



EGE KLİNİKLERİ TIP DERGİSİ

MEDICAL JOURNAL OF AEGEAN CLINICS

Cilt /No: 58

Sayı/No: 3

Aralık/December 2020

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

KLİNİK ÇALIŞMALAR/ CLINICAL TRIALS

1. *Multipl Skleroz Hastalarında Fiziksel Engelliliğe Yol Açan Yorgunluğun Uyku Bozuklukları ile İlişkisi*
Mesrure KÖSEOĞLU ve Ark.
2. *Ciddi perikardiyal efüzyon veya kardiyak tamponad nedeniyle perikardiyosentez yapılan hastalarda 6. ay ekokardiyografi ve karaciğer ultrasonografi bulgularının değerlendirilmesi*
Hasan KOCA ve Ark.
3. *Hiperemesis Gravidarumda Sebep Mi Sonuç Mu? Vitamin B12 Ve Folat Eksikliği*
Huri GÜVEY ve Ark.
4. *Evaluation of Hematological Parameters in Children Using Levatirecetam*
Sinem SARI GÖKAY ve Ark.
5. *Evaluation of Pica in Anemic Pregnancies*
Mustafa DEMİR ve Ark.
6. *Tek Umbilikal Arter Tespit Edilen Olguların Gebelik Sonuçlarının Değerlendirilmesi*
Ceyda Sancaklı Usta ve Ark.
7. *Malıgn ve Benıgn Meme Lezyonlarının Ayırımında Elastisite / B Mod Ultrasonografinin Yeri*
Gülten SEZGİN ve Ark.
8. *Comparison Of The Effectiveness Of Suprascapular Nerve Block And Physical Therapy in Shoulder Pain*
Neşe Ölmez Sarıkaya ve Ark.
9. *The effect of short bowel and related factors on survival in Acute Mesenteric Ischemia*
Mehmet Onur GÜL ve Ark.
10. *10-24. Gebelik Haftaları Arası Intrauterin ex Fetüslere Yaklaşım*
Melike NUR AKIN ve Ark.
11. *Tiroid Cerrahisinde Nöromonitörizasyon Kullanımının Avantajları Ve Dezavantajları*
Serdar GÜMÜŞ ve Ark.
12. *Acil Servise Hasta Başvurularının ve Sonlanımlarının Analizi*
Akkan Avcı ve Ark.
13. *Astımlı Hastalarda Mesh Nebule Karşı Jet Nebulun Karşılaştırılması Analizi: Retrospektif Çalışma*
Burcu YORMAZ
14. *The sensitivity of Thorax Tomography and Negative RT-PCR Test in the Diagnosis of COVID-19 on Admission to the Emergency Department*
Müge GÜLEN ve Ark.
15. *Evaluation of The Patients With Sleeve Gastrectomy Due to Morbid Obesity*
Nazmi ÖZER ve Ark.
16. *Varis Dışı Üst Gastrointestinal Kanama ile Başvuran Hastalarda Skorlama Sistemlerinin Değerlendirilmesi*
Deniz ÖĞÜTMEN KOÇ ve Ark.
17. *Acil Servise Sepsis Öntanısı İle Başvuran Hastaların Geliş Vital Parametreleri Ve Prokalsitonin Değerlerinin Kan Kültürü Üremeleriyle Olan İlişkisinin Araştırılması*
Çiğdem ÖZPOLAT ve Ark.
18. *Non Hodgkin Lenfoma Nedeni İle Splenektomi Uygulanan Hastaların Retrospektif Analizi*
Merih ALTIOK ve Ark.
19. *Nazofarengal Sürüntü Pozitifliği ve Eşlik Eden Kronik Hastalığın Yüksek Akımlı Nazal Kanül Oksijen Tedavisine Etkisi*
Ulviye KIRLI ve Ark.
20. *Comparison of the Tissue Trauma Markers Following Total Laparoscopic Hysterectomy vs Total Abdominal Hysterectomy*
Burak SEZGİN ve Ark.
21. *Nikel Klorürün Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri Hücre Dizilerinde (A549) Hücre Canlılığı ve Koloni Formasyonu Üzerine Olan Etkisi*
Erkan KAHRAMAN ve Ark.

OLGU SUNUMU/CASE REPORTS

1. *Migrated Burch Suture : A Case Report Presenting With Macroscopic Hematuria*
Tahsin Batuhan AYDOĞAN VE Ark.
2. *Alt Genital Sistem Süperfisyal Myofibroblastomunun Tamoksifen ile İlişkisi: Bir Olgusu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi*
Hakan ÇÖKMEZ ve Ark.

DERLEME/REVIEW

1. *İleri Anne Yaşı Gebeliklerine Yaklaşım*
Mehmet Ferdi KINCI VE Ark.

EGE KLİNİKLERİ TIP DERGİSİ

THE MEDICAL JOURNAL OF AEGEAN CLINICS

Baş Editör / Editor-in-chief

Prof. Dr. A. Akın SİVASLIOĞLU

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı

İngilizce Dil Editörü/ English Language Editor

Doç. Dr. Yelda DERE

*Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve
Araştırma Hastanesi*

İstatistik Editörü/Statistical Editor

Prof. Dr. Eray ÇALIŞKAN

VM Kocaeli Medical Park Hastanesi

«EGE KLİNİKLERİ TIP DERGİMİZ HAKEMLİ BİR DERGİDİR»

Dergimizin Amacı:

Akademik Çalışmaların Tüm Hekimlere Duyurulması

Dergimizin Kapsamı:

Tüm Klinik Ve Temel Tıp Bilimleri

Sahibi /Owner

İzmir Hastanelerine

Yardım ve Bilimsel

Araştırmaları Teşvik

Derneği Adına

On behalf of the Society of

Aid to Hospitals of İzmir

and Fosterage of Scientific

Investigations

Dr. İlgül BİLGİN

Dernek Başkanı

Chairman of the society

Sorumlu Müdür /Director in charge

Dr. A.Akın SİVASLIOĞU

Yönetim Adresi/ Administration address

177/7 Sok. No:1 D:1 Yeşilyurt

Tel: 0 232 244 34 38

Dergi

Sekreterliği/Secretary

Aslı GİRİT

4 ayda bir olmak üzere yılda 3
sayı yayınlanır.

Dergi basım ayları

Nisan, Ağustos ve Aralık' tır.

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

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

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

DANIŞMA KURULU/ADVISORY BOARD

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

GENEL BİLGİLER

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

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

BİLİMSEL SORUMLULUK

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

ETİKSEL SORUMLULUK

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

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

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

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

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

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

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

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

YAZIM DİLİ

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

TELİF HAKKI BİLDİRİMİ

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

YAZI TİPLERİ

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

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

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

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

YAZI GÖNDERİMİ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dergi makaleleri için örnek

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

Komite veya yazar grupları için örnek

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

Kitaptan konu için örnek

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

Kitap için örnek

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

İLETİŞİM

Prof.Dr. A.Akın SIVASLIOĞLU

Baş Editör

İzmir Hastanelerine Yardım ve Bilimsel

Araştırmaları Teşvik Derneği

Yeşilyurt/ İZMİR

Tel: 0507 311 46 07

e-mail. idhdergi@yahoo.com

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

GENERAL INFORMATION

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

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

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

SCIENTIFIC RESPONSIBILITY

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

ETHICAL RESPONSIBILITY

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

STATISTICALLY EVALUATION

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

LANGUAGE

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

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

COPYRIGHT STATEMENT

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

ARTICLE TYPES

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

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

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

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

MANUSCRIPT SUBMISSION

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Format for journal articles:

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

Format for Committees and Groups of Authors:

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

Format for Chapter from a book:

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

Format for Books and Monographs:

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

COMMUNICATION

Prof. A. Akın SİVASLIOĞLU

Head Editor

Izmir Hastanelerine Yardım ve Bilimsel

Araştırmaları Teşvik Derneği

Yeşilyurt, İZMİR/TURKEY

Tel: 0 507 3114607

e-mail: idhdergi@yahoo.com

KLİNİK ÇALIŞMALAR/ CLINICAL TRIALS

1) Multipl Skleroz Hastalarında Fiziksel Engelliliğe Yol Açan Yorgunluğun Uyku Bozuklukları ile İlişkisi
Relationship Between Fatigue and Sleep Disorders Leading to Physical Disability in Multiple Sclerosis Patients
Mesrure KÖSEOĞLU, Rabia Gökçen GÖZBÜTİK ÇELİK, Mesude TÜTÜNÇÜ

2) Ciddi perikardiyal efüzyon veya kardiyak tamponad nedeniyle perikardiyosentez yapılan hastalarda 6. ay ekokardiyografi ve karaciğer ultrasonografi bulgularının değerlendirilmesi
Evaluation of 6-month echocardiography and liver ultrasonography findings in patients who underwent pericardiocentesis due to severe pericardial effusion or cardiac tamponade
Burcak ÇAKIR PEKOZ, Mevlut KOÇ, Ayşe Selcan KOÇ, Hasan KOCA, Hilmi Erdem SÜMBÜL

3) Hiperememis Gravidarumda Sebep Mi Sonuç Mu? Vitamin B12 Ve Folat Eksikliği
Cause or Result of Hyperemesis Gravidarum? Deficiency of Vitamin B12 and Folate
Huri Güvey, Samettin Çelik, Canan Soyer Çalışkan, Burak Yaşar, Bahadır Yazıcıoğlu, Eda Türe , Hasan Ulubaşoğlu

4) Evaluation of Hematological Parameters in Children Using Levatirecetam
Levatiracetam Kullanan Çocuklarda Hematolojik Parametrelerin Değerlendirilmesi
Sinem S.GÖKAY, Habibe KOÇ UÇAR, Meltem KILINÇ

5) Evaluation of Pica in Anemic Pregnancies
Anemik Gebelerde Pikanın değerlendirilmesi
Mustafa DEMİR, Feray KABALCIOĞLU BUCAK, Huseyin TASKIRAN, Hasan Barış HAMIDANOĞLU , Şenol KALYONCU

6) Tek Umbilikal Arter Tespit Edilen Olguların Gebelik Sonuçlarının Değerlendirilmesi
The Evaluation of Pregnancy outcomes of Patients With Single Umbilical Artery
Ceyda SANCAKLI USTA, Çağla Bahar BÜLBÜL, Orkun ÇETİN, Akın USTA, Ertan ADALI

7) Malign ve Benign Meme Lezyonlarının Ayırımında Elastisite / B Mod Ultrasonografinin Yeri
The Role of Elasticity / B Mode Ultrasonography in the Differentiation of Malignant and Benign Breast Lesions
Gülten SEZGİN, Emine Özlem GÜR, Bilge İNCE BİRLİK, Melda APAYDIN, Selda HACIYANLI

8) Comparison Of The Effectiveness Of Suprascapular Nerve Block And Physical Therapy in Shoulder Pain
Omuz Ağrısında Supraskapular Sinir Bloğu ve Fizik Tedavi Ajanlarının Etkinliğinin Karşılaştırılması
Ebru CEYLAN , Neşe ÖLMEZ SARIKAYA, Asuman Memiş

9) The effect of short bowel and related factors on survival in Acute Mesenteric Ischemia
Akut mezenter iskemide kısa bağırsak ve ilişkili faktörlerin sağkalıma etkisi
Mehmet Onur GÜL , Hakan UZUNOĞLU

10) 10-24. Gebelik Haftaları Arası İntrauterin ex Fetüslere Yaklaşım
Approach to Intrauterine ex Fetuses Between 10 and 24 Weeks of Pregnancy
Melike Nur AKIN, Burak SEZGİN, Burcu KASAP

11) Tiroid Cerrahisinde Nöromonitörizasyon Kullanımının Avantajları Ve Dezavantajları
Neuromonitoring In Thyroid Surgery
Serdar GÜMÜŞ, Bahri ÇAKABAY

12) Acil Servise Hasta Başvurularının ve Sonlanımlarının Analizi
Analysis of Patient Admissions to the Emergency Department and Outcomes
Ali İlker Özer, Mehmet Oğuzhan Ay, Akkan Avci, Serdar Biricik, Önder Yeşiloğlu, Hayri Çınar, Ozan Demir, Salim Satar

13) Astımlı Hastalarda Mesh Nebule Karşı Jet Nebulun Karşılaştırılmalı Analizi: Retrospektif Çalışma
A Comparative Analysis Of Mesh Nebulizer Versus Jet Nebulizer In Asthma Patients: Retrospective Study
Burcu Yormaz

14) The sensitivity of Thorax Tomography and Negative RT-PCR Test in the Diagnosis of COVID-19 on Admission to the Emergency Department
Acil Servise Başvuru Anındaki Toraks Tomografisi ve Negatif RT-PCR Testinin COVID-19 Tanısındaki Duyarlılığı
Muge GULEN, Hilmi Erdem SUMBUL, Gokhan SOKER, Onder YESILOGLU, Selen ACEHAN, Salim SATAR

15) Evaluation of The Patients With Sleeve Gastrectomy Due to Morbid Obesity
Morbid Obezite Nedeniyle Sleeve Gastrektomi Yapılan Hastaların Değerlendirilmesi
Enrah CENGİZ, Nazmi ÖZER

16) Varis Dışı Üst Gastrointestinal Kanama ile Başvuran Hastalarda Skorlama Sistemlerinin Değerlendirilmesi
Evaluation of Scoring Systems for Patients with Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding
Deniz ÖĞÜTMEN KOÇ, Mustafa ÇALIK, Emine YILDIRIM, Muhammed ÖZDEMİR, Tanyeli GÜNEYLİGİL KAZAZ

17) Acil Servise Sepsis Öntanısı İle Başvuran Hastaların Geliş Vital Parametreleri Ve Prokalsitonin Değerlerinin Kan Kültürü Üremeleriyle Olan İlişkinin Araştırılması
Investigation of the Relationship Between Vital Parameters and Procalcitonin Values With Blood Culture Reproduction in Patients Admitted to the Emergency Department With Sepsis
Yasemin ÖZTÜRK, Çiğdem ÖZPOLAT, Haldun AKOĞLU, Özge ONUR, Arzu DENİZBAŞI

18) Non Hodgkin Lenfoma Nedeni İle Splenektomi Uygulanan Hastaların Retrospektif Analizi
Retrospective Analysis of Patients With Splenectomy Due to Non Hodgkin Lymphoma
Ahmet Gökhan SARTIŞ , Merih ALTIOK , Kubilay DALCI , Abdullah ÜLKÜ , Mehmet Onur GÜL , Orçun YALAV , İsmail Cem ERAY

19) Nazofarengeal Sürüntü Pozitivliği ve Eşlik Eden Kronik Hastalığın Yüksek Akımlı Nazal Kanül Oksijen Tedavisine Etkisi
The Effect of Nasopharyngeal Swab Positivity and Accompanying Chronic Disease on High Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy
Ulviye KIRLI, Hatice TOPAL, Yaşar TOPAL, Sibel TIRYAKI, Hülya KAYILIOĞLU, Haşim OLGUN

20) Comparison of the Tissue Trauma Markers Following Total Laparoscopic Hysterectomy vs Total Abdominal Hysterectomy
Laparoskopik ve Abdominal Histerektomide Doku Travma Belirteçlerinin Karşılaştırılması
Kazım HANÇER, Eren AKBABA, Burak SEZGİN, Nilgün Ö. TURHAN

21) Nikel Klorürün Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri Hücre Dizilerinde (A549) Hücre Canlılığı ve Koloni Formasyonu Üzerine Olan Etkisi
Effect of Nickel Chloride on Cell Viability and Colony Formation in Non-Small Cell Lung Cancer Cell Lines (A549)
Erkan KAHRAMAN, Erdem GÖKER

OLGU SUNUMLARI/ CASE REPORTS

1) Migrated Burch Suture : A Case Report Presenting With Macroscopic Hematuria
Migrate Burch Sütürü: Makroskopik Hematüri ile Başvuran Olgu Sunumu
Tahsin Batuhan AYDOĞAN, Mehmet EZER, Emre HURI

2) Alt Genital Sistem Süperfisyal Myofibroblastomunun Tamoksifen ile İlişkisi: Bir Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi
Relationship Of The Lower Genital Tract Superficial Myofibroblastoma With Tamoxifen: A Case Report and Review Of The Literature
Hakan ÇÖKMEZ, Çetin AYDIN, Feyza GÜLCEL ŞEN

DERLEME/REVIEW

1) İleri Anne Yaşı Gebeliklerine Yaklaşım

Management of Pregnancies at Advanced Maternal Age

Mehmet Ferdi KINCI, Özge ŞEHİRLİ KINCI, Ezgi KARAKAŞ PASKAL, Ahmet Akın SIVASLIOĞLU

Multipl Skleroz Hastalarında Fiziksel Engelliliğe Yol Açan Yorgunluğun Uyku Bozuklukları ile İlişkisi

Relationship Between Fatigue and Sleep Disorders Leading to Physical Disability in Multiple Sclerosis Patients

Mesrure KÖSEOĞLU* 0000-0003-0469-0064

Rabia Gökçen GÖZÜBATIK ÇELİK*0000-0002-8186-8703

Mesude TÛTÛNCÛ*0000-0002-1176-3156

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Bölümü, İstanbul Türkiye

Yazışma Adresi: Rabia Gökçen GÖZÜBATIK ÇELİK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi,

Prof Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

E-mail: gokcen3@hotmail.com;

Öz

Giriş: Multipl sklerozda (MS) yorgunluk yakınması sık gözlenen ve hastaların hayat kalitelerini olumsuz yönde etkileyen bir bulgudur. Etiyolojisi multifaktöryeldir ve uyku bozuklukları önemli bir rol oynar. Çalışmamızda MS hastalarında gözlenen yorgunluk şikayetinin uyku bozuklukları ile ilişkisinin ortaya konması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya dahil edilen 100 relapsing remitting multiplskleroz hastasının sosyodemografik özellikleri kaydedildi ve hastalara Genişletilmiş Dizabilite Durum Skalası (EDSS), Yorgunluk Şiddet ve Etki ölçekleri (YŞÖ, YEÖ), Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği (PUKÖ), Epworth Uykululuk Ölçeği (EUÖ), Berlin anketi, Stop-Bang anketi, Huzursuz Bacaklar Sendromu Şiddet Skalası (HBSŞS), Kısa form-36 (KF-36) yaşam kalitesi ölçeği uygulandı.

Bulgular: 100 RRMS hastasının 65'ikadın, 35'i erkekti ve yaş ortalamaları 35,21± 8,86 (min-max:18-63) yıldı. %57'sinde yorgunlukşikayeti izlendi. Yorgunluğu olan grupta PUKÖ, EUÖ, HBSŞS, KF-36skorları anlamlı oranda yüksekti. YŞÖ skorları EDSS ile pozitif, yaşam kalitesi ile negatif korelasyon gösterdi (p=0.000, r:0,488, r: -0,510). Hastalık süresi ile yorgunluk arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Berlin anketine göre yorgunluğu olan grupta %17,6, Stop-Bang anketinde de %11,3 hastada tıkaçıcı uyku apne sendromu için risk tespit edildi. Yorgunluğu olmayan grupta ise bu oran %6,4 olarak izlendi.

Tartışma: MS'de gözlenen yorgunluk şikayetinin önemli etyolojik faktörlerinden biri uyku bozukluklarıdır. Yorgunluk şikayeti olan MS hastalarının bu açıdan değerlendirilmesi ve tedavilerinin düzenlenmesi özürüllük düzeylerinde ve yaşam kalitelerinde olumlu etki sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Multipl skleroz, uyku bozuklukları, yaşam kalitesi, yorgunluk

Abstract

Introduction: Among multiple sclerosis (MS) patients, fatigue has shown commonly, affects patients' quality of life adversely. Its etiology is multifactorial, but sleep disorders play an important role. In our study, it was aimed to reveal the relationship of fatigue complaints observed in MS patients with sleep disorders.

Material and Methods: The sociodemographic characteristics of the 100 relapsing remitting multiple sclerosis patients included in the study, Extended Disability Status Scale (EDSS), Fatigue Severity and Effect scales (FSS,FİS), Pittsburgh Sleep Quality Scale (PSQS), Epworth Sleepiness Scale (ESS), Berlin questionnaire, Stop-Bang questionnaire, Restless Legs Syndrome Severity Scale (RLSSS), Short form-36 (SF-36) quality of life scale were applied.

Geliş Tarihi:23.06.2020

Kabul Tarihi:21.07.2020

Results: Of the 100 RRMS patients, 65 were women, 35 were men and average age was 35,21± 8,86 (min – max: 18–63) years. Fatigue was observed in 57% of the patients. PDCA, ESS, RLSS, SF-36 scores were significantly higher in the fatigue category. FSS scores were favourable with EDSS and negatively linked to quality of life ($p=0.000$, $r: 0.488$, $r: -0.510$). There was no significant link between the duration of the disease and fatigue. According to the Berlin questionnaire, 17.6 percent of the obstructive sleep apnea syndrome in the fatigue group and 11.3 percent in the Stop-Bangquestion naire were observed. The rate was 6.4%in the group with out fatigue.

Discussion: Sleep disorders are one of the major etiological factors of the fatigue complaint observed in MS. Assessing and managing MS patients with fatigue problems would have a positive impact on rates of incapacity and quality of life.

Keywords: Multiple sclerosis, fatigue, sleeping disorders, quality of life

Giriş

Multipl skleroz (MS) santral sinir sisteminin (SSS) genç yaşta özürüllüğe sebep olan kronik demiyelinizan hastalığıdır. MS hastalarında özürüllüğe etki eden önemli faktörlerden biri olan yorgunluk şikayeti kişinin fiziksel ve mental “enerji eksikliği” ya da “halsizlik hissi” olarak tanımlanmaktadır. Etyolojisinde SSS ilişkili faktörler, immünolojik durumlar, psikososyal faktörler ve uyku bozuklukları ön plandadır. Primer veya hastalık ile ilişkili sebeplerin yanı sıra komorbid faktörlere bağlı olarak da ortaya çıkabilir (1). Bu nedenle mekanizması karışık, tedavisi ise zordur.

Literatürde MS ve yorgunluk konusunda birçok araştırma bulunur. Transkranyal magnetik stimülasyon kullanılarak yapılan çalışmalarda yorgunluğun, MS lezyonları, inflamasyon ve nörodejenerasyon nedeniyle talamus, bazal gangliyonlar ve frontal korteks arasındaki devrelerin işlev bozukluğundan kaynaklandığı ileri sürülmüştür (2,3,4). İmmunolojik faktörlerden sitokinlerin rolü tartışmalı olmakla birlikte yüksek TNF-alfa ve interlökin 6 seviyesinin sorumlu olabileceğini öne süren araştırmalar mevcuttur.

MS’de uyku hastalıkları prevalansı normal popülasyona göre daha yüksektir (5). Anket kullanılarak yapılan geniş hasta katılımlı bir çalışmada MS hastalarının %13,3’ünde hafif, %21,5’inde orta %30’unda şiddetli düzeyde uyku bozuklukları saptanmıştır (6).

Patofizyolojisinde oligodendrositlerde meydana gelen yüzlerce transkripsiyonun uyku ve uyanıklık durumuna göre değişmesi ve birçok uyku-uyanıklık ile ilişkili genlerin tamamlayıcı veya zıt fonksiyonlara sahip olduğunu gösterilmesi üzerine hipotezler bulunmaktadır. Bunlara göre; oligodendrosit prekürsör hücreler (OPC)’in çoğalmasının uyanıklık sırasında olumsuz etkilendiği ancak uyku sırasında iki katına çıktığı gibi farklılaşmaların olduğu bilimsel olarak kanıtlanmıştır.

Bu farklılaşmalardan biri ise glutaminerjik sistemin OPC üzerine etkisidir; yani, uyanıklıkta uyku dönemine göre daha baskın olan glutamaterjik etki, OPC’lerin çoğalmasını engelleyebilir ve A-Amino-3-hidroksi-1-metil-4-izoksazolepropionik-5-asit reseptörü (AMPA) aracılı yollarla da miyelin üretme kabiliyetlerini etkileyebildiği düşünülmektedir (7,8,9).

MS’li hastalarda, yaşam kalitesini etkileyen ve yorgunluğa neden olan önemli komorbid hastalıklardan biri olan uyku bozuklukları kalitesiz bir uykuya sebep olarak kişiyi güne yorgun başlatır. Yapılan çalışmalarda uyku bozukluklarının, MS’te en fazla özürüllük yaratan semptom olduğu ve yaşam kalitesini de %25-54 oranında kötüleştirdiği bildirilmiştir (10). MS’de görülen uyku bozuklukları şu şekilde özetlenebilir; insomni, uyku ile ilişkili solunum bozuklukları, hipersomni, sirkadyen ritim uyku uyanıklık bozuklukları, parasomniler, uyku ile ilişkili hareket bozuklukları ve ilaçların neden olduğu uyku bozuklukları.

Çalışmamızda MS hastalarının yaşam kalitesini etkileyen ve özürüllükte önemli rol oynayan yorgunluğun uyku bozuklukları ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Ocak 2019 ile Ocak 2020 tarihleri arasında hastanemiz MS polikliniğinde MC Donald 2017 kriterlerine göre kesin MS tanısı alan 100 relapsing remitting multipl skleroz (RRMS) hastası gönüllük esasına dayanarak çalışmaya dahil edildi. Spastisite, şiddetli ağrı ve mesane disfonksiyonları gibi uyku kalitesine etkileyen semptomları olan hastalar, romatizmal hastalık, ciddi kalp hastalığı, malignite gibi yorgunluğa neden olabilecek tanıları olan hastalar, ağır psikiyatrik semptomları ve mental retardasyonu olanlar, madde ve alkol bağımlıları, uyku kalitesini etkileyecek tanı almış solunum ve dolaşım bozukluğu olan hastalar ve son 3 ay içinde MS atağı geçirmiş hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların sosyodemografik özellikleri, boy, kilo, vücut kitle indeksleri (body mass index, BMI), hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, yüksek doz IV steroid almayı gerektirene atak sayısı, özürüllük düzeyi (Expanded Disability Status Scale, EDSS) kaydedildi. Hastalar yorgunluk şiddet ölçeği (Fatigue Severity Scale, FSS) skorlarına göre yorgunluğu olan ve olmayanlar olarak 2 grupta incelendi.

Kullanılan Ölçekler:

Krutzke Genişletilmiş Dizabilite Durum Skalası (Expanded Disability Status Scale, EDSS): Bu skala MS hastalarının nörolojik muayenelerine dayalıdır, birçok alt fonksiyonların değerlendirilerek özürüllük göstergesi olarak kullanılır. Bu ölçekte 0 (yetersizlik yok) ile 10 (MS’e bağlı ölüm) arasında 20 basamak bulunmaktadır (11).

Yorgunluk Şiddet Ölçeği, YSÖ (Fatigue Severity Scale, FSS): Yorgunluk değerlendirmesinde Türkçe geçerlik ve güvenilirliği gösterilmiştir (12). Hastaların kendi kendine uygulayabileceği 9 maddeden oluşan ölçekte, her madde 1-7 arasında (1=hiç katılmıyorum, 7=tamamıyla katılıyorum) skorlanır ve toplam skor 9 maddenin ortalaması alınarak hesaplanır. Patolojik yorgunluk için kesme değeri 4 ve üstü kabul edilir. Toplam skor ne kadar düşürse yorgunluk o kadar azdır.

Yorunluk Etki Ölçeği, YEÖ (Fatigue Impact Scale, FIS): FIS, yorgunluğun fiziksel, bilişsel ve sosyal etkilerini ölçen çok boyutlu bir ölçektir. 10'u bilişsel, 10'u fiziksel ve 20'si sosyal alt ölçeklerle ilgili 40 sorudan oluşmaktadır. Her soru 1'den 4'e kadar puan alır ve minimumdan ciddi dereceye değişir. En yüksek toplam puan 160'tır. MS hastalarında güvenilirlik ve geçerliliği kanıtlanmıştır (13).

Epworth Uyukluluk Ölçeği, EUÖ (Epworth Sleepiness scale, ESS): Gündüz uyku halini göstermekte kullanılan bir testtir. Türkçe validasyon çalışması yapılmış ve Türkçe versiyonunun gündüz uyku halini göstermede etkin olduğu bildirilmiştir. Toplam 8 sorudan oluşur. Her soru hastanın kendisi tarafından 0-3 puan verilecek şekilde doldurulur. Bu ankette hastanın aşırı yorgun olmadığı sıradan bir günde, belli durumlarda uykuya dalma olasılığı sorgulanır.

Tüm sorularda puanlama yöntemi aynı olup, uykuya dalma olasılığı hiç yoksa 0, uykuya dalması düşük olasılıklı ise 1, orta olasılıklı ise 2 ve yüksek olasılıklı ise 3 puan alır. Toplam puan 10 ve üzerinde ise gündüz aşırı uyku halinin varlığına işaret eder (14,15).

Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği, PUKÖ (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI): Subjektif uyku kalitesi, uyku latansı, uyku süresi, uyku etkinliği, uyku bozuklukları, uyku ilacı kullanımı ve gündüz fonksiyonları olmak üzere 7 ana başlıkta sorulan sorular ile uyku kalitesini değerlendiren bir ankettir. Sorulara 0-3 arası puan verilir, yüksek puanlar kötü uyku kalitesini yansıtır. Yedi ana başlıktan her birisi önce kendi içinde değerlendirilir. Sonrada 7 komponentin puanları toplanır. Toplam puan 5 ve üzerinde ise kötü uyku kalitesi olarak değerlendirilir (16).

Berlin Anketi: Tıkayıcı uyku apne sendromu (TUAS) toplu taramaları için düzenlenmiş bir ankettir. Toplam 3 kategoride 10 soru bulunmaktadır. Her kategori kendi içerisinde değerlendirilmekte, 2 veya daha fazla kategori pozitif sonuçlanırsa Berlin anketine göre OSAS riski yüksek kabul edilmektedir (17).

Stop -BanqAnketi: Pre-operatif TUAS için tarama testidir. 8 sorudan oluşur. Bu testte hipertansiyon varlığı da sorgulanır. 8 sorudan 3'üne 'evet' yanıtı yüksek riskli olarak kabul edilir (18).

Huzursuz Bacaklar Sendromu Şiddet Skalası, HBSSS (Restless Legs Syndrome Severity Scale, RLSSS): Hastalığın şiddetini belirlemeye yönelik olarak hastalığın tipik belirtileri üzerine sorulan, her biri 0-4 arası derecelendirilmiş 10 sorudan oluşmaktadır. İlk 5 soru semptomların şiddetine yönelik, son 5 soru HBS'nin günlük yaşam aktiviteleri veya yaşam kalitesi üzerine etkilerini sorgulamaya yöneliktir. 0-10 puan hafif, 11-20 puan orta, 21-30 puan ciddi, 31-40 puan çok ciddi HBS şeklinde değerlendirilir (19).

Kısa Form-36, KF-36 (Short Form-36, SF-36): Yaşam kalitesini değerlendirmede türkçe geçerlik çalışması yapılmış olan ve oldukça yaygın kullanılan bir ölçüttür. Fiziksel fonksiyon, fiziksel rol kısıtlanması, emosyonel rol kısıtlanması, vücut ağrısı, sosyal fonksiyon, mental sağlık, canlılık, genel sağlık olmak üzere 8 alt bölümde toplam 36 soru içerir. Fiziksel komponent ve mental komponent olmak üzere iki özet bölümü vardır. 100 üzerinden yapılan skorlamada yüksek skorlar sağlıkta daha iyi bir düzeyi işaret ederken düşük skorlar sağlıktaki bozulmayı göstermektedir (20).

İstatistiksel analiz

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile incelendi. Gruplara göre kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare ve Fisher's Exact testleri kullanıldı. İkili gruba göre nicel değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılan veriler için Bağımsız iki örnek t testi ve normal dağılmayan veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Nicel veriler arasındaki ilişkiyi ölçmede normal dağılım göstermeyen veriler için Spearman's rho korelasyon katsayısı kullanıldı.

Analiz sonuçları nicel veriler için ortalama \pm s. sapma ve ortanca (minimum-maksimum) şeklinde, kategorik veriler için frekans (yüzde) olarak sunuldu. Önem düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

Çalışmamız için ilgili kurumdan 07.02.2017'de 615 karar numarası ile gerekli etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmaya katılan tüm hastalardan yazılı onam alınarak hasta alımı Helsinki Deklarasyonu'na göre düzenlenmiştir.

Bulgular

RRMS tanılı 100 hastanın yaş ortalaması $35,21 \pm 8,86$ (min-max:18-63) yıl olup 65 kadın hastanın ortalaması $34,49 \pm 9,42$ (min-max:18-63) yıl, 35 erkek hastanın ortalaması ise $36,54 \pm 7,66$ (min-max:22-50) yıl olarak saptandı. Ortalamahastalığı süresi $6,87 \pm 4,97$ (min-max: 0,42 – 22) yıl; ortalama MS atak sayısı $3,98 \pm 3,2$ ve ortalama EDSS skorları ise $1,65 \pm 1,47$ (min-max:0-6,5) olarak hesaplandı. Cinsiyet açısından karşılaştırıldığında erkekler lehine hastaların boy ve kilo oranları kadınlara göre anlamlı yüksekti ($p=0,000$) ve kadınlarda çalışma oranı daha düşüktü ($p=0,000$) (Tablo 1). Diğer sosyodemografik özellikler açısından cinsiyet ile ilişki izlenmedi.

