכרת סוג 2 אחרי אשפוז במחלקות הקורונה, 40 ללא אלבומינוריה ו 25 עם אלבומינוריה, ללא הבדל בגיל ( $p=0.16$ ), משך הסוכרת ( $p=0.25$ ) או במדד מסת הגוף ( $p=0.19$ ). רמת המוגלובין מסוכרר בקרב אלו עם אלבומינוריה הייתה יותר גבוהה 8.9% לעומת 7.2% ( $p=0.02$ ). ברגסיה לוגיסטית אחרי תקנון לגיל, משך סוכרת, מדד מסת הגוף, קצב הסינון הגלומרולרי ויחס נויטרופילים ללימפוציטים, יחס הסיכויים למחלה קשה באלו עם אלבומינוריה בהשוואה ללא אלבומינוריה 0.112, 95% רווח סמך 0.2-0.63,  $p=0.013$ .

**דין ומסקנות:** בקרב חולי סוכרת סוג 2 שאושפזו עקב COVID-19 והחלימו, אלבומינוריה ברקע קשורה למחלה יותר קלה, שיעור המחלה הקשה באלו ללא אלבומינוריה פי 8.9 בהשוואה לאלו עם אלבומינוריה. יתכן שיש קשר בין אלבומינוריה לבין גורם שמגן מפני סערת הציטוקינים וקיימת חשיבות עצומה למצוא את הגורם.



## **N17**

### **Modified HIDA scintigraphy for demonstrating bile reflux in Mini Gastric Bypass patients**

Samar Michael, Diagnostic Radiology, Elite Arnon-Sheleg, Nuclear Medicine  
Moaad Farraj – Surgery, Tawfik Khoury, Wisam Sbeit – Gastroenterology

#### **Introduction**

Mini Gastric Bypass (MGB) bariatric surgery is gaining popularity in recent years. One of its predominant complications is symptomatic biliary reflux esophagitis. There is no diagnostic gold standard for detecting bile reflux. Hepatobiliary scintigraphy (HIDA scan) is a non-invasive test with good sensitivity, patient-tolerability and reproducibility, but there are insufficient published studies regarding the use of HIDA scan for detection of bile reflux after MGB, and a tailored HIDA scintigraphy protocol is yet to be established. Our aim was to define a HIDA scan protocol optimized for demonstrating bile reflux in patients after MGB and to study the prevalence and severity of bile reflux in these patients.

#### **Methods**

Patients after MGB with complaints suggestive of bile reflux were prospectively enrolled. All patients underwent a HIDA scan with a protocol tailored for this study. Additions to the protocol included ingestion of a fatty meal, maneuvers intended to promote gastro-esophageal reflux (including Valsalva, knee bending to stomach and prone position) and Single-photon emission computed tomography (SPECT-CT). Detection of bile in the stomach pouch or the esophagus during the scan was defined as bile reflux. The time of appearance, location and severity of bile reflux was documented for each patient.

#### **Results**

Nineteen patients were included. The mean time from surgery to the scan was 22.4 months. Bile reflux into the gastric pouch was documented in 11 patients (53%). In 3 patients reflux to the stomach pouch was severe (27%), in 2 patients moderate (18%) and in six patients mild (55%). Bile reflux into the esophagus was documented in 4 patients (21%). In 1 patient the reflux was severe (25%) and in the rest mild (75%). Comparison was conducted between the 11 patients who had bile reflux (group A) as compared to the 8 patients who didn't have (group B). Group A had a significantly higher rate of vomiting and heartburn or regurgitation (63.6% and 100%,  $P=0.02$ ) as compared to group B (12.5% and 62.5%,  $P=0.04$ ), respectively. Moreover, group A had a higher rate of esophagitis (40%), as compared to group B (0),  $P=0.02$ .

#### **Conclusion**

Patients with bile reflux on the HIDA scan were more symptomatic and had a significantly higher prevalence of esophagitis when compared to the non-reflux patients.

The tailored HIDA scan protocol used for this study detected bile reflux in more than half of the post MGB patients included, with higher prevalence than previously published studies. We believe that the changes introduced to the protocol increase the scan's sensitivity while being technically easy to reproduce with good patient tolerability.

## Adherence of dentists to World Health Authority guidelines during the pandemic

Kholoud Fahoum <sup>1,3\*</sup>, Mervat Khoury Absawi <sup>1,3\*</sup>, Sarnat Haim <sup>1</sup>, Amiel A. Dror<sup>3,6</sup>, Daniel Oren<sup>2,3</sup>,  
Fares Kablan<sup>2,3</sup>, Alex Abramson<sup>4</sup>, Samer Srouji<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Galilee College of Dental Sciences, Department of Pediatric Dentistry, Galilee Medical Center, Nahariya, Israel

<sup>2</sup> Galilee College of Dental Sciences, Oral and Maxillofacial Surgery Department, Galilee Medical Center, Nahariya, Israel

<sup>3</sup> The Azrieli Faculty of Medicine, Bar-Ilan University, Safed, Israel

<sup>4</sup>Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Barzilai Medical Center, Ashkelon, Israel

<sup>5</sup> Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Galilee Medical Center, Nahariya, Israel

**Objectives.** To assess the degree of dentist adherence to the Worldwide Health Authority protection guidelines during the COVID-19 pandemic.

**Methods.** An online questionnaire was distributed via social media, among dental practitioners in Israel who worked during the COVID-19 outbreak.

**Results.** The survey was completed by 144 dentists. Full adherence to all of the recommendations was reported by 69.83% of the responders. Many dentists (46.78%) reported on use of extra protection which was not required, with 36.8% using N95 face masks. Knowledge of COVID-19 was rated as “very good” by 37.1% of responders. Only 25.5% felt “highly protected” by personal protective equipment.

**Conclusions.** Stricter regimens should be applied for dealing with the SARS-CoV-2 virus. Specific strategies should be followed to improve the safety of dentists and patients.

## N19

### Antenatal screening tests performance during COVID-19 pandemic: results of a cross sectional study

Inshirah Sgayer<sup>1,2</sup>, Miri Levinsky<sup>1</sup>, Nataly Kushnir<sup>1</sup>, Jacob Bornstein<sup>1,2\*</sup>, Maya Frank Wolf<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Galilee Medical Center, Nahariya, Israel

<sup>2</sup> Azrieli Faculty of Medicine, Bar Ilan University, Safed, Israel

\*equal contribution

#### Abstract

**Objectives:** We aimed to explore antenatal tests (ANT) utilization and performance during the pandemic in both nulliparous and multiparous women, and compare ANT performance before and during the pandemic in multiparous patients.

**Methods:** A medical questionnaire regarding ANT performance was distributed among 500 women.

**Results:** Two hundred thirty-four (46%) women did not perform at least one screening test during their pregnancy. Of these, 42% related it with the COVID-19 pandemic; 18.8% were anxious about possible exposure, 16.2% reported medical staff isolations and cancelations, 5.6% were infected with COVID-19 or were self-isolating, and 4.3% were due to challenges related to local quarantine. Of our cohort, 9.2% reported refusing emergency department (ED) referral due to anxiety regarding possible exposure.

Only 44.3% of multiparous women performed all the tests during the pandemic, compared with 70.8% before the pandemic ( $p < 0.001$ ); almost half of this inadequate screening performance was related to the pandemic. Women who reported pandemic-related inadequate antenatal screening tended to be: multiparous (AOR=6.43), to have low-risk pregnancies (aOR=2.6) and part of Muslim or Druze minorities (aOR=4.89 and 3.83, respectively).

**Conclusion:** This study highlights the negative effect of the COVID-19 pandemic on antenatal screening test performance especially among women of minority ethnic backgrounds.

## N20

### The hormonal milieu by different labor induction methods, in women with previous cesarean section: a prospective randomized controlled trial

Maya Frank Wolf<sup>1,3</sup>, Inshirah Sgayer<sup>1,3</sup>, Areej Asslan<sup>2,3</sup>, Eilam Palzur<sup>2,3</sup>, Oleg Shnaider<sup>1,3</sup>, Jacob Bornstein<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology

<sup>2</sup>Gynecological Research Laboratory, Galilee Medical Center, Nahariya

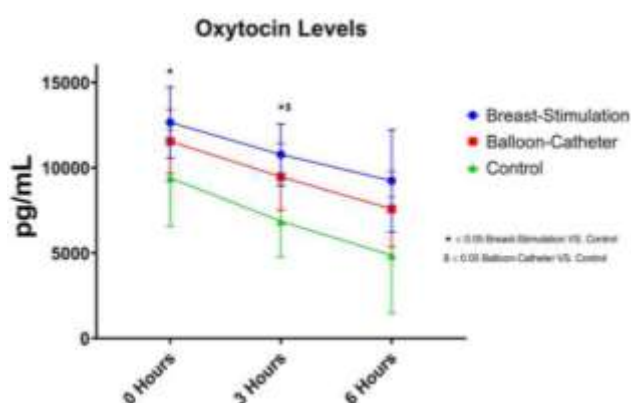
<sup>3</sup>Azrieli Faculty of Medicine, Bar Ilan University, Safed, Israel

**Introduction** : The physiological pattern of hormonal and signaling molecules associated with labor induction is not fully clear. We conducted a preliminary study in order to investigate hormonal changes during labor induction in women with previous cesarean section.

**Methods** : 87 women at term, with previous cesarean section, were randomized to undergo induction of labor by breast stimulation or intracervical balloon and compared with spontaneous labor (controls). Maternal serum levels of oxytocin, prostaglandin F2 $\alpha$ , prostaglandin E2, prolactin, estradiol, and cortisol were analyzed at 0, 3, and 6 h post-induction initiation. Fetal umbilical cord hormones were measured.

**Results**: No significant difference was found in the induction-to-delivery time or mode of delivery between the induction groups. Maternal serum oxytocin levels decreased to a lesser extent in the breast stimulation group vs. the control group ( $p=0.003$ ,  $p<0.001$ ). In the breast stimulation and control groups, prostaglandin E2 levels increased as labor progressed ( $p=0.005$ ,  $0.002$ , respectively). Prostaglandin F2 $\alpha$  levels decreased over time in the balloon group ( $p=0.039$ ), but increased in the control group ( $p=0.037$ ).

**Conclusions**: Both induction methods had similar outcomes. The hormonal studies ascertained the hypothesized mechanisms, with oxytocin level higher during breast stimulation and lower in balloon induction. These observations could help clinicians determine the appropriate method for cervical ripening in women with previous cesarean section. Larger future studies are needed to examine the effect of these hormonal trends on the rate of successful labor induction and complications, such as uterine rupture, in women with previous uterine scars.



## A novel, extended prophylactic antibiotic regimen in preterm pre-labor rupture of membranes: a randomized trial

Maya Frank Wolf<sup>a</sup>, Inshirah Sgayer<sup>a</sup>, Dan Miron<sup>b</sup>, Amir Krencel<sup>a</sup>, Vered Fleisher Sheffer<sup>c</sup>, Suraya Saied Idriss<sup>d</sup>, Rami N. Sammour<sup>d</sup>, David Peleg<sup>e</sup>, Inbar Ben Shachar<sup>e</sup>, Hagai Rechnitzer<sup>f</sup>, Jacob Bornstein<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, <sup>c</sup>Neonatal Intensive Care Unit, <sup>f</sup>Clinical Microbiology Laboratory, <sup>a,c,f</sup>Galilee Medical Center, Nahariya, and Azrieli Faculty of Medicine, Bar Ilan University, Israel; <sup>b</sup>Department of Pediatrics A, Emek Medical Center, Afula, and Rappaport Faculty of Medicine, Technion- Israel Institute of Technology, Haifa, Israel

<sup>d</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Bnai-Zion Medical Center and Technion - Israel Institute of Technology; <sup>e</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Ziv Medical Center, Safed and Azrieli Faculty of Medicine, Bar Ilan University, Israel

**Objectives:** Prophylactic antibiotic use in preterm pre-labor rupture of membranes (PPROM) is associated with a significant reduction in intra-amniotic infection and improved neonatal outcome. However, data is insufficient to determine the optimal antibiotic regimen. Considering the rise in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumonia* early-onset sepsis rate and the emergence of ampicillin resistance, our aim is to compare the efficiency of two antibiotic regimens in prolonging pregnancy and reducing infectious morbidity.

**Design:** This multicenter randomized unblinded controlled prospective trial compared two antibiotic prophylactic protocols in PPRM: ampicillin + roxithromycin vs cefuroxime + roxithromycin in 84 women with PPRM, from 12/2015-12/2019.

**Results:** The median latency period was significantly longer ( $p=0.039$ ) in the cefuroxime + roxithromycin group (4.63 [0.59-50.18] days) than in the ampicillin + roxithromycin group (2.3 [0.15-58.3] days). Neonatal admission to neonatal intensive care unit rate, hospitalization length, neonatal respiratory distress syndrome, neonatal fever, and need for respiratory support or mechanical ventilation, were similar between the groups. *K. pneumonia* cultures were significantly more frequent in the ampicillin + roxithromycin group. None of the cultures were group B *Streptococcus* positive.

**Conclusions:** To prolong latency period and reduce gram-negative early-onset sepsis, cefuroxime + roxithromycin is recommended as the first-line protocol in PPRM.

## Liver Stiffness in Preeclampsia as Shown by Transient Elastography

Michal Carmiel Haggai\*, Inshirah Sgayer\*, Jacob bornstein, Odeh Marwan, Lior Lowenstein, Maya Frank Wolf \*equal contribution

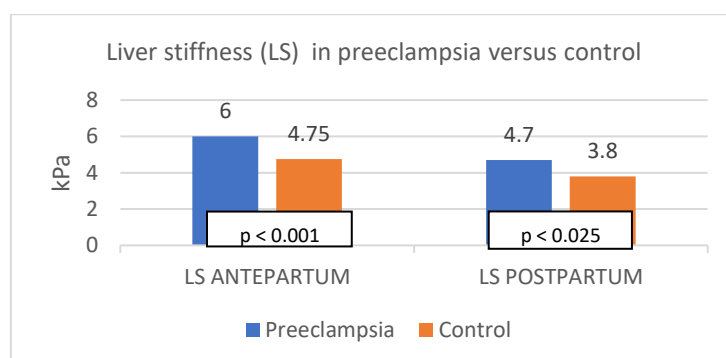
Department of Obstetrics and Gynecology, Galilee Medical Center, Nahariya and Azrieli Faculty of Medicine, Bar Ilan University, Israel

**Objectives** - Preeclampsia (PET) is a multisystem disorder and one of the leading causes of death and severe maternal morbidity. Liver involvement in preeclampsia range from elevated liver enzymes levels to hepatic infarction or rupture and signifies severe disease. Endothelial dysfunction and congestion, may play a role in the pathophysiology of PET. Portal congestion can be reflected by alternation in liver stiffness (LS). The aim of this study was to follow the dynamic in LS, measured by transient elastography, in the antepartum and postpartum period of preeclamptic women compared with healthy controls.

**Study design** - This prospective study was conducted during 2017-2021. The study group comprised of women with PET compared with healthy controls admitted during the study period. Transient elastography was performed upon diagnosis of PET or admission (control) and postpartum. The results of LS measurements are expressed in kilopascals (kPa) in an interval of 2.5-75 kPa.

**Results** - Seventy-three women were included in the study: 36 in the study group and 37 controls. LS scores were significantly higher in the preeclamptic women compared to controls: Antepartum ( $6 \pm 1.43$  vs  $4.7 \pm 1.25$  kPa,  $p < 0.001$ ) and postpartum ( $4.75 \pm 0.9$  vs  $3.8 \pm 0.73$  kPa  $p=0.025$ ). Postpartum LS scores were increased in PE with versus without severe features ( $5.0$  vs  $3.9$  kPa,  $p=0.03$ ). LS score decreased significantly after delivery in both groups ( $p < 0.003$ ). In multivariable analysis, diagnosis of PET correlates with higher antepartum LS scores compared with controls ( $p=0.005$ ).

**Conclusions** - Although dynamic in liver stiffness were found in both PET and controls, significantly higher liver stiffness scores were measured in PET patient both antepartum and in the first week postpartum. Larger studies are needed to determine whether using transient elastography can predict the severity of PET or related other metabolic conditions that correlate with chronic hypertension.



## N23

### Vertical transmission of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* during preterm delivery: A prospective study

Maya Frank Wolf <sup>1,4,#</sup>, Raneen Abu Shqara <sup>1,4,#</sup>, Karina Naskovica <sup>1,4</sup>, Inna Amdur Zilberfarb <sup>1,4</sup>, Inshirah Sgayer <sup>1,4</sup>, Daniel Glikman <sup>4</sup>, Hagai Rechnitzer <sup>2,4</sup>, Vered Fleisher Sheffer <sup>3,4</sup> and Jacob Bornstein <sup>1,4,\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Galilee Medical Center, Nahariya; e-mail@e-mail.com

<sup>2</sup> Clinical Microbiology Laboratory, Galilee Medical Center, Nahariya; e-mail@e-mail.com

<sup>3</sup> Neonatal Intensive Care Unit, Galilee Medical Center, Nahariya; e-mail@e-mail.com

<sup>4</sup> Azrieli Faculty of Medicine, Bar Ilan University, Safed, Israel; e-mail@e-mail.com

\* Correspondence: mdjacob@gmail.com; Tel.: 972-50-7887631

# Equal contribution

Maternal carriage and vertical transmission of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* (ESBL-E), such as *Escherichia coli*, hamper treatment of infections, resulting in high morbidity. *E. coli* is the most frequent cause of early-onset neonatal sepsis (EOS) in preterm infants where ESBL-E are more frequently isolated. In this prospective, case-controlled study, maternal rectovaginal ESBL-E colonization and vertical transmission to preterm infants were assessed in 160 women with preterm premature rupture of membranes (PPROM; 57.4%) or preterm labor (42.6%); additional cultures were obtained from the placenta, amnion, and umbilical cord during preterm labor. Maternal and neonatal ESBL-E-carriage rates were 17.5% and 12.9%, respectively; vertical-transmission rate was 50%. Maternal ESBL colonization among women with PPRM was 21.3%, and in women with premature labor it was 12.6%. No correlation was observed between maternal ESBL-E-colonization and previous hospitalization or antibiotic administration during pregnancy. However, a correlation was found between placental inflammation and maternal ESBL-E colonization ( $P = 0.007$ ). ESBL-E-colonized infants were delivered at an earlier gestational age and were more likely to have complications. Thus, the high ESBL-E carriage rate in women with threatened preterm labor, without obvious risk factors for carriage, and a high vertical transmission rate combined with a correlation between placental inflammation and ESBL-E carriage, support maternal–neonatal ESBL-E-colonization surveillance and active measures to prevent ESBL-E-related EOS.



## N24

### Relationship between maternal height, shoe size, BMI and success of vaginal delivery in birth weight over 4000 grams

Karina Naskovica, Inna Amdur Zilberfarb, Lior Lowenstein, Maya Frank Wolf

*Department of Obstetrics and Gynecology, Galilee Medical Center, Nahariya, Azrieli Faculty of Medicine, Bar Ilan University*

**Introduction:** Fetal macrosomia is associated with birth complications, particularly maternal and fetal trauma during birth. Sonographic fetal weight estimation is a routine procedure for labor planning, although less accurate in large fetuses.

The presence of macrosomia is an important factor to consider in decision-making during delivery on whether to use vacuum or proceed to cesarean section.

**Objective:** The aim of the study was to identify factors which can predict success in the vaginal birth of macrosomic newborns in order to improve prenatal consultation.

**Methods:** This retrospective case-control study included women who gave birth to a singleton macrosomic newborn (birth weight over 4000 grams) via vaginal birth or urgent cesarean during labor, between January 2017-June 2021.

We compared maternal anthropological parameters, parity, gestational diabetes status and estimated birth weight in each group. Birth outcomes and complications were collected and analyzed.

Overall, of 871 women included in the study, 762 had vaginal delivery and 109 underwent cesarean section.

**Results:** Maternal demographics were comparable between vaginal and cesarean delivery ( $p>0.05$ ). Women in the vaginal delivery group suffered less from gestational diabetes (6.8% vs, 15.6% respectively;  $p=0.003$ ).

Mothers in the vaginal delivery group were taller than in the cesarean section group (mean  $165.5\pm 5.8$  cm vs.  $163.8 \pm 5.5$  cm  $p=0.004$ ). 94.1% of women who had shoe size  $\geq 40$  and were  $\geq 170$  cm tall succeed in vaginal delivery.

Using multivariable analysis adjusted to gestational diabetes, parity and BMI, revealed that shoe size  $\geq 40$  and maternal height  $\geq 1.7$  correlates with success in vaginal delivery OR=3.1 (95%CI for OR(1.3,7.3;  $p=0.009$ ). There was no correlation between maternal height or shoe size and labor complication related to the macrosomic newborn such as shoulder dystocia, postpartum hemorrhage or anal sphincter injuries ( $p=0.169$ )

**Conclusions:** Shoe size and maternal height can be useful parameters to predict success of vaginal birth in the macrosomic newborn.

## The molecular effect of SGLT2i on the Autophagy pathway in Diabetes mellitus and its complications

**Farid Nakhoul<sup>1</sup>**, Ranin Saad<sup>2</sup>, Hagar Tadmor<sup>2</sup>, Nakhoul Nakhoul<sup>3</sup>, Evgeny Farber<sup>4</sup>, Shaul Atar<sup>1,5,6</sup> and Offir Ertracht<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>The Cardiovascular Research Laboratory, Galilee Medical Center, Nahariya, Israel.

<sup>2</sup>Diabetes & Metabolism, Baruch Padeh Medical Center, Poriya, Israel.

<sup>3</sup>Ophthalmology Division, Baruch Padeh Medical Center, Poriya, Israel. <sup>4</sup>Nephrology Division, Baruch Padeh Medical Center, Poriya, Israel. <sup>5</sup>The Azrieli Faculty of Medicine, Bar-Ilan University, Safed, Israel. <sup>6</sup>The Cardiology Department, Galilee Medical Center, Nahariya, Israel.

**Background:** Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a severe metabolic disorder characterized by chronic hyperglycemia, oxidative stress and inflammation that lead to organ damage such as diabetic nephropathy (DN). Autophagy is a catabolic processes degrading damaged intracellular proteins, thus maintaining intracellular homeostasis and cell integrity. Empagliflozin (EMPA) is a sodium-glucose transporter inhibitor (SGLT2i) anti-diabetic drug, recommended for T2DM patients. We hypothesized that EMPA treatment will upregulate autophagy and preserve renal status of T2DM mice.

**Methods:** We used BTBR mouse strain with the ob/ob leptin-deficiency mutation, which develops T2DM with hyperglycemia and DN, C57/BL mice were the control (CON). EMPA was administrated to T2DM mice (T2DM+EMPA) via drinking water for 12 weeks. Blood parameters were measured repeatedly, and at sacrifice, mice kidneys were harvested for histological and biochemical analyses. We evaluated renal structure, Fibronectin, and autophagy markers (ATG5, and LC3-II) expression levels.

**Results:** Blood glucose, Glomeruli hypertrophy, and fibronectin expression were increased in T2DM mice vs. CON, and lowered in T2DM+EMPA mice. ATG5 in T2DM was  $2.59 \pm 0.54\%$ ,  $6.83 \pm 0.52\%$  (CON), and  $6.29 \pm 0.74\%$  in T2DM+EMPA mice ( $P < 0.001$  vs. T2DM for both). LC3-II expression levels were  $3.19 \pm 0.66\%$ ,  $9.60 \pm 2.14\%$  and  $7.39 \pm 1.74\%$  in the T2DM, CON and T2DM+EMPA groups, respectively ( $P < 0.001$ ).

**Conclusion:** T2DM down regulates and EMPA upregulates autophagy key proteins expression. Thus, EMPA can be first line treatment in T2DM to slow DN progression.