Tablo 1: Sosyodemografik özellikler

	Kadın (n) (%)	Erkek (n) (%)	Toplam (n) (%)	p
Medeni durumu (n)(%)				
Bekar	16 (24,6)	11 (31,4)	27 (27)	0,464**
Evlü	49 (75,4)	24 (68,6)	73 (73)	
Eğitim düzeyi (n)(%)				
Okur yazar ve İlkokul	28 (43,8)	12 (34,3)	40 (40,4)	0,420**
Ortaokul	12 (18,8)	4 (11,4)	16 (16,2)	
Lise	15 (23,4)	11 (31,4)	26 (26,3)	
Yüksekokul	9 (14,1)	8 (22,9)	17 (17,2)	
Çalışma durumu (n)(%)				
Çalışıyor	15 (23,1)	22 (62,9)	37 (37)	0,000**
Çalışmıyor	50 (76,9)	13 (37,1)	63 (63)	
Sigara (n)(%)				
Yok	47 (72,3)	20 (57,1)	67 (67)	0,124**
Var	18 (27,7)	15 (42,9)	33 (33)	
Alkol (n)(%)				
Yok	64 (98,5)	34 (97,1)	98 (98)	1,000*
Var	1 (1,5)	1 (2,9)	2 (2)	
Hastalık süresi grup				
<5	15 (34,9)	11 (50)	26 (40)	0,383**
5-10 yıl	14 (32,6)	7 (31,8)	21 (32,3)	
>10	14 (32,6)	4 (18,2)	18 (27,7)	
Yorgunluk				
yok	32 (49,2)	15 (42,9)	47 (47)	0,542**
var	33 (50,8)	20 (57,1)	53 (53)	

*Fisher's Exact testi, **Ki-kare testi

Hastaların test skor ortalamaları; YŞÖ 38,13±15,47 (min-max:11-63, ortanca:38); EUÖ 6,31±5,25 (min-max:0-21,ortanca:5); PUKÖ 33,42±10,61 (min-max:15-66, ortanca:31), HBSŞS 15,8±7,09 (min-max: 6 – 36, ortanca 14,5), SF-36 96,09±9,72 (min-max: 72–114,ortanca:96) olarak hesaplandı. Berlin anketine göre 15 kişinin (%14,9), Stop-bang anketine göre ise 9 kişinin (%8,7) TUAS açısından risk grubunda olduğu görüldü.

Cinsiyet, yaş ve hastalık süresine göre test skorlarında anlamlılığa ulaşan ilişki saptanmadı. 100 RRMS hastasının 32'sinde HBSŞS'ye göre orta-ağır düzeyde HBS tanısı olduğu izlendi.

Hastalar YŞÖ'ye göre yorgunluğu olan (n:53) ve olmayan (n:47) hastalar şeklinde iki gruba ayrıldı. Hem demografik (Tablo 2) hem de test skorları bu iki grup arasında karşılaştırıldı (Tablo 3). EDSS skorlarının ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi (p=0,003); yorgunluğu olan hastaların EDSS skor ortancası (1,75) yorgunluğu olmayanların skor ortancasından (1) yüksek olarak elde edildi. EUÖ skor ortalamaları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı (p=0,000); yorgunluğu olan hastaların EUÖ ortalaması (7,96) yorgunluğu olmayanların ortalamasından (4,45) yüksekti. PUKÖ ortalamalarında da benzer anlamlılık söz konusuydu (p=0,000); Yorgunluğu olmayanların PUKÖ ortalaması 28,72 ve yorgunluğu olanların ortalaması 37,58 olarak elde edildi. Yorgunluğu olan hastaların PUKÖ ortalaması (37,58) yorgunluğu olmayanların ortalamasından (28,72) yüksekti.

Tablo 2: Yorgun olan ve olmayan grupta sosyodemografik özellikler

		Yorgun olmayan (n=47)	Yorgun olan (n=53)	Toplam	p
Yaş	Ort. ± S. sapma	34,89 ± 9,82	35,49 ± 8	35,21 ± 8,86	0,739*
	Ort. (Min. – Maks.)	34 (18 - 63)	36 (18 - 56)	35 (18 - 63)	
Kilo	Ort. ± S. sapma	71 ± 13,37	67,06 ± 13,32	68,91 ± 13,42	0,143*
	Ort. (Min. – Maks.)	70 (50 - 105)	65 (45 - 100)	67,5 (45 - 105)	
Boy	Ort. ± S. sapma	165,94 ± 9,3	165,83 ± 7,98	165,88 ± 8,59	0,951*
	Ort. (Min. – Maks.)	165 (150 - 193)	165 (147 - 186)	165 (147 - 193)	
BMI	Ort. ± S. sapma	25,77 ± 4,35	24,3 ± 4	24,99 ± 4,21	0,081*
	Ort. (Min. – Maks.)	25,08 (18,73 - 39,54)	23,73 (17,51 - 34,89)	24,59 (17,51 - 39,54)	
Hastalık süresi (yıl)	Ort. ± S. sapma	6,55 ± 4,3	7,14 ± 5,53	6,87 ± 4,97	0,634*
	Ort. (Min. – Maks.)	6 (0,42 - 14)	6 (1 - 22)	6 (0,42 - 22)	
Atak sayısı	Ort. ± S. sapma	3,85 ± 3,39	4,11 ± 3,06	3,98 ± 3,2	0,769*
	Ort. (Min. – Maks.)	3 (1 - 18)	3 (1 - 12)	3 (1 - 18)	
Pulse steroid sayısı	Ort. ± S. sapma	3,91 ± 4,68	3,65 ± 3,07	3,78 ± 3,92	0,824*
	Ort. (Min. – Maks.)	3 (1 - 23)	3 (1 - 12)	3 (1 - 23)	
EDSS	Ort. ± S. sapma	1,04 ± 0,9	2,1 ± 1,65	1,65 ± 1,47	0,003*
	Ort. (Min. – Maks.)	1 (0 - 4)	1,75 (0 - 6,5)	1,5 (0 - 6,5)	

Tablo 3: Yorgunluk ve test skorlarıyla ilişki

		Yorgun olmayan (n=47)	Yorgun olan (n=53)	Toplam	p
YŞÖ	Ort. ± S. sapma	23,53 ± 6,07	51,08 ± 7,73	38,13 ± 15,47	0,000*
	Ort. (Min. – Maks.)	25 (11 - 34)	52 (37 - 63)	38 (11 - 63)	
YEÖ	Ort. ± S. sapma	67,45 ± 16,46	101,25 ± 25,07	85,36 ± 27,27	0,000*
	Ort. (Min. – Maks.)	64 (42 - 121)	101 (31 - 154)	83 (31 - 154)	
EUÖ	Ort. ± S. sapma	4,45 ± 3,48	7,96 ± 5,98	6,31 ± 5,25	0,000*
	Ort. (Min. – Maks.)	4 (0 - 15)	7 (0 - 21)	5 (0 - 21)	
PUKÖ	Ort. ± S. sapma	28,72 ± 6,5	37,58 ± 11,81	33,42 ± 10,61	0,000*
	Ort. (Min. – Maks.)	26 (20 - 48)	37 (15 - 66)	31 (15 - 66)	
HBSŞS	Ort. ± S. sapma	13,11 ± 6,05	16,95 ± 7,32	15,8 ± 7,09	0,041*
	Ort. (Min. – Maks.)	13 (6 - 25)	17 (9 - 36)	14,5 (6 - 36)	
KF-36	Ort. ± S. sapma	101,28 ± 8,67	91,49 ± 8,21	96,09 ± 9,72	0,000*
	Ort. (Min. – Maks.)	104 (73 - 114)	92 (72 - 110)	96 (72 - 114)	
BerlinAnketi					
Düşük	Frekans (Yüzde)	41 (87,2)	42 (82,4)	83 (84,7)	0,503*
Yüksek	Frekans (Yüzde)	6 (12,8)	9 (17,6)	15 (15,3)	**
Stop-bang anketi					
Düşük	Frekans (Yüzde)	44 (93,6)	47 (88,7)	91 (91)	0,495*
Yüksek	Frekans (Yüzde)	3 (6,4)	6 (11,3)	9 (9)	***

Yorgunluğu olan ve olmayan gruplara göre KF-36 puan ortancaları arasında anlamlı bir farklılık izlendi (p=0,000); yorgunluğu olan hastaların KF-36 puan ortancası (104) yorgunluğu olmayanların ortancasından (92) düşüktü.

Yorgunluğu olan ve olmayan gruplar arasında boy, kilo, yaş, hastalık süresi, cinsiyet ve yüksek doz IV steroid almayı gerektiren atak sayıları değerlendirildiğinde anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo2).

YŞÖ skorları ile diğer test sonuçları ilişkilendirildiğinde EUÖ skorları ile pozitif yönlü zayıf (r=0,204; p=0,042), PUKÖ skorları ile pozitif yönlü orta düzeyde (r=0,517;p=0,000), HBSŞS skorları arasında ise pozitif yönlü zayıf düzeyde ilişki (r=0,376; p=0,041) izlenirken KF-36 skorlarıyla negatif yönlü orta şiddette bir ilişki saptandı (r=-0,510; p=0,000), (Tablo 4).

Tablo 4: Yorgunluk şiddeti ile diğer testler arasındaki ilişkinin incelenmesi

	YŞÖ	
	r	p
Son EDSS	0,488	0,000
YEÖ	0,653	0,000
Epworth	0,204	0,042
PUKÖ	0,517	0,000
HBSŞS	0,376	0,041
KF-36	-0,510	0,000

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı

TUAS için tarama testleri olan Berlin ve Stop-Bang anketlerinde yorgunluk şiddeti ile anlamlılık düzeyinde bir ilişki saptanmadı ancak yorgunluğu olan grupta olmayana göre tarama test skorları yüksek çıkan daha fazla kişi mevcuttu. Berlin anketinde yorgunluğu olan grupta %17,6, Stop-Bang anketinde %11,3 hasta yüksek puan alırken yorgunluğu olmayan grupta %6,4 hastada yüksek puan tespit edildi.

Tartışma

Yüz RRMS hastasının 57'sinde yorgunluk tespit edilmiştir. YŞÖ skorları ile EUÖ, PUKÖ, HBSŞS skorlarında anlamlılığa ulaşan ilişki tespit edilmiştir. Sonuçlarımız yorgunluğun uyku bozuklukları üzerinde (uyku kalitesi, gündüz uykululuk düzeyi, huzursuz bacaklar sendromu) ve yaşam kalitesinde olumsuz yönde bağımsız risk faktörü olduğunu göstermiş olup, anlamlı düzeyde olmasa da TUAS için de risk faktörü olabileceğini göstermiştir.

Kronik nörolojik bir hastalık olan MS gerek ataklar nedeniyle gelişen sekel fiziksel bozukluklar, gerek psikososyal faktörler hastaların yaşam kalitelerini büyük ölçüde etkiler. Hastaların çoğu gün içindeki yorgunluktan şikayetçidir ve bu durum günlük aktivitelerini olumsuz yönde engeller.

Sıvacı ve ark.nın 2018 tarihli 30 MS hastasının dahil edildiği çalışmalarında uyku bozuklukları polisomnografik (PSG) tetkikle desteklenerek tespit edilmiş olup sonuçlarında hastaların günlük aktivitelerine en çok etki eden şikayetin yorgunluk olduğu ve EDSS'den bağımsız olarak hastaların %86,7'sinde gözleendiği ortaya konmuştur (21). Ayrıca MS'te uyku bozuklukları ve yorgunluk ilişkisinin depresyondan bağımsız olduğunu bildiren araştırmalarda mevcuttur (22).

Attarian ve ark.nın uyku bozuklukları, yorgunluk arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için aktigrafi kullanarak yaptıkları 15 yorgunluk şikayeti olan, 15 yorgunluğu olmayan MS ve 15 kişilik kontrol grubunda ki karşılaştırmalı çalışmalarında yorgunluğu olan MS hasta grubunda 10 kişide, yorgunluğu olmayan MS hasta grubunda ise sadece 2 kişide uyku bozukluğu saptanmış, kontrol grubunda ise uyku bozukluğu izlenmemiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda MS'de uyku bozukluğu ve yorgunluk arasında bir ilişki olduğu öne sürülmüştür (23).

Günlük aktiviteyi engelleyen enerji kaybı, ağrı, fiziksel sekeller belirtilmekle birlikte bunların arasında en çok üzerinde durulan gündüz aşırı uykululuk halidir. Santral nedenlere bağlı yorgunlukta uyku bozukluklarının rolü önemlidir (24,25). Bir çalışmada PUKÖ skoruna göre %47,5 MS hastasının uyku kalitesinin düşük olduğu saptanmıştır (26). Ülkemizde Kaynak ve ark.nın 2006 yılında 37 MS hastası (27 yorgunluğu olan; 10 yorgunluğu olmayan) ve 13 sağlıklı kontrolü değerlendirdikleri çalışmalarında ise PUKÖ skorunun kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha yüksek olduğu, yorgunluğu olan grupta bu oranın en yüksek saptandığı ve yorgun MS hastalarının uyku kalitesinin en düşük oranlarda olduğu bildirilmiştir (27).

Sonuçlarımızda Epworth uykululuk testi ve PUKÖ puanları yorgunluğu olan grupta olmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek elde edilmiştir. TUAS açısından tarama testi olarak kullanılan 2 test uygulanmış ve yorgunluğu olan grupta her iki teste de riskli hasta sayısı daha yüksek bulunmasına rağmen anlamlılığa ulaşmamıştır. Bir diğer çalışmada ise yorgunluğu olan olmayan MS hastalarında PSG bulgularının benzer olduğu bildirilmiş ve yorgunluğa neden olabilecek tek faktörün uyku bozuklukları olmayacağı görüşü öne sürülmüştür (24,25). Ülkemizde yapılan çalışmada da benzer sonuçlar bildirilmiştir (26).

Literatürde fiziksel özürülülük ve yaş ilerledikçe MS'de yorgunluğun arttığı bildirilmiştir (28). Kaynak ve ark.nın 27 yorgunluğu olan ve 10 olmayan MS hastasını değerlendirdikleri çalışmalarında hastalık süresi ve EDSS'nin yorgunlukla ilişkili olmadığını bildirmişlerdir (26). Ülkemizde son dönemde yapılan çalışmada da yaş ve EDSS'nin yorgunluk üzerine bir etkisi olmadığı belirtilmiştir (21). Sonuçlarımız literatürden EDSS açısından farklılık göstermektedir. Yorgunluğu olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında özürülülük düzeyleri arasında anlamlı düzeyde farklılık gözlenmiştir ($p=0.003$) ancak yaş ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,739$). Ek olarak, YŞÖ ile EDSS skorları arasında pozitif korelasyon izlenmiştir ($p=0,000$; $r:0,488$), (Tablo 4).

MS hastalarında HBS atlanmaması gereken bir tanıdır. HBS uyku kalitesini önemli ölçüde etkileyen uykuda hareket bozukluğu patolojisidir. Uyku kalitesini bozarak hastaların yaşam kalitesini, hafıza ve kognitif durumlarını olumsuz yönde etkiler. Genellikle kramp, yanma, ağrı, spastisite, varis, nöropatik ağrı gibi komorbid nedenlerle MS hastalarında atlanması muhtemeldir. 2013 yılında yapılan meta analizde MS'te HBS oranının %12,2 ile %57,5 arasında değişebildiği bildirilmiştir (29). Literatürde yorgunluk ve HBS arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (30). Yakın zamanda 30 MS'li hastada yapılan çalışmada 3 kişiye HBS tanısı koyulmuştur (21). Sonuçlarımızda yorgunluğu olan grupta anlamlı düzeyde HBS tanısı yüksek izlenmiş olup yorgunluk şiddeti ile pozitif yönde orta derecede ilişkili olduğu gözlenmiştir ($r:0,376$; $p=0.041$).

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı TUAS riski taşıyan hastalara kliniğimizin koşullarından dolayı PSG tetkiklerinin yapılamamış olmasıdır ancak hastalar bu açıdan incelenmek üzere uyku bozuklukları polikliniğine yönlendirilmişlerdir. Ayrıca her ne kadar 100 RRMS hastası çalışmamıza dahil edilmiş olsa da bulgularımız tek bir kliniğin deneyimlerini yansıtmakta olup genelleme yapılamamıştır.

Sonuç olarak yorgunluk MS hastalarında yaşam kalitesini bozan en büyük sorunlardan biridir. Uyku bozuklukları da MS’de günlük aktiviteyi olumsuz yönde etkileyen yorgunluğun nedenleri arasında büyük öneme sahip olan diğer bir nörolojik hastalıktır. MS hastalarında gözlenen uyku bozuklukları da yorgunluk, ağrı ve kognitif bozukluk gibi şikayetlere yol açarak uyku bozukluklarını daha da alevlenmektedir.

MS’de yorgunluğun nedenlerinin ortaya konması ve bu doğrultuda tedavilerin düzenlenmesi gözlenen bu kısır döngünün kırılmasına ve MS hastalarının yaşam kalitelerinin iyileşmesine olumlu yönde katkı sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Mac Allister WS, Krupp LB. Multiple sclerosis-related fatigue. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2005;16(2):483–502.
2. Kaminska M, Kimoff RJ, Schwartzman K, Trojan DA. Sleep disorders and fatigue in multiple sclerosis: Evidence for association and interaction. *Journal of the Neurological Sciences* 2011; 302: 7–13.
3. Sepulcre J, Masdeu J, Goñi J, et al. Fatigue in multiple sclerosis is associated with the disruption of frontal and parietal pathways. *Mult Scler* 2009; 15(3): 337-344.
4. Leocani L, Colombo B, Comi G. Physiopathology of fatigue in multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2008; 29(2): 241-243.
5. Kapica-Topczewska K, Tarasiuk J, Chorąży M et al. The epidemiology of comorbidities among multiple sclerosis patients in northeastern Poland. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 14: 41:102051. Doi:10.1016/j.msard.2020.102051 ahead of print.
6. Bamer AM, Johnson KL, Amtmann D, Kraft GH. Prevalence of sleep problems in individuals with multiple sclerosis. *Mult Scler Sep* 2008;14(8):1127–1130.
7. Ohtomo R, Iwata A, Arai K. Molecular mechanisms of oligodendrocyte regeneration in white matter-related diseases. *Int J Mol Sci* 2018; 19:6.
8. Cirelli C. The genetic and molecular regulation of sleep: from fruit flies to humans. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10: 549e60.
9. Dash MB, Douglas CL, Vyazovskiy VV, et al. Long-term homeostasis of extracellular glutamate in the rat cerebral cortex across sleep and waking states. *J Neurosci* 2009 29:620e9.
10. Bamer AM, Johnson KL, Amtmann D, Kraft GH. Prevalence of sleep problems in individuals with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2008; 14: 1127–1130.
11. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology.* 1983; 33: 1444–1452.
12. Armutlu K, Korkmaz NC, Keser I, et al. The validity and reliability of the Fatigue Severity Scale in Turkish multiple sclerosis patients. *Int J Rehabil Res.* 2007; 30: 81-85.
13. Fisk JD, Ritvo PG, Ross L, Haase DA, Marrie TJ, Schlech WF. Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. *Clinical Infectious Diseases*, 1994; 18: 79–83.
14. Izci B, Ardic S, Firat H, et al. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Breath* 2008;12:161-168.
15. MacLean AW, Fekken GC, Saskin P, Knowles JB. Psychometric evaluation of the Stanford Sleepiness Scale. *J Sleep Res* 1992;1:35-39.
16. Buysse DJ, Hall ML, Strollo PJ, et al. Relationships between the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), and clinical/polysomnographic measures in a community sample. *J Clin Sleep Med* 2008;4:563-571.
17. Abrishami A, Khajehdehi A, Chung F. A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea. *Can J Anaesth* 2010;57:423-438.
18. Senthilvel E, Auckley D, Dasarathy J. Evaluation of sleep disorders in the primary care setting: history taking compared to questionnaires. *J Clin Sleep Med* 2011;7:41-48.
19. Walters AS. Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. *Movement Disorders* 1995; 10: 634–642.
20. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Fişek G, Ölmez N, Memiş A. Kısa Form-36 (KF-36)'nin Türkçe versiyonunun Güvenilirliği. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 1998; 12(2): 102-106.
21. Sivacı AÖ, Demir AB, Turan ÖF, Taşkapılıoğlu Ö, Bora İ, Ocakoğlu G. A demographic and polysomnographic investigation of fatigue and sleep disorders in patients with multiple sclerosis. *Journal of Turkish Sleep Medicine* 2018; 5: 91-98.
22. Stanton BR, Barnes F, Silber E. Sleep and fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006; 12(4): 481–486.
23. Attarian HP, Brown KM, Duntley SP, Carter JD, Cross AH. The relationship of sleep disturbances and fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol Apr* 2004; 61(4): 525–528.
24. Bralley T, Chervin R, Segal B. Fatigue, tiredness, lack of energy, and sleepiness in multiple sclerosis patients referred for clinical polysomnography. *Mult Scler Int* 2012;2012:673936.
25. Chen JH, Liu XQ, Sun HY, Huang Y. Sleep disorders in multiple sclerosis in China: clinical, polysomnography study, and review of the literature. *J Clin Neurophysiol* 2014; 31:375-381.
26. Merlino G, Fratticci L, Lenchig C, Valente M, Cargnelutti D, Picello M, et al. Prevalence of 'poor sleep' among patients with multiple sclerosis: an independent predictor of mental and physical status. *Sleep Med Jan* 2009;10(1):26–34.
27. Kaynak H, Altintas A, Kaynak D, et al. Fatigue and sleep disturbance in multiple sclerosis. *Eur J Neurol Dec* 2006; 13(12): 1333–1339.
28. Weinges-Evers N, Brandt AU, Bock M et al. Correlation of self-assessed fatigue and alertness in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010; 16: 1134-1140.
29. Schürks M, Bussfeld P. Multiple sclerosis and restless legs syndrome: a systematic review and meta analysis. *Eur J Neurol.* 2013 Apr;20(4):605–15.
30. Hening W, Walters AS, Allen RP, Montplaisir J, Myers A, Ferini-Strambi L. Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study. *Sleep Med May* 2004; 5(3): 237–246.

Ciddi perikardiyal efüzyon veya kardiyak tamponad nedeniyle perikardiyosentez yapılan hastalarda 6. ay ekokardiyografi ve karaciğer ultrasonografi bulgularının değerlendirilmesi

Evaluation of 6-month echocardiography and liver ultrasonography findings in patients who underwent pericardiocentesis due to severe pericardial effusion or cardiac tamponade

Burçak ÇAKIR PEKOZ*0000-0002-7286-5535

Mevlüt KOÇ**0000-0002-3000-4200

Ayşe Selcan KOÇ*0000-0003-1973-0719

Hasan KOCA**0000-0002-6232-4567

Hilmi Erdem SÜMBÜL***0000-0002-7192-0280

* Department of Radiology, University of Health Sciences - Adana Health Practice and Research Center, Adana, Turkey

** Department of Cardiology, University of Health Sciences - Adana Health Practice and Research Center, Adana, Turkey

*** Department of Internal Medicine, University of Health Sciences - Adana Health Practice and Research Center, Adana, Turkey

Yazışma Adresi: Hasan KOCA

Department of Cardiology, University of Health Sciences - Adana Health Practice and Research Center, Dr. Mithat Özsan Bulvarı Kışla Mah. 4522 Sok. No: 1 Yüreğir, Adana, Turkey

Email: hasankoca90@hotmail.com

Geliş Tarihi:03.06.2020

Kabul Tarihi:21.08.2020

Abstract

Objective: In our previous study, it was shown that an increase in liver stiffness (LS) occurred in patients with severe pericardial effusion (PE). In this study, it was aimed to investigate the LS change obtained by liver elastography (LE) in the follow-up of patients who underwent pericardiocentesis due to severe PE.

Methods: This cross-sectional study included 40 patients with severe PE. Baseline liver ultrasound (US) examinations of all patients were recorded before discharge. In the follow-up of the patients at the third-month, liver US examination was performed again. Absolute change (absolute Δ) in LS values were calculated by subtracting the third-month measurement from that of the baseline measurement.

Results: In our study, it was determined that liver size and LS decreased significantly at the third-month of follow-up ($p<0.001$). Absolute Δ -LS and Δ -liver size were measured as 1.21 ± 1.33 kPa and 1.6 ± 1.19 mm, respectively. After pericardiocentesis in patients with severe PE, it was determined that the LS value was ≥ 7 kPa in 17 patients (42.5%) before discharge, and the LS value was ≥ 7 kPa in only 2 patients (4.7%) at the third-month of follow up in the same patients.

Conclusions: In our study, in the third-month follow-up of patients who underwent pericardiocentesis due to severe PE, there was a significant decrease in LS value obtained by LE examination compared to LS value before discharge. This is an indication that the LS value, which has been shown to increase previously in severe PE patients, decreases further in the long term.

Keywords: Severe pericardial effusion, pericardiocentesis, liver stiffness

Öz

Amaç: Önceki çalışmamızda ciddi perikardiyal efüzyonlu (PE) hastalarda karaciğer sertliğinde (KS) bir artış olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada ciddi PE nedeniyle perikardiyosentez uygulanan hastaların takibinde karaciğer elastografisi (KE) ile elde edilen KS değişikliğinin araştırılması amaçlandı.

Metod: Kesitsel tipteki bu çalışmaya ciddi PE'li 40 hasta dahil edildi. Taburcu edilmeden önce tüm hastaların başlangıçtaki karaciğer ultrason (USG) incelemeleri kaydedildi. Hastaların üçüncü ay takibinde tekrar karaciğer USG incelemesi yapıldı. KS değerlerindeki mutlak değişiklik (mutlak Δ), başlangıçtaki ölçüm değerinden üçüncü ay ölçümü çıkarılarak hesaplandı.

Bulgular: Çalışmamızın sonucunda üçüncü ay takiplerinde karaciğer boyutu ve LS'nin anlamlı olarak azaldığı saptandı ($p < 0.001$). Mutlak Δ -KS ve Δ -karaciğer boyutu sırasıyla 1.21 ± 1.33 kPa ve 1.6 ± 1.19 mm olarak ölçüldü. Ciddi PE'li hastalarda perikardiyosentez sonrası taburculuktan önce 17 hastada (% 42.5) KS değerinin ≥ 7 kPa olduğu ve takip eden üçüncü ayda sadece 2 hastada (% 4.7) KS değerinin ≥ 7 kPa olduğu belirlendi.

Sonuçlar: Çalışmamızda ciddi PE nedeniyle perikardiyosentez uygulanan hastaların üçüncü ay takibinde KE incelemesiyle elde edilen KS değerinde taburculuk öncesi KS değerine göre anlamlı bir azalma saptandı. Bu, ciddi PE hastalarında daha önce arttığı gösterilen KS değerinin uzun vadede daha da azaldığının bir göstergesidir.

Anahtar Kelimeler: Ciddi perikardiyal efüzyon, perikardiyosentez, karaciğer sertliği

Introduction

Pericardial effusion (PE) is classified into three as light, moderate and severe PE (50–100 ml, 100–500 ml and > 500 ml depending on the amount or < 10 mm, 10–20 mm and > 20 mm according to the echo-free space in diastole, respectively) [1]. For the diagnosis of severe PE, anamnesis, physical examination, electrocardiogram, and chest x-ray are useful, however, definitive diagnosis is made with the determination of severe PE in echocardiography and at the same time information on effusion preventing diastolic filling of the right ventricle (RV) by reaching hemodynamic significance [2]. Computed tomography and magnetic resonance imaging are used in the differential diagnosis of PE rather than cardiac tamponade and in suspected cases. Liver ultrasonography (US) is not used widely in the diagnosis and follow-up of the pericardial tamponade and is not recommended by the guidelines. In our recently published article, it was shown that liver stiffness (LS) value obtained by liver elastography (LE) was significantly increased in patients with severe PE, especially in patients with cardiac tamponade [3]. In the same study, it was also determined that the pericardiocentesis performed in patients with advanced PE significantly decreased LS in both patients with cardiac tamponade and those with severe PE without cardiac tamponade [3]. Echocardiography is the most important examination in long and short-term follow-up after pericardiocentesis in patients with severe PE [2]. Exercise restriction can be removed in patients who does not have recurrent pericardial effusion and have normal echocardiography findings in especially in the third month follow-up [2]. In addition, an idea can be obtained about wall motion abnormality that may occur due to myocarditis accompanying pericardial effusion and constrictive pericarditis, which may be related to pericardial thickening. In our previous study, we showed that the LS value that obtained before pericardiocentesis decreased in patients with severe PE after pericardiocentesis [3].

However, there is no clear information about how patients' LS values before discharge changed in their long-term follow-up. In this study, it was aimed to investigate the change of LS obtained with LE in the long-term follow-up after discharge of patients treated with pericardiocentesis due to severe PE.

Methods

Study population

This cross-sectional study included 40 patients with severe PE. The selection and exclusion criteria of the patient groups included in the study are specified in our previous article. The study was conducted according to the recommendations of the Human Subjects Biomedical Research Helsinki Declaration, and the study was approved by the Adana City Education and Research Hospital institutional ethics committee. Written consent forms were explained, and all patients were participated after written informed consent was obtained.

Liver ultrasonography

All of the patients who participated in the study underwent liver ultrasound (US) screening using a high-resolution US device (Philips EPIQ 7), with a 1-5 MHz high-resolution convex probe. Inspiratory IVC (Ins-IVC) and expiratory IVC (Exp-IVC) diameters were measured by using US in hepatic long-axis by placing the probe in the subxiphoid region. At least three IVC diameter measurements were taken and their average was calculated. A point shear wave elastography technique was used for LS measurements. The patients were in lateral decubitus position. While the liver US assessment, least possible compression was applied. During the elastography, participants were asked to stop breathing for a few-seconds to minimize with the motion artifact while respiration. First regular US images were obtained, and then the radiologist determine the target area, and the region of interest (ROI) was positioned on the target before the measurements were taken (Figure 1a and 1b). The radiologist use the gray scale imaging to find an appropriate measurement area, and at least 1 cm depth of the liver capsule was measured. The ROI was placed perpendicular to the liver capsule. ROI was positioned perpendicular to a line parenchyma area containing no bile ducts and vascular structures or space occupying lesions. In our study, the maximum ROI target distance was 8 cm, with a constant ROI box dimension of 1cm - 0.5cm. Least possible, the compression was maintained during the imaging, to avoid mechanical pressure on the liver parenchyma. In each participant, 10 valid measurements from different segments of hepatic parenchymal were obtained and their average was calculated. During the LS measurements, when the measurement has low reliability and if there is a patient or operator (condition that affects the measurement value), the measurement was accepted as 0.00 kPa and the mean measurement was not taken into account and another measurement which is reliable was obtained again. Subjects were evaluated by a two well-experienced radiology specialists for regular and shear wave elastography examinations. Using the cut-off values reported in two important recent studies, mild increased LS value threshold for the presence of heart failure was adopted as ≥ 7 kPa [4-7].

Figure 1.The increased liver stiffness value of a patient after pericardiocentesis and before discharge (7.65 ± 0.78 kPa)



Figure 2.In the third month control of the same patient, increased liver stiffness value returned to normal range (4.88 ± 0.40 kPa)



Follow-up

Liver US examination findings before discharge and at the third month of follow-up of all severe PE patients included in the study was recorded. Pericardiocentesis was successfully performed in all patients and there was no surgical intervention or PE recurrence. The difference between baseline values and values obtained in the third month was calculated to determine the absolute change in the recorded liver US parameters. Absolute Δ -LS ($LS_{\text{third month}} - LS_{\text{basal}}$) and Δ -liver size ($\text{liver size}_{\text{third month}} - \text{liver size}_{\text{basal}}$), Δ -Ins-IVC ($\text{Ins-IVC}_{\text{third month}} - \text{Ins-IVC}_{\text{basal}}$) and Δ -Exp-IVC ($\text{Exp-IVC}_{\text{third month}} - \text{Exp-IVC}_{\text{basal}}$) were calculated as dimensions.

Statistical Analyses

All analyses were conducted using SPSS 22.0 (SPSS for Windows 17.0, Chicago, IL, USA). The Kolmogorov-Smirnov test was used to determine whether the continuous variables were normally distributed. The data are expressed as the means \pm the SD. The normally distributed continuous variables were compared using Dependent Sample T test. Evaluation of non-normally distributed data, Mann Whitney U test was used. The kappa coefficient was used to examine the inter-intraobserver variability of echocardiographic parameters, and US measurements.

For the comparison of echocardiographic and liver US values that was obtained at basal and third month, repeated-measures analysis of variance was applied. It was determined as statistically significant if $p < 0.05$.

Results

Liver US measurements were successfully obtained from all patients included in the study before discharge and at third month of follow-up. Cohen kappa values that evaluate interobserver variability were over 90% for all liver US measurements.

Repeated measurement analysis revealed that the LS value decreased significantly ($p < 0.001$). Similarly, from other liver US examination findings; liver size, Ins-IVC and Exp-IVC values were also significantly decreased (Table 1). It was observed that the LS value decreased in all patients whose third month LS measurement was obtained (Table 1). After pericardiocentesis in patients with severe PE, it was determined that the LS value was ≥ 7 kPa in 17 patients (42.5%) before discharge, and the LS value was ≥ 7 kPa in only 2 patients (4.7%) at the third-month of follow up in the same patients. Absolute Δ -LS, Δ -liver size, Δ -Ins-IVC and Δ - Exp-IVC (dimensions) were measured as 1.21 ± 1.33 kPa, 1.61 ± 1.19 mm, 2.29 ± 2.10 and 1.17 ± 1.39 respectively.

Table 1. Basal and third month liver ultrasound findings according to study groups

Variable	Basal measurement	Third month measurement	p
Liver size (mm)	14.4 ± 1.94	12.7 ± 1.10	<0.001
Liver stiffness (kPa)	7.06 ± 1.67	5.82 ± 0.72	<0.001
Liver stiffness ≥ 7 kPa, n (%)	17 (42.5)	2 (4.7)	<0.001
Ins-IVC diameter (mm)	15.1 ± 2.25	13.7 ± 1.21	<0.001
Exp-IVC diameter (mm)	18.1 ± 2.49	17.8 ± 1.86	<0.001

The values were shown as mean \pm standard deviation or n (%), Exp-IVC: Expiratory inferior vena cava, Ins-IVC: Inspiratory inferior vena cava

Discussion

The main finding of our study is that in patients who underwent pericardiocentesis due to severe PE, the LS value, which was found to be high before discharge, decreased significantly in the third month follow-up of the patients. Third month LS value decreases in all patients included in the study and treated successfully. Echocardiography is a key examination in the long-term follow-up of patients with severe PE. Echocardiography provides very important information especially on right and left ventricular functions, recurrence or increase in pericardial effusion, pericardial thickening or formation of constrictive pericarditis findings. Especially after the pericardiocentesis, the third or sixth month control echocardiography evaluation gives very important details in informing the patients and following them [2].

Liver US is not used in the routine follow-up of patients with PE. The latest PE guideline does not recommend liver US [2]. The first study to directly evaluate LS in patients with severe PE in the literature has been conducted by us [3]. In this study, it was found that LS value evaluated by LE significantly increased in patients with severe PE. In addition, it was reported that LS was decreased by pericardiocentesis performed on these patients. Another important finding in our previous study is that the increased LS value in patients with severe PE is very closely related to the presence of cardiac tamponade in these patients. Therefore, in our previous study, we suggested that LS value can be used as a follow-up parameter in severe PE patients. In our new study, we evaluated the LS value of the patients who were successfully treated with pericardiocentesis due to severe PE during their third month follow-up with LE examination. We determined that there was a significant decrease in LS value. Our measurements showed a decrease in the LS value of all patients. In severe PE patients, in addition to acute LS decrease due to the acute reduction of RV volumes and improvement of RV functions with pericardiocentesis, it is thought that LS value may decrease even more in the long term. As a result, the LS value may be decreased by the hemodynamic effect of decreasing right heart pressures on the liver. Another important mechanism is that in patients with severe PE, especially those who develop tamponade, acute liver dysfunction due to the acute effect of increased RV pressures increases LS. Over time, the LS value may decrease with PE improvement and with liver regeneration and improvement of liver function. In our study, the most important finding supports this situation is that in patients with severe PE who were successfully discharged, the rate of patients with ≥ 7 kPa, which was the limit for increased LS during discharge was 42.5% while in the third-month control, this decreased to 4.7%. In conclusion, we thought that LS evaluation can provide us with important information objectively, both in the initial evaluation, after pericardiocentesis and after long-term follow-up.

Our study has several important limitations in addition to the limitations in our previous study. Firstly, the patients followed-up at the first, third and sixth months after the procedure, but the LS assessment was performed only at the third month. Therefore, there is no clear information as to when exactly the LS value has improved or decreased. Another limitation was that only patients with severe PE who successfully underwent pericardiocentesis were included in the study. Patients with recurrent PE or failed pericardiocentesis or requiring surgery were excluded from the study. Biochemical parameters were not evaluated in our study because most of the patients in the study did not have comorbid diseases (rheumatologic disorders, active hematologic diseases, thyroid diseases, cancer) due to exclusion criteria. In our study, it was found that LS was decreased in all patients due to the exclusion of other diseases that might increase LS in the first study. In daily practice, our study may be limited in terms of determining patients who have increased LS due to other causes after severe PE.

Conclusion

In our study, it was found for the first time that increased LS value decreased significantly in the follow-up of patients treated with pericardiocentesis due to severe PE. This is an indication that the LS value, which has previously increased in severe PE patients, has decreased further in the long term. Echocardiographic examination is still the most important follow-up parameter in the follow-up of patients with PE. However, LS evaluation obtained easily and quickly with LE examination can also be used as an auxiliary examination. Additional problems that may cause the LS to remain high, especially if the LS value is still high in the post-treatment follow-up of PE patients who have been successfully treated, may need to be investigated.

References

1. Imazio M, Adler Y. Management of pericardial effusion. *Eur Heart J* 2013;34:1186–1197
2. Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2015 Nov 7;36(42):2921-2964. doi: 10.1093/eurheartj/ehv318.
3. Koca H, Koc AS, Sumbul HE, Koc M. Liver stiffness increases in patients with severe pericardial effusion, especially in the presence of cardiac tamponade. *Med Ultrason*. 2020 Feb 16. doi: 10.11152/mu-2295.
4. Saito Y, Kato M, Nagashima K, et al. Prognostic Relevance of Liver Stiffness Assessed by Transient Elastography in Patients With Acute Decompensated Heart Failure. *Circ J* 2018; 82: 1822-1829.
5. Taniguchi T, Ohtani T, Kioka H, et al. Liver Stiffness Reflecting Right-Sided Filling Pressure Can Predict Adverse Outcomes in Patients With Heart Failure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12:955-964.
6. İçen YK, Demirtaş AO, Koç AS, Sümbül HE, Koç M. Liver stiffness value obtained with ElastPQ ultrasound increases with NYHA class in chronic heart failure patients and reduced ejection fraction. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2019; 47: 281-293
7. Demirtaş AO, Koc AS, Sumbul HE, et al. Liver stiffness obtained by ElastPQ ultrasound shear wave elastography independently determines mean right atrial pressure. *Abdom Radiol (NY)*. 2019; 44: 3030-3039

Hiperemesis Gravidarumda Sebep Mi Sonuç Mu? Vitamin B12 Ve Folat Eksikliği

Cause or Result of Hyperemesis Gravidarum? Deficiency of Vitamin B12 and Folate

Huri GÜVEY* 0000-0002-8603-6981

Samettin ÇELİK**0000-0002-6407-1129

Canan SOYER ÇALIŞKAN** 0000-0002-9889-5249

Burak YAŞAR** 0000-0003-4070-1867

Bahadır YAZICIOĞLU** 0000-0003-4397-2769

Eda TÜRE ** 0000-0003-0124-8721

Hasan ULUBAŞOĞLU** 0000-0001-9157-0612

*Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı , Serbest Hekim

**Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Bölümü

Yazışma Adresi: Huri GÜVEY

Kemalpaşa Mahallesi, 165. Sokak,

Numara 15/1 Serdivan/SAKARYA

Email:huriguvey@gmail.com

Öz

Amaç: Hiperemesis gravidarum nadir görülen bulantı, kusma, kilo kaybı ve ketonüri ile karakterize bir durumdur. Vitamin B12 ve folik asit hücre büyümesi, çoğalması, plasenta ve fetal gelişim için çok önemli vitaminlerdir. Eksikliklerinde çeşitli gebelik komplikasyonlarına yol açar. Çalışmamızın amacı vitamin B12 ve folatın plasental gelişim üzerindeki etkilerinden yola çıkarak hiperemesis ile ilişkisini ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 2017 Ocak -2018 Temmuz ayları arasında Samsun Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü'ne başvuran hiperemesis gravidarum olan 157 ve vaka grubuyla benzer özelliklere sahip sağlıklı 242 gebe dahil edildi. Bu gebelerin folat ve vitamin B12 düzeyleri retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızın sonuçlarına göre hiperemesis gravidarum görülen olguların vitamin B12 vitamini ölçümleri daha düşüktür($p=0.001$; $p<0.01$), ancak folat seviyelerinde anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.454$ $p>0.05$). Yapılan ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; keton düzeyi pozitif (+) ve pozitif (++) olan olguların folat ölçümleri, keton düzeyi pozitif (+++) olan olgulardan daha yüksektir (sırasıyla $p=0.029$; $p=0.049$; $p<0.05$). Fakat keton düzeyi pozitif (+) ve pozitif (++) olanların olguların folat ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.32$, $p>0.05$).

Sonuç: Çalışmamızın sonuçlarına göre hiperemesis gravidarum ve vitamin B12 arasında anlamlı bir ilişki saptadık. Ayrıca keton düzeyleri ile folat seviyesi de ilişkili idi.

Anahtar Kelimeler: Hiperemesis gravidarum, vitamin B12, folat,

Abstract

Objective: Hyperemesis gravidarum is a rare condition that is characterised with nausea, vomiting, weight loss and ketonuria. Vitamin B12 and folic acid are crucial vitamins for cell development, proliferation, placental and fetal development. Deficiency of these vitamins leads to various pregnancy complications. Aim of our study is to reveal the relationship between hyperemesis gravidarum and vitamin B12 and folate regarding the effect of them on placental development.

Methods: We included our study 157 pregnant women that had hyperemesis gravidarum and 242 healthy pregnant women that had similar characteristics with study group who applied to Samsun Obstetrics and Gynecology Hospital and Health Sciences University Samsun Educational and Research Hospital Obstetrics and Gynecology Department in between January 2017 and July 2018. Folate and vitamin B12 levels of these pregnant women were evaluated retrospectively.

Geliş Tarihi: 28.05.2020

Kabul Tarihi:30.07.2020

Results: According to our findings, vitamin B12 levels of hyperemesis cases were found to be lower ($p=0.001$; $p<0.01$) but there was no significantly difference in folate levels between groups ($p=0.454$, $p>0.05$). According to dual comparison results; folate levels of keton(+) and keton(++) cases was found to be higher than keton (+++) cases (respectively $p=0.029$; $p=0.049$; $p<0.05$). But there was no statistically significant difference between folate measurements of keton(+) and keton(++) cases ($p=0.32$, $p>0.05$).

Conclusion: According to our study results we found significant correlation between hyperemesis gravidarum and vitamin B12 levels. Also, there was a significant relation between keton levels and folate.

Keywords: Hyperemesis gravidarum, vitamin B12, folate

Giriş

Hiperemesis gravidarum gebe kadınların %1'ini etkileyen, fetüs ve annede morbiditeye yol açan yol açan, bulantı kusma, kilo kaybı ve idrarda keton pozitifliği ile seyreden bir durumdur (1). Günümüze kadar etiolojisi hala tam olarak aydınlatılmamış olsa da fiziksel faktörler, hormonal değişiklikler, gastrointestinal sistem hareket bozukluğu ve immün sistem dengesizlikleri hastalığın sebebi olarak öne sürülmektedir. Genellikle erken gebelik döneminde başlar ve ikinci trimester başlangıcına kadar devam eder (2).

Kobalamin olarak da bilinen vitamin B12 hücre büyümesi, farklılaşması ve gelişmesi için çok önemli bir vitamindir. Folat ile birlikte vitamin B12; deoksiribonükleik asit (DNA), ribonükleik asit (RNA), lipitler ve hücre sitoplazmasındaki proteinlerin sentezi için gereklidir. Bu vitaminler aslında homosisteinin nörotransmitter ve fosfolipit sentezinde rol oynayan önemli bir metil vericisine dönüşen metiyonine çevrilmesinde işlev görürler (1). Bu fonksiyonlarından dolayı folat ve vitamin B12 normal embriyogenezde önem arz eder. Eksikliğinde nöral tüp defektleri, spontan abortus, preeklampsi ve preterm doğum gibi gebelik komplikasyonları görülmektedir (3). Vitamin B12 folat ile birlikte plasentanın gelişiminde de önemli rol sahibidir ve eksikliğinde hücre bazda DNA metilasyonu ile ilgili sorunlar yetersiz plasental gelişim ve erken gebelik komplikasyonlarına yol açmaktadır (4,5).

Gebelikte folat ihtiyacı gebe olmayan kadınlara göre 5-10 kat artmıştır ve bu ihtiyacın replasman maternal ve fetal dokuların gelişiminde önem arz eder (6). Folat embriyoya plasentadan aktif transfer yoluyla geçer ve ihtiyacı karşılamak için gebelere ilk trimesterin sonuna kadar günde 400 µg folik asit kullanması önerilmiştir (7,8).

Hiperemesis gravidarum etiolojisinde yüksek human chorionic gonadotropin (HCG) seviyeleri rol oynamakta ve anormal trofoblast gelişimi ve plasentasyonu indike etmektedir (9). Çalışmamızın amacı aynı metabolik yolağı kullanan folat ve vitamin B12'nin plasenta gelişimi üzerindeki etkilerinden yola çıkarak hiperemesis gravidarum ile arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem

Çalışmaya 2017 Ocak -2018 Temmuz tarihleri arasında Samsun Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü'ne başvuran 399 hasta dahil edilmiştir. 5-19 gebelik haftası arasında bulantı ve kusma şikayeti olan, idrarda keton pozitif olan 157 hasta hiperemesis gravidarum (vaka grubu) grubuna alınırken, 242 vaka grubuyla benzer yaş grubunda, benzer coğrafi bölgede yaşayan ve benzer gebelik haftasında sağlıklı gebe kontrol grubuna dahil edildi. Kontrol grubundaki hastaların idrarda keton negatif idi. Başlıca başka bir metabolik ve infeksiyöz bulantı yapıcı herhangi bir hastalığı olanlar, çoğul gebeliği olanlar vaka grubuna dahil edilmedi. Çalışmaya dahil olan gebelerin hastaneye başvuru sırasındaki vitamin B12 ve folat düzeyleri ve idrardaki keton seviyeleri hastane verileri taranarak elde edildi. Vitamin B12 ve folat düzeyleri Cobas C501 Analyzer (Roche Diagnostics, Rotkreuz, Switzerland) cihazında analiz edilmiştir.

Vücut kitle indeksi (VKİ) ise kilogram cinsinden ağırlığın metre cinsinden boy uzunluğunun karesine oranlanmasıyla hesaplandı. Ketone inceleme spot idrarda yapılmıştı ve +, ++, +++ olarak sınıflandırıldı. Çalışma retrospektif vaka kontrol çalışması olarak planlandı. Gebelerin yaş, boy, VKİ, gravida, parite, abort sayıları, gestasyon haftası, kusma sayısı, kilo kaybı miktarı, idrarda keton varlığı ve derecesi, serum vitamin B12 ve folat seviyelerine bakıldı.

Araştırmanın yapılması için ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu'nun 27.11.2019 tarihli ve GOKA/2019/2/4 sayılı etik kurul onayı gözetilmiştir.

İstatistiksel analizler için Number Cruncher Statistical System 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Örneklem büyüklüğü $\alpha:0,05$, $\beta:0,20$ olacak şekilde Power and Sample Size (PASS) kullanılarak halk sağlığı uzmanı tarafından hesaplanmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testi ve grafiksel değerlendirmeler ile sınımlanmıştır. Normal dağılım gösteren nicel verilerin iki grup karşılaştırmalarında Student t Test, normal dağılım göstermeyen verilerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında One-way Anova Test ve ikili karşılaştırmalarında Bonferroni test; normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis test ve ikili karşılaştırmalarında Bonferroni-Dunn test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık en az $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 399 hastanın yaşları 17 ile 42 arasında değişmekte olup, ortalama $27,69\pm 5,43$ yıldır. Gestasyon haftaları 5 ile 19 hafta arasında değişmekte olup, ortalama $10,04\pm 2,52$ haftadır. Olguların %60,7'sinde ($n=242$) hiperemesis gravidarum görülmezken, %39,3'ünde ($n=157$) hiperemesis gravidarum görülmektedir.

Hiperemezis gravidarum görülen olguların gestasyon haftaları daha düşüktür ($p=0,001$; $p<0,01$). Olguların kilo ölçümleri 45 ile 110 kg arasında değişmekte olup, ortalama $68,28\pm 12,68$ kg; vücut kitle indeksi ölçümleri (VKİ) ise 15,9 ile $42,2 \text{ kg/m}^2$ arasında değişmekte olup, ortalama $27,48\pm 4,55 \text{ kg/m}^2$ 'dir. Hiperemezis gravidarum varlığına göre olguların yaşları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p=0,859$, $p>0,05$). Ancak VKİ ölçümleri hiperemezis gravidarum grubunda anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ($p=0,024$, $p<0,05$). Hiperemezis gravidarum görülen olguların gestasyon haftaları anlamlı olarak daha düşüktür ($p=0,001$; $p<0,01$). Hiperemezis gravidarum görülen olguların gravida, parite, yaşayan çocuk, abort sayıları istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0,001$; $p<0,01$). Hiperemezis gravidarum olgularının %31,8'inde ($n=50$) keton (+) iken, %31,8'inde ($n=50$) keton (++) , %36,3'ünde ($n=57$) keton (+++) olarak saptanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1: Tanımlayıcı Özelliklere Göre Hiperemezis Gravidarum Varlığının Değerlendirilmesi

		Toplam (n=399)	Hiperemezis Gravidarum (-) (n=242)	Hiperemezis Gravidarum m (+) (n=157)	p
Yaş (yıl)	Min-Mak	17-42 (27)	18-42 (27)	17-40 (28)	*0,859
	(Medyan)				
	Ort±Ss	27,69±5,43	27,73±5,39	27,62±5,66	
Gestasyon haftası	Min-Mak	5-19 (10)	5-19 (10)	5-15 (9)	*0,001**
	(Medyan)				
	Ort±Ss	10,04±2,52	10,36±2,65	9,48±2,17	
Kilo (kg)	Min-Mak	45-110 (67)	45-110 (69)	45-101 (64)	*0,002**
	(Medyan)				
	Ort±Ss	68,28±12,68	69,85±12,71	65,53±12,20	
VKİ (kg/m ²)	Min-Mak	15,9-42,2 (26,8)	15,9-42,2 (27,2)	18,4-40 (26,5)	*0,024
	(Medyan)				
	Ort±Ss	27,48±4,55	27,80±4,65	26,93±4,33	
Gravida	Min-Mak	1-12 (2)	1-10 (2)	1-12 (2)	*0,001**
	(Medyan)				
	Ort±Ss	2,63±1,90	2,41±1,73	3,02±2,13	
	1 gravida	106 (29,1)	79 (33,9)	27 (20,5)	
	2 gravida	122 (33,4)	81 (34,8)	41 (31,1)	
	≥ 4 gravida	69 (18,9)	40 (17,2)	29 (22,0)	
Parite	Min-Mak	0-7 (1)	0-6 (1)	0-7 (1)	*0,001**
	(Medyan)				
	Ort±Ss	1,16±1,16	1,01±1,10	1,41±1,22	
	Yok	108 (29,6)	80 (34,3)	28 (21,2)	
	1 parite	156 (42,7)	102 (43,8)	54 (40,9)	
	≥ 3 parite	36 (9,9)	16 (6,9)	20 (15,2)	
Abort sayısı	Min-Mak	0-6 (0)	0-3 (0)	0-6 (0,5)	*0,001**
	(Medyan)				
	Ort±Ss	0,54±0,94	0,36±0,69	0,86±1,20	
	Yok	238 (65,2)	172 (73,8)	66 (50,0)	
	1 abort	83 (22,7)	43 (18,5)	40 (30,3)	
	≥ 3 abort	18 (4,9)	5 (2,1)	13 (9,8)	
Yaşayan çocuk sayısı	Min-Mak	0-6 (1)	0-5 (1)	0-6 (1)	*0,001**
	(Medyan)				
	Ort±Ss	1,10±1,11	0,97±1,06	1,34±1,16	
	Yok	113 (31,0)	83 (35,6)	30 (22,7)	
	1 yaşayan	161 (44,1)	107 (45,9)	54 (40,9)	
	≥ 3 yaşayan	35 (9,6)	18 (7,7)	17 (12,9)	
Keton (idrarda) (n%)	Yok	242 (63,8)	242 (100)	0 (0)	-
	Var (+)	50 (12,5)	0 (0)	50 (31,8)	
	Var (++)	50 (12,5)	0 (0)	50 (31,8)	
	Var (+++)	57 (14,3)	0 (0)	57 (36,3)	

^aStudent t Test ^bMannWhitney U Test ^cPearson Ki-kare Test

** $p<0,01$ Ort: Ortalama Min: Minimum Mak: Maksimum Ss:Standart sapma

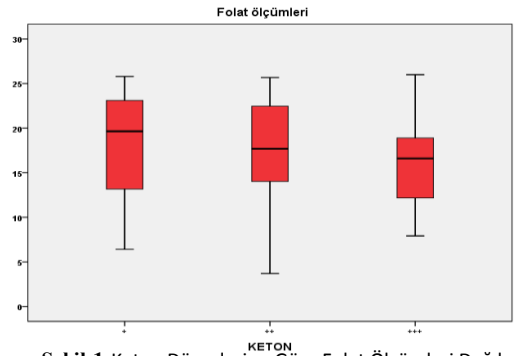
Hiperemesis gravidarum olgularının B12 vitamini ölçümleri istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Ancak folat seviyelerinde anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,454$, $p>0,05$) (Tablo 2).

Tablo 2: Hiperemesis Gravidarum Varlığına Göre Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi

		Hiperemesis Gravidarum		p
		Hiperemesis Gravidarum (-) (n=157)	Hiperemesis Gravidarum (+) (n=242)	
Vitamin B12 (pmol/L)	Min-Mak (Medyan)	80,1-715 (270)	116-868 (234)	^b 0,001*
	Ort±Ss	311,36±134,49	265,34±105,42	
Folat (µg)	Min-Mak (Medyan)	3,6-26,8 (17,9)	3,7-26 (17)	^a 0,454
	Ort±Ss	17,47±5,83	17,01±5,23	

^aStudent t Test ^bMannWhitney U Test * $p<0,01$ Ort: Ortalama
Min: Minimum Mak: Maksimum Ss:Standart sapma

Keton düzeylerine göre olguların folat ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,048$; $p<0,05$). Yapılan ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; keton düzeyi pozitif (+) ve pozitif (++) olan olguların folat ölçümleri, keton düzeyi pozitif (+++) olan olgulardan daha yüksektir (sırasıyla $p=0,029$; $p=0,049$; $p<0,05$). Keton düzeyi pozitif (+) ve pozitif (++) olanların olguların folat ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,32$, $p>0,05$) (Şekil1)(Tablo 3). Keton düzeylerine göre vitamin B12 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,9$, $p>0,05$)



Tablo 3: Keton düzeylerine göre folat düzeylerinin karşılaştırılması

Keton	Folat (µg) Min-Mak (Medyan)	Keton	p
	(+)		
		(+++)	^a 0,029*
(++)	3,7-25,68 (17,55)	(+)	^a 0,32
		(+++)	^a 0,049*
(+++)	6,42-26 (15,76)	(+)	^a 0,029*
		(++)	^a 0,049*

^aBonferroni test * $p<0,05$ Min: Minimum Mak: Maksimum

Tartışma

Hiperemesis gravidarum birçok hastada son adet tarihinden 4 hafta sonra başlayıp 10-16 hafta arasında pik yapar ve genellikle 20. Haftadan sonra rahatlar(10). Bizim çalışmamızda da hiperemesis gravidarum grubunun gebelik haftası 5 ile 15 hafta arasında değişmekte olup hiperemizi sgravidarum olmayan gruba göre anlamlı olarak daha düşüktür.

Çalışmamızda vitamin B12 seviyelerini hiperemesis gravidarumlu hastalarda anlamlı olarak daha düşük seviyede saptadık. Folat seviyelerinde ise gruplar arasında anlamlı bir farka rastlanmadı. Ancak idrarda keton seviyesi arttıkça yani hiperemesis gravidarum şiddetlendikçe idrarda keton (+++) olan hastalarda (+) ve (++) olanlara göre folat seviyesi anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır.

Vitamin B12 birçok önemli biyokimyasal süreçte kofaktör ve koenzim olarak görev yapan bir vitamindir (11). Vitamin B12 eksikliğinde metiyonin sentaz aktivitesi ve metiyonin üretimi azalır, bu da sekonder folik asit eksikliği ve homosisteinemiye ve metil malonik asidemiye neden olur. Ayrıca DNA metilasyonunda azalma sonucu kromatin yapısı ve gen ekspresyonu da değişir (12). Gebeliğin ilk trimesterinden üçüncü trimesterine kadar serumdaki vitamin B12 seviyesinde düşüş gözlenir. Bunun sebebi olarak hemodilüsyon, hormonal değişiklikler, vitamin B12 bağlayan protein seviyelerindeki değişiklik ve fetüse transfer olarak gösterilmiştir(13). Rogne ve arkadaşlarının yaptığı bir meta analizde vitamin B12 eksikliğinin düşük doğum ağırlığı ve artmış erken doğum riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (14). Hübner ve arkadaşlarının 43 tekrarlayan gebelik kaybı olan ve 32 sağlıklı gebe ile yaptıkları bir çalışmada vitamin B12 seviyelerinin tekrarlayan gebelik kaybı olan grupta anlamlı olarak düşük düzeyde saptandığını belirtmişlerdir(15).

Folat da vitamin B12 gibi DNA sentezindeki kritik rolünden dolayı hücre bölünmesinde önemlidir. Ayrıca birçok aminosidin metabolizmasını da etkileyen transsülfürasyon reaksiyonlarında substrat olarak rol oynar. Bu anahtar görevlerinden dolayı gebelik süresince artan eritrosit kitlesi, büyüyen uterus, plasenta ve fetüsün gelişimi de folat bağımlı süreçlerdir(6). Li ve arkadaşları gebe fareler üzerinde yaptığı çalışmada folat eksikliğinin ve bunun sonucu olarak homosistein yüksekliğinin oksidatif stresi artırarak ve Vascular Endothelial Growth Factor(VEGF) , Placental Growth Factor(PLGF) gibi anjiyogenik faktörleri baskılayarak defektif desidüal anjiyogeneze neden olduğunu göstermiş ve olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkilendirmişlerdir (16). Ahmed ve arkadaşlarının insan plasental hücre dizilerinde yaptığı in vitro bir çalışmada ortama folat eklenmesinin trofoblastların viabilitesini ve invazyon yeteneğini artırdığı gösterilmiştir(17). Serrano ve arkadaşları retrospektif bir vaka kontrol çalışmasında düşük folat ve yüksek homosistein seviyelerinin preeklampsi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (18). Folik asit eksikliğinin sonucu olarak kanda homosistein seviyelerinin artması da nöral tüp defektlerine yol açmaktadır(19). Ahmed ve arkadaşlarının 50 düşük doğum ağırlığında 100 normal doğum ağırlığında bebek doğuran annelerle yaptığı kesitsel bir çalışmada üçüncü trimesterde saptanan vitamin B12 ve folat seviyeleri düşük doğum ağırlığında olan bebeklerin annelerinde anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (20).

Gaskins ve arkadaşlarının yaptığı 2756 spontan düşük, 120 ölü doğumla sonuçlanan gebeliğin olduğu, toplam 15950 gebenin dahil edildiği bir çalışmada da hastaların gebelik öncesi folat kullanımları kendi ifadeleri baz alınarak değerlendirilmiştir. Çalışmanın neticesinde folat alımının miktarı arttıkça spontan düşük riskinin azaldığı sonucuna varılmıştır (21). Erken gebelikte görülen bulantı kusmanın geçici HCG yüksekliği ile ilişkisi olduğu belirtilmekle birlikte hiperemesis olan gebelerin kanındaki sürekli yüksek HCG seviyelerinin trofoblast migrasyonunu etkilediği ve plasantasyonu değiştirdiği öne sürülmektedir. (9). HCG villöz trofoblastlardan salgılanır ve otokrin etki göstererek trofoblast invazyonundan sorumludur. Ayrıca gebelik boyunca uterin damarların anjiyogenez ve vaskülogenezinden sorumludur(22). HCG'nin trofoblastlarla ilişkisi ve hiperemesis gravidarumdaki rolüne baktığımızda trofoblast gelişimi üzerinde rolü olan birçok faktörden bir kaçısı olan vitamin B12 ve folatın hiperemesis gravidarum etyolojisinde dolaylı olarak rol aldığı çıkarımı yapabiliriz. Literatürde vitamin B12 ve folatın hiperemesis gravidarumun etyolojisindeki rolünü araştıran herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Folat düzeylerinde hiperemesis olmayanlara göre düşük değerlerin saptanmamasını ülkemizde gebelikte ilk trimesterde folik asit kullanımının yaygın olmasına bağlayabiliriz. Vitamin B12 ve folat seviyesindeki eksikliğin etiyolojide yer alabileceğini düşünmemizin yanı sıra vitamin B12 ve folatla hiperemesis gravidarum ilişkisinde ön planda olan görüş hiperemesis gravidarumdaki katabolik sürece bağlı olan malnutrisyon nedeniyle gelişen eksikliklerdir (23). Yani folat ve vitamin B 12 değerlerindeki eksikliklerin hem etiyoloji hem sonuç olarak değerlendirilebilir. Net bir ayırım yapmak ve bulguları desteklemek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, çalışmamızın sonuçları düşük vitamin B12 seviyelerinin hiperemesis gravidarumla ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak düşük vitamin B12 düzeyinin hiperemesis gravidarum etyolojisinde mi yer aldığı yoksa kusmaya bağlı beslenme bozukluğunun bir sonucu olarak mı ortaya çıktığı henüz net değildir. Ancak gebelikte vitamin B12 ve folat seviyelerinde eksiklik varsa gebelik boyunca maternal ve fetal komplikasyonlar açısından mutlaka yerine konulması ciddi önem arz etmektedir.

Kaynaklar

1. Bailit JL. Hyperemesis gravidarium: epidemiologic findings from a large cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:811-4.
2. Noel M, Lee SS. Nausea and vomiting of pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2011;40(2):1-27.
3. Molloy AM, Kirke PN, Brody LC, Scott JM, Mills JL. Effects of folate and vitamin B12 deficiencies during pregnancy on fetal, infant, and child development. *Food Nutr Bull* 2008;29:101-11.
4. Solé-Navais P, Cavallé-Busquets P, Fernandez-Ballart JD, Murphy MM. Early pregnancy B vitamin status, one carbon metabolism, pregnancy outcome and child development. *Biochimie* 2016;126:91-6.
5. Kulkarni A, Dangat K, Kale A, Sable P, Chavan-Gautam P, Joshi S. Effects of altered maternal folic acid, vitamin B12 and docosahexaenoic acid on placental global DNA methylation patterns in wistar rats. *PLoS One* 2011;6(3): e17706.
6. Scholl TO, Johnson WG. Folic acid: influence on the outcome of pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1295-303.
7. Solanky N, Jimenez A Requena, D'Souza SW, Sibley CP, Glazier JD. Expression of folate transporters in human placenta and implications for homocysteine metabolism. *Placenta* 2010;31(2):134-43.
8. Jacobson HN. Nutrition in pregnancy - a critique. *JAMA* 1973;225:634.
9. Koudijs HM, Savitri AI, Browne JL, et al. Hyperemesis gravidarum and placental dysfunction disorders. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2016;16(1):374.
10. Austin K, Wilson K, Saha S. Hyperemesis gravidarum. *Nutr Clin Pract* 2019;34(2):226-41.
11. Banerjee R, Ragsdale SW. The many faces of vitamin B12: catalysis by cobalamin-dependent enzymes. *Annu Rev Biochem* 2003;72(1):209-47.
12. Combs GF, McClung J P. The vitamins fundamental aspects in nutrition and health. 5th ed. London: Elsevier, 2017;431-452.
13. Sande H Van, Jacquemyn Y, Karepouan N, Ajaji M. Vitamin B12 in pregnancy: maternal and fetal/neonatal effects-a review. *Open J Obstet Gynecol* 2013;3(7):599-602.
14. Rogne T, Tielemans MJ, Chong MF et al . Associations of Maternal Vitamin B12 Concentration in Pregnancy With the Risks of Preterm Birth and Low Birth Weight: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Participant Data. *Am J Epidemiol* 2017;185:212-23.
15. Hübner U, Alwan A, Jouma M, Tabbaa M, Schorr H, Herrmann W. Low serum vitamin B12 is associated with recurrent pregnancy loss in syrian women. *Clin Chem Lab Med* 2008;46(9):1265-9.
16. Li Y, Gao R, Liu X et al. Folate deficiency could restrain decidual angiogenesis in pregnant mice. *Nutrients* 2015;7(8):6425-45.
17. Ahmed T, Fellus I, Gaudet J, Macfarlane AJ, Fontaine-Bisson B, Bainbridge SA. Effect of folic acid on human trophoblast health and function in vitro. *Placenta* 2016;37:7-15.
18. Serrano NC, Quintero-Lesmes DC, Becerra-Bayona S et al. Association of preeclampsia risk with maternal levels of folate, homocysteine and vitamin B12 in Colombia: A case-control study. *PLoS One* 2018;13(12):e0208137.
19. van der Put NM, Steegers-Theunissen RP, Frosst P et al. Mutated methylene tetrahydrofolate reductase as a risk factor for spinabifida. *The Lancet* 1995;346(8988):1070-1.
20. Ahmed A, Akhtar M, Sharmin S, Ara S, Haque M. Relationship of maternal folic acid and vitamin B12 with birth weight and body proportion of newborn. *J Dhaka National Med Col IHos* 2011;18(01):7-11.
21. Gaskins AJ, Rich-Edwards JW, Hauser R et al. Maternal prepregnancy folate intake and risk of spontaneous abortion and stillbirth. *Obstet Gynecol* 2014;124(1):23-31.
22. Cole LA. Biological functions of hCG and hCG-related molecules. *Reprod Biol Endocrinol* 2010;8: 102.
23. Paauw JD, Bierling S, Cook CR, Davis AT. Hyperemesis gravidarum and fetal outcome. *J Parenter Enter Nutr* 2005;29(2):93-6.