## N26

### Alteration of autophagy-related protein 5 (ATG5) level and *Atg5* gene expression in Diabetes Mellitus with and without Complications.

**Nakhoul Farid**,<sup>1,2,3</sup> Remah Yassin<sup>1</sup>, Hagar Tadmor<sup>1,2</sup>, Evgeny Farber<sup>1,4</sup>, Nakhoul Nakhoul<sup>2,5</sup>.

<sup>1</sup>Diabetes & Metabolism Lab, Poriya Medical Center, <sup>2</sup>Azrieli Faculty of Medicine, Bar-Ilan University, <sup>3</sup>Research Institute, Galilee Medical Center, Nahariya, <sup>4</sup>Department of Nephrology, <sup>5</sup>Ophthalmology, Baruch Padeh Medical Ctr.

**Background** Autophagy is a catabolic mechanism that involves lysosomal-dependent degradation of unnecessary intracellular components, and normal cell homeostasis. ATG5/LC3 proteins are involved in diabetes mellitus (DM) and its vascular complications.

**Methods** Levels and expression of autophagy key proteins ATG5 & LC3B were analyzed in humans and murine tissues. 120 human subjects were divided into 4 groups: Healthy (control), DM without complications, diabetic nephropathy (DN) and diabetic retinopathy (DR). Lysate from human peripheral blood mononuclear cells (PBMCs), and murine renal cortex lysates were subjected to western blot (WB) and immunohistochemical analysis (IHC).

**Results** Quantification of WB results present significant reduction in PBMCs in ATG5 protein levels in DM patients (with or without complications) compared with the healthy controls ( $0.59 \pm 0.07$  A.U in DM patients,  $p < 0.001$ ,  $0.67 \pm 0.06$  A.U in DN,  $p < 0.01$ ,  $0.72 \pm 0.06$  A.U in DR patients,  $p < 0.05$ , vs.  $0.96 \pm 0.16$  A.U in healthy controls. Quantification of western blot in renal lysate mice, results in significant reduction in ATG5 with average levels decreased by 2-fold in the DN mice vs. WT mice ( $p < 0.01$ ). Quantification of staining area (%) of ATG5 mice tissue expression also decreased in DN vs. healthy mice ( $4.42 \pm 1.08\%$ ;  $10.87 \pm 1.01\%$  respectively). LC3B levels and expression: significant reduction in PBMCs DM (with or without complications) vs. healthy controls.

#### Conclusions

1. ATG5 & LC3B are important key proteins in the autophagy processes and the development of DN.
2. Our findings may be translated into clinical approach in DN.

## שוני תרבותי בעמדות האחים/ות והרופאים/ות לגבי מוות של מטופלים

בלין לובה, גרוס בלה, בנטואיץ' מרים

יעוץ סטטיסטי- אורלי יקיר

אחות אחראית- R.N., PhD. המחלקה לאורולוגיה, מרכז הרפואי לגליל

### רקע

תקשורת אופטימלית עם מטופלים ומשפחותיהם מהווה מרכיב מרכזי בתחום מתן הטיפול הרפואי בשלב סוף החיים. מחקרים שנעשו מדווחים על מחסומים תקשורתיים סביב הנושא של מסירת האבחנה הרפואית ותקשורת הקשורה בהעברת מסרים בנושא סוף החיים של המטופלים הסופניים. במחקרים אלו נחקרה בעיקר השפעתה האפשרית של התרבות על הגישה לסוף החיים של מטופלים, אך המיקוד בעיקר ברקעו התרבותי של המטופל, ולא של המטפל.

**שאלת המחקר:** מהו הקשר בין הרקע האתני תרבותי של המטופלים בישראל לבין עמדותיהם בנוגע לפתיחות שיש לגלות עם מטופלים/ות סופניים/ות ובני משפחותיהם לגבי נושא המוות. **שיטת המחקר:** מחקר חתך משולב, החלק הכמותני של המחקר התבסס על שימוש בשאלוני PEAS (Physicians' End of Life Attitudes Scale), והחלק האיכותני של המחקר התבסס על שאלון מיקוד שליטה ושאלון דמוגרפי. שאלונים אלה הופצו ל- 220 רופאים/ות ואחים/ות מקבוצות אתנו תרבותיות שונות.

**תוצאות המחקר:** בחלק הכמותני נמצא כי מטופלים ילידי הארץ יהודים מציגים פתיחות ברמה גבוהה יותר למטופלים סופניים ולבני משפחותיהם באשר לנושא המוות, נמצא קשר בין חשיפת המטפל למוות ומיקוד שליטה חיצוני הנמצא במזל או בגורל אשר קשורים לרמת הפתיחות של הצוות המטפל יותר מהרקע אתנו תרבותי שלהם. עם זאת, כשגורמים אלה נלקחים בחשבון הם אך מפחיתים את עוצמת הקשר בין הרקע האתני תרבותי לבין רמת הפתיחות של הצוות המטפל, בעוד הקשר עדיין נותר קיים. תוצאות החלק האיכותני של המחקר מורות על ההיבטים התרבותיים שמהווים את הבסיס להבדלים שנמצאו בחלק הכמותני.

**מסקנות:** המחקר הנוכחי מראה לראשונה בישראל, שקיים קשר בין רקע אתנו תרבותי של המטפל לבין מידת פתיחותו עם מטופלים סופניים לגבי נושא המוות. כמו כן, מוצעים היבטי עומק תרבותיים שעשויים להיות הבסיס לקשר זה. המחקר מרחיב את הידע והבנה אודות הקשר האפשרי של תרבות המטפל, לעמדותיו ביחס לטיפול במטופל הנוטה למות ובני משפחתו.

## N28

### Potential Protective effect of Empagliflozin on $\alpha$ Klotho and the Autophagy protein LC3 in diabetic retinopathy: Evidence from diabetic mice model.

**Nakhoul Nakhoul**<sup>1</sup>, Igbariye Anas<sup>2</sup>, Ertracht Offir<sup>3</sup>, Irit Mann<sup>2</sup>, Nakhoul Rola<sup>4</sup>, , Nakhoul Farid<sup>3,6</sup>, Atar Shaul<sup>3,5,6</sup>.

<sup>1</sup>The Ophthalmology Division, <sup>2</sup>Rappaport Institute, Faculty of Medicine, Technion, <sup>3</sup>The Cardiovascular Research Laboratory, Galilee Medical Center, Nahariya, Israel <sup>4</sup>Department of Anaesthesiology, University Hospital Erlangen, Erlangen, Germany, <sup>5</sup>The Cardiology Department, Galilee Medical Center, Nahariya, <sup>6</sup>The Azrieli Faculty of Medicine, Bar-Ilan University, Safed, Israel.

**Background:** Diabetic Retinopathy (DR) remains a leading cause of blindness worldwide, and its incidence is increasing due to the lack of achieving normal blood glucose levels. Most therapies that target the late proliferative stage of the DR are effectuated late, at a time when vision is already incurable.

**Purpose:** To study the protective efficacy of Empagliflozin (EMPA), a novel sodium glucose transporter inhibitor anti-diabetic drug, on the expression of  $\alpha$ -klotho ( $\alpha$ KL) protein and of the autophagy key proteins Light chain 3 (LC3) in type 2 diabetic mellitus (T2DM) mice diabetic retinopathy (DR).

**Materials and Methods:** We used the BTBR mouse strain with the ob/ob leptin-deficiency mutation that develops spontaneously T2DM, C57/BL mice were used as control. EMPA was administrated to the diabetic mice via drinking water for 12 weeks. At sacrifice, mice retinas were removed and subjected to immunohistochemistry and immunofluorescence stainings for  $\alpha$ KL and LC3.

**Results:** Retinal  $\alpha$ KL expression were lowered in DM mice than control ( $11.94 \pm 4.6\%$  vs.  $48.4 \pm 5.33\%$ , respectively), which were restored to near normal with EMPA treatment ( $35 \pm 20.4\%$ ). LC3 levels were increased in diabetic retinas compared to control ( $29.44 \pm 2.84\%$  vs.  $15.6 \pm 2.23\%$ ), and increased with EMPA compared ( $24.77 \pm 1.4\%$ ).

**Conclusions:**  $\alpha$ KL and the autophagy key protein LC3, could probably be potential protective factors against retinopathy in T2DM patients.

**Etifoxine Restores Mitochondrial Oxidative Phosphorylation and Improves Cognitive Recovery Following Traumatic Brain Injury**

Eilam Palzur<sup>1</sup>, Doron Edelman<sup>2</sup>, Reem Sakas<sup>1,3</sup> and Jean Francois Soustiel<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Brain Research Laboratory, Research Institute, Galilee Medical Center, Nahariya, Israel.

<sup>2</sup>Department of Neurosurgery, Galilee Medical Center, Nahariya, Israel.

<sup>3</sup>Azrieli Faculty of Medicine, University of Bar Ilan, Safed, Israel

The mitochondrial permeability transition pore (mPTP) opening has emerged as a pivotal event following traumatic brain injury (TBI). Evidence showing the impact of the translocator protein (TSPO) over mPTP activity has prompted several studies exploring the effect of TSPO ligands, including etifoxine, on the outcome of traumatic brain injury (TBI). Mitochondrial respiration was assessed by respirometry in isolated rat brain mitochondria (RBM) by measurements of oxidative phosphorylation capacity (OXPHOS). The addition of calcium to RBM was used to induce mitochondrial injury and resulted in significant OXPHOS reduction that could be reversed by preincubating RBM with etifoxine. Sensorimotor and cognitive functions were assessed following controlled cortical impact and compared in the vehicle and etifoxine-treated animals. There was no difference between the vehicle and etifoxine groups for sensorimotor functions as assessed by rotarod.

In contrast, etifoxine significantly improved cognitive functions expressed by a faster recovery in Morris water maze testing. The present findings show a significant neuroprotective effect of etifoxine in TBI through restoring oxidative phosphorylation capacity associated with improved behavioral and cognitive outcomes. Since etifoxine is a registered drug used in standard clinical practice, a phase II study implementation may represent a reasonable step forward.

## N31

### **From candidial insult to the resultant vulvodynia, a study of a suggested pathway leading to neuromodulation and neuroproliferation.**

Yaseen Awad-Igbaria,<sup>1,2</sup> Shilo Dadon,<sup>1,2</sup> Alejandro Livoff,<sup>3</sup> Mark Shlapobersky,<sup>3</sup> Jacob Bornstein,<sup>1,2</sup>, Eilam Palzur<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Faculty of Medicine in the Galilee, Bar-Ilan University; Safed, Israel

<sup>2</sup> The Research Institute of Galilee Medical Center; Nahariya, Israel

<sup>3</sup> Pathology Department, Barzilai University Medical Center; Ashkelon, Israel

**Background:** Provoked vulvodynia (PV) is the leading cause of vulvar pain and dyspareunia. PV is defined as “vulvar pain of at least three months, without a clear identifiable cause, which may have associated factors.” The etiology of this disease has not yet been elucidated. Therefore, we studied the role of repeated inflammation in the development of PV in a rat model.

**Methods:** Thermal and mechanical sensitivity was measured in rats for 160 days following subcutaneous injection of Zymosan to achieve an inflammatory response in the vulva. Inflammatory agents: NGF and Glutamate were detected by biochemistry analysis after 6,24,48 hours of the zymosan injection. In addition, the distribution and expression of TRPV1, mGluR5, Nav 1.7, Nav 1.8 were assessed by immunohistochemical staining after 20 and 160 days together with the presence of mast cells and hyperinnervation of vulvar neurons.

**Results:** a significant increase in the vulva of nerve growth factor, Glutamate, chymase, and tryptase released by activated mast cells during inflammation were also present long after the disappearance of the inflammation. Additionally, we found alterations in nerve fibers, including an increase in expression of pain channels (TRPV1), sodium ion channel (Nav 1.7-1.8), and G protein-coupled receptors (mGluR5). These alterations were reflected in a decrease in pain threshold, vestibular allodynia, and hyperalgesia, which are frequently reported symptoms of PV.

**Conclusion:** The neuronal alterations led to allodynia and hyperalgesia. They were mediated by inflammatory agents such as nerve growth factor, Glutamate, chymase, and tryptase, released by mast cells, which were highly activated during inflammation. Therefore, we propose that prevention of the response of innate immune cells with repeated inflammation may prevent the development of PV.



## Hyperbaric oxygen therapy as a tool for reducing the mitochondrial pathway of apoptosis in a rat model of traumatic brain injury.

Palzur Eilam<sup>1</sup>, Dan Katya<sup>3</sup>, Edelman Doron<sup>1,2</sup>, Soustiel F Jean<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Brain Research Laboratory, Research Institute, Galilee Medical Center, Nahariya, Israel.

<sup>2</sup>Department of Neurosurgery, Galilee Medical Center, Nahariya, Israel.

<sup>3</sup>Azrieli Faculty of Medicine, University of Bar Ilan, Safed, Israel

**Introduction:** Traumatic Brain Injury (TBI) is the leading cause of death and disability in young adults. TBI can be divided into primary injury, the immediate and nonreversible mechanical damage that occurs at the moment of impact, and secondary injury, characterized by delayed death of damaged but yet viable brain tissue. Within the spectrum of therapeutic modalities that have been evaluated for preventing and reducing secondary post-traumatic neuronal death, hyperbaric oxygen therapy (HBOT) has recently emerged as a potentially valuable though neglected therapeutic tool. However, since HBO (Hyperbaric Oxygen) therapy has not been implemented into the therapeutic armamentarium, little data exist regarding this Treatment's mechanism and its effects on several aspects.

**Study purpose:** Evaluation of hyperbaric oxygen on traumatic brain injury in several aspects: Clinical and cognitive functions; Cerebral metabolism; Pathologic evaluation; Mitochondrial function.

**Material and methods:** TBI rat model was used on 28 rats. The rats were divided into two groups: control group-TBI rats and treated group-TBI rats treated with HBO. The treated rats received HBOT 8h after injury and thereafter once every day for 5 consecutive days at a pressure of 2.5 ATA for 90 minutes. Afterward, the animals were sacrificed, and the brains were carefully removed. 7 rats were used for histological measures, and 7 rats were used for mitochondrial function measurements. All animals participated in the Cognitive-Locomotor measurements before the treatment and after it.

**Results:** The results were divided into 3 categories: Cognitive Locomotor measurements, histological measurement, and mitochondrial function measurements. Locomotor examinations showed that group-TBI rats treated with HBO succeed in conserving the stability and motor function compared to the control group. Cognitive measurements demonstrated that group-TBI rats treated with HBO achieved the learning curves more rapidly than the control group. The histological assay showed a decrease in the number of apoptotic cells and glial cells. However, an increase was found in the number of neurons after the HBO treatment. Mitochondrial function was tested by JC-1 mitochondrial, proved TBI causes dysfunction in mitochondrial membrane potential. HBO treatment was able to conserve and even improve the mitochondrial membrane potential.

**Conclusions:** HBO treatment has a multi-level neuroprotective effect from the higher function such as cognitive & motor improvement through the cellular level of neurons survival to the restoring of mitochondrial function.

**Discussion and summary:** This study adds to the understanding of HBO treatment's significance and potential in TBI. However, further research is needed to include the HBO treatment as a protocol in the clinical setup.

## N33

### **New cortical neurodegenerative pathways in the hypertensive rat brain**

Ben Shabat Moti<sup>1,3</sup>, Eliya Oz<sup>1,3</sup>, Azrilin Olga<sup>1,2</sup>, Gross Bella<sup>1,2,3</sup>, Sela Shifra<sup>1,3</sup>, and Palzur Eilam<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Institute, Galilee Medical Center, Nahariya, Israel,

<sup>2</sup> Neurology Department, Galilee Medical Center, Nahariya, Israel

<sup>3</sup> The Azrieli Faculty of Medicine, Bar-Ilan University, Safed, Israel and

**Background:** hypertension is a risk factor for neurodegenerative diseases.

**Hypothesis:** chronic hypertension underlies neurodegeneration.

**Study aim:** To examine the expression of brain cortical proteins involved in homeostasis, apoptosis, and brain functions in Spontaneously Hypertensive Rats (SHR) compared with normotensive Wistar–Kyoto (WKY) rats.

**Methods:** paraffin-embedded brain sections of 8-month-old SHR and WKY rats, immunohistochemically stained and analyzed by image processing.

**Results:** in SHR, cytochrome c oxidase subunit 7A increased, indicative of hypoxia; heat shock protein 40, the chaperon for refolding proteins, decreased, leading to accumulation of misfolded proteins; the levels of both voltage-gated sodium channels, Na1.2, 1.6, decreased, reflecting attenuation of the action potential, causing axonal injury; autophagy-related protein 4A (Atg4a), an essential protein of autophagy, decreased, reducing the removal of misfolded proteins; demyelination, the hallmark of neurodegeneration, was shown; modulation of both histone deacetylases 2 and histone acetyltransferase 1 was shown, indicative of altered regulation of gene transcription; increased activated (cleaved) caspase-3, indicative of apoptosis.

**Conclusion:** chronic hypertension induces hypoxia and oxidative stress, axonal injury, accelerates the accumulation of misfolded proteins and apoptosis, pathways preceding neurodegeneration.

**Contribution:** This study's results can underlie research where the effects of antihypertensive drugs will be examined to prevent neurodegenerative processes.

## Predisposition to cortical neurodegenerative changes in brains of hypertension prone rats

Moti Ben-Shabat<sup>1,3</sup>, Shifra Sela<sup>1,3</sup>, Bella Gross<sup>1,2,3</sup>, Yagil Yoram<sup>4</sup>, Yagil Chana<sup>4</sup> and Eilam Palzur<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Institute, Galilee Medical Center, Nahariya, Israel.

<sup>2</sup>Neurology Department, Galilee Medical Center, Nahariya, Israel.

<sup>3</sup>Azrieli Faculty of Medicine, Bar-Ilan University, Safed, Israel.

<sup>4</sup>Laboratory for Molecular Medicine, Barzilai Medical Center, Ashkelon, Israel.

**Background:** hypertension is considered one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide risk factors for cognitive impairment. Prolonged high blood pressure causes changes in blood vessels' inner walls, leading to a decreased oxygen supply to the brain and stress.

**Hypothesis:** The cell's response to stress involves processes, affecting the balance between autophagy and apoptosis, altering the general transcription regulation and attenuating stress response adaptation.

**Methods:** male Sabra hypertension-prone rats (SBH/y<sup>+</sup>) were salt loaded for 3, 9, and 12 months or provided with regular rat chow (SBH/y<sup>-</sup>), normotensive Sabra rats were used, subdivided to salt loaded (SBN/y<sup>+</sup>) or regular diet (SBN/y<sup>-</sup>) groups. The rats were sacrificed, and the cortical brain tissue was dissected for measurements of mRNA and proteins levels. Autophagy, related mRNA levels of Atg4a, LC3A/B, eIF2 $\alpha$ , and the apoptotic related caspase-3 were measured by real-time PCR and immunofluorescence staining. Post-translational changes were also assessed for activated caspase-3 and phosphorylated eIF2 $\alpha$ . The proteins HDAC2 and HAT1 reflecting gene transcription regulation.

**Results:** SBH/y<sup>-</sup> were already altered, indicating that these rats are prone to neurodegeneration before blood pressure rises. Nevertheless, hypertension in rats (SBH/y<sup>+</sup>) aggravated the cortical neurodegenerative changes at all time points measured, namely a decrease in Atg4a and LC3A/B and increased apoptosis reflected by activated caspase-3 and phosphorylated eIF2 $\alpha$ . In addition, the homeostasis of gene deacetylation reflected by the enzymes HAT1 and HDAC2 interfered. In the SBN/y<sup>+</sup> group, salt did not affect the genes and proteins studied. We suggest that predisposition to hypertension leads to significant cortex neurodegeneration, which is exacerbated by hypertension.

**Conclusion:** genes related to the genetic predisposition to hypertension are also risk factors for neurodegeneration. Hence, hypertensive patients should be monitored and treated early for hypertension in order to attenuate neurodegenerative symptoms.

### Detecting the Odor of Rats under Stress

Elias Mansour<sup>1</sup>, Eilam Palzur<sup>2</sup>, Sharon Kaisari<sup>3</sup>, Yoav Broza<sup>1</sup>, Walaa Saliba<sup>1</sup>, Pavel Goldstein<sup>3</sup>, Alon Shamir<sup>4,5</sup>, and Hossam Haick<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup>The Department of Chemical Engineering, Technion – Israel Institute of Technology, Haifa 3200003, Israel.

<sup>2</sup>Brain Research Laboratory, Research Institute Galilee Medical Center, P.O. Box 21, Nahariya 2210001, Israel.

<sup>3</sup>School of Public Health, University of Haifa, Haifa, Israel.

<sup>4</sup>Faculty of Medicine, Technion – Israel Institute of Technology, Haifa 3200003, Israel.

<sup>5</sup>Mazor Mental Health Center, Akko, Israel.

<sup>6</sup>The Russell Berrie Nanotechnology Institute, Technion – Israel Institute of Technology, Haifa 3200003, Israel.

Stress is one of the most dangerous latent conditions frequently present in our lives and the leading cause of several types of diseases. However, today stress is underdiagnosed, as the current diagnostic methods are self-reports and clinical checklists. Hence, there is a need for a device that can efficiently objectively detect stress. This research aims to develop a wearable device in the form of a patch that can detect the stress level, thus developing a **non-invasive**, **autonomous**, and **real-time** monitoring device. This device will include an array of chemi-resistive hybrid sensors that will detect the pattern of volatile organic compounds (VOCs) emitted from the skin. Preliminary results from a study with Sprague-Dawley male rats (N=32, divided evenly to stressed and non-stressed) show several VOCs that could potentially serve as stress biomarkers. The study included four steps: baseline, during stress, 1 hour after and 1 week after the stress induction, measuring the VOCs emitted from the skin of the rats, as well as an elevated plus maze (EPM) test. These results show the potential of detecting stress through the odor in the skin. Therefore, the developed patch will enable real-time monitoring of the stress level, thus alerting the individual on the onset of diseases, and serve as a diagnostic and treatment monitoring device.

## N36

### **Sensitivity, threshold, tolerance, and pain recognition of anti-psychotic drug treated animals.**

**Reem Sakas**<sup>1,3</sup>, Idit Golani<sup>1</sup>, Alon Shamir<sup>2</sup> and Eilam Palzur<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Prof. Ephraim Katzir Dept. of Biotechnology Engineering, Ort Braude College, Karmiel.

<sup>2</sup> The psychobiology laboratory- Mazor Mental Health Center, Acre and the Ruth and Bruce Rappaport Faculty of Medicine, Technion– Israel Institute of Technology, Haifa.

<sup>3</sup> Brain Research Lab, Research Institute, Galilee Medical Center, Nahariya.

Schizophrenia is a disorder with a heterogeneous etiology involving complex interplay between genetic and environmental risk factors. Numerous reports indicated that people with schizophrenia are hyposensitivity to pain. It is still unresolved and clinically important phenomenon since it may delay the diagnosis and treatment of the disease. Despite its clinical relevance very few studies have investigated the cause. It is not known whether it's another symptom and effects of the condition, or a side effect of the treatment.

In the present study, we used molecular and behavioral tools to test whether and how the antipsychotic treatment clozapine & haloperidol, can affect the pathway of pain transmission from the peripheral nerves, as well as the activity of the sensory and pain processing in the central nerves system, which may be reflecting in mechanical and thermal sensitivity threshold changes among healthy rats.