Evaluation of Hematological Parameters in Children Using Levatirecetam

Levatirasetam Kullanan Çocuklarda Hematolojik Parametrelerin Değerlendirilmesi

Sinem S.GÖKAY* 0000-0002-1467-8619

Habibe KOÇ UÇAR** 0000-0001-8224-7725

Meltem KILINÇ** 0000-0001-5100-1781

*Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Acil Bölümü, Adana, Türkiye

**Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bölüm, Adana, Türkiye

Yazışma Adresi: Sinem SARI GÖKAY

Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Çocuk Acil Bölümü Adana, Türkiye

E-mail: sinemsr@yahoo.com

Öz

Amaç: Levatirasetam çocuklarda epilepsi nedeniyle kullanılan güvenilir bir ilaç olarak nitelendirilmektedir. Çalışmadaki amacımız epilepsi nedeniyle levatirasetam kullanan çocuk hastalarda levatirasetamın hematolojik etkilerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamıza epilepsi nedeniyle takip edilerek levatirasetam başlanan hastalar alındı. Hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenerek yaş, cinsiyet, aldığı ilaç dozu ve ilaç kullanım süresi, hastaların ilaç başlanmadan önceki ve ilaç kullanımından en az bir ay sonraki tam kan sayımındaki beyaz küre (WBC), nötrofil ve lenfosit yüzdesi, hemoglobin (Hb), hematokrit (Htc), ortalama eritrosit hacmi (MCV), RDW, ortalama trombosit volümü (MPV), trombosit (PLT) değerleri kaydedildi. Hastalar levatirasetamı 6 aydan daha az süre kullananlar grup 1 ve 6 aydan daha uzun süre kullananlar grup 2 olarak iki gruba ayrıldı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 29 hasta alındı. Hastaların yaş ortancası 96 ± 55.74 ay idi. Hastaların ortalama aldıkları levatirasetam dozu 23.72 ± 6.63 mg/kg idi. Hastaların levatirasetam başlanmadan önce ve başlandıktan sonra bakılan kontrol laboratuvar değerlerinde hemoglobin ve hematokrit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla; $p=0.015$, $p=0.027$). Diğer hematolojik parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Grup 1 ve 2 karşılaştırıldığında da hematolojik parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Sonuç: Levatirasetamın nadir yan etkilerinden olan pansitopeni, lenfopeni ve trombositopeni gibi hematolojik yan etkiler çalışmamızdaki hastalarımızda saptanmamıştır. Her ilaç gibi levatirasetam kullanırken de yan etkileri açısından dikkat etmek gerekir. Levatirasetamın hematolojik etkileri ile ilgili çalışmalar kısıtlıdır ve bu konuda prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, Levatirasetam, Yan etki

Abstract

Objective: Levatiracetam is considered a safe drug used in children for epilepsy. Our aim in this study to evaluate that whether there are any hematological effects of levatiracetam use in pediatric patients because of epilepsy.

Materials and Methods: In our study, patients who were followed up for epilepsy and started with levetiracetam were included. Patients' files reviewed retrospectively and saved datas including age, sex, drug dose and using period and white blood cell(WBC), neutrophile and lymphocyte percentage, hemoglobin, hematocrit, mean erythrocyte volume (MCV), RDW, mean platelets volume(MPV), platelets(PLT) values of complete blood count

before the drug use and at least one month later from the drug started. Patients were divided into two groups as group1 who used the levatiracetam for less than 6 months and group 2 who use the levatiracetam for more than 6 months.

Results: Twenty nine patients were participated into the study. Patients' median of age was 96 ± 55.74 months, median of levatiracetam dose was 23.72 ± 6.63 mg/kg. There was a statistically significant difference between hemoglobin and hematocrit values in the control laboratory values of before the and after levatiracetam is started of patients. (respectively; $p=0.015$, $p=0.027$) There was not a statistically significant difference between other laboratory values. ($p>0,05$). When we compared group1 and 2, there was not a statistically significant difference between laboratory values, as well.

Conclusion: Hematological side effects such as pancytopenia, lymphopenia and thrombocytopenia, which are among the rare side effects of levatiracetam were not detected in our patients. As with any drug, caution should be exercised when using levatiracetam in terms of its side effects. Studies on the hematological effects of levatiracetam are limited and prospective studies are needed on this subject.

Key words: Children, Levatiracetam, Side effect

Giriş

Levatirasetam, etki mekanizması tam olarak bilinmesi de epilepsi tedavisinde çocuklarda da güvenli kullanılabilen geniş spektrumlu, yan etkisi az yeni tip antiepileptiklerdendir. Çocuklarda ve erişkinlerde fokal nöbetlerin tedavisinde, 12 yaş ve üzeri juvenil myoklonik nöbeti olan hastalarda myoklonik nöbet tedavisinde ve 6 yaş ve üzeri idiyopatik generalize epilepsili çocukların tedavisinde, aynı zamanda yenidoğanlarda ve 4 yaş altında da tedavide kullanılmaktadır (1-5).

Levatirasetamın yan etkilerine bakıldığında baş ağrısı, baş dönmesi, yorgunluk, uyku hali, üst solunum yolu enfeksiyonunda artış ve sıklıkla davranışsal değişiklikler yaptığı görülmektedir (6). Levatirasetam ile ilişkili yan etkilerin çoğu hafif - orta şiddette olup en sık ilk titrasyon aşamasında ortaya çıkar. Ayrıca literatürde levatirasetamın hematolojik yan etkileri ile ilgili bilgiler kısıtlı olmakla birlikte nadir de olsa pansitopeni, lenfopeni ve trombositopeni yaptığı ile ilgili raporlar da mevcuttur (7-9).

Çalışmadaki amacımız epilepsi nedeniyle levatirasetam kullanan çocuk hastalarda levatirasetamın hematolojik etkilerini değerlendirmektir.

Materyal Method

Çalışmamıza Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Mart 2019- Aralık 2019 tarihleri arasında Çocuk Acil ve Çocuk Nöroloji polikliniğine nöbet ile başvuran ve epilepsi nedeniyle takip edilerek

sadece levatirasetam başlanan 29 hasta alındı. Çalışma için Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı. Hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenerek yaş, cinsiyet, aldığı ilaç dozu ve ilaç kullanım süresi, hastaların ilaç başlanmadan önceki ve ilaç kullanımından en az bir ay sonraki tam kan sayımındaki beyaz küre (WBC), nötrofil ve lenfosit yüzdesi, hemogloblin (Hb), hemotokrit (Htc), ortalama eritrosit hacmi (MCV), RDW, ortalama trombosit volümü (MPV), trombosit (PLT) değerleri kaydedildi. Levatirasetam dışı herhangi bir ilaç kullanımı olan hastalar ve takipte kontrol laboratuvar sonuçları olmayan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastalar levatirasetamı 6 aydan daha az süre kullananlar grup 1 ve 6 aydan daha uzun süre kullananlar grup 2 olarak iki gruba ayrıldı.

İstatistik

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 23.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Shapiro Wilk testi ile test edildi. Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında t testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

Bulgular

Çalışmaya 14' ü kız (%48,3) ve 15' i erkek (%51,7) olmak üzere sadece levatirasetam kullanan ve sonuçlarına ulaşılabilen toplam 29 epilepsi hastası alındı. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortancası 96 ± 55.74 ay idi. Hastaların ortalama aldıkları levatirasetam dozu 23.72 ± 6.63 mg/kg idi. Hastalar ilaç kullanım sürelerine göre grup 1 ve grup 2 olarak ikiye ayrıldı. Grup 1' de çalışmaya alınan hasta sayısı 16 (%55.17) ve hastaların 7' si kız (%24.14), 9' u (%31.03) erkekti, grup 1 deki hastaların yaş ortancası 95 ± 50.77 ay, kullandıkları ilaç dozu 23.31 ± 6.99 mg/kg idi. Grup 2' de çalışmaya alınan hasta sayısı 13 (%48.82) ve hastaların 7' si kız (%24.14), 9' u (%20.69) erkekti, grup 2 deki hastaların yaş ortancası 124.54 ± 59.21 ay, kullandıkları ilaç dozu 24.23 ± 6.4 mg/kg idi. Her iki grup arasında yaş, cinsiyet ve kullanılan ilaç dozu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla p değeri 0.160; 0.604; 0.718).

Hastaların levatirasetam başlanmadan önce ve başlandıktan sonraki hemogloblin ve hemotokrit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla; $p=0.015$, $p=0.027$). Diğer laboratuvar parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Laboratuvar sonuçlarının karşılaştırması tablo 1' de özetlenmiştir.

Tablo 1. Hastaların ilaç başlamadan önce ve ilaç başladıktan sonraki kontrol laboratuvar parametreleri

	İLAÇ BAŞLANMADA N (n:29)	İLAÇ SONRASI (n:29)	p
WBC (10 ³ µL)	10.63±4.13	11.63±4.96	0.322
Hb g/dL	12.21±1.39	12.66±1.14	0.015
Htc (%)	35.37±3.24	36.49±2.77	0.027
Nötrofil (%)	52.8± 18	58.18± 16.9	0.159
Lenfosit (%)	35.82±15.28	31.35±16.16	0.168
MCV	77.67±5.38	77.6±5.62	0.876
RDW	14.23±1.58	14.2±1.82	0.827
MPV	7.9±0.93	8±0.93	0.717
PLT (10 ³ µL)	335.52±109.55	329.83±100.93	0.791

WBC: Beyaz küre
Hb: Hemoglobin
Htc: Hematokrit
MCV: Ortalama eritrosit hacmi
MPV: Ortalama trombosit volumü
PLT: Trombosit

Grup 1 ve 2 karşılaştırıldığında laboratuvar parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p>0.05). Laboratuvar sonuçlarının karşılaştırması tablo 2' de özetlenmiştir.

Tablo 2. Grupların laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

	GRUP 1 (n:16)mean±SD		GRUP 2 (n:13)		p1	p2
	BAŞLANGIÇ	KONTROL	BAŞLANGIÇ	KONTROL		
WBC (10 ³ µL)	10.38 ± 4.01	13.15 ± 5.86	10.93 ± 4.42	9.75 ± 2.75	0.728	0.052
Hb g/dL	12.28 ± 1.19	12.74 ± 1.23	12.12 ± 1.65	12.55 ± 1.05	0.768	0.675
Htc (%)	35.18 3.16	36.45 ± 3.0	35.61 ± 3.45	36.53 ± 2.58	0.731	0.939
Nötrofil (%)	50.73 ± 19.87	56.48 ± 19.9	55.39 ± 15.84	60.26 ± 12.58	0.499	0.559
Lenfosit (%)	38.10 ± 17.33	32.43 ± 19.72	33.0 ± 12.39	30.03 ± 19.93	0.381	0.698
MCV (fL)	78.16 ± 4.06	78.44 ± 3.91	77.07 ± 6.79	76.26 ± 7.25	0.598	0.382
RDW	13.98 ± 1.36	14.06 ± 1.71	14.53 ± 1.82	14.36 ± 2.01	0.355	0.661
MPV	7.87 ± 1.11	7.86 ± 0.89	7.93 ± 0.67	8.24 ± 0.98	0.873	0.282
PLT (10 ³ µL)	353.88 ± 124.68	346.56 ± 107.55	312.92 ± 87.01	309.23 ± 92.06	0.326	0.331

Tartışma

Levıtirasetam geniş spektrumlu olması ve yan etkisinin az olması nedeniyle çocuklarda güvenli kullanılmaktadır. Levıtirasetam çocuklarda genellikle 20-40 mg/kg/gün dozunda kullanılmaktadır (10-12). Çalışmamızda literatüre benzer şekilde ortalama 23 mg/kg/gün dozunda ve 20-40 mg/kg/gün doz aralığında levıtirasetam kullanılmıştır. Literatürde levıtirasetam kullanımına bağlı sık görülen yan etkilerin genellikle tedavinin ilk beş ayında ortaya çıktığı ve % 17.2-51.3 oranında görüldüğü raporlanmıştır (13-15). Levıtirasetamın hematolojik yan etkileri ile ilgili kısıtlı sayıda literatür bilgisi mevcut olup genellikle vaka sunumları şeklinde raporlar mevcuttur (7-9,16-18). Dinopoulos A ve ark. levıtirasetam kullanan 22 çocukta yaptıkları prospektif çalışmada 6 ayda dozdan bağımsız olarak lenfosit değerlerinin azaldığını göstermişlerdir (17). Attilakos A ve ark. levıtirasetamın uzun dönem hematolojik yan etkilerini görmek için 20 çocukta yaptıkları çalışmada lenfosit ve trombosit değerlerinin 12. ayda belirgin azaldığı; nötrofil, Htc ve MCV değerlerinin anlamlı derece yükseldiğini göstermişlerdir. Diğer parametrelerde anlamlı bir değişiklik saptamamışlar ve ilaç dozuyla ilişkili sonuç raporlamamışlardır (19). Erol I ve ark. yaptıkları çalışmada levıtirasetam kullanan çocuklarda birinci ayda beyaz küre sayısında azalma altıncı ayda normal düzeye geldiğini göstermişlerdir (18). Literatürde, bazı erişkinde yapılan çalışmalarda levıtirasetam kullananlarda üst solunum yolu enfeksiyonu bulgularının arttığı hematolojik parametrelerde değişiklik saptanmadığı bildirilmiştir (20,21). Mısıroğlu P ve ark. da yaptıkları bir yıllık çalışmada levıtirasetam kullananlarda hematolojik parametrelerde anlamlı bir değişiklik saptamamışlardır (22). Çalışmamızda hastaların levıtirasetam başlamadan önce ve başladıktan sonraki hemoglobin ve hematokrit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla; p=0.015, p=0.027). Diğer laboratuvar parametrelerinde ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p>0.05). Altı aydan az süre ve altı aydan fazla süredir levıtirasetam kullanan hasta gruplarının karşılaştırılmasında da hematolojik parametre değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05). Bu durumun hastaların o dönemdeki enfeksiyon ve mevcut klinik durumuyla ilgi olabileceğini düşünüyoruz. Çalışmamızın kısıtlı yönleri retrospektif olması, az sayıda hasta grubu içermesi ve retrospektif olması nedeniyle hastaların ilaç kullanımı sonrası enfeksiyon öykülerinin ve yan etkilerinin net olarak öğrenilememesiydi.

Sonuç olarak levatirasetam çocuklarda epilepsi nedeniyle kullanılan güvenilir bir ilaç olarak nitelendirilmektedir. Levatirasetamın nadir yan etkilerinden olan pansitopeni, lenfopeni ve trombositopeni gibi hematolojik yan etkiler çalışmamızdaki hastalarımızda saptanmamıştır.

Levatirasetamın hematolojik etkilerini daha net belirlemek için fazla sayıda hasta grubu içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- 1.Noachtar S, Andermann E, Meyvisch P, et al. Levetiracetam for the treatment of idiopathic generalized epilepsy with myoclonic seizures. *Neurology* 2008; 70:607.
- 2.Delanty N, Jones J, Tonner F. Adjunctive levetiracetam in children, adolescents, and adults with primary generalized seizures: open-label, noncomparative, multicenter, long-term follow-up study. *Epilepsia* 2012; 53:111.
- 3.Mbizvo GK, Dixon P, Hutton JL, Marson AG. Levetiracetam add-on for drug-resistant focal epilepsy: an updated Cochrane Review. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (9).
- 4.Khan O, Chang E, Cipriani C, Wright C, Crisp E, Kirmani B . Use of intravenous levetiracetam for management of acute seizures in neonates. *Pediatr Neurol* 2011; 44:265.
- 5.Perry MS, Benatar M. Efficacy and tolerability of levetiracetam in children younger than 4 years: a retrospective review. *Epilepsia* 2007; 48:1123.
6. Delanty N, Jones J, Tonner F. Adjunctive levetiracetam in children, adolescents, and adults with primary generalized seizures: open-label, noncomparative, multicenter, long-term follow-up study. *Epilepsia* 2012; 53:111.
- 7.Sahaya K, Goyal MK, Sarwal A, Singh NN. Levetiracetam-induced thrombocytopenia among inpatients: a retrospective study. *Epilepsia* 2010; 51:2492.
- 8.Meschede A, Runge U, Sabolek M. Thrombocytopenia during levetiracetam therapy. *Epilepsy Res* 2008; 80:91.
- 9.Kimland E, Höjeberg B, von Euler M. Levetiracetam-induced thrombocytopenia. *Epilepsia* 2004; 45:877.
- 10.Chen XQ, Zhang WN, Yang ZX, et al. Efficacy of levetiracetam in electrical status epilepticus during sleep of children: a multicenter experience. *Pediatr Neurol* 2014;50(3):243–9.
- 11.Xiao F, An D, Deng H, Chen S, Ren J, Zhou D.. Evaluation of levetiracetam and valproic acid as low-dose monotherapies for children with typical benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS). *Seizure* 2014;23(9):756–61.
- 12.Arslan M, Güngör S, Kılıç B. Efficacy of Levetiracetam Monotherapy in Childhood Epilepsy. *Epilepsi* 2017;23(1):13-18
13. Lagae L, Buyse G, Deconinck A, Ceulemans B. Effect of levetiracetam in refractory childhood epilepsy syndromes. *Eur J Paediatr Neurol* 2003;7:123-8.
- 14.Grosso S, Franzoni E, Coppola G, et al. Efficacy and safety of levetiracetam: an add-on trial in children with refractory epilepsy. *Seizure* 2005;14:248-53.
- 15.İdris S, Hacıfazlıoğlu NE, Yılmaz Y. The Efficacy of the Levetiracetam in Children with Intractable Epilepsy. *Epilepsi* 2011;17(1):1-8
- 16.Alzahranı T, Kay D, Alqahtani SA, Makke Y, Lesky L, Koubeissi MZ .. Levetiracetam-induced pancytopenia. *Epilepsy Behav Case Rep* 2015. 4: 45-47.
17. Dinopoulos A, Attilakos A, Paschalidou M, et al. Short-term effect of levetiracetam monotherapy on haematological parameters in children with epilepsy: A prospective study. *Epilepsy research* 2014. 108(4): 820-23.
18. Erol I, Misirlioglu P, Savas T, Sariturk C. The effect of levetiracetam monotherapy on haematological parameters in children with epilepsy. *European Journal of Paediatric Neurology*, 2015. 19: p. S99.
- 19.AttilakosA, DinopoulosA, PaschalidouM,etal. Longterm effect of levetiracetam monotherapy on haematological parameters in children with epilepsy: A prospective study. *Epilepsy Res*. 2018;145:160-62.
- 20.Harden C, Safety profile of levetiracetam. *Epilepsia* 2001. 42(4): 36-39.
21. Shorvon SD, Lowenthal A, Janz D, Bielen E, Loiseau P et al. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *European Levetiracetam Study Group. Epilepsia* 2000. 41(9): 1179-186.
22. Mısırlıoğlu PK. Levatiresetam monoterapisi alan epileptik çocuk ve ergenlerde tam sayımı, lenfosit alt grupları ve immunglobulin seviyelerinin incelenmesi.Uzmanlık Tezi,Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,2016.

Evaluation of Pica in Anemic Pregnancies

Anemik Gebelerde Pikanın değerlendirilmesi

Mustafa DEMİR*0000-0003-3997-514X

Feray KABALCIOĞLU BUCAK0000-0002-2453-8310**

Huseyin TASKIRAN*0000-0002-1627-9507**

Hasan Barış HAMİDANOĞLU *0000-0003-3281-233X

Şenol KALYONCU**0000-0001-6201-8888**

* Anka Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,
Gaziantep, Türkiye

** Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi
Hemşirelik Bölümü, Şanlıurfa, Türkiye

*** Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç hastalıkları A.B.D.
, Şanlıurfa , Türkiye

**** Hasan Kalyoncu Üniversitesi, Meslek Yüksek Okulu
bölümü, Gaziantep, Türkiye

Address for correspondence: Mustafa DEMİR

Gaziantep Anka Hastanesi,

Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniği, Şanlıurfa , Türkiye

Email: musdem27@gmail.com

Öz

Amaç: Doğum öncesi bakım hizmeti almak için kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvuran, anemi tanısı almış gebelerde pika alışkanlığı sıklığını belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Materyal metod: Kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine doğum öncesi bakım almak için başvuran 2. ve 3. Trimestir gebeliği olan anemi tanısı almış ve çalışmaya katılmayı kabul eden 203 gebeden oluşmaktadır.

Bulgular: Araştırma kapsamında gebelerin %32'sinde (65) pika alışkanlığı olduğu tespit edilmiş olup, gebelere besleyici değeri olmayan "ne yersiniz?" sorusu sorulduğunda gebelerin; 65'i (%100) buz, kâğıt ve toprak, 63'ü (96.9) boya, 4'ü (%2,6) saç yediklerini bildirmişlerdir.

Sonuç: Çalışmamızda her üç anemik gebenin birinde pika alışkanlığı tespit edilmiştir. Bu anlamda doğum öncesi izlem sırasında gebelerin pika alışkanlığının erken dönemde tespit edilip teratojenite açısından da gebelerin takibi ve bilgilendirmesi yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Pika, Anemi, Gebelik, Teratojen

Abstract

Aim: This study was conducted to determine the frequency of pica habit in pregnant women who applied to obstetrics and gynecology outpatient clinic in order to receive prenatal care services and were diagnosed with anemia.

Material and method: It includes 203 pregnant women who accepted to participate in the study, and who applied to Obstetrics and Gynecology outpatient clinic for prenatal care, were diagnosed with anemia and had 2nd and 3rd Trimester pregnancy.

Findings: Within the scope of this study, it was determined that 32% (65) of pregnant women had pica habit. When the pregnant women were asked a question which had no nutritional values like, "What do you eat?", 65 (100%) of the patients reported that they ate ice, paper and soil, and 63 (96.9) and 4 (2.6%) of them reported that they ate dyes and hair, respectively.

Result: Pica habit was detected in one of every three anemic pregnant women in our study. During prenatal follow-up, the pica habit of the pregnant women should be determined in the early period and they should be followed-up and informed in terms of teratogenicity.

Keywords: Pica, Anemia, Pregnancy, Teratogen

Giriş

Pika kişinin kendini genellikle besin değeri olmayan gıda dışı yiyecekleri (kil, kağıt, siva, boya, buz, tırnak, sigara külü vb...) yemeye zorlandığı bir durumdur. Pikanın çok yaygın tarif edilen formları Jeofaji (toprak), Amilofaji (ham nişasta) ve pagofaji (buz) dir. Pika çocuklar ve gebe kadınlar arasında çok yaygındır ve erişkinlerde de prevalansı artmaktadır (1). Gebelik döneminde pika alışkanlığı prevalansı dünyanın farklı yerlerinde farklılık göstermektedir. Latin Amerika'da gebelik sırasında pika prevalansı (pagofajiyi pika olarak düşünerek) %23-44 olarak bildirilmiştir (2). Afrikada yapılan pika çalışmalarında pikanın, gebe kadınlarda yaygınlığı %28-100, Afrikalı çocuklarda ise bu oranın %77'ye ulaştığını bildirilmektedir (1,3).

Alışılmış diyetin bir parçası olmayan pikaya demir eksikliği anemisinin ve gebeliğin eşlik etmesi tam olarak anlaşılammıştır (4,5). Anemi, küresel olarak gebe kadının yaklaşık %38'ini etkiler (6). Pika, kemirgenlerde gastrointestinal rahatsızlığa karşı bir davranışsal tepki olarak tanımlanmıştır (7). Ayrıca pika, ileri hayvan türlerinde, iç kulak (çift dönme hareketi), kemoreseptör tetik bölgesi (apomorfin) ve visseral afferent yolları dahil olmak üzere kusmaya neden olduğu bilinen yollarla indüklenebilir (8,9).

Anemi, beslenme bozukluklarına ve fizyolojik nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan bir durum olup, kandaki hemoglobin düzeyi ve kırmızı kan hücrelerinin normal değerlerinin altında olması şeklinde tanımlanır (10). Aneminin major bir sebebi demir eksikliği anemisidir. Adolesan genç kızlarda menstrasyon başladığından dolayı bu dönemde yüksek demir ihtiyacı vardır. Adolesan kız gebe kaldığında anemi riski artar. Ergen kızda gebeliğin sonucunu olumsuz etkileyen ve katkıda bulunan birçok faktör vardır (6). Pika'nın baskın nedeninin demir eksikliği ile ilişkili olması mantıklıdır çünkü yapılan çalışmalarda; koku alma demir emiliminin ve muhtemelen koku alma veya tat alma fonksiyonunun moleküler mekanizması iki değerlikli metal taşıyıcı-1 içerir ve vücut demirinin tekrarlanması etkilenir. Demir eksikliği olan farelerde manganez gibi demir olmayan iki değerlikli metal iyonlarının taşınması da demir eksikliği olan farelerde artar ve pikaya katkıda bulunabilir. Hipokampusun demir içeriğinin insanlarda pika ekspresyonunu etkilediği öne sürülmüştür (11,12).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre dünya genelinde ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde yaygın olarak görülen beslenme yetersizliği nedeniyle gelişen anemiden en çok etkilenenler arasında gebeler yer almaktadır (13).

Bu çalışmanın amacı; doğum öncesi bakım hizmeti almak için Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran, anemi tanısı almış gebelerde pika alışkanlığı sıklığını belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Kesitsel nitelikte olan çalışmamız, Mayıs-Haziran 2020 tarihleri arasında Gaziantep ilinde özel Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine doğum öncesi bakım almak için başvuran 2. ve 3.

Trimestir gebeliği olan anemi tanısı almış ve çalışmaya katılmayı kabul eden 203 gebeden oluşmaktadır. Çalışmaya Hasan Kalyoncu Üniversitesi etik kurulunun 30.04.2020 tarih ve 03 nolu onayı alındıktan başlanmıştır. Toplam 643 takipli gebenin 203 tanesinde hemoglobin 11gr/dl nin altında tespit edildi. Anemisi olan gebelere tablo 2 ve tablo 3 de yer alan pika alışkanlıkları soruldu. Görüşme Formu; gebelerin sosyodemografik özelliklerini, sağlık alışkanlıklarını, jinekolojik ve obstetrik öyküsünü, şimdiki gebelik öyküsünü ve laboratuvar bulgularını saptamaya yönelik sorulardan oluşmaktadır. Görüşme Formu örneklem grubuna alınan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hemoglobin değeri 11 gr/dl nin altındaki tüm gebelere araştırmacı tarafından yüz yüze görüşme tekniği kullanılarak araştırmacı tarafından uygulanıp doldurulmuştur. Gebelerin kan ölçümleri araştırmanın yapıldığı hastanenin biyokimya klinik laboratuvarında mindray BC-5380 marka otomatik sayım cihazı ile ölçülmüş hemoglobin değerleri referans olarak alınmıştır.

Verilerin bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 20.0 paket programı kullanılarak. Veriler %95 güven aralığında anlamlılıklar $p < 0.05$ düzeyinde olacak şekilde değerlendirilmiştir.

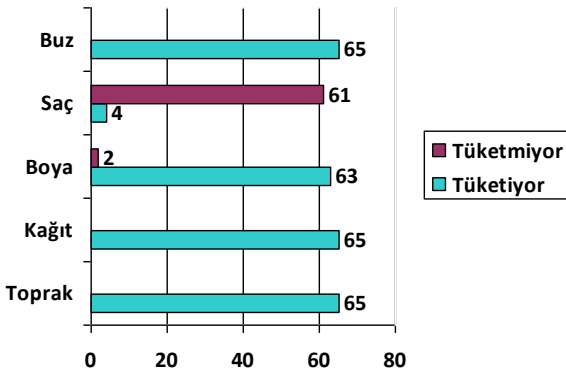
Bulgular

Çalışmada Gebelerin %32'sinde (65) pika alışkanlığı olup, %68'inde (123) pika alışkanlığı bulunmamaktadır. Tablo 1'de araştırma kapsamına alınan gebelerin bazı özellikleri ile pika alışkanlığı arasındaki korelasyona bakılmıştır. Gebelerin yaşı, öğrenim durumu, paritesi ve hemoglobin düzeyi ile pika alışkanlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($p > 0.05$). Gebelerin gravidası ($p = 0.012$), gebelik haftası ($p = 0.029$) ile pika alışkanlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Tablo 1: Demografik özellikler

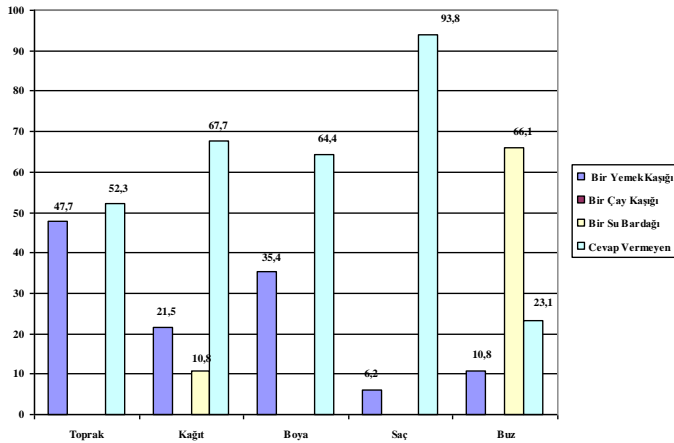
	Pikası olan anemik gebe (65)	Pikası olmayan anemik gebe (138)	P değeri
Yaş	27 (17-45) [27.7±7]	26 (16-43) [26±5.9]	0.08
Gravida	4 (1-14) [4±2.8]	3 (1-10) [3.1±1.9]	0.012
Parita	2 (0-10) [2.3±2.4]	2 (0-9) [1.9±1.9]	0.263
Gebelik haftası	35(16-40) [35.2±4]	34 (18-40) [33.5±5.7]	0.029
hemoglobin	10 (9.8-10.2) [10.03±0.7]	10 (9.9-10.1) [10.1±0.8]	0.947
Öğrenim	[3±1.8]	[3.5±1.6]	0.65

Şekil 1. Gebelerin Tükettikleri Maddeler



Araştırma kapsamında gebelerin %32'sinde (65) pika alışkanlığı olduğu tespit edilmiş olup, gebelere besleyici değeri olmayan "ne yersiniz?" sorusu sorulduğunda gebelerin; 65'i (%100) buz, kâğıt ve toprak, 63'ü (96.9) boya, 4'ü (%2,6) saç yediklerini bildirmişlerdir (Şekil1.).

Şekil 2. Gebelerin Tükettikleri Maddelerin Sıklığı



Gebelere yedikleri bu maddelerin miktarı sorulduğunda; % 66,1'i bir su bardağında fazla buz tükettiğini, 6,2'si bir yemek kaşığı saç yediğini, 35,4'ü bir yemek kaşığı boya yediğini, %21,5'i bir yemek kaşığı kâğıt tükettiğini, 47,7'si bir yemek kaşığı toprak yediğini ifade etmişlerdir (Şekil 2).

Tartışma

Dünyada ve Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelere göre gebelerde anemi prevalansı %43 olarak kabul edilmiş bizim çalışmamızda bu oran %32 olarak tespit edilmiştir. Pika türü, dünyanın çeşitli bölgelerinde, materyalin türüne bağlı olarak

çeşitlilik göstermektedir. Bazı araştırmalar gebelik sırasında maternal eğitim ve pika arasında bir ilişki olduğunu gösterdi (14,15). Afrika popülasyonlarındaki jeofaji, çok sayıda pika çalışmasının odağı olmuştur. Bu çalışmalar, hamile kadınlarda %28-100 ve Afrikalı çocuklarda %77'ye kadar yaygınlık oranları göstermiştir (16,17). Yüksek eğitim seviyesinin pika komplikasyonları konusundaki farkındalığını artırdığı ancak başka bir çalışmada eğitim düzeyi ile pika arasında bir ilişki yoktu (18). Bizim çalışmamızda gruplar arasında eğitim arasında fark saptanmadı bunun sebebi kamu hastanesine gelen hasta popülasyonunun ortalama eğitim seviyeleri ve sosyo-ekonomik durumlarının birbirine benzer olmasından kaynaklanmış olabilir. Aneminin pika prevalansı ve eğitim arasındaki ilişkiyi tetikleme mümkündür; ne yazık ki, çok az sayıda çalışma, bu çalışmada bunun analizini kolaylaştırmak için hem anemi hem de eğitim ile ilgili bilgileri rapor etmektedir. Başka bir olasılık, bu bulguların, eğitim arttıkça, bireylerin pikaları "kötü" veya "anormal" olarak görme olasılıklarının daha yüksek olduğu ve sonuç olarak, pika uygularsa ifşa etme eğiliminin daha az olduğu raporlama yanlılığını yansıtmadır. Bu nedenle, uygulamayı çevreleyen damgalama nedeniyle pika prevalansı yüksek ülkelerde bildirilenlerden çok daha yüksek olabilir (19). E. J. Fawcett ve arkadaşlarının yaptığı 1389 çalışmadan kelime taramalarından sonra 31 anemi ve 70 pika prevalans çalışmalarından yaptıkları derlemede mevcut meta-analize dahil edilen çalışmaların neredeyse tamamı hamile veya doğum sonrası dönemde katılımcıların üçte biri pika uyguladığını bildirdi. Ancak, heterojenliği göz önünde bulundurarak Çalışmalar arasında %27,8'lik tahmini pika prevalansı, hamile olan veya doğum sonrası dönem. Afrika'da yaşamak, düşük eğitim düzeyi, Afro-Amerikan olmak ve anemiye sahip olmak artan pika prevalansı. Bu çalışma ayrıca, belirli bir ortamda pika'nın kültürel olarak yaptırılmış bir uygulama olup olmadığını yorumlamak için pratik rehberlik de dahil olmak üzere pika için tanı kriterlerinin iyileştirilmesine ihtiyaç duyduğunu göstermektedir. Veriler içindeki önemli heterojenlik, pika gelişiminde birden fazla yol olabileceğini düşündürmektedir (20). Çalışmamızın sonuçları pika prevalansının çalışmayan kadınlarda daha yüksek olduğunu, ancak istihdam ile pika arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, Boatın çalışmasında (14) tarımsal çalışma ile pika arasındaki ilişki bulunmuştur. Çalışmamız da hasta popülasyonumuzun genelini kırsal kesim oluşturduğundan genel olarak popülasyonumuz tarımsal alanda çalışanlardan oluşmakta olduğundan bu ilişki belirlenmemiştir. Pika içermeyen hamile kadınlarla karşılaştırıldığında, rutin olarak pişmemiş pirinç

yiyeceklerin ortalamada hemoglobinin konsantrasyonları 0.6 g / dL daha düşük ($P < 0.001$) ve pişmemiş pirinç ve toprak tüketenlerin ortalamada Hb konsantrasyonları 1.1 g / dL daha düşüktü ($P < 0.001$). Hindistan'da hamile bir kadının demir önlemleri bildirmeden pişmemiş pirinç ve buğday için pikaları vardı (21). Bizim çalışmamızda Hb değerleri arasında iki grup arasında fark yoktur fakat bizi çalışmamızda fark olmaması normaldi çünkü çalışmamız her iki grup içinde anemik gebeleri inceliyordu. Fransa'da ikamet eden vejeteryan olan ve olmayan kadınlar arasında yapılan tek değişkenli bir karşılaştırmada vejeteryanların %33'ü pikaya sahipken, Vejeteryan olmayanların %7'sinde pika vardı. Lojistik regresyonda demir eksikliği anemisi pika için önemli bağımsız prediktörlerdir. Ayrıca aynı çalışmada demir eksikliği olan hastaların %4'ünde rizofaji bildirilmiştir (22). Güney Afrika'da demir eksikliği olan siyah hastalarda yapılan bir çalışmada jeofaji baskın pika maddesiydi (4). Demir eksikliği olan hamile Suudi kadınları süt, tuzlu ve ekşi yiyecekleri, tatlıları ve hurmaları çok aşırı arzuladıklarını belirtmişlerdir (23).

Pika ve hamilelik arasındaki ilişkiyi açıklığa kavuşturmak için yapılacak çok iş var. İlk olarak, daha fazla toplum temelli araştırma gerekli. Küçük çocuklardan (ağızlık aşamasının ötesinde) yaşlılara kadar tüm topluluğun, mevcut ve geçmiş pika davranışı hakkında araştırıldığı çalışmalar, pika'nın hamile kadınlar ve küçük çocuklar arasında gerçekten yaygın olup olmadığını tespit etmek için yararlı olacaktır. Gebe kadınlar hamilelik sırasında pikaların kesin başlangıcı ve kesilmesi hakkında prospektif olarak araştırılmalıdır (1). Hamilelikte çok sıradışı olmayan pika oluşumu birkaç teoriye bağlanmıştır. Demir ve kalsiyum eksikliği olan hamile kadınların pika olma olasılığı daha yüksektir (24). Hamilelik sırasında pika ile ilişkili diğer mineral eksiklikleri çinko ve potasyum eksikliğidir. Pica, bağışıklık sistemi yoluyla hareket eden bir stres aracısı olarak teorize edilir. Jeofajinin maternal sekretuar immün sistemi artırıcı etkisi olabilir.

Primatlar, örneğin düzenli olarak kir yiyen maymunlar, kir yemeyen maymunlardan daha düşük parazit yüküne sahiptir (25). Pica, yutulmuş maddeye bağlı olarak hamilelikte çeşitli komplikasyonlara neden olabilir. Pagophagia, aşırı buz tüketimi, kendi başına, muhtemelen zararlı değildir. Bununla birlikte, pagophagia altta yatan bir yeme bozukluğu için bir semptom olabilir (4). Kil, kir veya boya hem anne hem de bebek için zararlı olan yüksek miktarda kurşun içerebilir. Jeofaji ayrıca helmintlerden bağırsak parazit istilasına yol açabilir. Birçok Kenya kadını gebelikleri sırasında jeofaji uygularlar. Başka bir çalışmada, 32 haftalık gebelikte gebe kadınların parazit tedavisinden sonra, doğum anında jeofaji nedeniyle yaklaşık %11'inin enfeksiyonlarının tekrarladığını bildirmişlerdir (24,26). Gebelik sırasında pikası olan gebelere eşlik eden hastalıklara ilgili bir çalışmada şu komplikasyonlara yer verilmiştir; preterm doğum, gebeliğe bağlı hipertansiyon, maternal ve fetal anemi ve bebek ölümleri sayılabilir (24). Hamilelik sırasında pika tedavisi esas olarak pikanın teratojenik etkilerinin anlatılmasıyla yapılır.

Sonuç olarak; çalışmamızda her üç anemik gebenin birinde pika alışkanlığı tespit edilmiştir. Bu anlamda doğum öncesi izlem sırasında gebelerin pika alışkanlığının erken dönemde tespit edilip teratojenite açısından da gebelerin takibi ve bilgilendirmesi yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Young SL. Pica in pregnancy: New ideas about an old condition. *Ann Rev Nutrition* 2010;30:403–422.
2. Lo´pez LB, Ortega Soler CR, de Portela MLPM (2004) Pica during pregnancy: a frequently underestimated problem. *Arch Latinoam Nutr* 54:17–24
3. Abrahams PW. Soils: Their implications to human health. *Sci Total Environ* 2002:291:1–32.
4. V. J. Louw, P. Du Perez, A.Malan, L. Van Deventer, D. VanWyk, and G. Joubert, "Pica and food craving in adult patients with iron deficiency in Bloemfontein, South Africa," *South African Medical Journal*, vol. 97, no. 11, pp. 1069–1071, 2007
5. R. A. Lumish, S. L. Young, S. Lee et al., "Gestational iron deficiency is associated with pica behaviors in adolescents," *Journal of Nutrition*, vol. 144, no. 10, pp. 1533–1539, 2014.
6. WHO. The global prevalence of anaemia in 201 Geneva. World Health Organization. 2015. Google Scholar
7. Mitchell, D.,Wells, C., Hoch, N., Lind, K.,Woods, S.C., and Mitchell, L.K. 1976. Poison induced pica in rats. *Physiol. Behav.* 17:691-697. doi:10.1016/0031-9384(76)90171-2.
8. Takeda, N., Hasegawa, S., Morita, M., Horri, A.,Uno, A., Yamatodani, A., and Matsunaga, T. 1995a. Neuropharmacological mechanisms of emesis. I. Effects of antiemetic drugs on motionand apomorphine-induced pica in rats. *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.* 17:589-596.
9. Takeda, N., Hasegawa, S., Morita, M., Horri, A., Uno, A., Yamatodani, A., and Matsunaga, T. 1995b. Neuropharmacological mechanisms of emesis. II. Effects of anti-emetic drugs on cisplatin-induced pica in rats. *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.* 17:647-652.
10. Banhidy F, Acs N, Puho HE, Czeizel EA. Iron deficiency anemia: pregnancy outcomes with or without iron supplementation; *Nutrition* 27. 2011; 65–72.
11. J. Kim, Y. Li, P. D. Buckett et al., "Iron-responsive olfactory uptake of manganese improves motor function deficits associated with iron deficiency," *PLoS ONE*, vol. 7, no. 3, Article ID e33533, 2012.
12. B. von Bonsdorff, "Pica: a hypothesis," *British Journal of Haematology*, vol. 35, no. 3, pp. 476–477, 1977.
13. World Health Organization. Micronutrient deficiencies: Iron deficiency anemia. Retrieved from: <http://www.who.int/nutrition/topics/ida/en/index.html.2017>.
14. Boatin A, Wylie B, Singh MP, Singh N, Yeboah-Antwi K, Hamer D (2012) Prevalence of and risk factors for pica among pregnant women in Chhattisgarh, India. *Am J Obstet Gynecol* 206:S299. doi:10.1016/j.ajog.2011.10.689. <http://www.ajog.org/article/S0002-9378%2811%2901979-X/abstract>
15. Thihalolipavan S, Candalla BM, Ehrlich J (2013) Examining pica in NYC pregnant women with elevated blood lead levels. *Matern Child Health J* 17:49–55. doi:10.1007/s10995-012-0947-5
16. Young SL. Pica in pregnancy: New ideas about an old condition. *Ann Rev Nutrition* 2010;30:403–22.
17. Abrahams PW. Soils: Their implications to human health. *Sci Total Environ* 2002:291:1–32.
18. Saunders C, de Padilha PC, Della B, Nogueira JL, de Oliveira LM, Astulla A (2009) Pica: epidemiology and association with pregnancy complications. *Rev Bras Ginecol E Obstetrícia Rev Fed Bras Soc Ginecol E Obstetrícia* 31:440–446
19. Golden CD, Rasolofoniaina BJ, Benjamin R, Young SL. Pica and amylophagy are common among Malagasy men, women and children. *PLoS One* 2012;7(10), e47129.
20. Fawcett, E. J., Fawcett, J. M., & Mazmanian, D. (2016). A meta-analysis of the World wide prevalence of pica during pregnancy and the postpartum period. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 133(3), 277-283.
21. S. K.Upadhyaya and A. Sharma, "Onset of obsessive compulsive disorder in pregnancy with pica as the sole manifestation," *Indian Journal of PsychologicalMedicine*, vol. 34, no. 3, pp. 276–278, 2012.
22. A. Kettaneh, V. Eclache, O. Fain et al., "Pica and food craving in patients with iron-deficiency anemia: a case-control study in France," *American Journal of Medicine*, vol. 118, no. 2, pp. 185–188, 2005.
23. M. A. al-Kanhal and I. A. Bani, "Food habits during pregnancy among Saudi women," *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, vol. 65, no. 3, pp. 206–210, 1995.
24. Corbett R, Ryan C, Weinrich S. Pica in pregnancy. *Matern Child Nurs.* 2003;28:183Y191.
25. Callahan GN. Eating dirt. *Emerg Infect Dis.* 2003;9:1016Y1021.
26. Louba AI, Geissler PW, Estambale B, et al. Earth eating and reinfection with intestinal helminthes among pregnant and lactating women in Western Kenya. *Trop Med Int Heal.* 2005;10:220Y227.

Tek Umbilikal Arter Tespit Edilen Olguların Gebelik Sonuçlarının Değerlendirilmesi

The Evaluation of Pregnancy outcomes of Patients With Single Umbilical Artery

Ceyda SANCAKLI USTA* 0000-0002-3223-7729

Çağla Bahar BÜLBÜL*0000-0002-4128-499X

Orkun ÇETİN* 0000-0002-9125-2742

Akın USTA* 0000-0001-8973-4374

Ertan ADALI* 0000-0003-3031-1646

Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve

Doğum Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye

Yazışma Adresi: Ceyda SANCAKLI USTA

Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve

Doğum Anabilim Dalı

Cağış Kampüsü Bigadiç Yolu 17. km

Altıeylül/Balıkesir, Türkiye

e-mail: drceydausta@gmail.com

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı tek umbilikal arter insidansı (TUA) ile TUA saptanan hastaların maternal ve perinatal sonuçlarını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif kohort çalışmada, gebeliğin 13-24. haftalarında yapılan ultrasonografi incelemesinde TUA saptanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Değerlendirme sırasında, TUA tanısı konulan toplam 38 hasta ile kontrol grubu için TUA olmayan ve rastgele seçilen 76 hastanın gebelik sonuçları karşılaştırılmıştır. Araştırma verileri, MedCalc 19.2.1 bilgisayar yazılım programı ile analiz edildi. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: TUA insidansı tekiz ve ikiz gebelerde sırayla % 1.2 ve % 2.3 olarak bulundu. Eşlik eden konjenital anomali açısından değerlendirildiğinde, TUA tespit edilen hastaların % 26.3'ünde piyelektazi, omfalosel, lateral ventrikülomegali, yarık damak dudak, kas iskelet sistem anomalileri ve kardiyak anomaliler gibi çeşitli konjenital malformasyonların olduğu tespit edildi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, TUA tespit edilen hastaların doğumdaki gebelik yaşı ($p = 0.0336$) ve fetusun doğum kilosu ($p = 0.0431$) istatistiksel olarak düşük bulundu. Ayrıca TUA'lı hastalarda, sezaryen ($p = 0.0002$), spontan abortus ($p = 0.0445$), preterm doğum ($p = 0.0099$) ve IUGR oranları ($p = 0.0104$) kontrol grubundan istatistiksel olarak daha yüksek bulundu. Ek olarak, TUA'ya eşlik eden konjenital anomali varlığı artmış abortus ve artmış sezaryen oranı ile ilişkili bulundu.

Sonuç: Gebelikte TUA tespit edilen hastalar sadece kromozomal hastalık ve konjenital anomali açısından değil, aynı zamanda kötü obstetrik sonuçlar açısından da riskli gebelik grubunda kabul edilip sıkı takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Tek umbilikal arter, Fetal anöploidi, konjenital malformasyon, erken doğum

Abstract

Objective: The objective of this study was to evaluate the incidence of the single umbilical artery (SUA), as well as the maternal and prenatal outcomes of patients with SUA.

Materials and Methods: In this retrospective cohort study, patients with SUA who underwent an ultrasound examination between 13-24 weeks of gestation were included in the study population. During the evaluation, the pregnancy outcomes of 38 patients with SUA and 76 randomly selected patients without SUA were compared. A p-value of < 0.05 was considered statistically significant. MedCalc Statistical Software programme version 19.2.1 was used for the statistical analysis.

Geliş Tarihi:29.07.2020

Kabul Tarihi:26.08.2020

Results: The incidence of SUA in single and twin pregnancies were 1.2 % and 2.3 %, respectively. When evaluated in terms of concomitant congenital anomaly, 26.3% of the patients with SUA were found to have various congenital malformations such as pyelectasis, omphalocele, lateral ventriculomegaly, cleft lip and/or palate, musculoskeletal system abnormalities and cardiac abnormalities. Compared with controls, patients with SUA had decreased gestational age at deliver ($p = 0.0336$) and had decreased birth weight of fetuses ($p = 0.0431$). Moreover, the rate of cesarean section ($p = 0.0002$), spontaneous abortion ($p = 0.0445$), preterm delivery ($p = 0.0099$) and IUGR ($p = 0.0104$) were statistically significantly higher in patients with SUA than those in control group. In addition, the presence of congenital anomalies accompanying SUA was found to be associated with increased spontaneous abortion and increased cesarean rate.

Conclusion: Patients with SUA should be considered as a high risk pregnancy group not only in terms of chromosomal disease and congenital abnormality, but also in terms of poor obstetric outcome and they should be followed closely during pregnancy.

Keywords: Single umbilical artery, fetal aneuploidy, congenital malformation, preterm birth

Giriş

Umbilikal kord, intrauterin hayatta fetusun oksijenasyonu, beslenmesi ve metabolizma ürünü olan fetal atıkların plasenta tarafından anneye aktararak atılmasına aracılık eden hayati öneme sahip bir oluşumdur. Normalde, fetustaki deoksijenize kanı plasentaya taşıyan 2 arter ve oksijenize kanı ise plasentadan fetusa taşıyan 1 adet venden oluşmaktadır. Anatomik yapısına bakılacak olursa bu 3 damar yapısı Wharton Jeli olarak adlandırılan bir yapı tarafından çevrelenmektedir(1).

Yapısal olarak tek umbilikal arter (TUA) olarak bilinen 2 umbilikal arterden bir tanesinin olmaması en sık rastlanan umbilikal kord patolojisidir(2). Etiyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte temel olarak 3 teori öne sürülmektedir. Bunlar sırasıyla tek umbilikal arterin primer agenezisi, sekonder atrofi veya orijinal allantoik arterin persistansı şeklindedir. TUA gebeliklerin yaklaşık %0.5-5'inde görülmektedir (3). Risk faktörleri arasında; maternal sigara kullanımı, ileri yaş, etnik köken ve multiparite olduğu düşünülmektedir (4). Fetusun cinsiyeti ve paternal yaş ile ilişkisi henüz kanıtlanamamıştır (5).

Literatürde TUA tespit edilen gebeliklerin yapısal anomaliler, fetal ölüm, erken gebelik kaybı, gelişme kısıtlılığı ve kromozom anomalisi gibi anormal fetal sonuçlarla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (5,6). Konu ile ilgili daha önceki yapılan çalışmalar incelendiğinde, olguların %65-80'inde izole TUA görülürken, %10-27'sinde TUA'ya eşlik eden kardiyak, ekstremiteler ve genitouriner sistem anomalileri gibi yapısal anomaliler ile trizomi 18 gibi kromozom hastalıkları tespit edilmiştir (7-9).

Obstetrik ultrasonografi ve doppler ultrasonografi teknolojisindeki ilerlemeye paralel olarak, diğer birçok yapısal anomalide olduğu gibi umbilikal kord patolojileri ilk trimester veya erken ikinci trimesterde rutin olarak taranmaktadır ve buna paralel olarak tek umbilikal arter tespit edilme oranlarında da artış görülmektedir.

Bu çalışmada gebeliğin 13-24. haftaları arasında yapılan rutin ultrasonografi ve doppler ultrasonografi incelemesindeki TUA prevalansını ile TUA'nın maternal ve perinatal sonuçlarla ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif kohort çalışma, Eylül 2015–Ocak 2020 tarihleri arasında, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde gebeliğin 13-24. haftaları arasında ultrasonografi incelemesi yapılan toplam 3059 gebeden TUA tespit edilen 38 gebe çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubu için ise her 1 TUA hastasının için rastgele seçilen 2 kontrol olmak üzere toplam 76 kontrol hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastalardan TUA tespit edilen 38 hasta ile TUA olmayan 76 kontrol hastası maternal, perinatal ve genetik sonuçlar açısından karşılaştırılmıştır. Çalışma protokolü Helsinki protokolüne uygundur ve çalışmaya başlamadan önce Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı (Tarih:29.04.2020/ Onay numarası: 2020/63). Çalışmaya dahil edilen hastaların medikal kayıtları retrospektif olarak toplandı, fakat makale prospektif olarak yazıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların ultrasonografik incelemeleri standart olarak transabdominal 3-5 MHz konveks prob ile yapıldı ve taramada GE Voluson 730 exper ultrasonografi cihazı kullanıldı (GE electronics, USA). Ultrasonografi incelemesi sırasında, umbilikal kord hem longitudinal hem de transvers kesitlerle görüntülendi. 20. Gebelik haftasından önce inceleme yapılan hastalarda ise her iki umbilikal arterin mesane lateralinden geçtiği seviyede umbilikal arter akımı doppler ultrasonografi ile değerlendirildi. Hastaların demografik verileri, fizik muayene, laboratuvar, ultrasonografik inceleme sonuçları gebelik takipleri boyunca kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen tüm gebelerin antenatal fetal ölçümleri ve doğum sonu bulguları değerlendirildi. 37. gebelik haftasından önce sonlanan gebelikler preterm doğum olarak kabul edildi. Termde doğan bebekler için yenidoğanın ağırlığı 2500 gramın altında olanlar ve preterm doğumlarda ise doğum kilosu gebelik haftasına göre < 10. persantil olan yenidoğanlar intrauterin gelişme geriliği (IUGR) olarak kabul edildi. Ayrıca amniyotik sıvı indeksi dört kadranda toplamı 5 cm'nin altında olanlar oligohidramnios ve 20 cm'nin üzerinde olanlar polihidramnios olarak kabul edildi. Takibi yapılan olgularda postnatal bulguların, prenatal tanılamamızı doğrulayıp doğrulamadığı, yenidoğan, klinik genetik, gelişim nörolojisi ve bebeklerin ebeveynleri ile bağlantı kurularak araştırıldı.

Çalışmaya alınan hastaların demografik verilerini karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı, perinatal komplikasyonların karşılaştırılmasında Chi-Squared testi kullanıldı. P değeri 0.05'ten küçük bulunan sonuçlar anlamlı kabul edildi. Tüm istatistik incelemeleri MedCalc 19.2.1 istatistik programı (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2020) kullanılarak yapıldı.

Bulgular

Bu retrospektif kohort çalışmada Eylül 2015 -Ocak 2020 tarihleri arasında toplam 3059 hastaya (2974'ü (%97.2) tekiz gebelik ve 85 (%2.8) hasta ikiz gebelik) gebeliklerinin 13-24. haftaları arasında obstetrik ultrasonografi incelemesi yapıldı ve 38 hastada (36(%94.7) tekiz gebelik ve 2 (%5.3) ikiz gebelik) TUA tespit edildi. Tekiz ve ikiz gebelerde TUA insidansı sırayla % 1.2 ve % 2.3 olarak bulundu (Tablo 1).

Tablo 1: TUA ve kontrol hastalarının demografik karakteristikleri

	Total TUA (n = 38)	Kontrol (n = 76)	P değeri
Maternal yaş (yıl), ortalama ± SD	28.9 ± 5.5	27.5 ± 5.6	0.2058*
Gravida, n (%)			
1	13 (34.2)	26 (34.2)	0.2578 ^s
2	16 (42.1)	33 (43.4)	
≥3	9 (23.7)	17 (22.4)	
Parite, n (%)			
0	17 (44.7)	31 (40.8)	0.3168 ^s
≥1	21 (55.3)	45 (59.2)	
Fetus Cinsiyeti, n (%)			
Kız	21 (55.3)	37 (64.3)	0.5096 ^s
Erkek	17 (44.7)	39 (35.7)	
Fetus Sayısı, n (%)			
Tekiz	36 (94.7)	73 (96.1)	0.7475 ^s
İkiz	2 (5.3)	3 (3.9)	

*Student t test^s, X² test, SD: standart deviasyon,

TUA tespit edilen toplam 38 yenidoğan eşlik eden konjenital anomali açısından değerlendirildiğinde, 28 (% 73.7) yenidoğan da izole TUA tespit edilirken, 10 (% 26.3) yenidoğanda ise TUA'ya pyelektazi, omfalosel, lateral ventrikülomegali, yarı damak dudak, kas iskelet sistem anomalileri ve kardiyak anomaliler gibi çeşitli konjenital malformasyonların eşlik ettiği tespit edildi (Tablo 4).

Tablo 4: TUA ile birlikte görülen konjenital anomaliler

1. Omfalosel ile birlikte yarı damak dudak
2. Arcus aorta agenezisi
3. İlealatrezi
4. Aort koarktasyonu
5. Aberran sağ subklavian arter anevrizması (ARSA)
6. Bilateral pyelektazi
7. Unilateral pyelektazi
8. Unilateral ventrikülomegali
9. Pes ekinovarus
10. Bilateral pyelektazi

TUA ve kontrol hastaları karşılaştırıldığında, TUA'lı hastaların ortalama yaşı 28.9 ± 5.5 iken kontrol hastalarının ortalama yaşı ise 27.5 ± 5.6 olarak bulundu ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilmedi (p = 0.2058). TUA ve kontrol hastalarının demografik karakteristikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Perinatal sonuçlar açısından bakıldığında, TUA tespit edilen hastaların doğumdaki gebelik yaşı (p = 0.0336) ve fetusun doğum kilosu (p = 0.0431) kontrol grubundaki hastalardan istatistiksel anlamlı olarak düşük bulundu. Ayrıca TUA'lı hastalarda, sezaryen (p = 0.0002), spontan abortus (p = 0.0445), preterm doğum (p = 0.0099) ve IUGR oranları (p = 0.0104) kontrol grubundan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Tablo 2).

Tablo 2 : TUA ve kontrol hastalarının perinatal sonuçları

	Total TUA (n = 38)	Kontrol (n = 76)	P değeri
Doğumda gebelik yaşı (hf), Ortalama ± SD	37.3 ± 3.96	38.4 ± 1.25	0.0336*
Doğum kilosu (gr) Ortalama ± SD	2947.4 ± 676.6	3163.8 ± 444.5	0.0431*
Doğum Şekli, n (%)			
Normal spontan doğum	12 (31.6)	54 (71.1)	0.0002 ^s
Sezaryen	26 (68.4)	22 (28.9)	
Spontan abortus, n (%)	2 (5.3)	0 (0)	0.0445 ^s
Kromozom anomalisi, n(%)	1 (2.6)	0 (0)	0.1573 ^s
Preterm Doğum, n (%)	8 (21.1)	4 (5.3)	0.0099 ^s
IUGR, n (%)	7 (18.4)	3 (3.9)	0.0104 ^s
Oligohidramnios, n (%)	3 (7.9)	4 (5.3)	0.5828 ^s
Polihidramnios, n (%)	2 (5.3)	6 (7.9)	0.6057 ^s
Gestasyonel Diyabet, n (%)	2 (5.3)	5 (6.6)	0.7836 ^s
Preeklampsi, n (%)	1 (2.6)	2 (2.6)	1.0000 ^s
1. dk. Apgar Skor Ortalama ± SD	8.36 ± 1.10	8.59 ± 0.85	0.2341*
5. dk. Apgar Skor Ortalama ± SD	8.78 ± 1.59	9.14 ± 0.58	0.0865*

*Student t test, ^s X² test, SD: standart deviasyon, IUGR: intrauterin gelişme geriliği

Tablo 3'te de görüldüğü gibi TUA'ya eşlik eden konjenital anomali varlığı ile spontan abortus ($r = 0.3944$, $p = 0.0143$) ve sezaryen oranı ($r = 0.4060$, $p = 0.0114$) arasında istatistiksel anlamlı olarak pozitif korelasyon tespit edildi. Ayrıca, TUA'ya eşlik eden konjenital anomal varlığı ile fetal cinsiyet arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, cinsiyeti kız olan fetuslara göre, erkek fetuslarda TUA'ya herhangi bir konjenital anomalinin eşlik etme ihtimalinin daha yüksek olduğu tespit edilmekle birlikte gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p = 0.0648$). Fetal anöploidi açısından bakıldığında ise TUA ile birlikte omfaloşel ve yarı damak dudak tespit edilen 1 (% 2.6) hastada trizomi 18 tespit edildi.Yapılan korelasyon incelemesinde eşlik eden konjenital anomalinin varlığı ile fetal anoploidi arasında pozitif bir korelasyon olduğu fakat bu korelasyonun istatistiksel anlamlı olmadığı tespit edildi ($r = 0.2751$, $p = 0.0943$).

Tablo 3: TUA'ya eşlik eden konjenital anomalinin varlığı ile gebelik sonuçları arasındaki korelasyon değerleri

	TUA+Konjenitalanomalî*
Maternal yaş	0.1352 $p = 0.4184$
Parite	0.1258 $p = 0.4516$
Gebelik Haftası	-0.2759 $p = 0.0936$
Doğum kilosu	-0.1487 $p = 0.3731$
Doğum şekli NSD CS	0.4060 $p = 0.0114$
Fetus Cinsiyet Kız Erkek	0.3036 $p = 0.0638$
Spontanabortus	0.3944 $p = 0.0143$
Çoğul gebelik	-0.1409 $p = 0.3989$
Kromozom anomalisi	0.2751 $p = 0.0946$
Preterm Doğum	0.2777 $p = 0.0913$
IUGR	0.02434 $p = 0.8847$

*Spearman Rank korelasyon, NSD: normal spontan doğum, CS: sezaryen section

Tartışma

Bu retrospektif kohort çalışmada, gebeliğin 13-24. haftalarında TUA tespit edilen toplam 38hastanın gebelik sonuçları değerlendirildi. Bu sonuçlara göre TUA insidansı tekiz gebelerde %1.2 iken bu oran ikiz gebelerde %2.3 olarak bulundu. Konu ile ilgili daha önceden yapılmış çalışmalara bakıldığında TUA insidansının %0.1 - %1.3 arasında değiştiği görülmektedir ve bizim sonuçlarımızda literatür ile uyumludur(1,8,10).

Önceki çalışmalarda TUA tespit edilen hastaların yaklaşık %23'ünde eşlik eden yapısal anomali varlığı tespit edilmiştir (8).

Literatür ile uyumlu olarak, bizim çalışmamızda da

tüm TUA'lı hastalar göz önüne alındığında, hastaların %26.8'ine bir veya birden fazla eşlik eden konjenital anomali olduğu tespit edildi.

Ayrıca, TUA trizomi 13 ve 18 riskinde belirgin derecede artışa neden olurken (7,11) trizomi 21 riskindeki artışın daha düşük ve hatta bazı çalışmalara göre TUA ile trizomi 21 arasında ilişki olmadığı tespit edilmiştir (12). Yapılan çalışmalarda TUA tespit edilen hastalarda kromozom anomalisi görülme ihtimali yaklaşık %7-8 olarak bildirilmektedir (8). Bizim çalışmamızda % 2.6($n = 1$) hastada trizomi 18 tespit edilmiştir.Çalışmalar arasındaki bu farklılık bizim hasta sayımızın düşük olmasından kaynaklanıyor olabilir.

TUA tespit edilen fetuslarda genitoüriner, kardiyovasküler ve kas iskelet sistemi gibi majör konjenital anomalilerden bir veya daha fazlasının eşlik etme ihtimalinin normal gebeliklere göre yaklaşık olarak 6-7 kat arttığı bilinmektedir (4).Bu çalışmada, TUA tespit edilen olgular, ek anomali varlığı açısından incelendiğinde, hastaların % 26.3'ünde omfaloşel, yarı damak dudak, arcus aorta agenezisi, ileal atrezi, aort koarktasyonu, aberran sağ subklavian arter anevrizması (ARSA), pelvik pyelektazi, unilateral ventrikülomegali ve pes ekinovarus gibi bir çok sistemi ilgilendiren konjenital anomali varlığı tespit edilmiştir.