The results indicated that antipsychotic treatment, clozapine & haloperidol, leads to a significant increase in mechanical and thermal sensitivity threshold. In addition, we observed anxiety behaviors in the elevated plus maze test, due to the fact that the rats treated with clozapine & haloperidol spend less time in the open arms. However, there was no significant effect of the antipsychotic treatment on the locomotor activity. At the molecular level, we found that antipsychotic treatment, clozapine & haloperidol, leads to decrease in the activity of sensory and pain processing areas in the brain: anterior cingulate cortex, nucleus accumbens and sensory cortex. However, there was no effect of the antipsychotic treatment on the functional of peripheral nerves. Taken together, the current results suggest that at least to some degree, the increase in the pain threshold among people with schizophrenia which they treated with antipsychotic drugs clozapine or haloperidol, result from the decrease in activity of the brain areas that involved in sensory and pain processing.

## N37

### Characterization of the recruitment-to-inflation ratio and the airway opening pressure among surgical patients at risk for respiratory complications

Zoryana Melnichuck MD<sup>1</sup>; Olga Kapilov MD<sup>1</sup>; Dafna Willner MD<sup>1,2</sup>; and Uriel Trahtemberg MD, PhD<sup>3,4</sup>

<sup>1.</sup> Anesthesia Department, Galilee Medical Center, Nahariya, Israel.

<sup>2.</sup> Department of Medicine, Bar Ilan University, Zfat, Israel.

<sup>3.</sup> Critical Care Department, Galilee Medical Center, Nahariya, Israel.

<sup>4.</sup> Keenan Centre for Biomedical Research, Li Ka Shing Knowledge Institute, St. Michael's Hospital, Toronto, ON, Canada.

**Introduction:** Millions undergo mechanical ventilation (MV) every day during surgery around the world. The way they are ventilated has been shown to influence post-operative respiratory complications. This has not been well studied on at-risk populations (besides obesity) nor for intra-operative complications.

**Hypothesis:** Lung protective MV reduces respiratory complications among at-risk populations undergoing surgery.

**Objectives:** Study two novel measures of protective MV, the recruitment-to-inflation ratio (RIR) and the airway opening pressure (AOP), among surgical patients at risk for respiratory complications, and their correlation with respiratory complications during and after surgery.

**Methods:** Retrospective observational study of patients undergoing general anesthesia in the operating room. All adult patients who had RIR and AOP measures performed will be recruited, stratified according to the presence or absence of risk criteria for respiratory complications. The primary outcomes will be respiratory complications during and after anesthesia care. The RIR and AOP will be secondary outcomes. The lack of comparable studies and heterogeneity of definitions of respiratory complications prevents a formal power analysis for the primary outcome. Using derived data, we calculated a sample size of 85 to 93 patients to characterize the incidence of RIR and AOP within 10% of the population mean with a power of 80%. Therefore, we will aim to recruit 100 at-risk and 100 control patients.

**Results:** We will characterize the mean RIR and the incidence of AOP among the study populations, and their correlation with respiratory complications intra- and post-operatively.

**Relevance:** The insights gained from this study are a necessary precondition for the development of interventional trials aiming to modify MV during surgery based on the RIR and AOP in order to reduce respiratory complications.

### **Autoantibodies in COVID-19 are a feature of severe disease**

Uriel Trahtenberg MD, PhD<sup>1,2</sup>; Robert Rottapel MD<sup>3,4</sup>; Claudia C dos Santos MD<sup>2,5,6</sup>; Alex P Di Battista, PhD<sup>2,7,8</sup>; Arthur S. Slutsky, MD<sup>2,6</sup>; Andrew J Baker MD<sup>2,5,6</sup>; and Marvin J Fritzler MD, PhD<sup>9</sup>, from the COVID19 Longitudinal Biomarkers of Lung Injury (COLOBILI) study group.

1) Critical Care Department, Galilee Medical Center, Nahariya, Israel. 2) Keenan Centre for Biomedical Research, Li Ka Shing Knowledge Institute, St. Michael's Hospital, Toronto, ON, Canada. 3) Departments of Medicine and Immunology, University of Toronto, Toronto, ON, Canada. 4) Division of Rheumatology, St. Michael's Hospital, Toronto, ON, Canada. 5) Critical Care Department, St. Michael's Hospital, Toronto, ON, Canada. 6) Interdepartmental Division of Critical Care Medicine, University of Toronto, Toronto, ON, Canada. 7) Faculty of Kinesiology & Physical Education, University of Toronto, Toronto ON, Canada. 8) Defence Research and Development Canada, Toronto Research Centre, Toronto, ON, Canada. 9) Cumming School of Medicine, University of Calgary, Calgary, AB Canada.

**Introduction:** There are several reports on the high incidence of autoantibodies in acute critically ill COVID-19 patients, suggesting they are a specific feature of COVID-19.

**Hypothesis:** There incidence of autoantibodies in acute severely ill COVID-19 patients is the same as in similarly ill, non-COVID-19 patients.

**Objectives:** Characterize the autoantibodies of critically ill COVID-19 and non-COVID-19 patients and their correlation with clinical outcomes.

**Methods:** Observational cohort study of adult patients admitted to an intensive care unit with acute respiratory failure, classified as COVID+ and COVID- using PCR. The primary clinical outcome was death in the ICU within 3 months; secondary outcomes included in-hospital death and disease severity measures. Measurements, including autoantibodies, were done longitudinally. ANOVA and Fisher's exact test were used with  $\alpha=0.05$ , with a false discovery rate of  $q=0.05$ . Bayesian estimates of posterior probabilities was performed using a range of prior probabilities.

**Results:** 22 COVID+ and 20 COVID- patients were recruited, 69% males, median age 60.5 years. 64% had anti-nuclear antibodies, 38% had antigen-specific autoantibodies, 31% had myositis related autoantibodies, 38% had high-level anti-cytokine autoantibodies, and 52% had anticardiolipin autoantibodies. Cytoplasmic dense and fine speckled anti-nuclear antibody immunofluorescence patterns (AC20 and/or AC19) and IgG anticardiolipin were significantly associated with worse clinical severity scores. There were no statistically significant differences between COVID+ and COVID- for any of the autoantibodies. This was confirmed using Bayesian analysis.

**Conclusion:** COVID-19 patients have a similarly high incidence of autoantibodies as similarly ill, non-COVID-19 patients. Some autoantibodies are associated with more severe disease and therefore worse outcomes, among all patients.

**Relevance:** Autoantibodies are not a particular feature of COVID-19 but rather of severe respiratory disease. The high incidence of autoantibodies among critically ill patients raises a question regarding their pathogenic role.

## N39

### **A peri-operative brain monitor, using newly developed EEG based indices.**

Dana Baron- Shahaf, Director of Neuroanesthesia Unit, Rambam hospital

Dafna Willner, Chairman, Department of Anesthesia, Galilee Medical Center

**Background :** The number of elderly patients (over 65) undergoing surgery has increased. With increasing age, there is a significant increase in the risk of brain complications after surgery, especially, Post-Operative Cognitive Decline (POCD) and stroke. Unfortunately, there is no reliable technology that predicts and warns of possible brain injury, thus allowing for an early intervention to prevent irreversible damage.

**Aim:** We developed a brain monitor based on neurophysiological understanding and electroencephalography (EEG) analysis that produces real-time risk predictor indices: 1. Cognitive Effort Index (CEI) – analysis of one frontal EEG channel evaluating patient's attention in task performance. 2. Lateral Interconnection Ratio (L-I-R)- measures synchronization between hemispheres while analyzing two frontal EEG channels. L-I-R decrease was shown to be associated with brain dysfunction.

**Hypothesis:** Our brain monitor could predict the risk of developing POCD intraoperatively and allow for an intervention thus preventing occurrence.

**Methods:** We intend to monitor patients undergoing elective orthopedic surgery, pre- intra- and post- operatively, using **CEI** and **L-I-R**. We will compare two groups (observation and intervention) addressing the following objectives: 1. **CEI** during a cognitive task. 2. Intra-operative **L-I-R** drops associated with intra-operative events such as decrease in blood pressure, hypoglycemia, anesthesia. 3. Anesthesia and hemodynamic titration in response to intra-operative **L-I-R** 4. Post-operative monitoring with **CEI** association with post-operative decline.

**Results and Conclusion:** Every year, 700,00 patients have surgery in Israel, a third older than 65 years, 70,000 are expected to suffer from POCD. The **CEI** index can be used to diagnose the frail patient pre-operatively, and differentiate in each case, between the pre/ intra/ post-operative contributing factors for POCD. **L-I-R** would be used as a real time brain monitor alert in the event of brain injury, allowing for an intervention. Both the **CEI** and **L-I-R** can be used as a bed side monitor for anesthetized patient (intensive care units and operating room) alerting the physician of brain injury.



שימוש באפליקציה ייעודית מפחיתה את כמות הבדיקות המיותרות שנעשות בהערכה טרום ניתוחית לפני ניתוח.

ד"ר שי בן אברהם. מתמחה במחלקת הרדמה, המרכז הרפואי לגליל  
ד"ר דפנה וילנר. מנהלת מחלקת הרדמה. המרכז הרפואי לגליל.  
ד"ר וופא בלאן. רופאה במחלקת הרדמה. המרכז הרפואי לגליל.

#### הקדמה-

איגוד המרדמים בישראל קבע כי אין צורך לבצע בדיקות הדמיה ומעבדה באופן רוטיני לכלל המטופלים טרום ניתוח. על אף ההנחיות רוב החולים המתקבלים למרפאת טרום הרדמה ביצעו בדיקות רבות שאינן נדרשות על פי ההנחיות לבקשת הרופא המנתח. לדעתנו, הבעיה נובעת מחוסר תקשורת בין המנתח והמרדים עקב הסתמכות של כול אחד מהם על הנחיות שונות והיצמדות לפרקטיקה היסטורית של ביצוע כול הבדיקות לכול מטופל, ללא התייחסות למטופל הספציפי. על מנת להוכיח את טענתנו פיתחנו אפליקציה לטלפון הסלולארי שבודקת מהן בדיקות המעבדה וההדמיה הנדרשות למטופל על בסיס הנחיות איגוד ההרדמה הישראלי. האפליקציה הינה לשימוש הרופאים המנתחים בבחירת הבדיקות במטופל הספציפי.

#### השערת המחקר-

שימוש באפליקציה יפחית את מספר הבדיקות המיותרות שמבוצע על ידי המטופלים טרום הניתוח וכך יפחית עלויות.

#### מטרת המחקר-

להפחית את מספר הבדיקות המיותרות שמבוצע על ידי המטופלים טרום הניתוח.

#### שיטות-

בדיקת תיקי מטופלים שעברו הערכת טרום הרדמה במרפאת ההרדמה בין התאריכים 1.2.2021-1.10.2021 ובחינה של כמות הבדיקות שבוצעו על ידי המטופל בפועל בהשוואה לבדיקות הנדרשות לפי האפליקציה. האפליקציה אנונימית לחלוטין, ואינה דורשת שימוש בפרטים מזהים של המטופל.

#### דיון ומסקנות-

ביצוע בדיקות באופן רוטיני כרוך בעלות כספית לא מבוטלת, מגביר את העומס על המערכת הבריאות, וחושף את המטופל לבדיקות הדמיה בעלות סיכוני קרינה שאינן נדרשות לרוב. הוא איננו משנה לרוב את הניהול הסב ניתוחי ועלול להוביל להמשך בירור יקר ומיותר, ואף לעליה בתחלואה עקב דחיית הניתוח כתוצאה מתוצאות חיוביות כוזבות או סטייה מטווח הנורמה שאינה מהווה פתולוגיה.

בעזרת שימוש באפליקציה שזמינה במכשיר הסלולארי של כול רופא ניתן להפחית את מספר הבדיקות המיותרות שמבוצעות על ידי המטופלים טרום הניתוח ללא שינוי או פגיעה בחולה.

## ההשפעה של מיפוי עצמות על אבחון וקביעת הגיל של שברי דחיסה אוסטאופורוטיים בעמוד השדרה

- דניאל ויינר קליש, הפקולטה לרפואה ע"ש עזריאלי, אוניברסיטת בר אילן.
- ד"ר אליה ארנון שלג, המכון לרפואה גרעינית, המרכז הרפואי לגליל.
- ד"ר אלון רוד, ניתוחי עמוד שדרה, אורתופדיה ב', המרכז הרפואי לגליל.
- ד"ר סאידה חאג', ניתוחי עמוד שדרה, אורתופדיה ב', המרכז הרפואי לגליל.
- ד"ר נמרוד רחמימוב, ניתוחי עמוד שדרה, אורתופדיה ב', המרכז הרפואי לגליל.

### הקדמה:

כאשר נמצא אצל מטופל הסובל מכאבי גב שבר דחיסה, יש צורך לקבוע אם מדובר בשבר טרי וסימפטומטי או בשבר ישן שאינו הגורם לכאבים. על פי הקווים המנחים של האיגודים המדעיים בעולם, בדיקת הבחירה להבחנה בין שבר ישן לטרי היא MRI. מיפוי עצמות הינה שיטה רגישה לזיהוי שברים טריים וזמינותה בישראל רבה יותר. מטרת המחקר הייתה לבדוק את יעילותו של מיפוי עצמות לצורך הבחנה בין שברי דחיסה ישנים וטריים ובאיתור שברים סמויים בעמוד השדרה.

### שיטות:

מחקר רטרוספקטיבי במטופלים שאושפזו במרכז הרפואי לגליל בין 2014 ל 2020 עם חשד לשבר דחיסה ואשר עברו CT של עמוד השדרה ומיפוי עצמות במהלך אשפוזם. כל CT נבדק לצורך קביעת נוכחות שבר והקלסיפיקציה שלו, וכל מיפוי לאפיון השברים וגילם.

### תוצאות:

נאספו 180 נבדקים רצופים בגיל ממוצע של 74.2 שנים, ל 104 מתוכם נמצא תיעוד של טראומה לפני האשפוז עם זמן ממוצע של 6.12 ימים (SD 12.99) בין הטראומה לאשפוז. בכל מטופל נסרקו חוליות T1-L5 בשתי הבדיקות, סה"כ 3,060 חוליות. ב CT אובחנו שברים ב 379 חוליות ובמיפוי נמצאו קליטות ב 290 חוליות. הקלסיפיקציה השכיחה של השברים הייתה AOA1 (67%) ו- OF2 (56%). נמצאה התאמה בין ה CT והמיפוי ב-2,417 (85.1%) חוליות שנראו ללא שבר בשתי השיטות וב-161 (5.6%) חוליות שנראו עם שבר בעל מראה טרי לפי שתיהן. ב 41 (1.4%) חוליות (27 מטופלים) הודגמו שברים טריים במיפוי שלא נראו ב CT וב 44 (1.5%) חוליות (37 מטופלים) הודגמו שברים טריים ב CT אך במיפוי לא נצפו קליטות או נצפו קליטות בעוצמה נמוכה מהצפוי. במקרים אלו נמצאה קורלציה למשך זמן נמוך יחסית בין הטראומה לביצוע המיפוי (4.41 ימים לעומת 9.38 ימים,  $P < 0.005$ ).

### מסקנות:

ברוב המקרים קיימת התאמה בין ממצאי ה CT והמיפוי לגבי נוכחות שברים והערכה של גילם, אך המיפוי סייע באיתור 41 שברים סמויים אשר לא הודגמו בבדיקת ה CT. נתונים אלו תואמים את הממצאים הצפויים ב MRI לפי הספרות.

## תכנית התערבות מרחוק למניעת נפילות בקרב אנשים מבוגרים: מחקר אקראי

### מבוקר

עדי טולדנו-שובי<sup>1,2</sup>, דפנה ליבנה<sup>1</sup>, הילה שריג בהט<sup>2</sup>, חגית הל-אור<sup>2</sup>, מסעד ברהום<sup>1</sup>  
1- המרכז הרפואי לגליל, 2-אוניברסיטת חיפה

### רקע

נפילות הינה אחת הבעיות הקשות בגיל השלישי. מידי יום נופלים כ-1000 מבוגרים בישראל וכתוצאה מכך קיימת סכנה להתדרדרות בתפקודם ובמצבם הבריאותי. תרגול לשיפור שיווי משקל, שיפור כח הגפיים התחתונות ותרגול הליכה הוכחו כיעילים להפחתת נפילות. תכנית תרגול Otago, מותאמת לאנשים המתגוררים בקהילה, נמצאה יעילה, ישימה ובעלת שביעות רצון גבוהה. בתקופת הקורונה, נדרשה האוכלוסייה המבוגרת להישאר בביתה וחווה ירידה משמעותית בתפקוד. מאידך, לא ניתן מענה חלופי לשימור המצב התפקודי בכלל, ובמועדות לנפילה בפרט. הצורך ברפואה מרחוק התחדד, ועלתה המודעות לפיתוח והטמעה של שירותים אלה. רפואה מרחוק למניעת נפילות נחקרה מעט מאוד וקיים מחסור בידע מבוסס מחקר. אנו עומדים בפני מגמה האופיינית לתקופות שלאחר מגיפה, בה צפויה עלייה בשיעור הנפילות באוכלוסייה המבוגרת.

### מטרות

לבחון את היעילות, הישימות והבטיחות של תכנית אימון למניעת נפילות באוכלוסייה המבוגרת, המבוססת על עקרונות Otago, ברפואה מרחוק, בהשוואה לתרגול מקרוב.

### השערת המחקר

טיפול מרחוק, למניעת נפילות באוכלוסייה המבוגרת, הינו ישים, יעיל ובטוח במידה דומה לטיפול מקרוב.

### שיטות

מחקר התערבות אקראי מבוקר עם Cross-over design. אוכלוסיית המחקר תכלול 106 מבוגרים בני 65 ומעלה, המתגוררים בקהילה ומתהלכים באופן עצמאי, בעלי סיכון קל-בינוני לנפילות, שאינם סובלים מבעיות ומחלות שימנעו השתתפות בטוחה ויעילה בתכנית אימון. בנוסף, לא ייכללו מועמדים בעלי ליקוי קוגניטיבי ( $MoCA \leq 21$ ), או בסיכון גבוה לנפילה ( $Mini-BEST \leq 20$ ). מועמדים מתאימים, שיביעו הסכמתם להשתתף במחקר, ישויבו אקראית לקבוצת אימון מרחוק או מקרוב לתקופה של 3 חודשים, לאחריה, תתבצע החלפה בין 2 זרועות ההתערבות ל-3 חודשים נוספים. הערכת הנבדקים, תבוצע בכניסה למחקר, לאחר 3 ו-6 חודשי אימון, ומעקב לאחר 12 חודשים מהגיוס למחקר.

### מדדי תוצאה

בנוסף למדד התוצאה העיקרי, שיעור הנפילות, יוערכו מדדים רגשיים הקשורים בנפילות: מדד איכות חיים ופחד מנפילות ומדדים תפקודיים. בנוסף, תבחן שביעות הרצון ומידת ההיענות וההתמדה בתכניות.

המבדקים יתועדו על ידי מצלמות, מידע זה ישמש לייעול השיטות המשמשות כיום להערכת מועדות לנפילה באוכלוסייה המבוגרת באמצעות כלים חישוביים.

### חשיבות המחקר לעולם הרפואה

מחקר חלוץ זה בא לבנות פלטפורמה שתוכל להנגיש את תכנית מניעת הנפילות למבוגרים רבים המתקשים לצאת מהבית או מעדיפים להשתתף מרחוק. הנגשת תכנית המניעה תוכל לצמצם את שיעור הנפילות הגבוה והשלכות הנפילות על הפרט והחברה, לשפר את איכות חיי המבוגרים בישראל ולצמצם את העלויות הגבוהות הנלוות. שירות זה, לא בא להחליף את השירות מקרוב, אלא להרחיב את היריעה ולייעל את המשאבים.

מחקר זה, יאפשר צבירת ידע לגבי האוכלוסייה המבוגרת, הזקוקה מצד אחד לשירותי רפואה מרחוק, לא רק בעתות משבר, ומנגד מתמודדת עם קושי בצריכת שירותים אלו, בשל אוריינות נמוכה.

## Physiotherapy and Machine Learning for Fall Risk Assessment

עדי טולדנו שובי<sup>1</sup>, דפנה ליבנה<sup>1</sup>, נדב אייכלר<sup>2</sup>, עלאא מסלחה<sup>2</sup>, שמואל רז<sup>3</sup>, אילן שימשוני<sup>3</sup>, חגית

הל-אור<sup>2</sup>

1- שירותי הפיזיותרפיה, המרכז הרפואי לגליל, נהריה

2- המחלקה למדעי המחשב- אוניברסיטת חיפה

3- המחלקה למערכות מידע- אוניברסיטת חיפה

### הקדמה

נפילות מהוות את אחת הבעיות הקשות בגיל השלישי, שכיחותן עולה עם הגיל עד כדי 50% בקרב בני ה-80 ומעלה. נפילות והפציעות הנלוות להן, הן הגורם העיקרי לתחלואה ותמותה בגיל המבוגר, לצד ירידה תפקודית ופיתוח תלות במשפחה ובשירותי הרפואה והרווחה. עם גורמי הסיכון לנפילות נמנים ירידה בכוח שריר ושיווי משקל לקוי. תוכניות אימון לשיפור גורמים אלה הוכחו כיעילות בצמצום שיעור הנפילות ב-24-42%. לשם כך נחוץ איתור מוקדם של המועדים לנפילה. מבחן Berg Balance Scale (BBS) הינו כלי מהימן ותקף לניבוי מועדות לנפילה. המבחן כולל 14 מטלות מוטוריות ודורש זמן וכוח אדם מיומן לביצועו. קיצור המבחן והפיכתו לאוטומטי יכול להנגיש את האבחון ולסייע באיתור האוכלוסייה המועדת לנפילה.

### מטרות

לפתח כלי אובייקטיבי, חישובי, להערכת ציון ה-BBS והסיכון לנפילה באמצעות Machine Learning (ML) ולקצר מבחן זה תוך שמירה על רמת דיוק.

### שיטות

אוכלוסיית המחקר כללה 100 מאושפדים ממחלקת שיקום במרכז הרפואי לגליל ו-29 אנשים בריאים מעל גיל 65, שנתנו את הסכמתם להשתתף במחקר. כל נבדק ביצע את מבחן ה-BBS מול מערכת חדשנית למעקב אחר תנועה אנושית על ידי מצלמות עומק וקיבל ניקוד נפרד משתי פיזיותרפיסטיות. אל מול הניקוד של הפיזיותרפיסטיות התפתחה הבינה המלאכותית, בשילוב אלגוריתם לניתוח נתונים, להערכת יכולת ביצוע המשימות על ידי הנבדק וחיזוי ציון ה-BBS. כמו כן, בוצעה הערכת יכולת הניבוי של סעיפי המבחן השונים במטרה לקצר אותו מבלי לפגוע ביכולתו לנבא את המועדות לנפילה.

### תוצאות

במחקר זה פיתחנו כלי אובייקטיבי, חישובי, להערכת ציון ה-BBS והסיכון לנפילה. מתוך 14 המטלות המוטוריות של מבחן ה-BBS אותרו 6 מטלות עם יכולת ניבוי גבוהה של מועדות לנפילה כך שניתן לקצרו. המבחן המקוצר יכול להתבצע על ידי פיזיותרפיסטים או באמצעות המערכת האוטומטית.

### מסקנות

שילוב יכולות ממוחשבות ובינה מלאכותית יכול להנגיש, לקצר ולייעל את אבחון שיווי המשקל באוכלוסייה המבוגרת ולסייע לפיזיותרפיסטים לאתר את המועדים לנפילה לצורך התערבות מוקדמת.

## N44

### **Cerebroplacental ratio (CPR) and neonatal outcome in low risk pregnancies with reduced fetal movement: a prospective study**

Ala Aiob MD, Maya Wolf MD, Yosef Haddad MD, Jacob Bornstein MD, Marwan Odeh MD

Department of Obstetrics and Gynecology, Galilee Medical Center, Nahariya and Azrieli Faculty of Medicine, Bar Ilan University, Safed, Israel

**Objective:** The aim of this study was to evaluate the role of cerebroplacental ratio in low risk pregnancies with reduced fetal movements.