TUA tespit edilen hastalar maternal ve perinatal sonuçlar açısından incelendiğinde, maternal yaş, BMI, geçirilmiş sezaryen gibi birçok faktör konusunda hala tam fikir birliği sağlanamamakla birlikte maternal sigara kullanımı izole TUA için belirgin risk faktörü olarak kabul görmüştür(2,9). Yardımcı üreme teknikleri sonucu oluşan gebeliklerde ise izole TUA riskinde artış saptanmaz iken en az bir ek anomali veya malformasyonun eşlik ettiği TUA gelişme riskinin arttığı bulunmuştur(2,11). Bizim çalışmamızda ise, perinatal sonuçlar açısından bakıldığında ise TUA tespit edilen hastaların doğumdaki gebelik yaşı ve fetusun doğum kilosu kontrol grubundaki hastalardan istatistiksel anlamlı olarak düşük bulundu. Ayrıca TUA'lı hastalarda, sezaryen, spontan abortus, preterm doğum ve IUGR oranları kontrol grubundan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Ayrıca TUA'ya eşlik eden konjenital anomali varlığı ise artmış spontan abortus ve artmış sezaryen oranlarıyla ilişkili bulundu.

Literatüre bakıldığında TUA olguların perinatal sonuçları tartışmalıdır. Kim ve ark. yaptığı metaanalizde izole TUA olgularında, normal umbilikal korda sahip gebeliklere oranla preterm eylem, gebelik haftasına göre küçük fetüs (SGA), gebeliğin indüklediği hipertansiyon ve perinatal mortalite açısından risk artışı gösterilmiştir (13). Benzer şekilde Luo ve ark. nın yaptığı metaanalizde de preterm eylem riski artış gösterirken TUA'nın neonatal mortalite ile ilişkisi açısından fark bulunmamıştır (14). Buna karşın Tülek ve ark. ve Doğan ve ark. yaptığı çalışmalarda izole TUA olgularında belirgin oranda preterm doğum açısından risk saptanmamıştır (9,15). Bizim çalışmamızda, TUA tespit edilen hastaların tamamı göz önüne alındığında preterm eylem ihtimalinin % 21 olduğu bulundu. Bizim çalışmamızda preterm eylem riskinin izole TUA hastalarında % 14.3 iken, TUA'ya eşlik eden konjenital anomali varlığında % 40' lara kadar yükseldiği gözlemlendi.

Fetal cinsiyetin TUA üzerine olan etkisi tam kanıtlanamamış olmakla birlikte yapılan birçok çalışmada fetal cinsiyetin TUA görülme ihtimaline etkisinin olmadığı belirtilmektedir. Ebbing ve ark. 918.933 gebe ile yaptığı çalışmada fetal cinsiyet arasında fark olmadığını bulmuştur (11). Bizim çalışmamızda TUA tespit edilen fetusların % 55.3'ü kız ve % 44.7'sinin erkek olduğunu tespit edildi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, literatür ile uyumlu olarak bizim hasta popülasyonumuzda da TUA görülme ihtimali ile fetal cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Diğer taraftan, Luo ve ark. yaptığı bir çalışmada nulliparite ve erkek cinsiyetin TUA açısından risk faktörü olduğu belirtilmiştir (14). Bizim çalışmamızda ise TUA tespit edilen erkek fetuslarda eşlik eden konjenital anomali görülme ihtimalinin daha fazla olduğu bulunmuştur.

Umbilikal kord normalde 2 arter 1 venden oluşur ve Wharton jeli ile sarıdır. Umbilikal kordun en sık rastlanan patolojisi olan tek umbilikal arterin oluşumu; tek umbilikal arterin primer agenezisi, sekonder atrofi veya orijinal allantoik arterin persistansı olmak üzere 3 teori ile açıklanmaktadır. Bunlardan en çok kabul göreni sekonder atrofi lehinedir (16). Normal umbilikal kord yapısında "Mickey Mouse" görüntüsü varken TUA'da bu görüntü izlenmemektedir(17). Normalde arter çap uzunluğu ven çap uzunluğunun yarısından küçüktür ancak TUA'da arter çapı ven çapından büyük izlenmektedir.

Persutte ve ark. TUA tanısında, 20-36. gebelik haftalarında transvers umbilikal arter çapının 4 mm'den fazla olmasının anlamlı olduğunu söylemiştir(18). Ancak son yıllarda obstetrik ultrasonografi ve doppler ultrasonografi teknolojisindeki ilerlemeye paralel olarak gebeliğin ilk trimesteri veya erken ikinci trimesterde, özellikle fetal mesanenin oblik transvers kesitte bulunarak yanında bilateral umbilikal arter görülmemesiyle TUA tespit edilme oranlarında artış görülmektedir(18).

Bu çalışmanın retrospektif olarak dizayn edilmiş olması ve nispeten hasta sayısının düşük olması başlıca dezavantajlarıdır. Bununla birlikte, çalışmanın perinatal ve postnatal sonuçlar ile genetik hastalık bilgilerini içeriyor olması ve TUA'ya eşlik eden konjenital anomali varlığının perinatal ve fetal sonuçlarla ilişkisinin değerlendirilmesi başlıca pozitiflikleridir.

Sonuç

Gebelikte TUA tespit edilen hastalar sadece kromozomal hastalık ve konjenital anomali açısından değil, aynı zamanda kötü obstetrik sonuç açısından da riskli gebelik grubunda kabul edilip sıkı takip edilmelidir. Ayrıca TUA saptanan erkek fetuslarda konjenital anomali görülme ihtimalinin daha fazla olduğu akılda tutulmalıdır.

Teşekkür: Yazarlar araştırmaya data toplama aşamasında katkıda bulunan ancak yazar olarak atanmayan Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın hastalıkları ve Doğum Bölümü çalışanlarına katkılarından dolayı teşekkür eder.

Kaynaklar

1. Danisman N, Ekici E, Ozmen S, Yesilyurt H, Gokmen O. Tek Umbilikal Arter ve Birlikte Görülen Anomalilerin Prenatal Sonografik Tanısı. 1993;(1):4.
2. Tasha I, Brook R, Frasure H, Lazebnik N. Prenatal detection of cardiac anomalies in fetuses with single umbilical artery: diagnostic accuracy comparison of maternal-fetal-medicine and pediatric cardiologist. Journal of Pregnancy. 2014;2014:265421.
3. Doornebal N, de Vries TW, Bos AF, de Vries NKS. Screening infants with an isolated single umbilical artery for renal anomalies: Non sense? Early Human Development. 2007;83(9):567–570.
4. Murphy-Kaulbeck L, Dodds L, Joseph KS, Van den Hof M. Singleumbilicalartery risk factors and pregnancy outcomes. Obstetrics and Gynecology. 2010;116(4):843–850.
5. Hua M, Odibo AO, Macones GA, Roehl KA, Crane JP, Cahill AG. Single umbilical artery and its associated findings. Obstetrics and Gynecology. 2010;115(5):930–934.
6. Dagklis T, Defigueiredo D, Staboulidou I, Casagrandi D, Nicolaidis KH. Isolated single umbilical artery and fetal karyotype. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2010;36(3):291–295.
7. Granese R, Coco C, Jeanty P. The value of single umbilical artery in the prediction of fetal aneuploidy: findings in 12,672 pregnant women. Ultrasound Quarterly. 2007;23(2):117–121.
8. Muhcu M, Müngen E, DüNDAR Ö, Bodur S, Atay V, Yergök YZ. Tek Umbilikal Arter Olgularının Değerlendirilmesi. 2006;14(3):117–121.
9. Tülek F, Kahraman A, Taşkın S, Özkavukçu E, Söylemez F. Determination of risk factors and perinatal outcomes of singleton pregnancies complicated by isolated single umbilical artery in Turkish population. Journal of the Turkish German Gynecological Association. 2015;16(1):21–24.

10. Csécssei K, Kovács T, Hinchliffe SA, Papp Z. Incidence and associations of single umbilical artery in prenatally diagnosed malformed, midtrimester fetuses: A review of 62 cases. American Journal of Medical Genetics. 1992;43(3):524–530.
11. Ebbing C, Kessler J, Moster D, Rasmussen S. Single umbilical artery and risk of congenital malformation: population-based study in Norway. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2020;55(4):510–515.
12. Volpe G, Volpe P, Boscia FM, Volpe N, Buonadonna AL, Gentile M. [“Isolated” single umbilical artery: incidence, cytogenetic abnormalities, malformation and perinatal outcome]. Minerva Ginecologica. 2005;57(2):189–198.
13. Kim HJ, Kim J-H, Chay DB, Park JH, Kim M-A. Association of isolated single umbilical artery with perinatal outcomes: Systemic review and meta-analysis. Obstetrics & Gynecology Science. 2017;60(3):266–273.
14. Luo X, Zhai S, Shi N, Li M, Cui S, Xu Y, Ran L, Ren L, Hong T, Liu R. The Risk Factors and Neonatal outcomes of Isolated Single Umbilical Artery in Singleton Pregnancy: A Meta-analysis. Scientific Reports. 2017;7(1):7396.
15. Doğan S, Özyüncü Ö, Atak Z, Turgal M. Perinatal outcome in cases of isolated single umbilical artery and its effects on neonatal cord blood gas indices. Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2014;34(7):576–579.
16. Monie IW. Genesis of single umbilical artery. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1970;108(3):400–405.
17. Hançerlioğulları N, Aktulay A, Özakşit G, Engin-Üstün Y, Timur H, Özkan MŞ, Dizdar EA, Danişman N. Tekil Gebelerde İzole Tek Umbilikal Arter: Maternal ve Yenidoğan Sonuçları. Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi. 2018;15(3):106–109.
18. Persutte WH, Lenke RR. Transverse umbilical arterial diameter: technique for the prenatal diagnosis of single umbilical artery. Journal of Ultrasound in Medicine: Official Journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine. 1994;13(10):763–766.

Malign ve Benign Meme Lezyonlarının Ayırımında Elastisite / B Mod Ultrasonografinin Yeri

The Role of Elasticity / B Mode Ultrasonography in the Differentiation of Malignant and Benign Breast Lesions

Gülten SEZGİN* 0000-0001-6193-6011

Emine Özlem GÜR**0000-0003-2749-2220

Bilge İNCE BİRLİK* 0000-0001-8853-0302

Melda APAYDIN* 0000-0001-6841-4988

Selda HACIYANLI**0000-0002-5956-8421

*İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü

**İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Bölümü

Yazışma Adresi: Gülten SEZGİN

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü

e-posta: sezingulten@gmail.com

Öz

Giriş ve amaç: Bu çalışmada amaç, meme kitlelerinde elastisite/B-mod ultrasonografi oranının malignite saptamadaki doğruluğunu değerlendirmektir.

Yöntem: Elastografi uygulanan hastalar arasından, biyopsi ile tanı alan 73 nonspesifik invaziv duktal kanser ile 73 fibroadenom olgusu çalışmaya dahil edildi. Duktal karsinoma insitu, lobüler kanser, duktolobüler kanser, spesifik meme kanserleri, komplike kistik lezyonlar, adenozis ve mastit olguları çalışma dışında bırakıldı.

Bulgular: Malign grupta elastisite/B mod oranları 0.85 ile 1.81 arasında değişmekte olup ortalama oran 1.38 ± 0.25 iken benign grupta 0.80-1.12 arasında değişmekte olup ortalama oran 0.91 ± 0.39 idi. Yanlış negatiflik oranı 9.6 % (7/73), yanlış pozitiflik oranı 15.1 % (11/73) idi. Elastogram / B mod parametresinin orta derecede duyarlılık, özgüllük ve doğruluğa sahip olduğu saptandı (sırasıyla 90.4 %, 84.9 %, 87.7 %).

Tartışma ve sonuç: Elastisite/B mod oranı, meme kitlelerinde malign-benign ayırımına katkı sağlamaktadır. Bu yöntem kullanılarak gereksiz biyopsiler önenebilir, hasta anksiyetesi ve iş gücü kaybının önüne geçilebilir.

Anahtar Kelimeler: B mod ultrasonografi, elastisite, meme lezyonları

Abstract

Objective: To evaluate the accuracy of the elasticity / B mode ratio in detecting malignancy in breast masses through specific malignant and benign diseases.

Material-Methods: From patients undergoing elastography 73 cases of fibroadenoma and 73 cases of nonspecific invasive ductal cancer which diagnosed by biopsy were included to the study. Cases of ductal carcinoma insitu, lobular cancer, ductolobular cancer, specific breast cancers, complicated cystic lesions, adenosis and mastitis were excluded.

Results: In the malignant group, the elasticity / B mode ratios ranged from 0.85 to 1.81 and the mean ratio was 1.38 ± 0.25 , while in the benign group it ranged from 0.80-1.12 and the mean ratio was 0.91 ± 0.39 . The false negativity rate was 9.6% (7/73) and the false positivity rate was 15.1% (11/73). Elasticity / B mode parameter was found to have moderate sensitivity, specificity and accuracy (90.4%, 84.9%, 87.7%, respectively).

Conclusion: Elasticity/ B mod ratio contributes to the malignant-benign distinction in breast masses. Using this method, unnecessary biopsies, patient anxiety, and loss of work force may be prevented.

Key words: B mode ultrasonography, breast lesions, elasticity

Giriş

Elastografi son iki dekattır, meme lezyonlarının ayırıcı tanısında ultrasonografiye (US) katkı sağlamak amacıyla kullanılmaktadır. Doku elastikiyetini saptama temelini dayanır. Strain ve shear wave elastografi (SWE) olarak bilinen iki türü vardır. Strain elastografi (SE) daha ucuz, yaygın ve daha kolay uygulanan metottur. Gerinim indeksi (semikantitatif) ve renk skalası (kalitatif) en çok kullanılan iki değerlendirme parametresidir. Üçüncü parametre olan lezyonun elastogram boyutu ile B mod boyutunun oranlandığı çalışmalar oldukça azdır ve bugüne dek sadece meme lezyonlarına atfedilmiştir (1). Bu çalışmalarda malign bir meme lezyonunun elastogram boyutunun, B mod boyutuna oranı (E/B) 1.0'a eşit ya da daha büyük; benign lezyonlarda ise bu oranın 1.0'dan küçük olduğu iddia edilmektedir.

Kalitatif değerlendirmede, 1 ile 5 arasında malignite olasılığı giderek artan Tsukuba skorlama sistemi kullanılır (2). Semikantitatif değerlendirmede ise, lezyonun kendini çevreleyen dokuya göre elastisite farklılığına bakılır (3). Bazı gruplarca malign ve benign lezyonlar arasında bir eşik değeri verilmeyle birlikte, bir fikir birliğine varılmış değildir. Bu yüzden arayışlar devam etmektedir ve E/B oranı ile ilgili çalışmalar bunlardan biridir.

Elastografik değerlendirmelerde, elastogram ve B mod imajlar yanyanadır (Resim 1a). Bu yüzden ölçüm yaparken, değerlendirmeye etkilenebilir. Biz diğer çalışmalardan farklı olarak elastogram ve B mod imajları, farklı zamanlarda, sonuçlardan habersiz farklı uygulayıcılar tarafından değerlendirdik. Ayrıca önceki çalışmalardan farklı olarak malign ve benign lezyon spektrumunu daralttık. Önceki çalışmalarda malign grupta; atipik duktal hiperplazi, insitu karsinomlar, invaziv lobüler karsinomlar ve müsinöz karsinom gibi spesifik kanserler, benign gruplarda ise kistik lezyonlar, papillomlar, lenf nodları alınmıştır (1). Bu lezyonların morfolojik özelliklerinin yanında, B mod ve elastografik özellikleri de farklı olup elastogram boyutunu etkileyebilir. Bizim bu çalışmada amacımız, E/B oranının malignite saptamadaki doğruluğunu objektif olarak dar tanı spektrumunda değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Lokal etik kurul onayı aldıktan sonra Nisan 2018- Haziran 2020 tarihleri arasında retrospektif bir tarama yapıldı. Çalışma retrospektif planlandığı için onam formu alınmadı. Elastografi uygulanan hastalar arasından, biyopsi ile tanı alan 73 nonpesifik invaziv duktal karsinom (NİDK) ile 73 fibroadenom olgusu çalışmaya dahil edildi. Duktal karsinoma insitu, lobüler kanser, duktalobüler kanser, spesifik meme kanserleri, komplike kistik lezyonlar, adenozis ve mastit olguları çalışma dışında bırakıldı.

Ultrasonografi ve SE incelemeleri 13 MHz yüzeyel prob (Hitachi Ezu-MT28-S1 model, Hitachi Inc. Japan) ile deneyimli bir meme radyoloğu tarafından gerçekleştirildi.

Lezyonun B mod boyutu ölçülüp elastogram görüntüsü kaydedildi. Daha sonra ikinci bir radyolog, B mod US görüntüsünü görmeden, sadece kayıtlı elastogramlar üzerinden lezyon boyutunu ölçtü. Boyut ölçümlerinde lezyonların en uzun aksı kullanıldı.

Elastografi uygularken, cihaz üzerindeki elastografi tuşuna basıldıktan sonra, lezyona proba, 5-6 sinuzoidal dalga elde edecek şekilde, mümkün olduğunca eşit süre ve güçte ardışık kompresyon-dekompresyon yapıldı. Ekran tümüyle renk skalası ile kodlandığında, görüntü donduruldu. Bu aşamada E/B oranları ölçüldü. Gerinim indeksi ölçülecek ise önce lezyona, daha sonra referans dokuya eşit çaplarda (yaklaşık 2-3mm) ve ciltten eşit mesafede ROI olarak bilinen (region of interest) kursor yerleştirilebilir, cihaz otomatik olarak gerinim indeksini hesaplamaktadır.

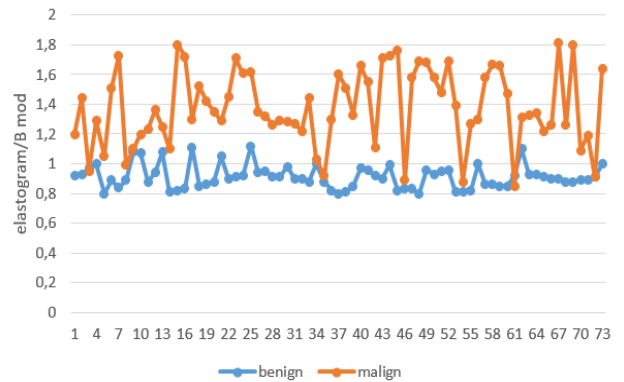
Tüm lezyonların biyopsileri, aynı meme radyoloğu tarafından 16 gauge tam otomatik iğnelerle (Bard Magnum, Covington, Georgia, USA) yapıldı. Histopatolojik sonuçlar altın standart alındı. Malign lezyonlarda E/ B oranı ≥ 1 ise gerçek pozitif, değil ise yanlış negatif; benign lezyonlarda ise bu oran <1 ise gerçek negatif, değil ise yanlış pozitif kabul edildi.

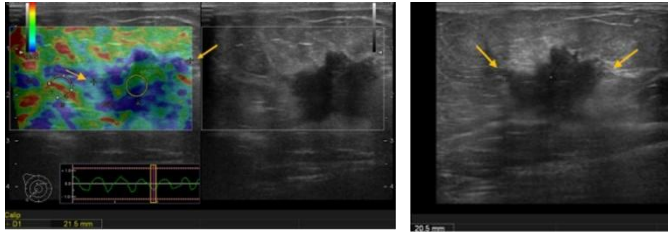
Tüm olgular üzerinden duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve doğruluk oranları hesaplandı.

Bulgular

Malign gruptaki hastaların yaş ortalaması 57.56 ± 8.3 (34 -78), median yaş 47 idi. E/B oranları 0.85 ile 1.8arasında değişmekte olup ortalama oran 1.38 ± 0.25 idi (Tablo 1). Malign kitlelerde ortalama tümör boyutu 17.6 ± 7 mm (8 – 36 mm) idi (Resim 1a, b).

Tablo 1: Malign ve benign meme kitlelerinde elastisite /B mod oranları. 1.0'ın altında ve üstünde çakışmanın olduğu alanlar görülmüyor.





Resim 1 a, b: 49 yaşında, nonspesifik invaziv duktal kanser tanılı hastanın elastogram (solda) ve B mod görüntüsünün (sağda) yanyana olduğu görülüyor (a). Solda elastogram görüntüsü üzerinden yapılan ölçümde kitlenin boyutu 21.5 mm'dir (oklar). Elastogram öncesi sadece B mod ile yapılan incelemede kitlenin boyutunun 20.5 mm (oklar) olduğu görülmektedir (b). Elastisite / B mod oranı 1.0'ın üzerindedir.

Benign gruptaki hastaların yaş ortalamaları 33.08 ± 10.6 (18-77), median yaş 33 idi. Fibroadenom büyüklükleri ortalama 14.02 ± 4.3 mm (11-38.5), E/B ortalaması 0.91 ± 0.39 (0.80-1.12) idi (Tablo 1). Yanlış negatiflik oranı 9.6 % (7/73), yanlış pozitiflik oranı 15.1 % (11/73) idi. E/B mod parametresinin orta derecede duyarlılık, özgüllük ve doğruluğa sahip olduğu saptandı (Tablo 2).

Tablo 2: Elastisite/B mod oranına ait duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif ve doğruluk değerleri

	Sonuç %	% 95 GA
Duyarlılık	90.4	81.2-96.1
Özgüllük	84.9	74.6-92.2
Pozitif prediktif değer	85.7	77.6-91.2
Negatif prediktif değer	89.9	81.3-94.8
Doğruluk	87.7	81.2-92.5

Tartışma

Elastisite/B mod oranının, malign meme lezyonlarının agresivitesi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Duktal karsinoma insitu ve müsinöz kanserler gibi daha az saldırgan olduğu bilinen kanserlerde bu oran 1.0 ya da biraz daha büyük iken, invaziv duktal kanserlerde 3'e yakın olabilirler (4). Aynı zamanda tümörün evresi arttıkça E/B oranı da artmaktadır (4). Bizim çalışmamızda tanı spektrumu dar tutulduğu için en büyük oran 1.8 idi. Ayrıca çalışmamızda E/B'nin duyarlılığı 90.4 %, özgüllüğü 84.9 % olarak bulunmuştur.

Özellikle duyarlılığı önceki çalışmalara göre (98- 99 %, 85-90 %, sırasıyla) daha düşüktür (5-7). Malign meme lezyonlarında, primer ve metastatik lenfomaların yanlış negatifler arasında yer aldığı görülmüştür (8). Bu lezyonların, B mod incelemede de nispeten iyi sınırlı oldukları ve kitle etkisi yapmayabilecekleri bilinmektedir. Yanlış pozitif olgular arasında ise yaygın olarak yağ nekrozu ve mastitler yer almıştır (9,10). B mod incelemede, gösterilemeyen lezyon çevresindeki ödem, elastografide görünen boyutu artırmaktadır. Biz çalışmamızda, yanlış pozitif ve negatif olguları mümkün olduğunca azaltmak için malign- benign lezyonlarda tek tanı üzerinden değerlendirme yaptık ve tümüyle solid lezyonları seçtik. Bununla birlikte duyarlılık ve tanılabilirliğimiz daha düşüktü. Bu sonuç, önceki çalışmaların hiçbirinde uygulanmayan, B mod ve elastogram ölçümlerinin farklı imajlardan ve farklı değerlendiriciler tarafından değerlendirilmesi ile ilgili olabilir. Ancak bizim yöntemimizin daha objektif bir değerlendirme olduğu aşikardır.

Fibroadenomlarda E/B oranında kafa karıştıran bir diğer etken, lezyonun glandüler dokuya benzer elastisitesidir (11). Bu benzerlik, çalışmamızdaki görece fazla olan yanlış pozitiflikleri de açıklar. Bu aşamada, elastografinin lezyonun sertliğini ölçen gerinim indeksi ve renk skalası tanımıza katkı sağlayabilir. Çevre doku ve lezyonun sertliği benzer ise, lezyonun benign olma olasılığı; lezyon çevre dokudan sertse, lezyonun malign olma olasılığı yüksektir.

Çalışmamızda, yanlış negatif vakaların, yanlış pozitiflere oranla az oluşu, sadece NİDK hastalarıyla çalışmamızla ilişkili olabilir. Nonspesifik invaziv duktal karsinomlar genel olarak, B mod US'de boyut ölçümüne izin veren lezyonlardır (6). Çok merkezli bir çalışmada, invaziv lobüler kanser ve duktal karsinoma insitu, müsinöz kanser tanıları yanlış negatif vakalar bildirilmiştir (1). Meier-Meitinger ve arkadaşları SE ile tümör boyutunun mammografiye göre daha doğru ölçüldüğünü belirtmişlerdir (12). Strain elastografi, iki ve üç boyutlu SWE ve B mod US boyutlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, SE ile diğer elastografi tekniklerine göre daha doğru ölçüm yapıldığı ifade edilmektedir (6). Ancak dört teknik arasında, en doğru boyut ölçen B mod US'dir, bununla birlikte 65.7 % oranında kanser boyutunu daha küçük ölçmüştür. Bu sonuç cerrahi sınır pozitifliklerine yol açabilir. B mod US incelemelerinde, bizim de yaptığımız gibi, tümörün hipoeoik çekirdeği ölçülmektedir. Elastogramda tümör çevresindeki, desmoplastik reaksiyona bağlı, hiperekoik rim de renkli kodlanır.

Elastografide boyutun, B mod US'ye göre daha büyük ölçülmesinin şu ana dek bilinen tek sebebi budur.

Elastografi, dokuların sertliğini ölçmeye dayalı bir teknik olduğundan, E/B oranı için hep bir referans dokuya ihtiyaç vardır. Lezyonun, B-mod görüntüde boyutunun ölçülebilir olması gerekmektedir. Bunun dışında elastografi, B mod görüntüde, boyutu ölçülemeyen lezyonların yaklaşık boyut tahmini için de kullanılabilir.

Bu çalışmadaki limitasyonlarımız, olgu sayımızın az oluşu ve tek merkez çalışması olmasıdır. Ayrıca çalışmayı SE ile yaptığımız halde SWE ile ilgili referansları da kullanmamız bir diğer kısıtlılığımızdır.

Sonuç olarak, meme lezyonlarının elastografik özelliklerinin bilinmesi, malign-benign ayırımına katkı sağlayarak, gereksiz biyopsileri önleyecek, hasta anksiyetesi ve iş gücü kaybının önüne geçecektir. Meme kitlelerindeki çalışmalar geliştirilebileceği gibi, elastisite/B mod oranının, meme dışı patolojilerde malign-benign ayırımına katkısı olup olmayacağının araştırıldığı geniş popülasyonlu prospektif çalışmalar yapılabilir.

Kaynaklar

1. Barr RG, Destounis S, Lackey LB 2nd, Svensson WE, Balleyguier C, Smith C. Evaluation of Breast Lesions Using Sonographic Elasticity Imaging: a multicentral trial. *J Ultrasound Med* 2012; 31:281–287.
2. Barr RG. Sonographic breast elastography: a primer. *J Ultrasound Med* 2012;31:773-783.
3. Youk JH, Gweon HM, Son EJ. Shear-wave elastography in breast ultrasonography: the state of the art. *Ultrasonography* 2017;36:300-309.
4. Grajo JR, Barr RG. Strain elastography for prediction of breast cancer tumor grades. *J Ultrasound Med* 2014;33:129-134.
5. Alhabshi SM, Rahmat K, Abdul Halim N, Aziz S, Radhika S, GanGC, et al. Semi-quantitative and qualitative assessment of breast ultrasound elastography in differentiating between malignant and benign lesions. *Ultrasound Med Biol* 2013;39:568-578.
6. Farrokh A, Wojcinski S, Degenhardt F. Diagnostic value of strain ratio measurement in the differentiation of malignant and benign breast lesions. *Ultraschall Med* 2011;32:400-405.
7. Stachs A, Hartmann S, Stubert J, Dieterich M, Martin A, Kundt G, et al. Differentiating between malignant and benign breast masses: factors limiting sonoelastographic strain ratio. *Ultraschall Med* 2013;34:131-136.
8. Sousaris N, Barr RG. Sonoelastography of breast lymphoma. *Ultrasound Q* 2016;32:208-211.
9. Barr RG. Breast elastography. New York: Thieme Publishers, 2014.
10. Sousaris N, Barr RG. Sonographic elastography of mastitis. *J Ultrasound Med* 2016;35:1791-1797.
11. Barr RG. Future of breast elastography. *Ultrasonography* 2019;38:93-105.
12. Meier-Meitingner M, Haberle L, Fasching PA, Bani MR, Heusinger K, Wachter D, et al. Assessment of breast cancer tumour size using six different methods. *Eur Radiol.* 2011 Jun;21(6):1180-7.

Comparison Of The Effectiveness Of Suprascapular Nerve Block And Physical Therapy in Shoulder Pain

Omuz Ağrısında Supraskapular Sinir Bloğu ve Fizik Tedavi Ajanlarının Etkinliğinin Karşılaştırılması

Ebru CEYLAN * 0000-0002-1618-0128
Neşe ÖLMEZ SARIKAYA** 0000-0002-9755-5875
Asuman MEMİŞ** 0000-0002-4597-8462

* Akhisar Private Hospital, Physical Medicine and Rehabilitation Clinic Manisa/TURKEY

** Department of Physical Medicine and Rehabilitation, İzmir Atatürk Training and Research Hospital İzmir/TURKEY

Yazışma Adresi: Neşe ÖLMEZ SARIKAYA
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği
e-posta: neseo@hotmail.com

Abstract

Background/aim: To compare the efficacy of suprascapular nerve block [SSNB]and physical therapy (PT) in patients with shoulder pain.

Materials and methods: 60 patients with shoulder pain of at least one month duration were included. Patients with positive provocative tests (Neer impingement sign, Hawkins test, Jobe Test, and painful arc test) were evaluated with shoulder ultrasound imaging. The patients were randomized in two groups. First group received PT composed of therapeutic ultrasound (US) and transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). Second group received SSNB under the guidance of anatomic landmarks. Exercises were prescribed to both groups.

Pain was evaluated by visual analog scale. For functional evaluation, Constant – Murley scoring were performed. Treatment outcomes were compared within and between groups at first and third months.

Results: Visual analog scale scores and activities of daily living, active range of motion and pain scores of Constant Murley scoring significantly improved in both groups. Improvement in activities of daily living was greater in PT group.

Conclusion: Both suprascapular nerve block and physical therapy in addition to exercises have produced comparable relief of pain and improvement in movement in shoulder pain. Improvement in activities of daily living was greater in the physical therapy group.

Keywords: suprascapular nerve block, physical therapy, shoulder pain

Öz

Amaç:Omuz ağrılı hastalarda supraskapular sinir bloğu ve fizik tedavi ajanlarının etkinliğini karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: En az bir ay süreli omuz ağrısı olan 60 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Provokatif testleri (Neer impingement bulgusu, Hawkins test, Jobe Test ve ağrılı ark testi) pozitif olan hastalar omuz ultrasonu ile değerlendirilmiştir. Hastalar iki, gruba randomize edilmiştir. İlk grup 10 seans terapötik ultrason ve transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu(TENS)'i içeren fizik tedavi ajanlarıyla tedaviye alınmıştır. İkinci gruba anatomik işaretleme ile supraskapular sinir bloğu uygulanmıştır. Her iki grupta da standard ev egzersiz programı tedaviye eklenmiştir.

Ağrı Görsel analog skala ile değerlendirilmiştir. Tedavi sonuçlarını değerlendirmede Constant Murley skorlamasının ağrı, günlük yaşam aktivitesi ve aktif omuz eklem hareket açıklığı parametreleri kullanılmıştır.Birinci ve üçüncü ay tedavi sonuçları grup içi ve gruplararası karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Görsel analog skala ile değerlendirilen ağrı, ve Constant Murley skorlamasının ağrı, günlük yaşam aktivitesi ve aktif omuz eklem hareket açıklığı parametreleri her iki grupta da düzelme göstermiştir. Günlük yaşam aktivitelerindeki düzelme fizik tedavi grubunda daha fazladır.

Sonuç: Ağrılı omuzda egzersiz ile birlikte uygulanan supraskapular sinir blokajı(SSNB) ve terapötik ultrason ve transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonunu(TENS) içeren fizik tedavi ajanları ağrıda azalma ve eklem hareketinde benzer düzelme sağlamıştır. Fizik tedavi grubunda günlük yaşam aktivitelerindeki düzelme daha fazladır.

Anahtar Kelimeler:Supraskapular sinir bloğu, fizik tedavi, omuz ağrısı

Introduction

Shoulder pain is the third most prevalent type of musculoskeletal disorders and has a great psychosocial impact when it progresses to the chronic stage and interferes with activities of daily living (1,2, 3). Although different methods are currently in use for the treatment of shoulder pain, there is a lack of consensus about which of these treatments is most effective. The studies on shoulder pain treatment also lack of head-to-head comparisons (4).

Oral medication, physical therapy (PT), intra-articular corticosteroid injection, suprascapular nerve block (SSNB) are common approaches used in the treatment of shoulder pain (2,5,6).

SSNB is widely used in the management of acute and chronic shoulder pain (7,8). However, the effects of this treatment vary in various study populations and in comparison with different reference treatments (6).

Physical therapy modalities studied in shoulder pain were hot pack, transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS), therapeutic ultrasound (US), exercises, Pulsed radiofrequency, cooling, manual physical therapy, laser, bipolar interferential current and pulsed electromagnetic field therapy in different studies (2, 4, 6, 9-12).

This prospective, randomized, controlled study was designed to compare the efficacy of SSNB and PT consisting of US and TENS in addition to exercise therapy in patients with shoulder pain.

Material and methods

65 patients were assessed for eligibility to be included in the study. 5 patients not meeting inclusion criteria were excluded. 60 patients with shoulder pain of at least one month duration who presented to outpatient clinic of Physical Medicine and Rehabilitation Department with positive provocative tests (Neer impingement sign, Hawkins test, Jobe Test, and painful arc test) were evaluated with ultrasound imaging by the same radiologist. Detailed medical history was taken and laboratory tests were done for differential diagnosis.

Baseline data including age, sex, duration of pain, biochemical tests, range of movement, and pain scores were recorded before the injection.

Exclusion criteria were inflammatory diseases, infection, malign diseases, decompensated heart disease, cardiac pacemaker implant, epilepsy, dementia, history of trauma in the last month, use of NSAID, shoulder injection therapy or physical therapy in the last 6 months, pregnancy, cervical radiculopathy, contraindication for steroid injection, triamcinolone acetonid and prilocaine hypersensitivity.

Sixty patients were randomly allocated into two groups (Group A and B) . Group A (n=30) received PT (5 days/week, 2 weeks) and exercise program. Second group (n=30) were treated with SSNB and exercise program. First group received physical therapy 5 sessions a week for a total of 10 sessions composed of US and TENS. US was applied as 1.5 w/cm² with 1 MHz frequency for 5 minutes in a continuous and circular manner. TENS was applied with the conventional method using four electrodes during 20 minutes with 50-100 Hz frequency and 10-30 mA of current density. Ati trade C Soundmaster GU 001 model ultrasound, 5 centimeters square probe and ENRAF nonius trade TENSmed S82 model US was used. Second group received SSNB (2% prilocaine 20mg / mL, 9 mL triamcinolone acetonid 40mg/ml, 1 ml) in supraspinous incisura under the guidance of anatomic landmarks using Dangoisse method which is the most commonly used surface landmark technique of SSNB (13).

Patients of both groups were given a standard home rehabilitation program consisting of range of motion, strengthening and joint stretching, pendulum exercises and postural exercises of shoulder and back muscles was prescribed. Patients were advised to perform exercises five days a week once a day for a period of four weeks.

Primary outcome measures were pain, range of motion and functional evaluation. The patients were assessed three times (pretreatment, first and third months follow up) during the study. Pain measurement was assessed with use of visual analog scale (VAS) 0 representing no pain and 10 representing worst possible pain. Daytime and night time VAS scores were recorded (14).

Shoulder range of motion was measured by a manual goniometer. Shoulder flexion, extension, internal and external rotation, abduction and adduction were recorded.

Pain, activities of daily living, active shoulder range of motion parameters of Constant –Murley scoring system were used (15, 16). Improvements at first and third months were statistically studied in each group. Treatment outcomes between two groups were compared.

For statistical analysis of results, Statistical Package for Social Sciences software version 16 [SPSS Inc., Chicago, IL] program was used. Continuous variables are presented as mean \pm SD, and categorical variables are presented as absolute numbers and percentage. Comparison of VAS and Constant Murley scores between groups were performed using independent sample t-test and Chi-square test. Paired sample t test and Wilcoxon signed test was used for comparison of parametric and nonparametric variables within groups. P < 0.05 was considered statistically significant.

The patients were informed about the study and their written informed consent was obtained. This study was conducted in accordance with the rules of the Declaration of Helsinki. The study was approved by the Ethics Committee of the İzmir Katip Celebi University.

Results

60 patients were included in the study. 21 were male (35%) and 39 (65%) were women. There was no statistically significant difference in the distribution of patients according to the age, sex, duration of pain in the two groups ($P > 0.05$) (Table 1).

Table 1: Demographic data of the patients.

	Physical therapy (n=30)	SSNB(n=30)	p
Age (years)*	52,23 ± 10,03	50,20 ± 10,23	0,440
Duration of symptoms (months)			0,804
	4,31±2,38	4,16±2,26	
Gender(female/male)			0,787
	19/11	20/10	
(N patients)			

*The values are given as the mean
SSNB= Suprascapular nerve block

Ultrasound imaging changes included were rotatory cuff pathologies (tendinitis, partial or full thickness rotatory cuff tear and degeneration of tendons). These ultrasonographic findings were not statistically different between groups ($p>0.05$).

VAS scores significantly decreased at first and third months in both groups but there was no statistically significant difference between two treatment groups ($p>0.05$) (Table 2).

Table 2: Comparison of the changes of VAS(pain) within and between groups over time

	Physical therapy			SSNB			p
	0-1.mont h	0-3.mont h		0-1.mont h	0-3.mont h		
VAS (Day)	7,53 ± 1,98			6,67 ± 1,56			0,065
Baseline							
1.Month	3,13 ± 1,63	0,001*	0,001*	2,70 ± 2,15	0,001*	0,001*	0,383
3. Month	1,17 ± 1,56			1,13 ± 2,00			0,943
VAS (Night)	8,13 ± 1,81			7,20 ± 1,79			0,051
Baseline							
1.Month	3,67 ± 1,56	0,001*	0,001*	3,17 ± 2,46	0,001*	0,001*	0,352
3. Month	1,73 ± 1,68			1,60 ± 2,25			0,796

* : Within groups statistically significant , p: Between groups comparison
SSNB= Suprascapular nerve block
VAS= Visual analogue scale

After treatment, activities of daily living, active range of motion and pain sub scores of Constant-Murley scoring significantly improved in both SSNB and PT group. There were no differences in the Constant Murley scoring of pain and joint range of motion parameters between two groups. Improvement in activities of daily living in the PT group was greater in the first and third months (Table 3).

Table 3: Comparison of Constant Murley scores between and within groups over time.

Constant score	Physical therapy		SSNB		P
	0-1month	0-3 month	0-1month	0-3 month	
Pain[0-15]					
Baseline	1.8 ± 3.0		2 ± 2.82		0.82
1.Month	7.8 ± 3.6	0.001*	8.5 ± 4.1	0.001*	0.51
3. Month	12.3 ± 2		12.3± 2.8		1.00
Daily Activity[0-20]					
Baseline	12.2 ± 3.6		12.7± 3.9		0.58
1.Month	18 ± 1.9	0.001*	16.6± 2.8	0.001*	0.02**
3. Month	19.4 ± 1.0		18.1± 1.9		0.00**
ROM[0-40]					
Baseline	21.9 ± 7.4		22.2± 9.5		0.88
1.Month	34.2 ± 4.5	0.001*	34.3± 6.5	0.001*	0.96
3. Month	37.9 ± 2.2		37.3± 3.5		0.43

*: Within groups statistically significant, p: Between groups comparison
 SSNB: Suprascapular nerve block ROM= Range of motion

Discussion

The effectiveness of SSNB has been shown in many studies. However comparative studies about effectiveness of SSNB against other treatment options like PT are needed. PT modalities and exercises have been used to decrease or relieve pain, increase range of shoulder mobility, and improve functional status in many studies. There is no clear consensus in literature regarding the choice of which physical therapy agent to use in patients with shoulder pain. For pain relief TENS was used, and US for heating deep tissues such as joint capsules (2, 4).

In the present study, both SSNB and PT program which consist of US, TENS and exercise were found to be effective in functional improvement and pain reduction in patients with shoulder pain. There were no differences in treatment outcomes between two groups; but improvement in activities of daily living was greater in the physical therapy group. Functional improvement in both treatment groups maintained at first and third months after treatment.

In studies which compare the effectiveness of SSNB with PT, both treatments were found to be effective, but the superiority of each treatments differ (6, 10-11).

In a recent meta analysis results showed that regarding pain relief, SSNB provided better pain relief compared with physical therapy (6). In the study by Kılıç, SSNB was reported to be a safe and well-tolerated method. PT was found to be effective in reducing pain severity and functional disability, and the addition of SSNB to physical therapy improved functional status and pain levels in patients with adhesive capsulitis (11).

SSNB by reducing pain may have additive effect to traditional rehabilitation program (6, 10-11).

Although the majority of studies support the use of TENS (4, 12) a number of studies question its effectiveness due to insufficient data (2). In a recent Cochrane review, it was reported that whether TENS was superior to placebo, and whether any electrotherapy modality provided benefits over other active interventions was uncertain because of the very low quality of the evidence (2).

Improvement in activities of daily living was greater in the physical therapy group in the present study. This may be due to the close monitoring of patients during physical therapy and sustained treatment effect. Close monitoring of patients in the physical therapy group may increase adherence to home exercises.

There are some limitations of this study. Follow up period is relatively short. But in most studies follow up period was similar. In the present study, radiological guidance was not used for SSNB. Ultrasound guidance was reported to be superior to surface landmark or fluoroscopy-guided SSNB techniques (6). But in a cadaveric comparative study, landmark-based approach (LBA) was reported to be as reliable and accurate as US guidance for anesthetic blockade of the distal SSN and can be performed by physicians lacking experience in ultrasound-guided anesthetic techniques (17).

There is a wide variety of results about comparative effectiveness of PT and SSNB in patients with shoulder pain, maybe because there is no clear consensus in literature regarding the choice of which physical therapy agent to use, also shoulder pathologies and patient population differ in studies.

In conclusion, both suprascapular nerve block and physical therapy program which consist of US, TENS with home exercise program were effective in functional improvement and pain reduction and increase range of motion in patients with shoulder pain. Greater improvement in activities of daily living in the first and third months was seen in the physical therapy group.

Acknowledgement: None

Funding: This study did not receive financial support.

References

- 1-Parsons S, Breen A, Foster NE, et al. Prevalence and comparative troublesomeness by age of musculoskeletal pain in different body locations. *Fam Pract* 2007; 24: 308-316.
- 2-Page MJ, Green S, Mroczki MA, et al. Electrotherapy modalities for rotator cuff disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 6. Art. No.: CD012225.
- 3- Whittle S, Buchbinder R. Rotator cuff disease. *Annals of Internal Medicine* 2015; 162(1):ITC1-15.
4. Korkmaz OK, Capaci K, Eyigor C, Eyigor S. Pulsed radiofrequency versus conventional transcutaneous electrical nerve stimulation in painful shoulder: a prospective, randomized study. *Clin Rehabil* 2010; 24: 1000-1008.
- 5- Murphy RJ, Carr AJ. [Shoulder pain](#). *BMJ Clin Evid* 2010; 22;2010. pii: 1107. Review.
- 6- Chang KV, Hung CY, Wu WT, Han DS, Yang RS, Lin CP. [Comparison of the Effectiveness of Suprascapular Nerve Block With Physical Therapy, Placebo, and Intra-Articular Injection in Management of Chronic Shoulder Pain: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials](#). *Arch Phys Med Rehabil* 2016;97(8):1366-80.
- 7- Fernandes MR, Barbosa MA, Sousa AL, Ramos GC. Suprascapular nerve block: important procedure in clinical practice. *Rev Bras Anesthesiol* 2012; 62: 96-104.
- 8-Shanahan EM, Ahern M, Smith M, Wetherall M, Bresnihan B, FitzGerald O. Suprascapular nerve block [using bupivacaine and methylprednisolone acetate] in chronic shoulder pain. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 400-6.
- 9- Abdelshafi ME, Yosry M, Elmulla AF, Al-Shahawy EA, Adou Aly M, Eliewa EA. Relief of chronic shoulder pain: a comparative study of three approaches. *Middle East J Anaesthesiol* 2011; 21: 83-92.
- 10- Di Lorenzo L, Pappagallo M, Gimigliano R, Palmieri E, Saviano E, Bello A et al. Pain relief in early rehabilitation of rotator cuff tendinitis: any role for indirect suprascapular nerve block? *Eura Medicophys* 2006; 42: 195-204.
- 11- Klc Z, Filiz MB, Cakr T, Toraman NF. Addition of suprascapular nerve block to a physical therapy program produces an extra benefit to adhesive capsulitis: a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2015; 94: 912-20.
- 12-Kocyyigit F, Akalin E, Gezer NS, Orbay O, Kocyyigit A, Ada E. Functional magnetic resonance imaging of the effects of low frequency transcutaneous electrical nerve stimulation on central pain modulation: a double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Journal of Pain* 2012;28(7):581-8.
- 13-[Dangoisse MJ, Wilson DJ, Glynn CJ](#). MRI and clinical study of an easy and safe technique of suprascapular nerve blockade. [Acta Anaesthesiol Belg](#) 1994;45(2):49-54.
- 14- Tashjian RZ, Hung M, Keener JD, J Shoulder Elbow Surg 2012; [Bowen RC, McAllister J, Chen W](#). [Determining the minimal clinically important difference for the American Shoulder and Elbow Surgeons score, Simple Shoulder Test, and visual analog scale \[VAS\] measuring pain after shoulder arthroplasty](#). 17;26(1):144-148.
- 15-Constant CR, Murley AH. A clinical method of functional assessment of the shoulder. *Clinical Orthopaedics & Related Research* 1987;214:160-164.
- 16- Angst F, Schwyzer HK, Aeschlimann A, Simmen BR, Goldhahn J. Measures of adult shoulder function: disabilities of the arm, shoulder, and hand questionnaire [DASH] and its short version (QuickDASH), shoulder pain and disability index [SPADI], American shoulder and elbow surgeons [ASES] Society standardized shoulder assessment form, constant (Murley) score (CS), simple shoulder test (SST), Oxford shoulder score (OSS), shoulder disability questionnaire (SDQ), and Western Ontario shoulder instability index (WOSI) *Arthritis Care & Research (Hoboken)* 2011;63(11):174-188.
- 17- [Laumonerie P, Blasco L, Tibbo ME, Panagiotis K, Fernandes O, Lauwers F](#). [Ultrasound-Guided Versus Landmark-Based Approach to the Distal Suprascapular Nerve Block: A Comparative Cadaveric Study](#). [Arthroscopy](#) 2019;35(8):2274-2281.

The effect of short bowel and related factors on survival in Acute Mesenteric Ischemia

Akut mezenter iskemide kısa bağırsak ve ilişkili faktörlerin sağkalıma etkisi

Mehmet Onur GÜL * 0000-0001-9903-6246

Hakan UZUNOĞLU ** 0000-0001-8406-9352

*Cukurova University, Faculty of Medicine, Department of Surgical Oncology, Adana, Turkey

**Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital, Department of Gastroenterological Surgery, İstanbul, Turkey

Yazışma Adresi: Mehmet Onur GÜL

Cukurova University Faculty of Medicine Department of Surgical Oncology

ADANA/TURKEY

e-posta: mehmetonurgul@hotmail.com

Abstract

Objective: Acute mesenteric ischemia (AMI), which is a disease of the gastrointestinal system and its vasculature, is associated with a high risk of morbidity and mortality. Short bowel syndrome (SBS), which markedly increases morbidity and mortality rates, is among the most important problems in patients with AMI who undergo resection of large sections of the bowel.

Methods:The data of 42 patients with occlusive AMI who underwent surgical intervention were analyzed retrospectively. Demographic data, length of small intestine after resection, removal of the ileocecal valve, preoperative laboratory test results (white blood cell(WBC) count, bilirubin level, amylase level, survival status and duration were recorded.

Results: A total of 42 patients (17 males and 25 females) were included into the study. The mean age was 71.95 ± 11.83 years. The mean follow-up period was 19.17 ± 27.77 months. The mean remaining bowel length was 222.02 ± 126.51 cm. There was no statistically significant difference in mortality rates between patients with a length of remaining small intestine shorter or longer than 200 cm. The patients with a high total bilirubin level had a higher rate of mortality than those with a normal total bilirubin level (61.9% vs. 28.57%, respectively)($p=0.03$). The mean duration of survival was significantly shorter in patients who underwent ileocecal valve resection compared with those who did not ($p=0.021$). A high total bilirubin level was also associated with a significantly shorter duration of survival ($p=0.020$).

Conclusion: The findings of the present study suggest that the preservation of the ileocecal valve during surgery, a remaining small intestinal length longer than 200 cm, normal total bilirubin levels, and absence of perforation may be associated with an improved survival rate in patients undergoing bowel resection for AMI.

Keywords: Acute mesenteric ischemia, Short bowel syndrome, Ileocecal valve

Öz

Amaç: Gastrointestinal sistemin ve damarlarının bir hastalığı olan akutmezenterik iske mi (AMI), yüksek morbidite ve mortalite riski taşıır. Morbidite ve mortalite oranlarını belirgin şekilde artıran kısa bağırsak sendromu (SBS),bağırsağın geniş bölümlerinin eksizyonu uygulanan AMI'li hastalarda en önemli sorunlardan birtanesidir.

Gereç ve yöntem: Cerrahi müdahale uygulanan 42 damar oklüzyonu olan AMI hastasının verileri retrospektif olarak incelendi. Demografik veriler, rezeksiyon sonrası incebağırsak uzunluğu, ileoçekal valvin çıkarılması, preoperatif laboratuvar test sonuçları (beyaz kan hücreleri (WBC) sayısı, bilirubin seviyesi, amilaz seviyesi, sağkalım durumu ve süresi) kaydedildi.

Bulgular: Toplam 42 hasta (17 erkekve 25 kadın) çalışmaya dahil edildi. Yaş ortalaması 71,95 ± 11,83 idi. Ortalama takip süresi 19.17 ± 27.77 ay idi. Ortalama kalan bağırsak uzunluğu 222.02 ± 126.51 cm idi. Kalan bağırsak uzunluğu 200 cm'den kısa veya daha uzun olan hastalar arasında mortalite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Toplam bilirubin düzeyi yüksek olan hastalar, normal toplam bilirubin düzeyi olanlara göre daha yüksek mortalite oranına sahipti (sırasıyla %61.9'a karşılık %28.57) (p=0.03). İleoçekal kapak rezeksiyonu yapılan hastalarda ortalama sağkalım süresi ileoçekal kapak rezeksiyonu yapılmayan hastalara göre anlamlı derecede daha kısaydı (p = 0.021). Yüksek toplam bilirubin seviyesi de anlamlı derecede daha kısa sağ kalım süresi ile ilişkili bulunmuştur (p = 0.020). **Sonuç:** Bu çalışmanın bulguları, ameliyat sırasın da ileoçekal valvin korunmasının, 200 cm'den daha uzun kalan ince bağırsak uzunluğunun, normal total bilirubin düzeylerinin ve perforasyonun yokluğunun bağırsak rezeksiyonu uygulanan AMİ li hastalarda daha iyi bir sağ kalım oranı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Introduction

Acute mesenteric ischemia (AMI), which is a disease of the gastrointestinal system and its vasculature, is associated with a high risk of morbidity and mortality. Recent studies in this topic improved understanding of the pathophysiology of the disease. Although it has a low overall incidence rate (12.9 / 100,000 person-years), its mortality rate ranges from 47% to 100% (1,2).

Thanks to the recent developments in our understanding about the factors contributing to AMI, our approach has significantly changed and there has been a trend towards decreased morbidity and mortality in these patients. Today, survival rates has increased due to earlier diagnosis and treatment approaches, but the rates remain unsatisfactory (3-6). Short bowel syndrome (SBS), which markedly increases morbidity and mortality rates, is among the most important problems in patients with AMI who undergo resection of large sections of the bowel. Malabsorption and electrolyte disturbances are important consequences of SBS. Other factors affecting morbidity and mortality in AMI include the location of bowel resection, removal of the ileocecal valve, and length of the remaining bowel (7-9).

In the present study, we aimed to evaluate the effect of ileocecal valve removal and the length of remaining small intestine after bowel resection for AMI on survival.

Methods

The data of 42 patients with occlusive AMI who underwent bowel resection during surgical intervention between January 2010 and January 2016 were retrospectively reviewed. Patients with nonocclusive AMI or left ischemic colitis were excluded from the study. Patients who were not resected and were treated with angio embolization and followed-up were excluded from the study. Demographic data, length of the small intestine after resection, removal of the ileocecal valve, preoperative laboratory test results (WBC count, total bilirubin level, amylase level), postoperative survival status and duration were recorded. Since patients with a small bowel length below 200 cm after resection were evaluated as short intestines, the analyzes were performed accordingly. Study data was obtained using the hospital records and death notification system and by calling up the patients. Mortality within the first 30 day postoperatively was defined as early mortality. The local ethics committee approved the study protocol (IRB no:62977267-771).

Statistical Analysis

All analyses were performed using the IBM SPSS v.21 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). The Shapiro-Wilk test was used to test the normality of the distribution of continuous variables. The Mann-Whitney U and Kruskal-Wallis tests were used to compare continuous variables with skewed distribution between two and between more than two groups, respectively. For the comparison of qualitative data, Fisher-Freeman-Halton's test, Fisher's exact test, and chi-square test with continuity (Yates) correction were used. Kaplan-Meier and cox regression analyses were performed to determine the association of study variables with survival. Age and all other categorical study variables were included in Kaplan-Meier and cox regression analyses. A p value < 0.05 was considered as statistically significant.

Results

A total of 42 patients (17 males and 25 females) were included into the study. The mean age was 71.95 ± 11.83 years (median: 76 years; range:41-88 years). The mean follow-up period was 19.17 months (median: 1; months; range: 0-84 months). The patients stayed in the intensive care unit for a mean period of 4.33±4.84 days (median: 4 days; range: 0-20 days). The mean remaining bowel length was 222.02±126.51 cm (median: 225; range 10-400 cm).

Comparison of mortality rates with respect to the length of small intestine after resection; ileocecal valve resection; WBC count; and amylase and total bilirubin levels in Table 1. There was no statistically significant difference in mortality rates between patients with a length of remaining small intestine shorter or longer than 200 cm (Table 1) (p=0.711). The ileocecal valve was resected in 11 out of 42 patients and the mortality rate was similar between those with or without underwent ileocecal valve resection(p=0.987). The rate of mortality was similar between patients with different WBC level groups (p=0.106). The patients with a high total bilirubin level had a higher rate of mortality than those with a normal total bilirubin level (61.9% vs. 28.57% respectively) (p=0.03).

Table 1- Comparison of mortality rates with respect to the length of small intestine after resection; ileocecal valve resection; WBC count; and amylase and total bilirubin levels

		Mortality				p ¹
		Discharged		Dead		
		n	%	n	%	
Length of small intestine after resection (cm)	< 200 cm	11	57.89	8	42.11	0.711
	≥200 cm	12	52.17	11	47.83	
Ileocecal valve	Preserved	17	54.84	14	45.16	0.987
	Resected	6	54.55	5	45.45	
WBC count (mm ³)	< 10,000	4	100.00	0	.00	0.106
	10,000-15,000	2	66.67	1	33.33	
	15,000-20,000	8	42.11	11	57.89	
	≥ 20,000	9	64.29	5	35.71	
	Leukopenia	0	0.00	2	100.00	
					0	
Amylase (IU/l)	High	9	56.25	7	43.75	0.879
	Normal	14	53.85	12	46.15	
Total Bilirubin (mg/dL)	High	8	38.10	13	61.90	0.030
	Normal	15	71.43	6	28.57	

¹Chi-square test

The mean duration of follow-up was significantly shorter in patients who underwent ileocecal valve resection compared with those who did not (Table 2) ($p=0.021$). A high total bilirubin level was also associated with a significantly shorter mean duration of survival (Table 2) ($p=0.020$). Patients with a remaining small intestine of less than 200 cm had a shorter survival but the difference was not statistically significant ($p=0.184$). Comparison of survival time with respect to the length of small intestine after resection; ileocecal valve resection; WBC count; and amylase and total bilirubin levels in Table 2. The mean duration of survival and mortality rate did not differ with respect to the length of small bowel volume in patients with or without underwent ileocecal valve resection ($p>0.05$) and the survival curve of patients with or without ileocecal valve resection is shown in figure 1. Comparison of the mean duration of survival and mortality with respect to the length of small intestine in combination with resection of the ileocecal valve in Table 3. The patients with a higher total bilirubin level had a significantly lower survival ($p=0.029$).

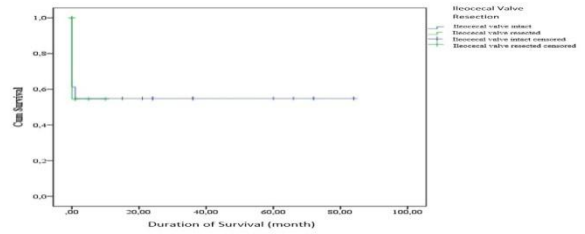


Figure-1: Survival curve with respect to ileocecal valve resection

Table 2- Comparison of follow-up time with respect to the length of small intestine after resection; ileocecal valve resection; WBC count; and amylase and total bilirubin levels

		Follow-up time(months)		p ¹
		Mean	Median(range)	
Length of small intestine after resection	< 200 cm	11.58	1(0-84)	0.184
	≥200 cm	25.43	1(0-84)	
Ileocecal valve	Resected	1.60	24(0-84)	0.021
	Preserved	24.66	0(0-10)	
WBC count (/mm ³)	< 10,000	24.00	24(0-36)	0.338 ²
	10,000-15,000	52.00	72(0-84)	
	15,000-20,000	16.21	1(0-72)	
	≥ 20,000	17.50	1(0-84)	
	Leukopenia	.00	0	
Amylase (IU/l)	High	13.69	1(0-84)	0.470
	Normal	22.54	1(0-84)	
Total Bilirubin (mg/dL)	High	11.14	0(0-84)	0.020
	Normal	27.19	24(0-84)	

¹Mann Whitney U Test

²Kruskal Wallis Test

Table 3 - Comparison of the mean duration of follow-up and mortality with respect to the length of small intestine in combination with resection of the ileocecal valve

Length of small intestine after resection		Ileocecal valve				p	
		Preserved(Median)	Resected(Median)	Resected(Median)	Resected(Median)		
< 200 cm	Mean follow-up time (months)	18.55	15.00	2.00	.00	0.140 ¹	
	Mortality	Discharged	6	54.55	5	62.50	0.729 ²
		Dead	5	45.45	3	37.50	
≥200 cm	Mean follow-up time (months)	29.20	24.00	0.33	0.00	0.157 ¹	
	Mortality	Discharged	11	55.00	1	33.33	0.484 ²
		Dead	9	45.00	2	66.67	

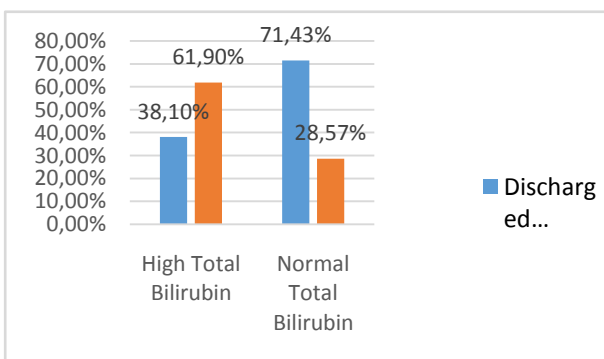
¹Mann Whitney U test

²Chi-square test

The length of small intestine resection and survival rates were similar in the WBC count groups ($p>0.05$). Two patients who had leukopenia were an 88-year-old female and a 67-year-old male. These two patients underwent 40 cm and 25 cm small bowel resection, respectively. Four patients had normal WBC counts and two of these patients underwent a resection of less than 50 cm and the other two underwent a resection of more than 200 cm. The WBC count of 14 subjects was over $20,000/\text{mm}^3$. There were no significant differences between duration of survival or mortality rate between patients in different WBC count groups ($p>0.05$).

A total of 7 patients underwent ileostomy and these patients had similar survival rates with those who did not undergo an ileostomy procedure ($p=0.05$). The number of surviving patients at the end of the first year, third year, and fifth year were 18, 10, and 7, respectively. Ten patients had a remaining small intestine of less than 100 cm after resection and eight of them died in first month. The remaining two patients were under follow up for a mean duration of 7.5 months. The cox regression analysis revealed that only perforation was independently associated with mortality ($p=0.039$). A high total bilirubin level tended to be associated with an increased mortality rate, but the association was not statistically significant ($p=0.059$)(Figure 2).

Figure-2: Mortality rates with respect to total bilirubin values



Discussion

Patients with AMI account for 4.3/10,000 of admissions to hospitals and these patients' are at a high risk of morbidity and mortality (8,10). Several studies suggest that women have a threefold risk compared with men(11). In the present study, 17 patients (40.48%) were males and 25 (59.52%) were women. The reported rate of mortality ranges between 47% and 100%. In the present study, while the mortality rate was 45% in the group with no ileocecal valve resection and a remaining small intestine of longer than 200 cm, it was 37.5% in the group who underwent ileocecal valve resection and had a remaining small bowel of less than 200 cm. Given the rarity of this condition, randomized controlled trials and prospective studies are scarce in the literature. The risk factors for mortality are based on retrospective studies involving small number of cases (1,2,12,13).

Ileocecal valve resection and the length of small intestine after resection affect the transit rate of intestinal contents, the number of bowel movements, patient comfort and survival. These conditions also affect electrolyte levels and may cause electrolyte disturbances (8,13).

A remaining short bowel length under 200 cm is defined as SBS in adults (14,15). However, certain factors have an impact on the development of intestinal failure in patients with SBS (16). These factors include the location and length of the remaining bowel segment after resection and intactness of the ileocecal valve and has an impact on the development of chronic intestinal insufficiency and survival (16). Some previous studies suggest that patients with a remaining small intestine of 50 cm and an intact ileocecal valve and those with a remaining small intestine of 50-99 cm if the ileocecal valve has been removed may not develop SBS (16-18). In the present study, early mortality was seen in eight out of 10 patients with a remaining small intestine of shorter than 100 cm. The other two patients with a remaining small intestine of shorter than 100 cm had an average survival of 7.5 months. In the present study, patients with a remaining small intestine of shorter than 200 cm had a similar rate of mortality with those who had a remaining small intestine of longer than 200 cm. Eleven of 42 patients had right hemicolectomy with ileocecal valve resection and these patients had a similar mortality rate with those who did not undergo these resections.

Corcoset *al.* showed that surgical and/or radiological revascularization of the superior mesenteric artery or celiac truncus was significantly associated with a shorter intestinal resection length in their prospective pilot study (13). They also noted that reduction in the length of intestinal resection combined with a multidisciplinary treatment modality improved the long- and short-term survival rates (13). Park *et al.* also reported that a timely revascularization and resection of non-viable small intestine segments improved early survival and decreased the high mortality rates associated with AMI (19). Messing *et al.* reported that the risk of permanent intestinal insufficiency is increased in patients with a small intestine shorter than 100 cm, but the preservation of the terminal ileum and/or colon improved survival rates in the long term (16).

The intactness of the ileocecal valve prolongs the transit time of the intestine and acts as a barrier for the passage of small intestinal content into the colon and may have a more important effect than the length of small intestine resection (7). Barros *et al.* reported that the intactness of the ileocecal valve leads to morphometric, histomorphometric, and molecular positive changes that may be associated with better intestinal adaptation in young organisms in their experimental study in rats (20). In the present study, patients with a remaining small intestine of more than 200 cm tended to have a better survival rate than those with a remaining small intestine of shorter than 200 cm but the difference was not statistically significant. The survival rate of those who underwent ileocecal valve resection were significantly lower than those without ileocecal valve resection ($p=0.021$). In the present study, we also found that the intactness of the ileocecal valve had an important and positive effect on survival regardless of whether the remaining small intestine was less than 200 cm. In the present study, among the patients with a remaining small intestine shorter than 200 cm, ileocecal valve resection did not seem to affect the rate of mortality. However, although among the patients with a remaining small intestine shorter than 200 cm, the patients with a preserved ileocecal valve had a markedly longer survival time, the difference was not statistically significant. A potential reason for this insignificance may be the few number of cases in these subgroups. In the present study, among the patients with a remaining small intestine longer than 200 cm, ileocecal valve resection did not seem to affect the rate of mortality. However, although among the patients with a remaining small intestine longer than 200 cm, the patients with a preserved ileocecal valve

had a markedly longer survival time, the difference was not statistically significant. A potential reason for this insignificance may be the few number of cases in these subgroups. For instance, there were only three cases with ileocecal valve resection in this subgroup. There is need for further prospective studies with larger sample size to determine the effect of ileocecal valve resection on survival in these subgroups.

Ünalpet *al.* investigated the effect of WBC count on mortality in patients with AMI (12). Although WBC count or the presence of leukocytosis was not associated with mortality in their study, patients with leukopenia seemed to have an increased risk for mortality (12).

Paladinoet *al.* found that older age, increased WBC and LDH levels, type of intestinal ischemia, diagnostic delay, and presence of aortic aneurysm were significantly associated with patient mortality. Besides, WBC and LDH levels were not related with type of intestinal ischemia(21).

In the present study, although the rate of mortality was 100% in two cases with leukopenia, there was no significant difference between WBC count groups. Leukopenia may be related with sepsis or another underlying systemic disease, both of which are related with an increased mortality rate, but we did not have data about these conditions in the present study.