**Methods:** Women with singleton pregnancy with no risk factors but with reduced fetal movements, between 28-40 weeks of gestation, were included prospectively. Umbilical artery (UA), middle cerebral artery (MCA) pulsatility indices (PI) were measured, and MCA to UA PI ratio (CPR) was calculated. At delivery, the mode of delivery, gestational age, fetal monitor category, Apgar score at 1 and 5 minutes, birth weight, presence of meconium, umbilical artery pH and NICU admission were recorded. Poor outcome was defined as Apgar score <7 at 5 minutes, cord blood Ph <7.16, monitor category 3 during labor, meconium, NICU admission, fetal death. Doppler indices and pregnancy characteristics were compared between women with good vs. poor outcome.

**Results:** Of 96 women included, 86 had good outcome and 10 had poor outcome. There was no significant difference between poor and good outcome in: UA-PI ( $0.871 \pm (0.171)$  vs.  $0.815 \pm (0.179)$ ), MCA-PI ( $1.778 \pm (0.343)$  vs.  $1.685 \pm (0.373)$ ) and CPR ( $2.107 \pm (0.635)$  vs.  $\pm 2.09 (0.597)$ ) respectively. Nor was there any significant difference in location of the placenta, BPP score, fetal gender, or amniotic fluid index (AFI) at the time of compliant. There were more nulliparous in the poor outcome group.

**Conclusions:** Cerebroplacental ratio (CPR) has no role in predicting neonatal outcome in low risk pregnancies with reduced fetal movement. The finding of poor outcome in nulliparous women warrants further investigation.

## N45

### **Cerbro Placental Ratio as a predictor for obstetrics outcomes in postdate pregnancy**

Ashkar-Majadla Nadine MD, Wolf Maya MD, Tuma Ruba MD, Grinin Vitali MD, Veinerovski Igor MD, Odeh Marwan MD

*Department of obstetrics and gynecology, Galilee Medical Center, Nahariya Azriela Faculty of Medicine, Bar Ilan University, Safed*

**Objective:** to evaluate the role of CPR in identifying and predicting bad obstetric outcome in pregnant women at 40-42 weeks of pregnancy.

**Methods:** prospective observational-analytical study. Carried out in the women's health department at Galilee medical center. The study included women with singleton pregnancy without any risk factor. CPR value was defined as a division between MCA-PI and UA-PI. CPR values were compared between two groups: first group with normal obstetrical outcome, while the second with abnormal obstetrical outcome defined as: umbilical cord PH less than 7.20, birth by unplanned caesarean section as a result of pathologic fetal heart rate, meconium amniotic fluid, neonatal admission to NICU, 5-min-Apgar score less than 7 and neonatal mortality.

**Results:** 102 pregnant women out of 108 delivered at the Galilee medical center and were included in study analysis. Their mean age at delivery time was 30.45. The median pregnancy age was 40.4. All fetuses were in vertex position. 78 pregnant women had favorable pregnancy outcome, Compared to 24 with bad pregnancy outcomes. The number of vaginal births for women with good pregnancy outcomes was higher compared to women with bad obstetrics outcomes ( $P=0.045$ ). In addition, women with bad pregnancy outcome had significantly higher previous cesarean section compared to women with normal pregnancy outcomes ( $P=0.01$ ). 75% of the women with bad pregnancy outcomes delivered by caesarean section, compared to 7.8% of women with good pregnancy outcomes. There was no significant difference in MCA-PI between the two groups ( $P=0.845$ ) (using logistic regression analysis) According to ROC curve; women with CPR value above 1.76 had  $OR=2.848$  95%CI (1.084,7.480) for bad pregnancy outcome.

**Conclusion:** CPR value in certain cases could be a good measure in predicting bad pregnancy outcomes in postdate pregnancies.

## N46

### The role of Alpha 2 Macroglobulin in IgG-aggregation and chronic complement activation in patients with chronic lymphocytic leukemia

Regina Michelis<sup>1</sup>, Naseba Naseraldeen<sup>1,2</sup>, Lama Milhem<sup>1,2</sup>, Evleen Galouk<sup>1,2</sup>, Masad Barhoum<sup>2,3</sup>, Judith Chezar<sup>3</sup>, Tamar Tadmor<sup>4,5</sup>, Ariel Aviv<sup>6</sup>, Lev Shvidel<sup>7,8</sup>, Adi Litmanovich<sup>2</sup>, Mona Shehadeh<sup>9</sup>, Galia Stemer<sup>2,3</sup>, Ety Shaoul<sup>3</sup>, and Andrei Braester<sup>2,3</sup>.

<sup>1</sup>The Institute for Medical Research, Galilee Medical Center, Nahariya; <sup>2</sup>Azrieli Faculty of Medicine, Bar-Ilan University, Safed; <sup>3</sup>Hematology, Galilee Medical Center, Nahariya; <sup>4</sup>Hematology, Bnai Zion Medical Center, Haifa; <sup>5</sup>The Rappaport Faculty of Medicine, Technion, Haifa; <sup>6</sup>Hematology, Emek Medical Center, Afula; <sup>7</sup>Hematology, Kaplan Medical Center, Rehovot; <sup>8</sup>Faculty of Medicine, Hebrew University, Jerusalem; <sup>9</sup>Biochemistry Laboratory, Galilee Medical Center, Nahariya.

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most common adult leukemia in the western world. The complement system in CLL was recently shown to be chronically activated at a low level, through the classical pathway (CP). Chronic CP activation involves the formation of IgG-hexamers (IgG-aggregates), occurring on cell surfaces via specific interactions between the Fc regions of IgG monomers. These interactions require antigen binding. We have investigated the formation of IgG-hexamers in patients and normal controls (NC), their incidence as cell-free and cell-bound forms, their complement activation capacity, the identity of the antigen triggering their formation and its levels in CLL sera.

Sixty-six patients and 27 controls were enrolled in the study. IgG-aggregates were separated from sera, measured and used for assessment of CP activation capacity. The occurrence of IgG-aggregates on blood cells was studied by flow cytometry in whole blood samples.

Serum levels of IgG-aggregates were higher in CLL, and they activated complement to a higher extent than the aggregates from NC. Alpha-2-macroglobulin (A2M) was found to be part of the hexamer structure (by mass spectrometry and Western-blot) and was identified as the antigen causing the hexamerization/aggregation. Serum A2M levels (measured by ELISA) were significantly higher in patients vs. NC, and preliminary data indicates its excretion by B-lymphocytes. The exact mechanism and time course of A2M-IgG-hexamers formation in CLL should be further studied. As CLL is commonly treated by immunotherapy, the data may be useful for improvement of current immunotherapy regimens, which involve activation of various cellular and biochemical mechanisms, including the complement system.

## N47

### **Characterization of Complement System Activity in Patients with Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL)**

**Evleen Galouk<sup>1,2</sup>, Regina Michelis<sup>1</sup>, Luiza Akria<sup>2,3</sup>, Masad Barhoum<sup>2,3</sup>, Mona Shehadeh<sup>4</sup>, Galia Stemer<sup>2,3</sup>, and Andrei Braester<sup>2,3</sup>.**

<sup>1</sup>The Institute for Medical Research, Galilee Medical Center, Nahariya; <sup>2</sup>Azrieli Faculty of Medicine, Bar-Ilan University, Safed; <sup>3</sup>Hematology, Galilee Medical Center, Nahariya; <sup>4</sup>Biochemistry Laboratory, Galilee Medical Center, Nahariya.

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common type of adults' non-Hodgkin's lymphoma. Immunotherapy, which is used for DLBCL therapy, activates complement-mediated-cytotoxicity (CDC) and other mechanisms. CDC activation depends on several factors, including the activity of the complement classical pathway (CP). Currently, there are limited data regarding complement activation mechanisms in DLBCL patients. We presumed that the complement system in DLBCL activates similar mechanisms as in chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients, where CP is chronically activated by IgG-hexamers, resulting in CP exhaustion and decreased activity.

Our aim was to investigate the complement activity and CDC efficacy in DLBCL patients. Plasma and serum (15 patients, 10 normal controls -NC) were collected. Chronic complement activation was followed by two markers (the presence of Ig-C5a in western analysis and levels of the complement-activation marker sC5b-9). CP and alternative pathway (AP) activities, and the levels of the Bb and C4d fragments (produced via AP and CP, respectively), were quantified by ELISA. CDC assay was performed using a DLBCL cell line.

In 66% of the DLBCL patients Ig-C5a was present and the baseline levels of sC5b-9 were increased. However, this chronic CP activation did not decrease the CP activity. In addition, there were no differences in the Bb and C4d levels, nor in the CDC efficacy, between NC and DLBCL sera. The results suggest that some mechanisms may prevent CP exhaustion in DLBCL patients. The discovery of these mechanisms may be used to improve immunotherapy regimens and outcomes for the benefit of DLBCL patients.



## N48

### **A new strategy to improve complement dependent cytotoxicity of Rituximab in B-lymphocytes with low CD20**

**Lama Milhem<sup>1,2</sup>, Regina Michelis<sup>1</sup>, Masad Barhoum<sup>2,3</sup>, Tamar Tadmor<sup>4,5</sup>, Ariel Aviv<sup>6</sup>,  
Lev Shvidel<sup>7,8</sup>, Mona Shehadeh<sup>9</sup>, Galia Stemer<sup>2,3</sup>, and Andrei Braester<sup>2,3</sup>.**

<sup>1</sup>The Institute for Medical Research, Galilee Medical Center, Nahariya; <sup>2</sup>Azrieli Faculty of Medicine, Bar-Ilan University, Safed; <sup>3</sup>Hematology, Galilee Medical Center, Nahariya; <sup>4</sup>Hematology, Bnai Zion Medical Center, Haifa; <sup>5</sup>The Rappaport Faculty of Medicine, Technion, Haifa; <sup>6</sup>Hematology, Emek Medical Center, Afula; <sup>7</sup>Hematology, Kaplan Medical Center, Rehovot; <sup>8</sup>Faculty of Medicine, Hebrew University, Jerusalem; <sup>9</sup>Biochemistry Laboratory, Galilee Medical Center, Nahariya.

#### **Abstract**

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most common leukemia in adults in the western world. One of the treatments offered to CLL patients is immunotherapy, such as Rituximab (RTX), a chimeric IgG drug that binds specifically to CD20, which is expressed on B cells in almost all stages of development. During immunotherapy, the complement system is involved in various mechanisms that destroy the target B-cells. One mechanism is the complement-dependent cytotoxicity (CDC), which requires the activation of the complement classical pathway (CP). This activation of the CP requires formation of RTX-aggregates. The availability of complement components and the level of CD20 expression on the surface of B-cells affect the immunotherapy outcomes. Alas, the expression of surface CD20 on B-cells is decreased in treated CLL patients by post-translational mechanisms. We hypothesized that using aggregated- instead of monomeric- anti-CD20 antibodies may improve the CDC efficacy. RTX was separated into two fractions: solution (Sol.) and antibody (Ab.). RTX, Sol, and Ab were aggregated separately and used for a CDC assay that was performed in CLL cell lines, which differ in their CD20 expression level (MEC-2: high-CD20; HG-3: low-CD20). Increased CDC was found after incubation with aggregated Ab relative to non-aggregated Ab in HG-3 cells but not in MEC-2 cells. The results indicate superior CDC efficacy of aggregated RTX for B-CLL cells with low CD20 expression, and may help to refine and personalize the immunotherapy for CLL patients when RTX is ineffective, or as initial therapy in patients with very low B cell CD20 expression.

## תפקוד מיני ודימוי גוף אצל מועמדות לניתוח בריאטרי: השוואה בין נשים

### יהודיות לנשים ערביות בישראל.

נחאס מרווה<sup>1</sup>, פרופ' כראל רפאל<sup>2</sup>, איטח דורית<sup>1</sup>, וקסמן איגור<sup>3</sup>, פרופ' לצר יעל<sup>2</sup>, ד"ר פראג' מועאד<sup>3</sup>  
<sup>2</sup> בית הספר לבריאות הציבור, הפקולטה ללימודי רווחה ובריאות, אוניברסיטת חיפה.  
<sup>1</sup> מכון ריפוי בעיסוק, בית חולים לגליל, הפקולטה לרפואה, אוניברסיטת בר אילן.  
<sup>3</sup> מחלקה לכירורגיה ב', בית חולים לגליל, הפקולטה לרפואה אוניברסיטת בר אילן.

**רקע:** שיעור השמנת יתר עלה בארבעת העשורים האחרונים כתופעת בריאות נפוצה בכל העולם. השמנת יתר כרוכה בסיכוני בריאות רבים ובהשלכות חברתיות, פסיכולוגיות ואחרות. מחקרים מראים השפעה שלילית על התפקוד הפיזי כולל פגיעה בתפקוד היומיומי וכן פגיעה בתפקוד המיני. בנוסף למצב זה יש השפעה שלילית על כישורים חברתיים ותרבותיים של האדם ועל הדימוי העצמי, דבר המשפיע על איכות החיים.

**השערות:** 1: ימצא הבדל בין שתי הקבוצות האתניות בתפקוד המיני ודימוי גוף 2: ימצא הבדל בהשתתפות בפעילויות היומיומיות בין שתי קבוצות הנשים. 3: לא ימצאו הבדלים בין הקבוצות במידת הפגיעה בזיכרון.

**מטרת המחקר:** בדיקת השפעת הרקע התרבותי על דימוי גוף, תפקוד המיני, תפקוד יומיומי, ההשתתפות בפעילויות וזיכרון בנשים הפונות לניתוח בריאטרי עקב עודף משקל, בשתי קבוצות אתניות.

**שיטת המחקר:** מחקר חתך. איסוף הנתונים ע"י שאלונים (כלי המחקר) המעריכים את משתני התפקוד המיני, דימוי הגוף, ההשתתפות בפעילויות יומיומיות והקוגניציה, בנקודת זמן ספציפית.

**ממצאים:** ממוצע מדד ה BMI גבוה יותר אצל מועמדות יהודיות, נמצא הבדל מובהק סטטיסטי באחוז היהודיות העבודות לעומת לערביות. שתי הקבוצות דיווחו על ירידה בחשק מיני ללא הבדל מובהק בין שתי הקבוצות. שיעור גבוה יותר מהנשים היהודיות יוזמות לקיום יחסי מין לעומת הערביות. המשתתפות הערביות מביעות היעדר שביעות רצון גבוהה יותר בהשוואה עם היהודיות. נמצא הבדל מובהק בין שתי הקבוצות בהשתתפות באירועי תרבות, חוגים וטיפול בילדים ובתחום הטיפול האישי. בנוסף נמצא כי נשים יהודיות נהנות יותר מפעילות ספורטיבית מסוג חדר כושר, חוג התעמלות או יוגה. נמצא הבדל מובהק סטטיסטי במספר היהודיות עם זיכרון תקין לעומת הערביות.

**מסקנות:** למאפיינים תרבותיים חלק משמעותי בעיצוב ההתנהגות בכלל ואצל נשים עם השמנת יתר בפרט.

**תרומת המחקר לתחום העבודה:** לא נמצאה ספרות על השפעת הבדלים תרבותיים על תפקודן של מועמדות לניתוח בריאטרי. מחקר נוכחי מהווה בסיס להתרחבות שירות הריפוי בעיסוק אצל אוכלוסייה בריאטרית, בעיקר כשמדובר בהשתתפות חברתית, תפקודים קוגניטיביים והשפעתם על איכות חיים ורווחה אישית.

(מילות מפתח: השמנת יתר, ניתוח בריאטרי, תפקוד מיני, הבדלים אתניים, השתתפות).

## הערכה קוגניטיבית ורגשית אצל מטופלי קורונה במרכז הרפואי לגליל.

נחאס מרווה<sup>1</sup>, איטח דורית<sup>1</sup>, קייקוב אדוארד<sup>2</sup>

<sup>1</sup> מכון ריפוי בעיסוק, בית חולים לגליל.

<sup>2</sup> מחלקה גריאטרית, בית חולים לגליל.

רקע: COVID-19 נגיף הקורונה העולמי התפשט מסין ב 2019. נכון לאוגוסט 2021 נרשמו ברחבי העולם כ 24 מיליון מקרי הדבקה ידועים. בישראל, אובחן הנגיף אצל 1.343.218 בני אדם עד ליום. מאושפזים עם נגיף קורונה חוו סוג של שינוי בתפקוד הנפשי והנוירולוגי שלהם, מחקרים מראים שאחוז מסוים מהם סובלים מתופעות פסיכיאטריות בעיקר דכאון ופגיעה קוגניטיבית בעיקר זיכרון. מטופלים אלו מתקשים להתמודד עם פעילויות יומיומיות.

השערה: קיים קשר בין נגיף קורונה לירידה בזיכרון אצל מטופלים בזמן ולאחר אשפוזם במחלקה. קיים קשר בין נגיף קורונה לירידה במצב הרגשי אצל מטופלים בזמן ולאחר אשפוזם במחלקה. קיים הבדל בין תוצאות האבחונים שנעשו בעת אשפוז ולאחר שחרורם.

מטרה: השוואה במצב קוגניטיבי ורגשי בזמן ולאחר אשפוז במחלקות קורונה.

שיטת מחקר: מחקר רטרוספקטיבי. איסוף נתונים דרך מערכת הקמיליון של החולים המשוחררים ממחלקות קורונה ואשר עברו הערכה ע"י החוקרת הראשית. חולים מסכימים להשתתף במחקר יתבקשו לעבור אותה הערכה קוגניטיבית ורגשית. כלים: אבחון קוגניטיבי מעל גיל 67, MMSE, MOCA אבחון קוגניטיבי עד גיל 67, DASS אבחון רגשי.

תוצאות צפויות: לנגיף קורונה השפעה על המצב הנפשי וקוגניטיבי אצל מטופלים שנדבקו והתאשפזו במחלקות הכתר בבית חולים.

תרומת המחקר: המחקר יסייע באיתור מטופלים עם פגיעה קוגניטיבית ולאו רגשית כתוצאה מהמחלה לצורך פנייתם להמשך טיפול ריפוי בעיסוק קוגניטיבי בקהילה.

מילות מפתח: נגיף קורונה COVID-19, ירידה קוגניטיבית, מצב רגשי, זיכרון

## אשפוזים פסיכיאטרים של ילדים ונוער במהלך תקופת מגפת הקורונה: תדירות ומאפייני האשפוזים.

ד"ר עלי סעד<sup>1</sup>, טניה קרנוס<sup>2</sup>, הדיל חמאדה<sup>3</sup>

<sup>1</sup> רופא מתמחה לפסיכיאטריה ילדים, המחלקה להדרכת הילד והמשפחה, מרכז הרפואי לגליל

<sup>2</sup> אחות פסיכיאטרית, המחלקה להדרכת הילד והמשפחה, מרכז הרפואי לגליל

<sup>3</sup> מרפאה בעיסוק, היחידה לריפוי בעיסוק, מרכז הרפואי לגליל

**הקדמה:** בשנת (2020) העולם היה עד למגפת הקורונה אשר שינתה את שגרת החיים של האנשים ברחבי העולם והגבילה את השתתפותם בעיסוקים יומיים בכדי להפחית את התפשטות המחלה. דבר זה השליך על הבריאות הנפשית של ילדים ונוער ברחבי העולם, גרם לעליה בהופעת תסמיני חרדה, דיכאון וקשיי קשב. יתכן וההשלכות הנפשיות האלו פעלו כזרז לאשפוז פסיכיאטרי בקרב ילדים ונוער והגבירו את דחיפות האשפוזים ושינה את מאפייניהם. לכן מטרת המחקר הנוכחי היא השוואת תדירות ומאפייני האשפוזים הפסיכיאטרים בילדים ונוער בתקופת הקורונה לעומת אשפוזים בשנה שגרתית (2018). זאת על ידי דלית מידע מהתיקים הרפואיים. המחקר יבחן את ההבדל בין מאפייני האשפוזים בשנת 2018 בהשוואה ל 2020 במשתנים: משך אשפוזים, תדירות אשפוז חוזרת וסיבות אשפוז. בניתוח נתוני 2020 נבחן את תדירות הופעת סיבות אשר קשורות למגפת הקורונה בסיבת הקבלה, ואיזה סיבה מהם שכיחה יותר: שינוי בשגרה היומיומיות, בידוד חברתי, חרדה הקשורה לבריאות, אובדן של אנשים קרובים בעקבות המחלקה או היעדר טיפול במוסדות בקהילה. לצד זה נבחן כיצד ממצאים אלה קשור למשתנים סוציו-דמוגרפיים: גיל, מין, מקום מגורים (בית, פנימייה או משפחת אומנה) וסוג המסגרת החינוכית (רגילה או מיוחדת).

### השערות:

1. יימצא הבדל מובהק בין מאפייני האשפוזים בשנת 2020 לבין שנת 2018.
2. באשפוזים משנת 2020 יופיעו בקבלה סיבות אשפוז אשר קשורות לתקופת הקורונה.
3. שינוי בשגרה היומית תהיה הסיבה השכיחה ביותר אשר תופיע בסיבות האשפוזים הקשורה לקורונה.
4. יימצא קשר מובהק בין מאפיינים סוציו-דמוגרפיים לבין הופעת סיבות הקשורות לקורונה בסיבות האשפוז בשנת 2020.

**שיטה:** מטופלים שאושפזו בעבר במחלקה להדרכת הילד והמשפחה בשנת 2020 ו 2018. הנבדקים בכל שנה יחולקו לקבוצת אשפוזים חוזרים ואשפוזים ראשוניים. גילאים 6-18 שנים. מספר הנבדקים המשוער 100 נבדק לכל שנה. הסטטיסטיקה התיאורית תיבדק ממידע אשר יוצא , לבדיקת ההבדלים בין SPSS v.21 מהתיקים הרפואיים. ניתוחים סטטיסטיים יבוצעו על ידי תוכנת למשתנים בלתי תלויים. T המשתנים של שנת 2020 לבין 2018 החוקרים ישתמשו במבחן לבדיקת הקשרים בין המשתנים השונים החוקרים ישתמשו במבחן פירסון.

## מערכת טלמדיסין אוטומטית, מבוססת בינה מלאכותית, לטובת שיקום לאחר החלפת מפרק ירך

דורית איטח<sup>1</sup>, דנה אלוז<sup>1</sup>, שמואל רז<sup>2</sup>, חגית הל-אור<sup>3</sup>, אילן שמשוני<sup>2</sup>

<sup>1</sup>היחידה לריפוי בעיסוק, מרכז הרפואי לגליל

<sup>2</sup> החוג למערכות מידע, אוניברסיטת חיפה

<sup>3</sup> החוג למדעי המחשב, אוניברסיטת חיפה

### הקדמה

כיום שיקום לאחר החלפת מפרק ירך מתבצע על ידי המרפאים בעיסוק באמצעות בדיקות פונקציונאליות ושימוש בתרגילים מומלצים בהתאם לביצוע הבדיקות הללו. חסרונות השיקום, בדרך בה הוא מבוצע כיום בביה"ח, הם: א. השיקום מוגבל בזמן ב. עלותו גבוהה ג. זמינותו נמוכה ד. דורש משאבי כוח אדם מקצועי (פיזיותרפיסט/מרפא בעיסוק) שהינם בחוסר ה. הינו סובייקטיבי למטפל (כל מטפל מעריך את ביצוע התרגילים ומתאים תרגילים באופן שונה). חסרונות הטיפול הביתי כיום: א. מפקוק באופן פחות מוצלח, היות והפיזיותרפיסט/מרפא בעיסוק נמצאים זמן מצומצם עם המטופל בביתו ב. לא מיטבי –דרך כמותית מוגבלת לעקוב אחר ביצועי המטופל.

### שיטות

אנו מציעים מערכת אוטומטית, מבוססת בינה מלאכותית וראיה ממוחשבת לטובת התאמה והערכת ביצוע של תרגילי שיקום לאחר החלפת מפרק ירך. השימוש במערכת כולל ביצוע תרגילי שיקום מוטוריים מונחים אוטומטית ובליוי תומך רפואי (giver care), כאשר טכנולוגית ראיה ממוחשבת לא פולשנית עוקבת אחר ביצוע תרגיל שיקומי מתוך בנק תרגילים ואלגוריתמים ייעודיים, בשילוב בינה מלאכותית, מעריכים את הביצועים התרגיל הלז ומתאימים את התרגיל הבא

תוצאות (הישגים מחקרניים לפני פיתוח המערכת המוצעת)

ההישגים המחקרניים כוללים א. אלגוריתם להערכת ביצוע של משימה הכוללת תנועה מוטורית – למשל: המטופל מתבקש לשבת כאשר הזווית בין הברך לעקב היא 90°, והמערכת מציינת שהוא הגיע ל 70° בלבד. האלגוריתם הינו הרחבה של Hakim and Shimshoni, 2019 - [למאמר לחץ כאן](#) ב. שיטה חדשנית מותאמת אישית לבחירת רצף תרגילים מתוך בנק תרגילים, על בסיס איכות ביצוע המשימה הנוכחית, ואל מול קריטריון אופטימיזציה שנקבע מראש (Eichler et al, 2020), [למאמר לחץ כאן](#) לאישור על הגשת פטנט פרוביזורי [לחץ כאן](#).

### מסקנות

הצורך מחד והיכולות החישוביות המוצגות אידך אפשרו לצוות המחקר להתחיל בביצוע המחקר תחת אישור ועדת הלסינקי מקומית ובמימון מלא של הרשות לחדשנות.

## N53

### Generating zebrafish model for studying the mechanism underlying the phenotypes of a rare genetic disease: N-glycanase deficiency.

Aviv Mesika, B.Sc<sup>1,2</sup> , Golan Nadav, PhD<sup>1,2</sup> , Chen Shochat, PhD<sup>2</sup>, Limor Kalfon, PhD<sup>1</sup> David Karasik, PhD<sup>2</sup>, Tzipora C. Falik-Zaccai, MD<sup>1,2</sup>

1 Institute of Human Genetics, Galilee Medical Center, Nahariya. 2 Azrieli Faculty of Medicine, Bar Ilan University, Safed

**Aim and Background:** NGLY1 is an enigmatic enzyme with multiple functions across a wide range of species. It catalyzes the de-glycosylation of misfolded glycoproteins, mediates signaling pathways and is involved in regulation of mitochondrial physiology. In humans, pathogenic genetic variants in *NGLY1* are linked to a variable phenotype of neurological dysfunction, abnormal tear production, and liver disease as part of the rare autosomal recessive disorder-N-glycanase deficiency with less than 100 patients reported worldwide. We aim to generate a novel zebrafish model, for *NGLY1* deficiency, to characterize phenotypes and study the pathophysiologic mechanisms involved in this rare disorder.

**Methods:** DNA was extracted from 24h injected embryos (CRISPR/Cas9 mediated gene targeting in G0 generation) to determine mutagenesis efficiency. We crossed F0 to WT and selected from F1 the heterozygote for a knock-out mutation. F1 are then crossed to WT to get F2 which by in breeding will produce homozygotes *ngly1*<sup>-/-</sup>. Nervous system morphology phenotypes were characterized using Transgenic zebrafish lines type Tg (HUC:gal4 uas:mem YFP-mito CFP). For studying the behavioral manifestations, we performed Danio-Vision (Noldus) motor test.

**Results & Conclusions:** we generated a viable zebrafish model for NGLY1 deficiency. The quantified levels of NGLY1 mRNA and protein have shown significant reduction in mutant fish compared to the WT. NGLY1 is expressed in the nervous system of the WT fish, however, nervous system morphology analysis has shown significant loss of axon fibers in the mutant fish compared to the WT controls. Surprisingly, a locomotion behavior analysis has shown hypersensitivity of the larval *ngly1*(-/-) fish during stress conditions compared to their WT siblings.

The zebrafish model might facilitate comprehensive understanding of NGLY1 role in the development and maintenance of the nervous systems. Studying the adult fish might shed light on the natural history of the disease.

## N54

### **Ngly-1 deficiency is associated with reduced expression of the protein AQP1 and might explain the phenotype of alacrima in the patients.**

Golan Nadav<sup>1</sup>, Sapir Ben David B.sc<sup>1</sup>, PhD<sup>1</sup>, Aviv Mesika, B.Sc<sup>1,2</sup>, Limor Kalfon, PhD<sup>1</sup>, Tzipora C. Falik-Zaccai, MD<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Human Genetics, Galilee Medical Center, Nahariya. <sup>2</sup>Azrieli Faculty of Medicine, Bar Ilan University, Safed.

#### **Aim and Background**

N-glycanase 1 (Ngly-1) deficiency is a rare autosomal recessive genetic disease, characterized by a variable phenotype, including congenital hypotonia, developmental delay and congenital **alacrima** (no tears production). We have identified a novel genetic variant in Ngly-1 that cause N-glycanase-1 deficiency in a wide Druze family, with five affected individuals from two related nuclear families. Ngly-1 is expressed in the cytosol and cell nucleus, and its main known function is to remove sugar residues from glycoproteins that are incorrectly folded and destined for degradation, in the proteasome. Recent publications demonstrate that Ngly-1 might affect Aquaporins' expression. Aquaporins belong to a family of 13 membrane proteins that allow passage of water and other solutes through biological membranes. Aquaporin related water channels increase cell membrane water permeability and assemble in cell membranes as tetramers. AQP-1 is widely expressed in several organs with prominent expression in the **eyes**. We report a novel variant (c.1294G>T p. Glu432Ter) of *Ngly-1* that affects the expression of the protein AQP1 in the patient's fibroblast.

#### **Results & Conclusions**

AQP1 expression was characterized by molecular physiological and biochemical assays. RNA from Patients' fibroblast was sequenced and surprisingly show increased expression of AQP1 mRNA levels. In contrast, the WB and Immunofluorescence assays demonstrated a 60% reduction of AQP1 levels in the patients' fibroblasts. Furthermore, the patients' cells showed a significantly higher resistance to hypotonic conditions using hypotonic cell lysis experiments. These results indicate that a decrease in AQP1 expression in patients might contribute to the phenotype of alacrima and possible other neurological functions. These data support a new association between NGLY1 and AQP1 that was only recently reported, and might be related to the lack of tears in NGLY 1 deficient patients and contribute to understanding the mechanism of alacrima in other rare disorders.

**Keywords:** N-glycanase deficiency, Ngly-1 protein, AQP1 protein, alacrima

This work is funded by a research grant from the ministry of Negev and Galilee.

## מודעות מצבית לגורמי סיכון לנפילות מטופלים בבית החולים

### פיתוח כלי ייעודי ותיקופו

### לבנה יעקובסון MA RN

### המרכז הרפואי לגליל נהריה

נפילות מטופלים במערך האשפוזי בבתי חולים מהווים אירוע החורג מהשגרה הטיפולית, אשר לו השלכות רבות בעבור המטופל, הצוות ומערכת הבריאות כולה. מצב נפילת המטופל בבית החולים מהווה תחלואה נרכשת, אשר לא הייתה לפני שהמטופל התאשפז בארגון. הגורמים לנפילות המטופלים במערך האשפוזי רבים והתוכניות למניעת נפילות מטופלים במערך האשפוזי הן לרוב מורכבות מאוד. לצוות הסיעודי תפקיד משמעותי מאוד במניעת אירועים חריגים על ידי זיהוי מוקדם של גורמים אשר יכולים להשפיע על האירועים ומניעתם. המונח מודעות מצבית (Situation Awareness) המתאר תהליך הכולל שלושה שלבים, נכונים לזמן ולמקום, התורמים להבנת הסיטואציה וקבלת ההחלטה נכונה. השלב הראשון הוא תפישה (באמצעות חמשת החושים) של אלמנטים מגוונים בסביבת המטופל ובמצבו הקליני הקשורים לסיכון לנפילה (conception). השלב השני הוא הבנת האלמנטים שנתפשו (comprehension) והקשרם לסיכון לנפילה. השלב השלישי הוא יכולת לחזות את הסיכון (projection) ולגבש מערך החלטות אפשריות למניעת הסיכון. תאוריה זו טרם תוארה בספרות המקצועית בהקשר של נפילות מטופלים וזיהוי גורמים מקדימים לה.

מטרת מחקר זה היא לתקף כלי המודד רמת מודעות מצבית של הצוות לגורמי סיכון והבנת הקשר שלהם לנפילה ומציאת פתרונות למניעתה. מטרת נוספות של המחקר היא לבחון את הקשרים בין מאפייני הצוות הסיעודי, ותק בעבודה, וחשיפה למצבי לחץ לבין רמת המודעות המצבית של הצוות לגורמי סיכון לנפילה.

שיטה: המחקר הינו מחקר פרוספקטיבי המתקף כלי ראיון וכלי מכוון לבחינת רמת מודעות המצבית על כל גורמיה בהקשר לנפילה. במחקר רואיינו כ 80 אחיות מ 9 מחלקות אשפוז בבית החולים בעלי שיעור כגבוה ונמוך של נפילות.

תוצאות המחקר: אחיות תופשות יותר גורמי סיכון פנימיים לנפילה מאשר חיצוניים ומוצאות פתרונות בתחום סיכונים הממוקדים בסביבת המטופל. לא נמצא קשר בין השכלת לבין רמת מודעות המצבית לנפילות מטופלים על כל מרכיביה. ציון המודעות המצבית גורמי סיכון לנפילה נמצא יותר גבוה במחלקות בהם שיעור הנפילות נמוך.



## Developing Tools to Study the Role of Mitochondria Dynamic in Myocardial Infarction

Shulamit BenUlial<sup>1</sup>, Offir Ertracht<sup>2</sup>, Shaul Atar<sup>1,2,3</sup>, Nir Qvit<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Azrieli Faculty of Medicine, Bar-Ilan University, Safed, Israel.

<sup>2</sup>The Cardiovascular Research Laboratory, Research institute, Galilee Medical Center, Nahariya, Israel.

<sup>3</sup>The Cardiology Department, Galilee Medical Center, Nahariya, Israel.

**Background:** Cardiovascular diseases are a leading cause of mortality and morbidity in the developed world. Myocardial infarction (MI), commonly known as *heart attack*, is caused by acute ischemia. Nowadays, MI is acutely treated by percutaneous coronary intervention at the aim of coronary reperfusion. MI symptoms may worsen by reperfusion as the latter may attenuate mitochondrial function. Mitochondrial function is essential for maintaining cellular metabolic and homeostasis. Mitochondria homeostasis is controlled by specialized proteins, such as PTEN-Induced Putative Kinase Protein 1 (Pink1), and Mitofusin 2 (Mfn2). We hypothesize that the protein-protein interaction (PPI) between Pink1 and Mfn2, may be critical for mitochondrial homeostasis, at both physiological and pathological conditions.

**Methods:** We developed peptides that specifically intervene with the Pink1/Mfn2 PPI and studied their effects at both physiological and pathological conditions *in vitro* and *in vivo*. H9C2 cell line was treated with cobalt chloride as inducer of chemical ischemic condition, and rats underwent ischemia/reperfusion (I/R), by 30 min surgical ligation of their left anterior descending artery. Peptides treatment was given in the medium in the *in vitro* setup, and injected 5 min pre-reperfusion in the *in vivo* setup.

**Results:** The peptide CVP-014 has found to increase H9C2 survival by 8%. Initial results of the I/R study, indicate that CVP-014 decrease infarct size by 35%. Additionally, CVP-014 was found to be safe in toxicity test in rats.

**Conclusion:** Our study, provides selective tool to study mitochondria process and homeostasis, as well as pharmacological tool for therapeutic applications for the treatment of MI.

## N58

### The efficacy of SGLT2 inhibitors to delay the onset of diabetes mellitus

Narmeen Ghanayiem<sup>1,2</sup>, Offir Ertracht<sup>1</sup>, Ron Piran<sup>2</sup>, Tali Reuveni<sup>1</sup>, Shaul Atar<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>The Cardiovascular Research Laboratory, Research institute, Galilee Medical Center, Nahariya, Israel. <sup>2</sup>The Azrieli Faculty of Medicine, Bar-Ilan University, Safed, Israel. <sup>3</sup>The Cardiology Department, Galilee Medical Center, Nahariya, Israel.

**Background:** Type 2 Diabetes mellitus (T2DM) is a pandemic, results of overweight, sedentary lifestyle, and metabolic syndrome. The NONcNZO10/LtJ is a mice model of human obesity-induced T2DM and metabolic syndrome. In this strain, T2DM develops within 18-24 weeks of age. Empagliflozin a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor (SGLT2i) enables T2DM patients to urinate excessive glucose and reduce blood glucose levels. We hypothesize that early SGLT2i treatment will delay T2DM onset and its complications in NONcNZO10/LtJ mice.

**Methods:** Three weeks old NONcNZO10/LtJ mice will be feed with high-fat diet (10-11% fat), on week 8 they will be divided into 2 groups, A. Empagliflozin (10 mg/kg/day) P.O. and B. control un-treated mice. Mice body weight, blood glucose level, motoric and sensory parameters will be measured. 24 hours urine collection, will provide electrolytes composition, protein concentration and creatinine level. Measurements will be repeated at 4 and 12 weeks (before sacrifice). At sacrifice, blood will be collected, and specific organs will be harvested. Finally, we will measure survival rate, neuropathy level, renal function, blood glucagon level and specific organs' histological changes.

**Expected results:** We expect empagliflozin to increase the T2DM latency, improve or preserve physiological function and tissues' morphological, biochemical and histological parameters.

**Importance:** We are testing an anti-diabetic agent (empagliflozin) for its preventive efficacy. Testing its effects on healthy pre-diabetic animals may shed light on other biological mechanisms of the drug.

**Probable implications:** The study might add new indications to SGLT2i treatment that will enable T2DM onset delay, or prevented altogether.

## The Impact of possible anti-fibrotic treatments on Cardiac Physiology and Fibrosis Early after Myocardial Infarction

Elias Daud<sup>1,2</sup>, Offir Ertracht<sup>2</sup>, Nadav Bandel<sup>2,4</sup>, Elias Knani<sup>1,2</sup>, Gassan Moady<sup>1,4</sup>, Monah Shehadeh<sup>3</sup>, Tali Reuveni<sup>2</sup>, Shaul Atar<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>The Cardiology Department, <sup>2</sup>The Cardiovascular Research Laboratory, Research institute, <sup>3</sup>Biochemistry and Endocrinology Laboratory, Galilee Medical Center, Nahariya, Israel. <sup>4</sup>Azrieli Faculty of Medicine, Bar-Ilan University, Safed, Israel.

**Background:** Myocardial fibrosis is a multistep regulated process, which activates cardiac collagen deposition. The STAT3, cardiac and renal sodium hydrogen exchanger 1 (NHE-1), TGF $\beta$ 1/Smad3 pathway, and over activation of renin-aldosterone angiotensin system (RAAS) are all involved in fibrosis. Several treatments were studied for their anti-fibrotic efficacy. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i), such as empagliflozin, inhibit renal glucose reabsorption. Recently, empagliflozin has been reported to decrease the risk of heart failure, cardiovascular events and mortality. However, the effects of empagliflozin post-myocardial infarction was not established. Additionally, the effect of therapeutic ultrasound (TUS) on tissue perfusion, *de-novo* angiogenesis, nitric oxide synthase (NOS) expression were previously shown. Lately, TUS's anti-fibrotic effect was proved on rat's cardiac fibroblasts. Finally, spironolactone, a known aldosterone inhibitor also attenuate clinical cardiovascular events, yet its mechanism of action was not fully understood. We hypothesized that early application of non-invasive TUS, empagliflozin or spironolactone will attenuate collagen deposition post MI.

**Methods:** Rats underwent myocardial infarction (MI) induction, and treated by either TUS, empagliflozin or spironolactone. We evaluated cardiac function, and assessed treatments efficacy histologically and biochemically.

**Results:** MI induction attenuated cardiac function, increased tissue collagen deposition, and TGF- $\beta$ 1 and its downstream effector Smad3 expressions. All treatments attenuated post-MI collagen deposition (fibrosis), and the expression of TGF- $\beta$ 1 and Smad3. Yet, only spironolactone treatment attributed to the post-MI cardiac functionality.

**Conclusion:** Early post-MI treatment with TUS, empagliflozin or spironolactone reduce fibrosis by TGF- $\beta$ 1/Smad3 pathway inhibition, probably prior to exerting any hemodynamic or physiological effect.

### The Infrasound of Myocardial Infarction

Noa Bachner-Hinenzon<sup>1</sup>, Doron Adler<sup>1</sup>, Shaul Atar<sup>2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Sanolla, Nesher, Israel. <sup>2</sup>The Cardiology Department, Galilee Medical Center, <sup>3</sup>The Cardiovascular Research Laboratory, Research institute, Galilee Medical Center, Nahariya, Israel. <sup>4</sup>The Azrieli Faculty of Medicine, Bar-Ilan University, Safed, Israel.

**Background:** Detection of myocardial infarction (MI) in community health centers is challenging. The reasons for chest pains are vast and the misidentification is life threatening. The aim of this study is to enhance the ability of the general practitioner or other medical staff to detect MI by using a novel smart stethoscope that analyses body inaudible acoustic waves together with audible heart sounds using machine learning classifier for MI. Most of the heart sounds generate acoustic waves in frequencies lower than 30Hz (infrasound), a range that is inaudible to the human ear. This stethoscope is able to detect, analyze and shift this data into the audible range, to play it and to classify it.

**Methods:** 3543 heart sounds from 87 patients with MI and 1852 heart sounds from 47 healthy subjects were analyzed in this study. The signals were acquired from 5 standard locations on the chest. Thereafter, noises were removed: surrounding noise, operating noises (placing and removing the stethoscope) and click noises generated from movements of the stethoscope on the chest during the recording. Finally, 2 classifiers were developed – one with the infrasound and one without.

**Results:** The classifier with the infrasound reached the performance of accuracy=88%, sensitivity=92%, specificity=81%, while using only audible sounds reduced to accuracy=81%, sensitivity=85%, specificity=72% by the classifier without the infrasound.

**Conclusions:** This study reveals that useful clinical information exists in the infrasound spectrum of MI patients, and machine learning analysis applied to the full spectrum of heart sounds is useful in its detection and can actually save patients' life.

## N61

### Vasodilation and blood pressure-lowering effect mediated by 5,6-EEQ lactone in 5/6 nephrectomy hypertensive rats

Michal Barsheshet<sup>1,2</sup>, Offir Ertracht<sup>3</sup>, Alexandra Boginya<sup>1</sup>, Tal Reuveni<sup>3</sup>, Shaul Atar<sup>3,4,5</sup>, Andrea Szuchman-Sapir<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup>Laboratory of Vascular Signaling Research, MIGAL-Galilee Research Institute, Ltd., Kiryat Shmona, Israel. <sup>2</sup>Tel-Hai College, Upper Galilee, Israel. <sup>3</sup>The Cardiovascular Research Laboratory, Research institute, Galilee Medical Center, Nahariya, Israel. <sup>4</sup>The Azrieli Faculty of Medicine, Bar-Ilan University, Safed, Israel. <sup>5</sup>The Cardiology Department, Galilee Medical Center, Nahariya, Israel.

**Background:** Microvascular dysfunction is a key contributor to vascular hypertension, one of the most common chronic diseases in the world. Microvascular dysfunction leads to loss of nitric oxide-mediated endothelial dilation and the subsequent compensatory function of endothelium-derived hyperpolarizing (EDH) factors in the regulation of vascular tone. Previously, we showed that lactone metabolite induces endothelial-dependent vasodilation in isolated human micro-vessels. We hypothesize that 5,6-epoxyeicosatetraenoic acids (5,6-EEQ) lactone (EPA-L), through its EDH properties, will induce vasodilation and reduce blood pressure (BP) in hypertensive 5/6 nephrectomy (5/6Nx) rats.

**Methods:** 5/6Nx hypertensive rats intravenously administrated with EPA-L for five consecutive days. BP, blood and urine chemistry, and kidney function were analyzed. Vascular dilation was detected using a pressure myograph with or without Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> (K<sub>Ca</sub>) endothelial channel inhibitors. KCNN3 and KCNN4 gene expression (mRNA) was detected in mesenteric arteries from 5/6Nx and normotensive (NT) rats.

**Results:** EPA-L administration to 5/6Nx rats significantly reduced BP and heart rate without affecting kidney function. 5/6Nx rat mesenteric arterioles exhibited a lower dilation response to acetylcholine (10<sup>-7</sup> mol/l) than NT derived vessels, while EPA-L administration restored vessel relaxation response. The EPA-L-driven relaxation of mesenteric arteries was significantly reduced by pretreatment with TRAM-34 and apamin. However, K<sub>Ca</sub> channel expression did not significantly differ between 5/6Nx and NT mesenteric arteries.

**Conclusion:** EPA-L reduces BP by improving micro-vessel dilation involving calcium-dependent potassium endothelial channels.

## Studying the phenotypic variability of ERCC6L2 deficiency in a genetic island

Limor Kalfon<sup>1</sup>, Shani Ben Haroush<sup>1</sup>, Hannah Tamary<sup>2</sup>, Amir Kuperman<sup>3,4</sup>, Andrey Braester<sup>3,5</sup> Tzipora C. Falik-Zaccai<sup>1,4</sup>

1. Institute of Human Genetics, Galilee Medical Center, Nahariya, Israel
2. Rabin Medical Center, Petah Tikva, Israel
3. The Azrieli Faculty of Medicine, Bar Ilan, Safed, Israel
4. Pediatric Hematology, Galilee Medical Center, Nahariya, Israel
5. Hematology Institute, Galilee Medical Center, Nahariya, Israel

ERCC6L2 belongs to the Snf2 family of helicase-like proteins that are involved in nucleotide excision repair, mitochondrial function and transcription regulation. Pathogenic variants in this gene have been related to bone marrow failure (BMF) with variable phenotypic expression, age of onset and somatic genetic findings in bone marrow.

Up to date about 31 cases with bi-allelic variants in ERCC6L2 have been reported in the literature. Clinical representation varied from myelodysplastic syndrome (MDS) which progressed to acute myeloid leukemia (AML) in some of the patients. Neurological and developmental findings were reported in one patient.

We describe three patients in northern Israel from two unrelated families who reside in the same village. The first patient is a seven y.o girl, referred to genetic counseling due to mild developmental delay, behavioral disorders and pancytopenia. Bone marrow karyotype was normal. Exome sequencing revealed a homozygous splicing variant, c.3525+2T>G in *ERCC6L2*., predicted to damage splicing completely.

The second patient is a 16 y.o boy who presented with MDS, progressed to AML after three months and passed away. Sequencing a panel of bone marrow disorders in fibroblasts derived from the patient revealed the same variant. Segregation analysis exposed a 24 y.o healthy sister that was found homozygous for the variant. Carrier frequency testing within the village revealed 7 carriers out of 104 healthy individuals (1:15).

There is a consensus among the hematological community that early hematopoietic stem cell transplantation is warranted for patients with MDS in order to eliminate the progression of the disease to aggressive AML. Our data emerge the urgent identification of pre-symptomatic homozygous individuals to study the penetrance and the course of the disease in order to give accurate genetic and hematological counseling to the patients, and early treatment when indicated.

## N63

### 3D-Inspired Bioengineered Tissue Flaps for Tissue Reconstructions

Idan Redenski DMD, PhD<sup>1,2</sup>, Ben Kaplan<sup>3</sup>, Shulamit Levenberg PhD<sup>3</sup>, Samer Srouji DMD, PhD<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Galilee Medical Center, Nahariya, Israel

<sup>2</sup>The Azrieli Faculty of Medicine, Bar-Ilan University, Safed, Israel

<sup>3</sup>Faculty of Biomedical Engineering, The Technion, Haifa, Israel

#### **Objectives**

Functional regeneration of complex large-scaled defects requires both heavily vascularized tissue grafts with patient-specific anatomy. Autologous tissue-harvest, considered as the standard of care in surgical settings, possess considerable drawbacks such as tissue-site morbidity and post-operative pain. Tissue engineering approaches relying on both 3-dimensional design and induction of vascular connectivity with hosts can heavily promote graft survival and adaptation to defects during the engraftment process.

#### **Methods**

The development of neo-tissue flaps is created by loading stem cells onto porous, biocompatible, biodegradable soft tissue scaffolds. Then, bioengineered soft-tissue scaffolds are combined with bone-regeneration construct to yield a composite neo-tissue. These in turn, undergo axial vascularization in a rat arteriovenous model. Both ex vivo and in vivo assessment of maturation and implantation are performed. Creation of Human-sized maxillofacial bone is followed, with the goal of creating a proof-of-concept up-scaled neo-tissue.

#### **Results**

Pre-vascularization and osteogenic induction of tissue constructs are validated both *in vitro* and *in vivo*, and high-resolution micro-computed tomography is employed to assess bone deposition, remodeling and creation of micro-vessels within neo-tissues.

#### **Conclusions**

The presented methodology promote neo-tissue fabrication, able to sustain soft and hard tissue repair. In addition, the underlying angiogenic connectivity between host and graft are evaluated as well as upscaling of human-sized constructs.

## N64

### Outcomes of Pleurectomy Decortication in Biphasic Mesothelioma

Moshe Lapidot<sup>1,2</sup>, Emanuele Mazzola<sup>1</sup>, Raphael Bueno<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Brigham & Women's Hospital, The International Mesothelioma Program, Harvard Medical School  
Boston, MA

<sup>2</sup>Galilee Medical Center, The Azrieli Faculty of Medicine of Bar-Ilan University, Israel

**Objective-** There are limited small, single-institution observational studies examining the role of surgery in biphasic mesothelioma. Herein we report a series of 147 consecutive patients with biphasic mesothelioma treated over 11 years in a high-volume single institution with intended pleurectomy decortication.

**Methods-** All patients with biphasic mesothelioma from 2007-2017 who underwent pleurectomy decortication (PDC) in our institution were included and clinical, pathologic, and surgical information was retrieved. Kaplan-Meier estimators and log rank test were used to compare the overall survival, and logistic regression models were used.

**Results-** There were 117 males (80%), 99 right sided operations (67%) and median age was 70 (36-86). Neoadjuvant therapy was given to 36(24.5%) and 108(73.5%) received intraoperative heated chemotherapy (IOHC). Macroscopic Complete Resection (MCR) was achieved in 126(86%). Tumors were assigned to stages IA (23, 18.8%), IB (60, 47.5%) II (15, 11.5%), IIIA (17, 13.1%), and IIIB (11, 9%) according to the Eighth Tumor, Node, Metastasis (TNM) edition. The 30 and 90-day mortality were 1.3% and 6.1%. The median overall survival in the MCR group was 16.7 months and 24 months in patients younger than 70 years. In a Univariate analysis, factors that were found to be associated with patient overall survival included age( $p=0.001$ ), pre-operative percentage forced expiratory volume in 1 second( $p=0.019$ ), and adjuvant therapy( $p<0.001$ ). No correlation was found between sex, neoadjuvant therapy and nodal status to overall survival.

**Conclusion-** In selected patients with biphasic mesothelioma and good prognostic factors prolonged survival after PDC is expected



## תוצאי הדבקה בוירוס קורונה בקרב מטופלי דיאליזה כרונית במרכז הרפואי לגליל

ד"ר שאדיה חסן<sup>1,2</sup>, פרופ' כמאל חסן<sup>4,2</sup>, ד"ר אירנה רובינצ'יק<sup>4,2</sup>, רביע אדגים<sup>4,2</sup> ד"ר אשראף בדראן<sup>4,2</sup>, ד"ר טיוטה זייתון<sup>2,4</sup>, ד"ר אתי קרוזל<sup>4,2</sup>, ד"ר הדס שאשא לבסקי<sup>3,2</sup>

1 מחלקת ילדים המרכז הרפואי לגליל

2 הפקולטה לרפואה ע"ש עזריאלי, אוניברסיטת בר אילן, צפת.

3 היחידה לנפרולוגיה ילדים, המרכז הרפואי לגליל

4 המכון לנפרולוגיה, המרכז הרפואי לגליל

העבודה מתבצעת בימים אלו במסגרת מדעי יסוד של המתמחה, ד"ר שאדיה חסן בהנחיית ד"ר הדס שאשא-לבסקי.

**רקע:** מטופלי דיאליזה כרונית נמצאים בסיכון מוגבר לתחלואה קשה ותמותה בעקבות זיהום ב-COVID-19 מכיוון שלרוב הינם מבוגרים יותר ובעלי שיעור גבוה של מחלות רקע לרבות סוכרת, יתר לחץ דם, מחלות לב וכלי דם שהם בעצמם מהווים גורמי סיכון לתחלואה ותמותה מ-COVID-19.

**מטרה:** לבדוק תוצאים של הדבקה ב-COVID-19 בקרב מטופלי דיאליזה כרונית במרכז הרפואי לגליל. מטרת נוספות: להשוות את הנתונים הדמוגרפיים והקליניים בקרב מטופלי דיאליזה אשר נדבקו ב-COVID-19 ופיתחו מחלה קשה לעומת אלו שלא פיתחו מחלה קשה, להשוות שיעור הדבקה בקרב מטופלי המודיאליזה לעומת מטופלי דיאליזה ציפקית ולהשוות את תוצאי ההדבקה ב-COVID-19 בקרב מטופלי דיאליזה כרונית אשר טופלו בשיטות דיאליזה שונות.

**השערת המחקר:** תוצאי הדבקה ב-COVID-19 בקרב מטופלי המודיאליזה צפויים להיות חמורים יותר בהשוואה לאוכלוסיה הכללית ללא רקע של טיפול בהמודיאליזה וגם בהשוואה למטופלי דיאליזה צפקית, מתוך הנחה שרוב מטופלי המודיאליזה מבוגרים יותר ובעלי רקע רפואי מורכב יותר בהשוואה למטופלי דיאליזה ציפקית. אנו משערים כי שיעור ההדבקה ב-COVID-19 בקרב מטופלי המודיאליזה יהיה להיות גבוה יותר בהשוואה למטופלי דיאליזה צפקית אשר מבצעים את הדיאליזה בבית.

**שיטות:** מחקר עוקבה רטרוספקטיבי שיתבסס על נתונים מהרשומה הרפואית של מטופלי דיאליזה כרונית בגילאים 18-90 שנים, אשר נדבקו ב-COVID-19 וטופלו במרכז הרפואי לגליל בתקופה שבין 01 מרץ 2020 עד 28 פברואר 2021.

חולים שנדבקו ב-COVID-19 וסבלו מאי ספיקת כליות חדה וטופלו בדיאליזה חריפה לא יכללו במחקר. תבוצע השוואה בין מטופלי דיאליזה אשר חלו ב-COVID-19 ופיתחו מחלה קשה לעומת אלו שלא פיתחו מחלה קשה מבחינת מדדים סוציודמוגרפיים וקליניים וכן בין תתי קבוצות של מטופלי הדיאליזה לפי שיטת הטיפול (דיאליזה ציפקית/ המודיאליזה / המודיאפילטרציה).

**תוצאות:** במהלך תקופת המחקר 57 מטופלי דיאליזה כרונית חלו בקורונה וטופלו במרכז הרפואי לגליל. מתוכם 6 מטופלי דיאליזה ציפקית ו-51 מטופלי המודיאליזה. ניתוח הנתונים מתבצע כעת ויסתיים עד סוף דצמבר כך שנוכל להציג את התוצאות ביום המחקר.

**דיון/חשיבות המחקר:** במחקר זה אנו שואפים למצוא את גורמי הסיכון שמשפיעים על התוצאים של מטופלי דיאליזה שנדבקו ב-COVID-19 ובהתאם לכך לדייק את המניעה והטיפול הניתן לאוכלוסייה זו.

## N66

### The effect of partial and complete mole on white blood cells and platelet parameters

Ala Aiob<sup>1</sup>, Karina Naskovica<sup>1</sup>, Inna Zilberfarb<sup>1</sup>, Avishalom Sharon<sup>1</sup>, Jacob Bornstein<sup>2</sup>,

*Lowenstein Lior<sup>1</sup>.*

#### **Background:**

Molar pregnancy is the most common type of gestational trophoblastic disease. Gestational trophoblastic disease is characterized by lower absolute and relative lymphocyte levels and a lower white blood cell (WBC) level relative to normal pregnancy. However, there is no studies that examined the WBC level relative to missed abortion.

Aims: To investigate whether blood parameters, such as neutrophil and lymphocyte counts, the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), the platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), white blood cell (WBC) count and platelets can distinguish gestational trophoblastic disease from missed abortion.

#### **Materials and methods:**

This retrospective study of 104 women diagnosed with molar pregnancy and 110 women with missed abortions during 2010-2020 at one institution. Sixty-nine women had partial moles (PM) and 35 had complete moles (CM). We extracted and compared maternal and pregnancy characteristics, and laboratory parameters of all the women with molar pregnancy, and separately for those with PM and CM, compared to women with missed abortion.

#### **Results:**

The mean neutrophil level was higher in the molar pregnancy than the missed abortion group ( $5.67 \pm 1.92$  vs.  $5.02 \pm 1.65$ ,  $P=0.013$ ); the patients with PM largely drove this difference. This difference had no role in the diagnostic of molar pregnancy. In multivariable linear models, women with molar pregnancy were more likely to have higher neutrophil values than women with missed abortion ( $P = 0.023$ ).

#### **Conclusion:**

A higher neutrophil level was observed in molar pregnancy than in a missed abortion. This may indicate that molar pregnancies cause a higher inflammatory response due to continued trophoblastic growth.

## N67

### **Cerebroplacental ratio and neonatal outcome in low-risk pregnancies with reduced fetal movement: a prospective study**

Ala Aiob, Ruba Toma, Maya Wolf, Yosef Haddad, Jacob Bornstein, Marwan Odeh\*

**Objective:** To evaluate the effectiveness of the cerebroplacental ratio (CPR) in predicting poor outcomes in low-risk pregnancies with reduced fetal movements (RFMs).

**Methods:** Singleton pregnancies at 28–40 weeks, presenting with RFM, but no additional risk factors, were included. Umbilical artery (UA) and middle cerebral artery (MCA) pulsatility indices (PIs) were measured, and the MCA-PI to UA-PI ratio (CPR) was calculated. Mode of delivery, gestational age, fetal monitoring category, Apgar score at 1 and 5 min, birth weight, presence of meconium, umbilical artery pH, and neonatal intensive care unit (NICU) admission were recorded. Poor outcome was defined as an outcome with Apgar score < 7 at 5 min, cord blood pH < 7.16, monitoring category 3 during labor, presence of meconium, NICU admission, or fetal death. Doppler indices and pregnancy characteristics were compared between women with good and poor outcomes. Sub analysis was performed for pregnancies between 36–40 weeks.

**Results:** Of 96 women, 86 had good outcomes. There was no significant difference in UA-PI, MCA-PI, and CPR between poor and good outcome groups or the location of the placenta, biophysical profile (BPP) score, fetal sex, or amniotic fluid index (AFI) at the time of presentation. It was found that the proportion of nulliparous patients in the poor outcome group was higher than that of multiparous patients. Sub analysis for 36–40 weeks revealed the same results.

**Conclusions:** CPR is not predictive of neonatal outcome in low-risk pregnancies with RFM. However, higher proportion of poor outcomes in nulliparous women warrants further investigation.

## N68

### **Complete and partial hydatidiform mole: Changes in incidence and presentation over the years (2007-2020)**

Ala Aiob<sup>1</sup>, Karina Naskovica<sup>1</sup>, Inna Zilberfarb<sup>1</sup>, Avishalom Sharon<sup>1</sup>, Jacob Bornstein<sup>2</sup>, Lior Lowenstein<sup>1</sup>.

#### Objective:

This study compared incidences and clinical presentations of molar pregnancy (complete and partial mole) between two periods: 2007-2014 and 2015-2020.

#### Methods:

Women were included who presented with molar pregnancy (partial and complete mole) at a regional medical center during 2007-2020. Incidence, demographics and clinical features were compared between 2007-2014 and 2015-2020.

#### Results:

Sixty-two moles were diagnosed during 2007-2014 and 82 during 2015-2020. The proportions of complete moles in the respective periods were 65% (40) and 18% (15). From the earlier to the later period, the incidence and proportion of complete moles decreased, and increased in partial moles. The median gestational age at diagnosis of molar pregnancy was 9.3 weeks. In the later period, women presented less frequently with vaginal bleeding, though this remained the most common presenting symptom. The proportion of women that underwent surgical evacuation of the uterus due to suspected molar pregnancy decreased, as did the proportion of moles that was suspected in ultrasound evaluation ( $P<0.001$ ).

#### Conclusion:

The proportion of complete moles decreased between the periods examined. Gestational age at diagnosis was similar to data from 1994-2013. Some typical presenting symptoms of molar pregnancy decreased. However, earlier diagnosis of missed abortion can miss diagnoses of molar pregnancy.

## N69

### **A possible association between hydatidiform mole and the COVID-19 pandemic: A retrospective cohort study**

Ala Aiob, Karina Naskovica, Avishalom Sharon, Jacob Bornstein \*

#### **Objective:**

To confirm an increase in the number of women with molar pregnancy during the COVID-19 pandemic.

#### **Methods:**

In this retrospective cohort study, all patients with complete or partial mole diagnosed at our institution between January 1, 2010 and October 31, 2020, were included. To verify whether there was an increase in the incidence of hydatidiform mole (HM) and deliveries in 2020, the incidences for each year from January 2010 to October 2020 were recorded. In addition, we identified all women who were diagnosed with HM from January

to October 2020, and compared them with a control group who underwent uterine evacuation for missed abortion of a singleton pregnancy during the same period. We also documented the time taken to diagnose missed abortion or molar pregnancy to check if a delay in diagnosis can explain the increase in HM incidence.

#### **Results:**

Between 2016 and 2019, there was a statistically significant increase in the incidence of molar pregnancy. A further increase occurred in 2020 (odds ratio=2.071). The mean gestational age of the embryo at the time of diagnosis was smaller in the HM group than in the missed abortion group ( $6.3 \pm 1.67$ – $7.4 \pm 2.4$ , one-sided  $P = 0.034$ ), meaning that it took more time (days) to diagnose molar pregnancy than missed abortion ( $22.38 \pm 10.32$  vs.  $15.83 \pm 7.83$  days,  $P=0.012$ ).

#### **Conclusion:**

There was a significant increase in the incidence of molar pregnancy during the COVID-19 pandemic, possibly because of the delay in receiving medical care. We recommend providing gynecological primary care services during a crisis, such as a pandemic.

## N70

### **ILLUMINATE-A, a Phase 3 Study of Lumasiran for Primary Hyperoxaluria type 1**

Hadas Shasha-Lavsky, Irith Weissman

Pediatric Nephrology unit, Galilee Medical Center, Israel

Azrieli faculty of medicine, Bar Ilan University, Safed, Israel.

**Background:** primary hyperoxaluria type 1 (PH1) is a rare genetic disease of oxalate overproduction, which leads to renal stone disease, renal failure and systemic manifestations, with high rate of mortality. Most of the patients presents at early age with advanced renal failure and needs intensive hemodialysis to remove the oxalate load. The only cure until now was a combined liver-kidney transplantation. Our medical center serves as a reference center for this rare disease.

ILLUMINATE-A is a Phase 3 trial of lumasiran, an RNAi therapeutic which was recently approved for use in the US and EU for primary hyperoxaluria type 1 (PH1). ILLUMINATE-B and ILLUMINATE-C studies are different study arms of lumasiran for younger patients (B) and patients with advanced renal failure (C).

Our pediatric nephrology unit served as a site for all 3 study arms of ILLUMINATE trials. Here we present the results of the first 6 month period of ILLUMINATE-A trial.

**Methods:** a double blind, randomized control trial with a 6-month (M) double-blind, placebo-controlled period (DBP) and an extension period. Main inclusion criteria for this study arm were PH1 disease, age  $\geq 6$  years and  $\text{eGFR} \geq 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ .

Primary end point: Percent change in 24 hours urinary oxalate (UOx) excretion between baseline and month 6.

**Results:** Thirty nine PH1 patients were randomly assigned to lumasiran or placebo in a 2:1 ratio: 26 patients received lumasiran and 13 patients received placebo. During the DBP, a reduction of 65.4% of 24hr Uox excretion was observed in the lumasiran group. The difference in 24hr Uox excretion for lumasiran compared to placebo was  $-53.5\%$  ( $p < 0.0001$ ), and 84% of lumasiran-treated patients achieved near-normalization or normalization ( $\leq 1.5 \times$  upper limit of normal) of 24hr UOx excretion at M6 (vs 0% placebo-treated patients). The calculated rate (per 100 person-days) of kidney stone events (KSE) in the Lumasiran group decreased from a reported rate of 0.87 (95% CI: 0.70, 1.08) over the 12M prior to consent, to observed rates of 0.30 (95% CI: 0.17, 0.51) for the 6M DBP. The most common adverse events related to lumasiran were mild, transient injection site reactions, with no serious adverse events reported in the 6

**Conclusion:** Lumasiran reduced Uox excretion, the cause of renal failure in PH1 patients, to normal or near normal levels in the majority of treated patients.

**Funding:** Alnylam Pharmaceuticals

## N71

### אופן-מתן משככי כאבים התואם להעדפת המטופל תורם לשיפור התגובה האנלגטית

עדי שני, המרכז הרפואי לגליל, פרופ' מיכל גרנות, אוניברסיטת חיפה ד"ר נמרוד רחמימוב, המרכז הרפואי לגליל

**רקע:** מחקרים מעידים כי העדפה של מטופלים לטיפול מסוים מנבאת היענות גבוהה יותר לטיפול ותוצאות קליניות טובות יותר. השפעתה של העדפת המטופל לאופן המתן של משככי הכאבים על מאפייני התגובה האנלגטית כמעט ולא נבדקה. במחקר זה בדקנו האם מתן משככי כאבים באופן התואם את העדפת המטופל (פומי או פראנטרלי) תורם לשיפור האפקט האנלגטי.

**שיטות:** 38 מטופלים שפנו למחלקה לרפואה דחופה עם אבחנה של כאב-גב תחתון חריף חולקו אקראית לקבלת טיפול אנלגטי באחד משני פרוטוקולים: דיקלופנק פומי או דיקלופנק תוך-שרירי. לפני מתן הטיפול הנבדקים נשאלו על העדפתם הכללית לאופן-המתן של משככי כאבים (בשתייה או בזריקה) ודיווחו על רמות הכאב לפני הטיפול התרופתי ובמהלך השעה הראשונה מקבלתו. מדד יעילות שיכון הכאב (כמייצג את התגובה האנלגטית), חושב באמצעות הפחתה של רמת הכאב לאחר הטיפול מרמת הכאב הראשונית שדווחה.

**תוצאות:** לא נמצאו הבדלים סטטיסטיים ברמת הכאב ההתחלתי, ברמות הכאב העוקבות או במידת תוצאות (PO שיכון הכאב לאחר קבלת הטיפול בהשוואה בין שני אופני המתן ( $1.6 \pm 8.74$  vs  $1.5 \pm 8.63$  IM,  $P=0.002$ ), אולם נבדקים שקיבלו טיפול בהתאם להעדפתם (בין אם פומי או בזריקה) דיווחו על הפחתת כאב גדולה באופן מובהק בהשוואה לאלה שקיבלו טיפול שלא תאם את העדפתם ( $4.05 \pm 2.8$  vs  $2.08 \pm 1.8$ ,  $P=0.002$ ).

**דין ומסקנות:** ממצאי המחקר תומכים בהנחה כי אופן-מתן טיפול התואם להעדפת המטופל, משפר את התגובה האנלגטית לטיפול. העדפה לאופן-מתן התרופה, מבטאת תהליך קוגניטיבי ממושפע מאמונות, ציפייה וניסיון-קודם. גורמים אלה מעורבים בתהליכי תפיסה ועיבוד של כאב, ומוכרים גם כגורמי מפתח בתגובת-פלסבו אנלגטית המושפעת מציפייה חיובית והתניה. ניתן להניח כי תהליכים אנדוגניים של שיכון כאב, הכוללים גם תגובת פלסבו, מושפעים מההלימה בין העדפת המטופל לבין הטיפול שניתן.

## **The impact of mid-urethral sling surgery for stress urinary incontinence on hip joint function**

Mahmod Hasan, omri zamstein, Amir Herman, Zehava Yohay, David Yohay, Tamar Eshkoli, Bilal Sarhan, Susana Mikhail Mustafa, Adi Y. Weintraub.

### **Background and Aims**

Midurethral sling (MUS) placement is considered the gold standard surgical treatment for stress urinary incontinence (SUI). Transobturator tape (TOT), is a MUS where the sling is directed through the obturator foramen. To date, apart from pain, there is a paucity of data regarding the association between TOT and lower extremity function. We have aimed to evaluate the association between TOT and various indices of hip joint pain and function.

### **Methods:**

In this prospective cohort study, we included 37 women who underwent TOT. Range of motion (ROM) and hip joint function were evaluated. In addition, muscle strength of the hip joint muscles was evaluated by 'Manual strength testing', walking function was evaluated by using the 'Time up and go' test and the '10 meters walk' test. We measured leg length and examined the subjective effect of surgery on patients' quality of life (QoL) using the UDI-6 questionnaire. In addition, the impact of urinary incontinence on daily activities, mental and physical QoL, and the ability of the patient to forget having a problem with a certain joint following surgery by using the IIQ-7, the SF-12 and the FJS questionnaires, respectively. All tests and questionnaires were examined before and after surgery. Paired data were compared using the paired sample t-test, after testing for normal distribution.

### **Results:**

Significant deterioration in ROM was observed in the majority of cardinal movements of the hip. An increase in leg length following the TOT was observed. An overall trend of decreased strength was noticed, and was found to be statistically significant for hip adduction. The IIQ-7 and UDI-6 questionnaires demonstrated a significant improvement in urinary function. No significant change was noted in gait function following surgery. Results of the FJS assessment revealed no difference in patient's awareness of their hip joint.

### **Conclusions:**

Our findings provide support for a yet underestimated association between TOT for the treatment of SUI and lower leg dysfunction. This study could be the basis for future longer-term studies aiming to investigate our findings and to investigate whether interventions such as physical therapy before or immediately after surgery may change the outcome.

למחקר קיים מחקר המשך במרכז הרפואי לגליל בנהריה והוא עוסק בהשפעת ניתוח TVT על מפרק הירך לצורך השוואת שני הניתוחים.



## The prognostic value of normal amniotic fluid volume in severe fetal renal anomalies.

Hadas Shasha-Lavsky<sup>a,\*</sup>, Shir Sivan<sup>b,\*</sup>, Ariel Berl<sup>b</sup>, Pierre Awadia<sup>a,b</sup>, Lama Majadla<sup>b</sup>, Chen Nozik<sup>b</sup>, Liron Bar<sup>b</sup>, Orly Yakir<sup>d</sup>, Ziv Paz<sup>b,c</sup>, Irit Weissman<sup>a,e\*</sup>, Tzipora Falik-Zaccai<sup>b,e\*</sup>.

<sup>a</sup> Pediatric Nephrology Unit, Galilee Medical Center

<sup>b</sup> The Azrieli Faculty of Medicine, Bar Ilan University

<sup>c</sup> Department of Rheumatology, Galilee Medical Center

<sup>d</sup> Department of Statistics, Galilee Medical Center

<sup>e</sup> Institute of Human genetics, Galilee Medical Center

\* These authors contributed equally to this work.

Corresponding Author – Hadas Shahsha Lavsky, Tel: 0507887426, Fax: 049107652, hadasl2@gmc.gov.il  
Pediatric Nephrology Unit, Galilee medical center

**Introduction:** Amniotic fluid (AF) is an important indicator for fetal renal function. While oligohydramnios may indicate impaired fetal renal function, the prognostic value of normal AF volume in severe fetal renal anomalies (RA) is uncertain.

Our aim was to determine the association between normal AF volume and postnatal renal outcome in fetuses with severe RA identified during pregnancy.

**Material and Methods:** A single center retrospective observational study based on medical records of women referred for prenatal nephro-genetic consultation due to sonographic finding of severe RA, between 1997– 2018. Severe RA included bilateral findings of: echogenic/cystic/hypoplastic kidneys and severe hydronephrosis. A severe renal outcome was defined by: renal autopsy findings or post-natal sonographic or biochemistry results, which indicated a high probability for renal failure in the first decade of life. Postnatal renal outcome was analyzed in relation to AF volume status.

**Results:** Twenty-five fetuses were included in this study, of them 20 fetuses had normal AF volume and 5 fetuses had abnormal AF volume. All 5 fetuses with abnormal AF volume had severe postnatal renal outcome compared to 7 out of the 20(35%) fetuses with normal AF volume (P value=0.009). Subgroup analysis of fetuses with echogenic kidneys (n=10) composed of 4 fetuses with abnormal AF volume and 6 with normal AF volume, showed that 50% of the fetuses with normal AF volume, had severe renal outcome.

**Conclusions:** Normal AF volume is not a protective prognostic factor in cases of sonographic findings of severe renal anomalies in fetuses.

Abbreviations: AF- amniotic fluid, RA- renal anomalies

## The yield of fetal Chromosomal microarray analysis during pregnancies with an isolated renal malformation

Hadas Shasha-Lavsky<sup>1,2</sup>, Chen Nozik<sup>2</sup>, Irith Weissman<sup>1,2</sup>, Ziv Paz<sup>2,3</sup>, Ariel Berl<sup>2</sup>, Pierre Awadia<sup>2,4</sup>, Lama Majadla<sup>2</sup>, Shir Sivan<sup>2</sup>, Orly Yakir<sup>5</sup> and Tzipora Falik-Zaccai<sup>2,6</sup>

<sup>1</sup> Pediatric Nephrology unit, Galilee Medical Center, Nahariya, Israel

<sup>2</sup> The Azrieli Faculty of Medicine, Bar Ilan University, Safed, Israel

<sup>3</sup> Department of Rheumatology, Galilee Medical Center, Nahariya, Israel

<sup>4</sup> Neonatal Intensive Care Unit, Galilee Medical Center, Nahariya, Israel.

<sup>5</sup> Department of Statistics, Galilee Medical Center, Nahariya, Israel.

<sup>6</sup> Institute of Human genetics, Galilee Medical Center, Nahariya, Israel.

**Introduction:** Chromosomal microarray analysis (CMA) is part of the evaluation of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). The prevalence of pathogenic CMA test results in cases of prenatal isolated renal malformation is unknown.

**Objective:** To determine the risk of pathogenic CMA results in fetuses with an isolated renal malformation compared to normal pregnancies and to fetuses with combined renal and extra-renal malformations.

**Methods:** A single center, retrospective observational study based on medical records of pregnant women who were referred for a prenatal nephro-genetic consultation at the Galilee Medical Center, Israel, between the years 1997-2018. Inclusion criteria were sonographic evidence of fetal CAKUT and performance of CMA during pregnancy. The rate of pathogenic CMA findings was compared between fetuses with isolated renal malformation and fetuses with combined renal and extra-renal malformation. Each group was then compared to a national registry which includes 5541 CMA results of fetuses with a normal prenatal ultrasound.

**Results:** A total of 70 fetuses were included in this study. Of those, 38 had an isolated renal malformation and 32 had renal and extra-renal malformations. Pathogenic CMA test results were found in 8 cases (11.4%) with no statistically significant difference between the subgroups within our cohort [5 cases (13.2%) in the isolated renal malformation and 3 cases (9.4%) in the renal and extra renal malformations]. The risk for pathogenic CMA test result in isolated renal malformations was higher compared to the control group (13.2% vs 1.4%,  $P < 0.001$ ) with a relative risk of 10.148 (95% CI 1.63-63.13).

**Conclusions:** The risk for a pathogenic CMA test result among fetuses with an isolated renal malformation is higher compared to fetuses with normal prenatal ultrasound. CMA test should be considered in cases of prenatal CAKUT.

Corresponding Author – Hadas Shasha-Lavsky

[Hadasl2@gmc.gov.il](mailto:Hadasl2@gmc.gov.il) 0522879062

Tel: +972(0)49107580, Fax: +972(0)49107652, Pediatric Nephrology Unit. Galilee medical center, PO Box 21 Nahariya 22100, Israel

## **LEADERS: A culturally tailored approach to genetic counseling for Arab communities in northern Israel.**

Nehama Cohen Kfir<sup>1,2</sup>, Mary Rudolf<sup>2</sup>, Miriam Bentwich<sup>2</sup>, Nomy Dickman<sup>2</sup>, and Tzipora C. Falik-Zaccai<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Human Genetics, Galilee Medical Center, Nahariya, Israel.

<sup>2</sup>Azieli Faculty of Medicine Bar-Ilan, Safed, Israel

**Background:** Many couples of Arab ethnic origin in North Israel, have doubts regarding genetic counseling, in part, due to misconceptions of the messages that are relayed.

**Aims:** To explore attitudes regarding genetic counseling in local Arab ethnic groups and to develop "tailored" genetic counseling appropriate to needs and evaluate the outcome.

**Methods:** Semi-structured interviews with potential Arab counselees revealed key themes regarding lack of knowledge and negative attitudes towards genetic counselling. Based on the findings and different theoretical models, a practical approach for genetic counselors was designed, using the "LEADERS" *acronyms*:

(a) **Launch** - (b) **Expose** fears, and misconceptions, (c) **Acknowledge** differences in attitudes, (d) **Discuss** genetic information, (e) **Encourage** counselees to respond; (f) **Recommend** and (g) **Shared decision-making** – to achieving an agreed decision

The LEADERS approach was introduced, following training of the counselling team at Galilee medical center. Using Genetic Counseling Outcome Scale (GCOS-24), evaluation of the new approach was conducted among counselees and counselors.

**Results:** 106 'historic' controls and 112 counselees completed GCOS questionnaire. There was no difference in GCOS-24 score ( $5.1 \pm 0.57$  vs.  $5.18 \pm 0.61$ ). However, there was significant improvement in the emotional domain ( $4.47 \pm 0.85$  vs.  $4.84 \pm 1.00$ ,  $p=0.002$ ), especially among less educated, more secular Muslim and Druze counselees. Counselors reported high satisfaction using the model.

**Conclusions:** The LEADERS Model is a promising approach which was positively received by counselors, and was found to have a benefit on counselees' emotions. This is of high relevance to Arab communities in Israel and beyond, where genetic counselling has poor uptake.

## הקשר בין הפרעה בשיווי משקל לירידה בצפיפות ותכולת הסידן בעצמות השלד Emad Khourieh, Eyal Sela, Samer Srouji, Chaim Putterman, and Amiel A. Dror

Galilee Medical Research institute, Galilee Medical Center, Nahariya, Israel; Faculty of Medicine in the Galilee, Bar-Ilan University, Safed, Israel

סחרחורת היא תלונה שכיחה ביותר בפנייה למיון ושכיחותה עולה עם הגיל. סחרחורת מעלה סיכון לנפילות, שברים ותחלואה נלווית. עלות הטיפול בסחרחורת מכל סוג שהוא מוערכת בכ- 4% מהוצאות מערכת הבריאות בארה"ב. מחקרים מראים שבנוכחות סחרחורת, המטופלים נמנעים מפעילויות יומיומיות בשל החשש מהופעה בלתי צפויה של התסמינים. מרבית ממקרי הסחרחורת המאובחנים נובעים מפגיעה תפקודית של האוזן הפנימית, המכילה את מערכת השמע ואת מערכת שיווי המשקל. סחרחורת שמקורה באוזן הפנימית, נקראת סחרחורת פריפרית או ורטיגו, וברוב המקרים מתרחשת עקב ניתוק ותזוזה של גבישי סידן (אוטוקוניה) באיבר שיווי המשקל הנודדים למיקום פתולוגי לאחר שינוי מנח הראש. לסוג זה של סחרחורת קיים טיפול יעיל ביותר המבוסס על פיזיותרפיה וסטיבולארית שמטרתה להחזיר את גבישי הסידן למקומם הטבעי. השערת המחקר: הפרעה בשיווי משקל והימנעות מפעילות גופנית מובילה להידלדלות עצם במודל עכבר ובאדם

מטרת המחקר: לבחון האם קיים קשר בין הפרעה בשיווי משקל (על רקע גנטי ולא גנטי) לבין ירידה בצפיפות עצם במודל עכברי

שיטות: יצירת חיית מודל בעכבר על ידי פגיעה מכוונת במערכת שיווי המשקל באמצעות תרופות וסטיבולוטוקסיות, קרינה או תהליכים ניתוחיים. עכברי הביקורת יטופלו בסיליין או שיעברו ניתוח sham procedure. תיקוף המודל יתבצע בסדרת מבחנים התנהגותיים הכוללים מבחן שחייה, מבחן התמצאות במרחב, בדיקת הטיית ראש והליכה, מבחן שמיעה ועוד. אנליזה של צפיפות עצם מבוססת על סריקת pQCT המאפשרת מדידת צפיפות עצם קורטיקאלית וטראבקולרית.

תוצאות: במחקר שבוצע במעבדה נמצא כי עכבר הסובל מסחרחורת בשל מוטציה גנטית בגן Slc26a4, המקודד לפנדרין, סובל מירידה בצפיפות עצם כבר בגיל צעיר. בעכבר זה, כמו גם באדם, נמצא כי ישנם גבישי סידן במיקום פתולוגי במערכת שיווי המשקל. כתוצאה מכך, עכברים אלו מאופיינים בהימנעות מפעילות גופנית והפחתה ניכרת בהתנהגות חוקרת בסביבת המחיה. דיון: המחקר יבדוק האם יש קשר בין פגיעה במערכת הוסטיבולרית (על רקע שאינו גנטי) לבין ירידה בצפיפות עצם בדומה לעכבר המוטנט. במקביל, נבדוק האם מטופלים המאובחנים עם סחרחורת ורטיגו באוכלוסייה הכללית מציגים ירידה בצפיפות עצם. אם יימצא קשר כזה, אבחון וטיפול מוקדם יאפשר חזרה מהירה לתפקוד יומיומי ועשוי לתרום למניעת נזקים ארוכי טווח במערכת השלד.

מילות מפתח: שיווי משקל, סחרחורת, צפיפות עצם, טיפול מונע, שיקום וסטיבולרי

## אפיון פתולוגי של בלוטת התריס במטופלים עם תסמונת פנדרד ותת-פעילות של

### בלוטת התריס על רקע מוטציה בגן לפנדרין

**Einat Levy<sup>a</sup>, Eyal Sela<sup>a</sup>, Ohad Ronen<sup>a</sup>, Hector I Cohen<sup>b</sup>, Tzipora C. Falik-Zaccai, Rana Nasra<sup>b</sup> and Amiel A. Dror<sup>a\*</sup>**

Galilee Medical Research institute, Galilee Medical Center, Nahariya, Israel; Faculty of Medicine in the Galilee, Bar-Ilan University, Safed, Israel

**הקדמה:** אחת המשפחות הגדולות שמתגוררות בגליל, נושאת מוטציה גנטית לגן SLC26A4 המקודד לחלבון הנקרא פנדרין. תסמונת פנדרד מתבטאת בליקוי שמיעה מולד והגדלה של בלוטת התריס. עד כה טרם ניתן מענה על השאלה מדוע הפנוטיפ של בלוטת התריס שונה מאוד בין המטופלים ונע בין תפקוד תקין של בלוטת התריס (Euthyroid) עד מצב של תת-תפקוד (Hypothyroidism).

פנדרין ידוע כטרנספורטר של יוד ועל אף המוטציה, מטופלים עם תסמונת פנדרד שומרים על ייצור תקין של הורמון התריס. אחד מהחלבונים שהוצע כתחליף לפנדרין הוא אנוקטמין 1. חלבון זה, התגלה כטרנספורטר של יוד ובין היתר מתבטא בתירוציטים של בלוטת התריס.

**השערת המחקר:** אנוקטמין 1 יבוטא בממברנה האפיקלית במטופלים עם תסמונת פנדרד.

**מטרות המחקר:** לאפיין את ביטוי החלבונים פנדרין ואנוקטמין 1 בתאי בלוטת התריס של מטופלים בעלי תסמונת פנדרד ותפקודי תריס לקויים. קבוצת הביקורת הן דגימות ממטופלים עם בלוטת תריס ותפקודי תריס תקינים שעברו ניתוח לכריתה של בלוטת התריס.

**שיטות:** איסוף מידע רלוונטי מתוך הרשומה הרפואית של מטופלים עם תסמונת פנדרד הכולל תפקודי תריס, יעוץ ומיפוי גנטי, מתן אלטרוקסין ודוחות הניתוח. לאחר ניתוח הוצאת חתכי פרפין של בלוטת התריס שמקורה בחולי פנדרד ובקבוצת הביקורת וצביעה לאנוקטמין 1, פנדרין ולחלבונים אופייניים לרקמת תירואיד: PAX8 ותירוגלובולין.

**תוצאות:** ביטוי אנוקטמין 1 בתאים פוליקולאריים, נראה בציטופלסמה ובחלקו האפיקאלי של התירוציטים ללא הבדל בביטוי בין פנדרד סינדרום עם היפותירואידיזם מתועד לקבוצת הביקורת.

#### דיון ומסקנות:

המחקר שמוצג, מהווה דוגמה ראשונה לאפיון ביטוי אנוקטמין 1 בבלוטת תריס במטופלים עם מוטציה גנטית בגן לפנדרין delT1421 הגורמת לתת תפקוד של בלוטת התריס. פנוטיפ ייחודי זה מסייע לנו לבחון לראשונה את תבנית הביטוי של חלבונים שונים שאוזכרו בספרות ככאלה שמפצים על תפקוד פנדרין במצבי בריאות וחולי. במטופלים עם תת-תפקוד של בלוטת התריס, מצאנו ביטוי נרחב של אנוקטמין 1 וכך עולה הספק ביכולת שלו לפצות על תפקוד לקוי של פנדרין לאורך זמן.

## Low Brain Derived Neurotrophic Factor Protein Levels and Single Nucleotide Polymorphism Val66Met are Associated with Peripheral Neuropathy in Type II Diabetic Patients

David Azoulay<sup>1,2</sup>, Sean Abed<sup>3</sup>, Akram Sfadi<sup>4</sup>, Ortal Sheleg<sup>1</sup>, Ety Shaoul<sup>1,2</sup>, Mona Shehadeh<sup>2,5</sup>, Edward Kaykov<sup>3</sup>, Marina Nodelman<sup>6</sup> and Amir Bashkin<sup>2,6</sup>

<sup>1</sup>Hematology Unit and Laboratories, Galilee Medical Center, Naharia, Israel; <sup>2</sup>Azrieli Faculty of Medicine, Bar-Ilan University, Safed, Israel; <sup>3</sup>Department of Geriatric medicine, Galilee Medical Center, Naharia, Israel.

<sup>4</sup>Department of Neurology, Galilee Medical Center, Naharia, Israel; <sup>5</sup>Biochemistry & Endocrinology Laboratory, Galilee Medical Center, Naharia, Israel; <sup>6</sup>Diabetes, Endocrinology & Metabolism Unit, Galilee Medical Center, Naharia, Israel.

**Background:** Studies by our group demonstrated Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in blood and BDNF-val66met-SNP as potential biomarkers in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. Here we evaluate symptoms of peripheral neuropathy (PN) and depression in patients with type II diabetic mellitus in search of an association with serum BDNF levels and the Val66Met-SNP.

**Methods:** In total, 90 patients enrolled in the study; 23 (25.6%) had known PN, as determined by nerve conduction studies (NCS-PN) and 67 (74.4%) were not diagnosed with PN (U-PN). PN symptoms were assessed and graded in these groups using the total neuropathy score (TNSr) and DN4 scales. Small nerve fiber testing of sensitivity thresholds to cold, warm and hot-pain signals, was performed using the Q-sense device. Depression was assessed using the PHQ9 questionnaire. BDNF protein levels and Val66Met-SNP were determined with ELISA and Sanger sequencing, respectively.

**Results:** NCS-PN patients showed lower serum BDNF levels alongside significantly higher TNSr, DN4 and PHQ9 scores and lower hot-pain sensitivity thresholds as compared to U-PN patients. Patients with Met-BDNF-SNP showed increased TNSr scores and lower hot-pain sensitivity thresholds as compared to patients with Val-BDNF-SNP. Depression showed a weaker correlation with sensitivity thresholds to hot-pain signals as compared to TNSr and DN4 scores.

**Conclusions:** Diminished peripheral BDNF resources and Met-BDNF-SNP genotype are associated with augmented symptoms of PN in patients with type II diabetes mellitus. Sensitivity thresholds to hot pain signals may be less influenced by depression and possibly more accurately detect PN symptoms in diabetic patients.

**Keywords:** Peripheral neuropathy (PN), Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), Val66Met-SNP

## Brain-derived Neurotrophic Factor in Hematological Malignancies: From Detrimental to Beneficial

David Azoulay<sup>1,2</sup> and Netanel A. Horowitz<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Hematology Unit and Laboratories, Galilee Medical Center, Naharia, Israel; <sup>2</sup>Azrieli Faculty of Medicine, Bar-Ilan University, Safed, Israel; <sup>3</sup>Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel; <sup>4</sup>The Ruth and Bruce Rappaport Faculty of Medicine, Technion, Israel Institute of Technology, Haifa, Israel

**Introduction:** Emerging studies have highlighted brain-derived neurotrophic factor (BDNF), a neuronal growth factor abundant in the peripheral blood, and its tyrosine kinase receptor; TrkB, as onco-genes and proteins that support the survival of hematological malignant cells. In contrast, other researchers reported on a favorable association between BDNF blood levels and prognosis, chemotherapy response and neurological side effects in patients with hematological malignancies.

**Methods:** We review the accumulated data regarding the expression of BDNF and its receptors in normal hematopoietic and lymphatic cells and tissue. In addition, *in-vitro* experiments, animal models and human sample studies that investigated the role of BDNF and its receptors in hematological malignancies are discussed.

**Results:** The expression of BDNF and its receptors in hematopoietic and lymphatic cells and tissues, suggests a link between BDNF and the development and function of a normal hematological system. We found that in hematological malignancies, the BDNF/TRKB axis may impart an anti-apoptotic effect and resistance to chemotherapy at the cellular (i.e., tumor cell) level. In contrast, higher BDNF levels in blood of patient with the same diseases is associated with good prognosis.

**Conclusions:** These conflicting findings may be related to a positive effect of BDNF in the tumor microenvironment of hematological malignancies, which is not replicated in *in vitro* studies. Future studies should focus on the control of BDNF release by platelets and on the influence of the proBDNF/mBDNF balance by the coagulation system. In addition, future studies should seek to characterize the possible interaction of BDNF with still unknown or orphan receptors and the role of BDNF in the maintenance of neuro-immune anti-cancerous responses.

## הקשר בין עישון לבין חומרת COVID-19 במאושפזים עם סוכרת סוג 2

עמיר בשקין<sup>1,2</sup>, מונה שחאדה<sup>3,2</sup>, רן מן-אלי<sup>1</sup>, רונה חאיק<sup>1</sup>, ילנה קוויאנצבה<sup>1</sup>, יוסוף בולוס<sup>1</sup>, כמיל נמורה<sup>4</sup>, אוהד רונן<sup>5,2</sup>

1 היחידה לאנדוקרינולוגיה וסוכרת המרכז הרפואי לגליל

2 הפקולטה לרפואה ע"ש עזריאלי, צפת, אוניברסיטת בר-אילן

3 מערך המעבדות

4 פנימית ב'

5 מחלקת אף אוזן גרון

**הקדמה:** בחולי סוכרת סוג 2 עישון מוריד את התמותה עקב COVID-19, אבל ההשפעה של עישון על חומרת COVID-19 לא ברורה. בהתאם, השערת המחקר היא שעישון בחולי סוכרת סוג 2 קשור ל COVID-19 יותר קל

**שיטות:** העבודה היא ניתוח שניוני של נתונים שנאספו במחקר חתך סרולוגי פרוספקטיבי. מ 2020/9 גויסו חולי סוכרת סוג 2 למחקר סרולוגי, אלו שאושפזו עקב COVID-19 נבדקו לאחר האשפוז ואלו ללא COVID-19 נבדקו במחלקות החטיבה הפנימית בזמן האשפוז. עישון סיגריות או נרגילה בכל כמות, על פי דיווח המטופל נחשבה כעישון. חומרת המחלה נקבעה בהתאם לקריטריונים של WHO. בוצעה השוואה של שיעור העישון במאושפזים במחלקות הפנימיות לעומת אלו ששוחררו ממחלקות הקורונה. בהמשך נבדק הקשר בין עישון פעיל לבין מדדי דלקת וחומרת המחלה.

**תוצאות:** נכללו חולי סוכרת סוג 2, 162 בזמן אשפוז במחלקות הפנימיות ו 71 אחרי שחרור ממחלקות הקורונה. שיעור העישון באלו שאושפזו במחלקות הקורונה 5.6% לעומת 35.8% במחלקות הפנימיות  $p < 0.001$ . בהשוואה בין 4 מעשנים ל 67 לא מעשנים מתוך המחלימים מ COVID-19, במעשנים נמצאו רמת CRP המקסימאלית יותר נמוכה  $p = 0.004$ , רמת האלבומין המינימאלית יותר גבוהה  $p = 0.043$  (חד צדדי) ו יחס נויטרופילים ללימפוציטים המקסימאלי יותר נמוכה  $p = 0.042$  (חד צדדי). נמצאה גם נטייה לחומרת מחלה יותר קלה בקרה המעשנים  $p = 0.068$  (חד צדדי)

**דיון ומסקנות:** בקרב חולי סוכרת סוג 2 שאושפזו, שיעור המעשנים נמוך בהרבה באלו ששוחררו אחרי COVID-19 בהשוואה למאושפזים במחלקות הפנימיות וזאת למרות שעישון מקטין תמותה מ COVID-19 בחולים עם סוכרת סוג 2. אפילו שרק 4 מתוך 71 המחלימים מ COVID-19 מעשנים עדיין הצלחנו להראות שבקרב המעשנים מדדי הדלקת יותר נמוכים כעדות למחלה יותר קלה. מציאת הגורם שמוביל למחלה יותר קלה במעשנים יכול להוות יעד לטיפול בעתיד



## הגורמים הקשורים לסרולוגיה חיובית לנגיף הקורונה החדש במאושפזים עם

### סוכרת סוג 2 ללא אבחנה של COVID-19 בעבר

עמיר בשקין<sup>1,2</sup>, רונזה חאיק<sup>1</sup>, ילנה קוויאנצבה<sup>1</sup>, יוסוף בולוס<sup>1</sup>, כמיל נמורה<sup>4</sup>, אניטה צור<sup>1</sup>, מונה שחאדה<sup>3,2</sup>

1 היחידה לאנדוקרינולוגיה וסוכרת המרכז הרפואי לגליל  
2 הפקולטה לרפואה ע"ש עזריאלי, צפת, אוניברסיטת בר-אילן  
3 מערך המעבדות

**הקדמה:** סוכרת והיפרגליקמיה קשורים ב COVID-19 יותר קשה אבל לא משפיעים על התפתחות

נוגדנים כנגד הנגיף. מחקרים סרולוגיים מספקים מידע חשוב על שיעור האוכלוסייה שנחשפה לנגיף וכן מאפיינים של החולים חסרי תסמינים וכך תורמים למאבק בהתפשטות המהירה של הנגיף. השערת המחקר היא שבחולי סוכרת סוג 2 סרולוגיה חיובית ל COVID-19 תלויה במצב רפואי וסוציו-אקונומי

**מטרת המחקר:** לבדוק את הגורמים של מצב רפואי וסוציואקונומי הקשורים בסרולוגיה חיובית ל COVID-19

**שיטות:** העבודה היא מחקר חתך פרוספקטיבי. מ 2020/11 עד 2021/4 גויסו מאושפזים עם סוכרת סוג 2 מכל מחלקות הבית חולים, מ 2020/12 נכללו גם מאושפזים שקיבלו את החיסון הראשון. לא נכללו מאושפזים עם גורמים שקשורים בהפרעה בייצור של נוגדנים. מאושפזים עם נוגדנים מסוג IgG חיוביים או גבוליים כנגד נוקליאוקפסיד (nucleocapside) הוגדרו כסרולוגיה חיובית (לא מושפע מהחיסון). מאושפזים ללא בדיקת PCR חיובית בעבר, בדיקת PCR שלילית באשפוז וסרולוגיה שלילית הוגדרו ללא אבחנה של COVID-19 בעבר.

**תוצאות:** במחקר נכללו 212 מאושפזים עם סוכרת סוג 2 מתוכם 14 עם סרולוגיה חיובית. לא נמצא הבדל בין אלו עם סרולוגיה חיובית או שלילית בגיל ( $p=0.38$ ), מין ( $p=1$ ), משך סוכרת ( $p=0.49$ ), מדד מסת הגוף ( $p=0.16$ ) והמוגלובין מסוכרר ממוצע בשנה האחרונה טרם האשפוז ( $p=0.82$ ). בניתוח רגרסיה לוגיסטית רב משתנית, לאחר תקנון לגיל, מין, מדד מסת הגוף, עישון וטיפול במטפורמין, נמצא שיעור יותר גבוה של סרולוגיה חיובית בערבים בהשוואה ליהודים, ( $p=0.011$ ), OR= 8.85, 95% CI (1.66-47.62).

**דיון ומסקנות:** בקרב מאושפזים עם סוכרת סוג 2, בערבים בהשוואה ליהודים, נמצאה כמעט פי 9 יותר מחלה ללא תסמינים או מחלה שלא אובחנה. עקב החשיבות של אבחנה של חולי COVID-19 לצורך התמודדות עם המגיפה, חשוב להבין איך לשפר את האבחון במגזר הערבי

**N82**

## **Multiple Rehospitalizations in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Are Related to Socioeconomic Status**

Bashkin A<sup>1,2</sup>, Abu Alhija<sup>3</sup> I, Obaid H<sup>1</sup>, Haiek R<sup>1</sup>, Spitzer Shohat S<sup>2</sup>

**1** Endocrinology and diabetes unit, Galilee Medical Center

**2** Azrieli Faculty of medicine, Bar-Ilan University, Safed

**3** Internal Medicine C, Galilee Medical Center

**Background:** Multiple rehospitalizations of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), pose a heavy burden on the healthcare system.

**Hypothesis:** Among patients with T2DM, socioeconomic status is the main cause of multiple rehospitalizations

**Methods:** The study is based on data collected as part of nutritional study conducted in hospitalized T2DM patients from the Arab sector aged up to 65 years. It retrospectively examined the rate of rehospitalizations in internal medicine division for 3 years (two years before recruitment to nutritional research and one year after recruitment) and factors associated with multiple rehospitalizations.

**Results:** Among 183 adults with T2DM who were hospitalized for any reason, low income was found to be most significantly associated with multiple rehospitalizations in the internal medicine division over 3 years. Participants with low income (income from an allowance only or income up to NIS 4,500) were hospitalized 6 times more than participants without low income, independently of the following factors: age, sex, obesity, smoking, perception of health status, glycated hemoglobin level and presence of retinopathy or albuminuria (OR 6.07, 95% CI 2.36-15.61,  $p<0.001$ ). Other factors that were found to be independently associated with rehospitalizations were perception of poor health status (OR 2.67, 95% CI 1.18-5.99,  $p=0.018$ ) and microalbuminuria (OR 2.85, 95% CI 1.28-6.33,  $p=0.01$ ). Increase in age was found to be associated with a decrease in rehospitalizations (OR 0.93, 95% CI 0.87-0.99,  $p=0.029$ ).

**Conclusion:** Among patients with T2DM, socioeconomic status is the main cause of multiple rehospitalizations, and therefore it seems that an effective intervention to prevent multiple rehospitalizations requires an economic incentive.

## The Role of Ethnicity and Religiosity in Early Hyperglycemia in North Israel

Bashkin A<sup>1,2</sup>, Spitzer Shohat S<sup>2</sup>, Shehadeh M<sup>3,2</sup>, Zur A<sup>1</sup>, Kuyentsheva Y<sup>1</sup> Nodelman M<sup>1</sup> Haiek R<sup>1</sup>, Yaakovy R<sup>1</sup>, Barhoum M<sup>4,2</sup>

1 Endocrinology and diabetes unit, Galilee Medical Center 2 Azrieli Faculty of medicine, Bar-Ilan University, Safed 3 Biochemistry Laboratory, Galilee Medical Center 4 Galilee Medical Center

**Background:** In Israel, there is a higher prevalence of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular mortality in Arabs compare to Jews. In this study the association between ethnicity and religiosity and early hyperglycemia was compared in the diverse population of north Israel.

**Methods:** In this cross-sectional study, visitors arriving at the Galilee Medical Center (GMC) without diabetes were recruited and examined for early detection of diabetes. early hyperglycemia definition was adjusted according to the last caloric intake and glucose levels were measured using an institutional glucometer.

**Results:** Among 3170 visitors to the GMC without diabetes, we found more postprandial hyperglycemia among Muslims (OR 1.87, 95%CI 1.24-2.82, p=0.003) and Druze (OR 2.04, 95%CI 1.33-3.12, p=0.001) but not Christians in comparison to Jews, adjusted for age, sex, obesity, more than 12 years of education and hypertension treatment. Association between religiosity and hyperglycemia adjusted for the same factors was found to be significant among Muslims Arabs (secular compared to religious, OR 1.75, 95%CI 1.1-2.86, p=0.02), Druze (secular compared to religious, OR 2.17, 95%CI 1.12-4.35, p=0.02) and Christians Arabs (secular compared to religious, OR 5.62, 95%CI 1.16-25, p=0.03).

**Discussion:** Increased early hyperglycemia was found among Muslim and Druze in comparison to Jews, but only postprandially. Postprandial hyperglycemia is associated with cardiovascular disease, a possible explanation to the increased cardiovascular mortality in Arabs compare to Jews. Interestingly, it was found that religiosity reduced significantly the risk for early hyperglycemia in Arabs but not in Jews.

**Major Erythema Multiforme in a Pediatric Patient: A Case Presentation**

R. Jarjoura-Shoukair<sup>1</sup>, T. Shani<sup>1</sup>, Z. Awadieh<sup>1</sup>, S. Srouji<sup>2,3</sup>, I. Granot<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Galilee College of Dental Sciences, Oral Medicine Department, Galilee Medical Center, Nahariya, Israel;

<sup>2</sup> Galilee College of Dental Sciences, Oral and Maxillofacial Surgery Department, Galilee Medical Center, Nahariya, Israel

<sup>3</sup> The Azrieli Faculty of Medicine, Bar-Ilan University, Safed, Israel

**Objective:** To present a challenging case of major erythema multiforme (EM) in a 6-year-old, healthy child

**Material:** A 6-year-old boy, accompanied by his parents, arrived at the emergency room, complaining of fever and oral ulcers. No medications were taken. The patient presented with systemic fever, swollen lips, necrotic ulcers with purulent discharge on the lips, tongue and throat, and dysphagia. The differential diagnoses (DD) included primary herpetic gingivostomatitis and aphthous stomatitis. One day after his hospitalization, the patient developed targetoid lesions on his extremities. The new symptoms redirected us to suspect a case of erythema multiforme.

**Methods:** PCR for HSV, CMV, EBV, varicella zoster, enterovirus, Coxsackie and culture for mycoplasma pneumonia were all negative. Multidisciplinary consultation involving a dermatologist, ophthalmologist, ENT specialist and an oral medicine specialist, was carried out. In addition, a skin biopsy was taken, and diagnosis of EM was established.

**Conclusion:** Oral ulcers and systemic fever may be the first symptoms of EM. Therefore, it should be considered in the DD when a patient presents a herpetic gingivostomatitis-like illness. EM is a rare immune-mediated reaction that presents serious illness for patients. It is often easily recognizable, but may also constitute a diagnostic challenge for professionals.

## **Does concentrated growth factors (CGF) coated titanium implants improve osseointegration?**

**Asaf Zigron<sup>1</sup>, Daniel Oren<sup>1,2</sup>, Fares Kablan<sup>1,2</sup>, Samer Srouji<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Galilee College of Dental Sciences, Oral and Maxillofacial Surgery Department, Galilee Medical Center, Nahariya, Israel

<sup>2</sup> The Azrieli Faculty of Medicine, Bar-Ilan University, Safed, Israel

<sup>3</sup>Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Barzilai Medical Center, Ashkelon, Israel

**Objectives:** Concentrated growth factor (CGF), introduced by Sacco in 2006, is a third-generation platelet concentrate obtained by centrifugation of whole blood samples. The solid CGF produced from this process is composed of a fibrin mesh, platelets, leukocytes, growth factors and CD34-positive stem cells. Coating dental implants has been attempted to accelerate new bone formation at the host-implant interface. Biological coating, such as the coating of titanium implants with different growth factors showed favorable effects on cells residing in the implant bio-environment and on bone healing. Here, we set to examine the effect of concentrated growth factors (CGF) on implant osseointegration in big animal model.

### **Methods**

CGF-coated and uncoated dental implants were implanted in mandible of 6 male beagle dogs. Under general anesthesia, bi-lateral extraction of six mandibular teeth (premolars and molars) were performed using atraumatic surgical technique. Four to six weeks later, venous blood of each beagle dog was drawn into three custom-made implant centrifugation tubes centrifuged at 2700 rpm for 7-10 minutes, leading to production of CGF-coated implants. Next, each animal subject received CGF-coated implants at the right mandibular side and uncoated implants serving as controls were implanted at the left side. A CT examination was performed after implantation. At the end of the 6-weeks study, the implantation sites were harvested and the bone implant contact (BIC), defined as the direct bone-to-implant interface, and was calculated by histological evaluation and Micro-CT.

### **Results**

BIC values obtained from histologic assessment and micro-CT analysis in the treatment group were greater than those of the control group. Mean BIC values for the control group were 34.11, compared with 36.68 for the treatment group by micro-CT analysis. In addition, higher BIC values were determined by histomorphometric analysis in the treated sites

### **Conclusions**

The use of CGF-coated implants shows superiority in osseointegration over the control group.

## COVID-19-induced stress among dentists affects pediatric cooperation

Kholoud Fahoum<sup>1,5\*</sup>, Mervat Khoury Absawi<sup>1,5\*</sup>, Liora Costa<sup>1,5</sup>, Amiel A. Dror<sup>3,5</sup>, Nicole M. Bernfeld<sup>2,5</sup>, Daniel Oren<sup>2,5</sup>, Shmuel Einy<sup>4,5</sup>, Fares Kablan<sup>2,5</sup>, Samer Srouji<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup> Galilee College of Dental Sciences, Department of Pediatric Dentistry, Galilee Medical Center, Nahariya, Israel

<sup>2</sup> Galilee College of Dental Sciences, Oral and Maxillofacial Surgery Department, Galilee Medical Center, Nahariya, Israel

<sup>3</sup>Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Galilee Medical Center, Nahariya, Israel

<sup>4</sup> Galilee College of Dental Sciences, Orthodontics unit, Galilee Medical Center, Nahariya, Israel

<sup>5</sup> The Azrieli Faculty of Medicine, Bar-Ilan University, Safed, Israel

**Objectives.** To assess both the effect of the COVID-19 pandemic on self-rated stress levels among dentists who treated children during the outbreak and pediatric patient cooperation during dental treatments.

**Methods.** This cross-sectional study was performed by circulating an online questionnaire among dental practitioners who treated children between April 1st, 2020, and April 17th, 2020.

**Results.** Pediatric patient cooperation during dental treatments was lower when treatment was provided by dentists with higher self-rated COVID-19-induced distress as compared to dentists with lower reported stress (p value<0.01). Additional factors negatively impacting patient cooperation were degree of professional practitioner seniority in pediatric dentistry, perceived knowledge of COVID-19 disease infectivity and perceived degree of protection against viral transmission with personal protective equipment (PPE). Stress levels among dentists treating children also influenced medical decisions, such as the treatment approach influenced by COVID-19 considerations.

**Conclusions.** The COVID-19 pandemic had adverse effects on clinicians and pediatric patients. Educational programs should be developed to advance dental staff knowledge on the ongoing pandemic to minimize such effects.

**COVID-19 Effect on Pediatric Dentistry General Anesthesia Candidates**

Meltzer L.<sup>1,4</sup>, Khoury Absawi M.<sup>1,4</sup>, Dror A.<sup>3,4</sup>, Bernfeld N.<sup>2,4</sup>, Zigron A.<sup>2,4</sup>, Oren D.<sup>2,4</sup>, Kablan F.<sup>2,4</sup>, Srouji S.<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup> Galilee College of Dental Sciences, Department of Pediatric Dentistry, Galilee Medical Center, Nahariya, Israel

<sup>2</sup> Galilee College of Dental Sciences, Oral and Maxillofacial Surgery Department, Galilee Medical Center, Nahariya, Israel

<sup>3</sup> Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Galilee Medical Center, Nahariya, Israel

<sup>4</sup> The Azrieli Faculty of Medicine, Bar-Ilan University, Safed, Israel

**Objectives**

To examine the effect of the COVID-19 pandemic on the dental status and habits of children who are candidates for dental treatment under general anaesthesia (GA).

**Methods**

This prospective, cross-sectional study was conducted during the outbreak of the COVID-19 pandemic in Israel (March-April 2020). A link to an online survey was distributed via short message service (SMS) and was completed by 79 parents. The questionnaire was designed for parents of children who were candidates for dental treatments under GA at the Unit of Pediatric Dentistry at the Galilee Medical Center in Nahariya, Israel. It included questions about the children's oral hygiene habits, dental symptoms, behavioral changes and psychological condition as perceived by their parents.

**Results**

During COVID-19, poor emotional state positively correlated with deterioration in oral hygiene ( $p=0.032$ ). Moreover, poor emotional state was associated with higher frequency of dental pain while eating ( $p=0.002$ ) as well as spontaneous dental pain ( $p=0.001$ ).

**Conclusions**

During national emergencies, such as the COVID-19 pandemic outbreak in Israel, continued provision of dental services, including treatments under GA, should take top priority. At the same time, dental healthcare providers should make every effort to educate both children and parents about oral health, through platforms such as online prevention programs and teledentistry.

## מדדי חוסן , מסוגלות וחרדה בקרב צוותים רפואיים וסיעודיים שהוכשרו ע"י מודל מעש"ה במרכז הרפואי לגליל.

עו"ס חנה סולומון- מנהלת המחלקה לעבודה סוציאלית, המרכז הרפואי לגליל. עו"ס סלעית אדוארדס- ס. מנהלת המחלקה לעבודה סוציאלית, המרכז הרפואי לגליל.

**הקדמה:** בעשורים האחרונים מתקיים דיון בנושא החוסן, שנחקר כהליך דינאמי של הסתגלות לנסיבות משתנות תוך שמירה על איזון פיזי ונפשי, בעקבות אירוע לחץ (Lazarus, 1993). פיגלי, (Figley, 1995), התייחס לחשיפת מטפלים לסבלו של המטופל וטען שחשיפה ממושכת עלולה לשמש זרז להתפתחות טראומה משנית. להד(להד, 2017), טוען שמטפלים עלולים לפתח טראומה רגשית, מנטלית וגופנית מתמשכת ושחשוב לאפשר לצוותים הכשרות לפיתוח מסוגלות וחוסן. מודל מעש"ה שפותח ע"י ד"ר משה פרחי, ממכללת תל חי, להגשת עזרה ראשונה נפשית לאוכלוסייה ולצוותי חירום וטיפול, נותן מענה נגיש למניעת טראומה משנית בקרב מטפלים.

### שאלות והשערות המחקר:

1. האם הכשרת מודל מעש"ה והטמעתו תשפיע על רמות החרדה בקרב צוותים מטפלים בביה"ח? השערה: ימצא הבדל בין קבוצות המדגם, החרדה המצבית תרד בקרב הצוותים שעברו הכשרה.
  2. האם הכשרת מודל מעש"ה והטמעתו תשפיע על תחושת המסוגלות העצמית במטפלים? השערה: ימצא הבדל בין קבוצות המדגם בתחושת מסוגלות עצמית בקרב משתתפי ההכשרה.
  3. האם הכשרת מודל מעש"ה והטמעתו ישפיעו על תחושת המסוגלות המקצועית בקרב הצוותים? השערה: ימצא הבדל בין קבוצות המדגם בתחושת המסוגלות העצמית והמקצועית בקרב המשתתפים בהכשרה.
- מטרות המחקר:** לבחון האם הטמעת המודל - 1. תגדיל את תחושת המסוגלות האישית והמקצועית בצוותים. 2. תפחית מדדי תחושת חרדה לצוותים. 3. בעתיד - לבדוק כדאיות המשך הטמעת המודל במחלקות נוספות במרכז הרפואי.

**שיטות המחקר:** שאלונים מתוקפים הבודקים עמדות, לפני ואחרי הסדנה לקבוצות המחקר. סטטיסטיקה- עבור משתני המחקר הנומינליים והאורדינאליים מבחני ספירמן (Spearman correlation test), ועבור משתנה הסקאלה (גיל) מבחן פירסון (Pearson correlation test).

**אוכלוסיית המחקר:** קבוצת הניסוי מורכבת מ 15 אנשי טיפול ממחלקות שונות בביה"ח. בקבוצות נשים וגברים בגילאים שונים ממקצועות טיפוליים ורמות השכלה שונות.

**תוצאות המחקר:** 1. נמצאו הבדלים מובהקים בין רמות החרדה במדידה הראשונה למדידה השנייה (רמות החרדה הראשונה היו גבוהות ב 70% מבשנייה). הסבר - הכשרת מודל מעש"ה הפחיתה ברמות החרדה המצבית. 2. במדד המסוגלות העצמית נמצא קשר חיובי בין דת לתפיסת מסוגלות עצמית כך שלאחר ההכשרה, נחקרים בני הדת המוסלמית והדרוזית חשו מסוגלות עצמית רבה יותר. 3. ניתן לנבא באופן מובהק עלייה במדדי המסוגלות העצמית עפ"י משתני המסוגלות המקצועית. כלומר רכישת ידע מקצועי מעלה את תחושת האונים בקרב הצוותים ומשפיעה על תחושת המסוגלות הכללית ועל החוסן. 4. נצפתה עלייה בין מדידת המסוגלות המקצועית הראשונה לשנייה. מכך עולה כי הכשרת מודל מעש"ה תרמה להעצמת תפיסת המסוגלות העצמית המקצועית למשתתפים. עוד - בבחינת יכולות הניבוי עולה כי משתנה המסוגלות המקצועית במדידה הראשונה הינו המנבא העיקרי למדדי המסוגלות המקצועית במדידה השנייה.

**מסקנות והמלצות:** מהתוצאות ניתן להסיק על חשיבותה והשפעתה הרבה של תחושת המסוגלות המקצועית ועל תחושת המסוגלות הכללית. שטומנת בחובה גם את מרכיב המסוגלות המקצועית, המאפשר תחושת אונים, ואת מרכיב המסוגלות האישית. כל אלו מהווים מרכיבי חוסן משמעותיים בקרב צוותים מטפלים החשופים למצבי דחק וסבל אנושי ברמות שונות. תוצאות המחקר מוכיחות את חשיבותן של ההכשרות המקצועיות, והשפעתן החיובית על הצוות המקצועי. במחקר הנוכחי נערכה הכשרת מודל מעש"ה באמצעים מקוונים ובמתכונת מצומצמת ללא התנסויות מעשיות בשל מגבלות משבר הקורונה. לאור המסקנות פתחנו במחקר מורחב המשלב השתתפות הנחקרים בתרגול המודל.



## UNUSUAL SIDE EFFECTS OF LEVETIRACETAM

S. Badarny<sup>1,2</sup>, Y. Badarny<sup>3</sup>, F. Mihilia<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Neurology, Galilee Medical Center, Naharyia

<sup>2</sup>Bar Ilan Faculty of Medicine, Safed

<sup>3</sup>Neurosurgery, Rambam Medical Center, Haifa

Published :BMJ Publishing Group 2021

75 years old man who was admitted to our hospital because of 4 months of gait disturbance, cognition impairment and general deterioration and weakness which appeared very close to the start of levetiracetam (LEV) as a new anti-epileptic drug.

Neurological examination revealed mild weakness at his four limbs with areflexia, inability walking with out help, wide-based gait with small-sized steps helped with walker. MMT was 19/30 with mainly impairment of short memory and concentration .

After excluding other reasons explaining patient's status, thinking that there may be a correlation between the new drug LEV added in the last months, and his clinical condition, we stopped LEV-administration. Several days after stopping the drug, marked improvement in his alertness ,cognitive status and balance.

## **HEMORRHAGIC MYELITIS AFTER PAPILLOMA VIRUS (HPV) VACCINATION**

**Badarny S.<sup>1,2\*</sup>, Badarny Y.<sup>3</sup>, Goldfeld M.<sup>4</sup> and Wakid H.<sup>1</sup>**

**<sup>1</sup>Department of Neurology, Galilee Medical Center, <sup>2</sup>Azrieli Faculty of Medicine, Bar Ilan University, <sup>3</sup>Neurosurgery Department, Rambam Medical Center, <sup>4</sup>MRI Unit, Department of Radiology, Galilee Medical Center, Nahariya, Israel**

**Published: December 17, 2020 Neuroimmunology**

A 26- year old female was admitted to hospital for eight days of low back pain, which radiated to both legs, with numbness of left leg, urinary retention and general weakness. She had received the third dose of papilloma vaccine (Gradasil) one month earlier. Neurological examination revealed asymmetric spastic paraparesis, spinal MRI showed myelitis with intramedullary hemorrhage. She was diagnosed with dorsal myelopathy after the exclusion of vascular, infective, metabolic and autoimmune disease of her symptoms.

It was reasoned that there might exist a correlation between HPV vaccination and myelitis, we explore the possible correlation between myelitis and vaccination. Treatment with IV methyprednisolone 1000 mg for three days and 500mg for another 3 days with very good clinical improvement.