Ünalpet *al.* also found an association between bilirubin levels and mortality in patients with AMI (12). Similarly, in the present study a high total bilirubin level was associated with a higher rate of mortality. However, there was only a tendency towards an independent association between a high total bilirubin level and mortality in the multivariate survival analysis.

Study Limitations

The present study has some limitations including the small sample size and the retrospective study design. The low number of patients in the study subgroups and the limited follow-up time are the other limitations of concern.

Conclusions

An early diagnosis and radiological or surgical revascularization have key roles in the management of patients with AMI. Early diagnosis and revascularization may obviate the need for resection or limit the extent of a required surgery. These measures may improve survival and decrease morbidity. The findings of the present study suggest that the preservation of the ileocecal valve during surgery, a remaining small intestine longer than 200 cm, normal total bilirubin levels, and absence of perforation may be associated with an improved survival rate in patients undergoing bowel resection for AMI.

References

1. Lorusso R, Mariscalco G, Vizzardi E, Bonadei I, Renzulli A, Gelsomino S. Acute bowel ischemia after heart operations. *Ann Thorac Surg* 2014;97: 2219–27.
2. Acosta S. Epidemiology of mesenteric vascular disease: clinical implications. *Semin Vasc Surg* 2010; 23:4-8.
3. Wyers MC. Acute mesenteric ischemia: diagnostic approach and surgical treatment. *Semin Vasc Surg* 2010;23:9–20.
4. Kougias P, Lau, D, El Sayed H, Zhou, W, Huynh TT, Lin PH. Determinants of mortality and treatment outcome following surgical interventions for acute mesenteric ischemia. *J Vasc Surg* 2007;46:467–74.
5. Schoots IG, Koffeman GI, Legemate, DA, Levi M, Van Gulik TM. Systematic review of survival after acute mesenteric ischemia according to disease aetiology. *Br J Surg* 2004;91: 17–27.
6. Herbert GS, Steele SR. Acute and chronic mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am* 2007;87:1115–34.
7. Sundaram A, Koutkia P, Apovian CM. Nutritional management of short bowel syndrome in adults. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2014
8. Donohoe CL, Reynolds JV. Short bowel syndrome. *Surgeon* 2010; 8.5: 270-279.
9. Pironi L. Definitions of intestinal failure and the short bowel syndrome. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology* 2016, 30.2: 173-185.
10. De Santis L, Brutto AC AO, Ciardo L, Militello C, Terranova O. L'infarto intestinale nell'anziano. *Ann Ital Chir* 2003; 74(3):255-60.
11. Merle C, Lepouse C, De Garine A, et al. Surgery for mesenteric infarction: prognostic factors associated with early death within 72 hours. *Journal of cardio thoracic and vascular anesthesia* 2004, 18.6: 734-74112.
12. Ünalp HR, Atahan K, Kamer E, Yaşa H, Tarcan E, Önal MA. Nekroz nedeniyle bağırsak rezeksiyonu uygulanan akut mezenterik iskemili olgularda hastane mortalitesi için prognostik faktörler. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2010, 16.1: 63-70.
13. Corcos O, Castier Y, Sibert A, Gaujoux S, Ronot M, Joly F, Bondjemah V. Effects of a multimodal management strategy for acute mesenteric ischemia on survival and intestinal failure. *Clinical gastroenterology and Hepatology* 2013, 11.2: 158-165.
14. Nightingale JMD. The medical management of intestinal failure: method to reduce the severity. *Proceedings of the Nutrition Society* 2003; 62.3: 703-710.
15. Nightingale J, Woodward Jeremy M. Guidelines for management of patients with a short bowel. *Gut* 2006; 55(4): 1-12.
16. Messing B, Crenn P, Beau P, Boutron-Ruault MC, Rambaud JC, Matuchansky C. Long-term survival and parenteral nutrition dependence in adult patients with the short bowel syndrome. *Gastroenterology* 1999; 117: 1043-1050
17. Jeppesen PB, Mortensen PB. Intestinal failure defined by measurements of intestinal energy and wet weight absorption. *Gut* 2000; 46:701-706
18. Buchman AL, Scolapio J, Fryer J. AGA technical review on short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology* 2003; 124: 1111-1134.
19. Park WM, Gloviczki P, Cherry KJ, Hallett JW, Bower TC, Panneton JM, Noel AA. Contemporary management of acute mesenteric ischemia: factors associated with survival. *J Vasc Surg* 2002; 35.3: 445-452.
20. Barros GG, Tannuri ACA, Rotondo ÍG, et al. Is maintenance of the ileocecal valve important to the intestinal adaptation mechanisms in a weaning rat model of short bowel?. *Pediatric surgery international* 2018; 34.11: 1215-1224.
21. Paladino NC, Inviati A, DiPaola V, et al. Predictive factors of mortality in patients with acute mesenteric ischemia. *Group* 2013; 1.6: 4.

10-24. Gebelik Haftaları Arası İntrauterin ex Fetüslere Yaklaşım

Approach to Intrauterine ex Fetuses Between 10 and 24 Weeks of Pregnancy

Melike Nur AKIN*0000-0001-6794-846X

Burak SEZGİN* 0000-0003-2938-5816

Burcu KASAP*0000-0002-1768-5320

Muğla Sıtkı Koçman üniversitesi Tıp fakültesi, Kadın hastalıkları ve doğum kliniği; Muğla, Türkiye

Yazışma Adresi: Melike NUR AKIN

Muğla Sıtkı Koçman üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın hastalıkları ve Doğum kliniği; Muğla, Türkiye

E-mail: drmelikenur80@hotmail.com

Öz

Amaç: Çalışmanın amacı 10 ve 24. gebelik haftası arası intrauterin ölü gebelikleri değerlendirerek misoprostolün etkinliğinin doğum öyküsü, doğum şekli ve gebelik haftasına göre etkinliğini araştırmaktır.

Materyal ve Metod: Hastanemize başvuran 10-24 gebelik haftası arasındaki intrauterin ölü fetuslu 60 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik, klinik, hematolojik verileri toplandı.

Bulgular: 10 ile 24 gebelik haftası arası intrauterin ölü fetüs nedeniyle gebelik terminasyonu yapılan toplam 60 hasta çalışmaya dahil edildi. Gebelik terminasyonu için tüm hastalara aynı tedavi protokolü uygulandı. Hastalar ilk trimester (10-14.hafta arası) (n=22) ve ikinci trimester (14-24 hafta arası) (n=38) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Gruplar arasında abort öncesi ve sonrasında bakılan hemogram parametreleri ve CRP düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Misoprostol uygulamasından sonra aborta kadar geçen süre ikinci trimester grubunda 15.08 ± 10.68 saat iken, ilk trimester grubunda 9.23 ± 3.99 saat olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun saptanmıştır ($p=0.017$). İlk trimester grubunda ikinci kür ihtiyacı, tedaviye yanıtızlık nedeniyle intrauterin balon uygulanması ve histerotomi ihtiyacı hiç gözlenmezken, ikinci trimester grubunda 4 hastaya 2. Kür uygulanmak zorunda kalınmış, 3 hastaya intrauterin balon uygulanmış ve 2 hasta histerotomiye alınmıştır. Hastalar doğum durumlarına göre gruplara ayrıldığında ise normal doğum öyküsü olan hastaların, nullipar gebeler ve sezeryan öyküsü olan gebelere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kısa sürede misoprostole yanıt verdiği görülmüştür. ($p<0.044$).

Sonuç: İlk trimester ve ikinci trimester ölü fetusların sonlandırılmasında misoprostolün vaginal ve sublingual kombine kullanımı efektif ve güvenlidir. Ancak gebelik haftası ve doğum şekli indüksiyon sonrası abort süresinde etkili olduğundan süreç konusunda hastanın öncesinden bilgilendirilip, desteklenmesi hasta uyumunu arttıracaktır.

Anahtar Kelimeler: İntrauterin ölü fetüs, misoprostol, terminasyon

Abstract

Aim: The purpose of this study is to evaluate pregnancy terminations between weeks of 10 and 24, and to investigate efficiency of misoprostol according to birth history, birth type and gestational week of patients.

Material and Method: We retrospectively evaluated data of 60 patients admitted to our clinic between 10- and 24 weeks of pregnancy due to intrauterine ex fetus. Demographic, clinic and hematological data of patients were collected and analysed.

Results: A total of 60 patients who underwent termination of pregnancy due to intrauterine dead fetus between 10 and 24 weeks of gestation were included in the study. The same treatment protocol was applied to all patients for pregnancy termination. The patients were divided into two groups as first trimester (10-14 weeks) (n = 22) and second trimester (14-24 weeks) (n = 38). There was no significant difference between the groups in terms of hemogram parameters and CRP levels before and after abortion. After misoprostol administration, the duration of abortion was 15.08 ± 10.68 in the second trimester group, while it was 9.23 ± 3.99 in the first trimester group and was statistically significantly longer in the second trimester group ($p = 0.017$). In the first trimester group, the need for second cure, intrauterine balloon application due to medical treatment failure and the need for hysterotomy were not observed, while in the second trimester group, 4 patients were applied second cure of misoprostol, 3 patients were applied intrauterine balloon and 2 patients were underwent hysterotomy. When the patients were divided into groups according to their birth status, it was observed that patients with history of normal spontaneous vaginal delivery responded to misoprostol in a statistically significantly shorter time compared to nulliparous and patients with a history of cesarean section. ($p < 0.044$).

Conclusion: Combine use of vaginal and sublingual misoprostol is effective and safe in termination of first trimester and second trimester intrauterine ex fetuses. However, since the gestational week and the mode of delivery are effective in the abortion period after misoprostol induction, informing and supporting the patient about the process will increase patient compliance.

Keywords: Intrauterine ex fetus, misoprostol, termination

Giriş

Ülkemizde yasal olarak onuncu gebelik haftasına kadar istemli gebelik tahliyesi yapılabilmektedir. Ancak çeşitli maternal ve fetal gereksinimler sebebi ile onuncu gebelik haftasından sonra da gebeliklerin sonlandırılması gerekebilmektedir. İkinci trimester gebelik sonlandırması, dünya çapında yıllık olarak yapılan kürtajların yaklaşık yüzde 10 ila 15'ini oluşturur(1,2). On haftanın altındaki gebeliklerin sonlandırılmasında genellikle dilatasyon ve küretaj tercih edilirken, gebeliğin 10. haftasının üzerindeki gebeliklerin sonlandırılmasında özellikle ülkemizde medikal indüksiyonla terminasyon tercih edilmektedir. Gebelik haftası arttıkça fetal-plasental ünitelerinde genişleme ve uterin kan akımında artış meydana gelir. Ancak serviksin henüz olgunlaşmamış olması terminasyon işlemi komplike hale getirebilmektedir.

Prostaglandinlerin (PG) bu alanda kullanıma girmesiyle birlikte gebelik terminasyon işleminde kullanılan tıbbi yöntemler etkinlik ve güvenilirlik açısından önemli ölçüde iyileşme göstermiştir.

Misoprostol (15-deoksi-16-hidroksi-16-metil (PGE1)) bir sentetik PGE1 analogudur. PGE1 uterotonik etkisi nedeniyle doğum indüksiyonunda kullanılmaktadır ayrıca servikal olgunlaşmayı da sağlamaktadır(3). Misoprostol ucuz ve kolay temin edilebilir olması, yüksek etkinliği, kolay uygulanabilirliği ve oda ısısında saklanabilmesi nedeniyle tercih edilen bir ajandır. Misoprostol gebelik sonlandırmalarında oral, sublingual, intravajinal, intraservikal, ve rektal gibi çeşitli yollar ile başarıyla kullanılmaktadır(4,5). Fakat hangi yol ile kullanımının daha etkin ve daha az yan etkili olduğu konusunda görüş birliği yoktur. Hastalarda bulantı, kusma, intestinal kramplar ve ishal gibi yan etkiler görülebilir, ancak kullanım şekline göre şiddet değişebilir. Hastaların yaklaşık % 5-10'unda yüksek ateş görülebilir(1).

Biz çalışmamızda kliniğimizde intrauterin fetal ölüm nedeni ile gebeliği sonlandırılan 10-24 hafta arası gebelik terminasyonları değerlendirerek misoprostolün etkinliğinin doğum öyküsü, doğum şekli ve gebelik haftasına göre etkinliğini araştırdık.

Materyal ve Metod

Bu retrospektif çalışma, Ocak 2017 - Aralık 2019 tarihleri arasında Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran 10-24. gebelik haftaları arasında intrauterin ölü fetüs tanısı ile gebelik terminasyonu yapılan hastalar ile yapıldı. Çalışma için Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından etik kurul onayı alınmıştır. (Etik kurul no: 02.07.2020-07/VII). İntrauterin ölü fetüs dışındaki endikasyonlar ile yapılan gebelik sonlandırmaları çalışma dışında bırakıldı. Hastane veritabanı ve arşiv araştırması neticesinde 65 hastanın verilerine ulaşıldı. Bu hastalardan 5 tanesi dosyalarında eksik veri nedeniyle çalışmaya dahil edilemedi. Kriterlere uygun 60 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, gravida, parite, abortus durumları ve doğum şekilleri gibi demografik özellikleri kaydedildi. Hastaların gebelik haftaları, uygulanan protokol sonrası düşüğe kadar geçen süre, toplam yatış süresi, uygulanan kür sayısı, kan transfüzyon ihtiyacı, komplikasyon oranı, histerotomiye gidiş ve yan etki gelişimi kaydedildi. Ayrıca hastaların abort öncesi ve sonrası hemogram parametreleri ve C-Reaktif Protein düzeyleri de analiz edildi.

Hastaların abort öncesi kan parametreleri hastaneye yatış esnasında alınan kan örnekleri ile belirlendi. Abort sonrası kan parametreleri ise aborttan 4 saat sonra alınan kan örneklerine göre belirlendi. Tüm hastaların fibrinojen, kanama zamanı, pıhtılaşma zamanı ve protrombin zamanı testlerinin yapılmış olduğu ve sonuçlarının tedavilere engel oluşturmadığı görüldü.

Gerekli bilgiler hasta dosyaları ve hastane veri tabanından elde edildi.

Kliniğimizde gebelik terminasyonunda uygulanan Misoprostol protokolü

2 vaginal tablet misoprostol (400 mcg), 1 sunlingual tablet misoprostol (200 mcg) sonrası 4 saat aryla 1 vaginal tablet misoprostol (200 mcg) , tüm hastalara uygulandı.

Intrauterin balon uygulaması

48 saat içinde misoprostole yanıt vermeyen hastalara intrauterin balon uygulamasına geçildi. Bu girişim için 16 veya 18 F bir adet foley sonda vajinal yoldan serviksten geçirildi. Transabdominal ultrasonografi eşliğinde foleyin balonu gebelik haftasına göre uyumlu olacak şekilde salin ile şişirildi. Ardından şişirilen foley balonu serviks dışına doğru çekildi ve gerginliğini koruyacak şekilde hastanın bir bacağına medyaline flaster yardımı ile sabitlendi. Bunun amacı servikal dilatasyona yardımcı olmaktır.

İstatiksel Analiz

Elde edilen veriler SPSS, version 23 programı kullanılarak analiz edildi. Sürekli değişkenler için $\text{ort} \pm \text{SD}$ kullanılırken, kategorik değişkenler için frekans ve yüzdeler kullanıldı. Gruplar arasında istatistiksel anlam farkı için bağımsız örneklem T-test (normal dağılım için) ve Mann whitney U test (normal olmayan dağılım için) kullanıldı. Tüm istatistiksel karşılaştırmalarda istatistiksel anlam p değeri 0.05 ten küçük olduğu durumlarda kabul edildi.

Bulgular

Yaptığımız veritabanı ve arşiv araştırmasında, 10-24 hafta arası gebeliklerde intrauterin ölü fetüs nedeniyle gebelik terminasyonu yapılan toplam 60 hastanın verilerine ulaşıldı. Gebelik terminasyonu için tüm hastalara aynı tedavi protokolü uygulandı. Hastalar ilk trimester (10-14.hafta arası) (n=22) ve ikinci trimester (14-24 hafta arası) (n=38) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Grupların demografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Çalışma popülasyonunun demografik verileri

Değişken	1.Trimester (n=22) ort±SD* orort (min-max) [†]	2.Trimester (n=38) ort±SD* or ort (min-max) [†]	Toplam (n=60) ort±SD* orort (min-max) [†]	P değeri
Yaş (yıl)	30.82 ± 7.06	28.74 ± 6.69	29.5 ± 6.85	0.260*
Gravida (n)	3.00 ± 1.63	2.34 ± 1.16	2.58 ± 1.38	0.269*
Parite (n)	1.68 ± 1.43	0.95 ± 0.87	1.22 ± 1.15	0.106*
Gebelik haftası	11.86 ± 1.08	17.16 ± 2.73	15.22 ± 3.43	<0.001 *
Doğum durumu				0.515 [‡]
Nullipar(n) %	7 (31.81)	13 (34.21)	20 (33.33)	
NSVD(n) %	6 (27.27)	14 (36.84)	20 (33.33)	
C/S(n) %	9 (40.90)	11 (28.95)	20 (33.33)	
Abortus durumu	0.50 (0-3)	0.39 (0-2)	0.43 (0-3)	0.784 [‡]

Kısaltmalar: NSVD: Normal spontan vajinal doğum, C/S: Sezaryen
*Independentsample t-test; [†]Man-withney U test, İstatistiksel anlam: p < 0.05

Gruplar arasında yaş ortalaması, gravida, parite ve abort sayılarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. İlk trimester grubunda ortalama gebelik haftası 11.86 ± 1.08, ikinci trimester grubunda ortalama gebelik haftası ise 17.16 ± 2.73 idi. İlk trimester grubundaki hastaların 31.81%' i nullipar, 27.27 %' i NSVD öyküsü ve 40.90%'i C/S öyküsüne sahipti. İkinci trimester grubundaki hastaların ise 34.21%' i nullipar, 36.84 %' i NSVD öyküsü ve 28.95%'i C/S öyküsüne sahipti. İlk trimester grubunda ortalama abort sayısı 0.50 iken, ikinci trimester grubunda 0.39 olarak bulundu. Çalışma gruplarının klinik karakteristikleri Tablo 2 de sunulmuştur.

Tablo 2. Çalışma popülasyonunun klinik özellikleri

Değişken	1. Trimester (n=22) ort±SD* orort (min-max) [‡]	2. Trimester (n=38) ort±SD* or ort (min-max) [‡]	Toplam (n=60) ort±SD* orort (min-max) [‡]	P değeri
AöHb (gr/dl)	12.26 ± 1.59	11.75 ± 1.26	11.94 ± 1.40	0.173*
AöHtc	36.70 ± 3.44	34.86 ± 3.50	35.53 ± 3.56	0.052*
AöWbc	9.35 ± 2.66	10.15 ± 2.78	9.86 ± 2.74	0.280*
AöPlt	273.18 ± 71.77	257.24 ± 51.74	263.08 ± 59.77	0.324*
As Hb (gr/dl)	11.11 ± 1.77	10.78 ± 1.45	10.90 ± 1.57	0.441*
As Htc	33.38 ± 4.69	32.21 ± 4.30	32.64 ± 4.44	0.332*
As Wbc	10.26 ± 2.33	11.29 ± 2.91	10.91 ± 2.74	0.162*
As Plt	264.50 ± 66.58	241.24 ± 41.92	249.77 ± 52.99	0.102*
Abortus süresi (saat)	9.23 ± 3.99	15.08 ± 10.68	12.93 ± 9.23	0.017*
24 saat içinde abort(n) %	22 (100)	33 (86.8)	55 (91.7)	0.078 [‡]
48 saat içinde abort(n) %	22 (100)	36 (94.73)	58 (96.6)	0.282 [‡]
2. kür ihtiyacı(n) %	0	4 (10.53)	4 (6.66)	0.118 [‡]
İÜB ihtiyacı(n) %	0	3 (7.90)	3 (5)	0.180 [‡]
Histerotomi(n) %	0	2 (5.26)	2 (3.33)	0.278 [‡]
Tx ihtiyacı(n) %	2 (9.10)	6 (15.79)	8 (13.33)	0.466 [‡]
Ateş(n) %	1 (4.55)	2 (5.26)	3 (5)	0.903 [‡]
Gis yan etki(n) %	1 (4.55)	10 (26.32)	11 (18.33)	0.037[‡]
Crp	3.66 (5-19)	11.70 (5-91)	8.76 (0.50-91)	0.087 [‡]
Yatış süresi	1.32 (1-3)	2.05 (1-10)	1.78 (1-10)	0.142 [‡]
Postabort IUB need(n) %	1 (4.55)	4 (10.53)	5 (8.33)	0.423 [‡]

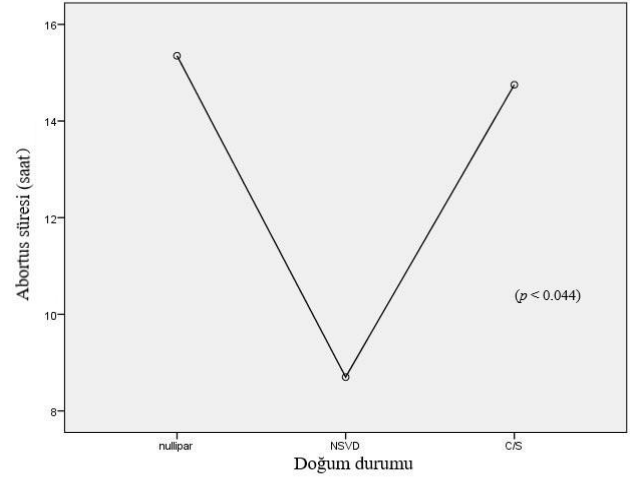
Kısaltmalar: Aö: abort öncesi; As: Abort sonrası, Hb: Hemoglobin, Htc: Hematocrit, Wbc: White bloodcellcount, Plt: Platelet, Tx: Transfüzyon, İÜB: İntrauterin balon, Gis:Gastrointestinalsistem,

*Independentsample t-test; [‡]Man-withney U test, İstatistiksel anlam: p < 0.05

Gruplar arasında abort öncesi ve sonrasında bakılan hemogram parametreleri ve CRP düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Misoprostol uygulamasından sonra aborta kadar geçen süre ikinci trimester grubunda 15.08 ± 10.68 iken, ilk trimester grubunda 9.23 ± 3.99 bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun saptanmıştır (p=0.017). İlk trimester grubunda ikinci kür ihtiyacı, tedaviye yanıtızsızlık nedeniyle intrauterin balon uygulanması ve histerotomi ihtiyacı hiç gözlenmezken, ikinci trimester grubunda 4 hastaya 2. Kür uygulanmak zorunda kalmış, 3 hastaya intrauterin balon uygulanmış ve 2 hasta histerotomiye alınmıştır. Kan transfüzyon ihtiyacı, misoprostole bağlı ateş ve Gis yan etkileri ve toplam hastanede yatış süreleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. İndüklenmiş abortus sonrası revizyone küretaj esnasında yoğun kanama nedeni ile ilk trimesterdaki 1 hastaya, ikinci trimesterdaki 4 hastaya intrauterin balon tamponad uygulanması gerekmiştir.

Hastalar doğum durumlarına göre gruplara ayrıldığında ise öncesinde normal doğum öyküsü olan hastaların, nullipar gebeler ve sezeryan öyküsü olan gebelere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kısa sürede misoprostole yanıt verdiği görülmüştür (p<0.044). (Figür 1)

Figür 1. Doğum durumuna göre abortus sürelerinin incelenmesi



Tartışma

On haftanın üzeri intrauterin ölü fetüs nedeni ile gebelik terminasyonları stresli ve ağırlı bir süreçtir. Bu süreçte hastanın en kısa sürede ve en konforlu şekilde sağlığına kavuşması amaçlanmaktadır. Biz bu çalışmada on hafta üzeri intrauterin ölü fetüslere klinik yaklaşımımızı değerlendirmek, etkinliğini saptamak ve gebelik haftalarına ve önceki doğum şekillerine göre farklılıkları saptayarak hastalarımızı sürece hazırlamayı amaçladık.

Misoprostol, gebeliğin ilk ve ikinci trimester sonlandırılmasında farklı rejimler yollarıyla uygulanabilir bir ajan olarak etkinliğini kanıtlamıştır. (6) Misoprostolün oda ısısında stabil olması, ucuz olması ve kullanım kolaylığı diğer analoglara tercih edilmesini sağlamıştır. Genel olarak, yan etkilerin sıklığı ve şiddeti, uygulama yoluna, doza ve dozlar arasındaki aralığa bağlıdır. Misoprostol uygulamasının iki yaygın yolu sublingual ve vajinaldır, ancak farklı farmakokinetik ve etkiyetleri vardır (7). Dil altı misoprostol, hızlı emilimi sayesinde en kısa sürede pik konsantrasyonuna ulaşır ve en yüksek biyoyararlanıma sahiptir(8). Önceki çalışmalar, dil altı misoprostolün ilk ve ikinci trimester düşükte etkili olduğunu göstermiştir. Vajinal yol daha uzun süreli düzenli uterus kasılmalarına neden olur ve uygulamadan sonra bulantı, kusma ve ishal gibi daha az yan etkiye sahiptir. Ancak vajinal yoldan absorpsiyon tutarsızdır (9).

Biz kliniğimizde klinik deneyimlerimize dayanarak etki süresinin kısaltmak ve yan etki insidansını azaltmak açısından sublingual ve vaginal kombine uygulamayı tercih ediyoruz. Wong ve arkadaşlarının yaptığı prospektif randomize kontrollü çalışmada ikinci trimester terminasyonlarında vaginal misoprostol uygulanmasının farklı rejimlerinin etkilerini karşılaştırmışlar ve 3 saatte bir 400 mcg misoprostol uygulamasının 6 saatte bir uygulamaya göre güvenli ve daha etkili olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca grupları primigravid ve multigravid olarak ayırdıklarında multigravid hastaların 48 saat içinde abort etme oranlarını primigravid gruptan anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamışlardır (5). Bizim çalışmamızda vakaların tümüne 400 mcg vaginal 200 mcg oral dozu takiben 4 saat ara ile 400 mcg idame edilmiş olup 24 saat içinde abort oranı %91.7 iken 48 saat içinde abort oranı ise %96.6 olarak bulunmuştur. Rahimi-Sharbat ve ark. yaptığı çalışmada normal doğum öyküsü olan gebelerin abort süresinin daha kısa olduğu saptanmıştır. (10) Bizim çalışmamızda da multipar gebelerin doğum şekline göre ele alınarak değerlendirilmiş ve nullipar ve sezeryan öyküsü olan gebelere kıyasla normal doğum öyküsü olan gebelerin misoprostole yanıtının istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa olduğu gösterilmiştir. ($p < 0.044$). Literatürde konuyla ilgili yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda multipar gebeler doğum şekline göre sınıflandırılmamış olup çalışmamız bu konuda yapılan az çalışmayı destekler nitelikte olup bundan sonra yapılacak çalışmalar için de öncül nitelik taşımaktadır. Öztürka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ikinci trimester gebelik sonlandırmalarında sublingual, vaginal ve oral yolla misoprostol uygulanması karşılaştırılmış olup induksiyon uygulaması ile abortusun gerçekleşmesine kadar geçen süre sublingual grupta 491.2 ± 177.3 dakika (ort 8.1 saat) vajinal grupta 702.6 ± 368.8 dakika (ort 11.7 saat) ve oral grupta ise 719.8 ± 209.9 dakika (ort 12 saat) olarak bulunmuştur (11). Tang ve arkadaşlarının yaptığı medikal abortuslar için sublingual misoprostol kullanımıyla ilgili pilot çalışmada ise abort süresi 11.6 saat olarak bulunmuştur (12). Bizim çalışmamızda abort süresi ilk trimester grubunda 9.23 ± 3.99 saat iken, ikinci trimester grubunda 15.08 ± 10.68 saat bulunmuştur. Rahimi-Sharbat ve ark. yaptığı çalışmada vaginal, sublingual ve kombine misoprostol kullanımları karşılaştırılmış olup vaginal uygulanan grupta en uzun (ort. 16 saat), sublingual grupta en kısa (ort. 9.2 saat), kombine uygulanan grupta ise ort 11.5 saat bulunmuş olup çalışmamıza benzerdir (10). Ancak literatürle

konuyla ilgili yapılan çalışmaların hiçbirinde ilk trimester ve ikinci trimester induksiyonları karşılaştırılmamış olup bu konuda çalışmamız ilktir. Çalışmamızda ilk trimester intrauterin ölü fetusların induksiyonunun hiçbirinde ikinci kür ihtiyacı, misoprostole yanıtızsızlık ve histerotomiye gidiş olmazken ikinci trimester ölü fetusların induksiyonunda 4 vakaya ikinci kür gereksinimi ve 3 vakaya yanıtızsızlık nedeni ile foley sonra takılması gerekmiş ve 2 hasta histerotomiye alınmıştır. Foley sonda takılan 2 hasta ve histerotomiye alınan 2 hasta da primigraviddir. İntrauterin balon uygulanması ikinci trimester abortlarında efektif ve güvenilir bir metottur. İndüksiyon için foley katater uygulanmasıyla ilgili birçok çalışma mevcuttur. Rezk ve arkadaşlarının (13) yaptığı çalışmada ve Toptaş ve arkadaşlarının (14) yaptığı çalışmada da misoprostol ile foley kataterin tek başına kullanımı ve kombine kullanımı kıyaslanmış, tek başına foley kullanılan grupta abort süresi daha uzun bulunmuştur. İntrauterin foley uygulanması hastalar için daha konforsuz ve ağrı verici olabildiğinden biz kliniğimizde misoprostole yanıt alamadığımız vakalarda intrauterin foley uygulamasını tercih ediyoruz. Çalışmamızda 5 hastanın postabortif masif hemorajisi gerçekleşmiş olup biri ilk trimester, 4 ü ise ikinci trimester gebelik haftasına aittir. Bu 5 hastanın tamamına kanama kontrolü için intrauterin balon uygulaması yapıldı. Bu uygulamayla tüm hastaların kanaması kontrol altına alınmış ve ek bir cerrahi müdahale gereksinimi olmamıştır. Bu hastaların doğum şekilleri açısından anlamlı farklılık bulunmayıp 2 hasta normal doğum öykülü, 2 si sezeryan öykülü ve 1' i de nullipardır. Literatürde postabortif masif kanamaya yaklaşımda intrauterin balon uygulamasının efektif ve güvenilir olduğunu gösteren birçok vaka sunumları mevcuttur. (15,16) Biz de kliniğimizde küretaj sonrası yoğun kanaması olan vakalara intrauterin balon tamponad yöntemini uyguluyoruz. Gebelik terminasyonu sonrası gerek ilk gerekse ikinci trimesterde postabortif kanamaları kontrol altına almak için intrauterin balon yöntemi mekanik olarak etkili ve güvenilir bir yöntem olarak düşünülebilir. Çalışmamızın limitasyonları tek merkezli ve kısıtlı sayıda hasta ile yapılmış olmasıdır. Bu çalışmanın uzun dönem sonuçlarını ileriki çalışmalarda planlamaktayız.

Sonuç olarak; ilk trimester ve ikinci trimester ölü fetusların sonlandırılmasında misoprostolün vaginal ve sublingual kombine kullanımı efektif ve güvenlidir. Ancak ikinci trimesterdeki gebelerin ayrıca nullipar ve eski sezeryanlı gebelerin induksiyon sonrası abort süresi daha uzun olduğundan süreç konusunda öncesinden bilgilendirilip, desteklenmesi hasta uyumunu arttıracaktır.

Kaynaklar

1. ACOG Practice Bulletin No. 135: Second-trimester abortion. *Obstet Gynecol* 121, 1394–1406 (2013)
2. Sedgh G, Henshaw S, Singh S, et al. Induced abortion: estimated rates and trends worldwide. *Lancet* 2007; 370:1338.
3. Agtibay PM, Ramin KD, Harris DY, Ramsey PS, Ogburn PL Jr. Misoprostol as a labor induction agent. *J Matern Fetal Med.* 1998; 7: 15-8.
4. Pongsatha S, Tongsong T, Suwanawut O. Therapeutic termination of second trimester pregnancy with vaginal misoprostol. *J MedAssocThai* 2001; 84: 515-9.
5. Wong KS, Ngai CS, Yeo EL, Tang LC, Ho PC. A comparison of two regimens of intravaginal misoprostol for termination of second trimester pregnancy: A randomized comparative trial. *Hum Reprod.* 2000; 15: 709-12
6. Nagaria T, Sirmor N. Misoprostol vs mifepristone and misoprostol in second trimester termination of pregnancy. *J Obstet Gynaecol India.* 2011;61(6):659–62.
7. Milani F, Sharami SH, Arjmandi S. Comparison of sublingual and vaginal misoprostol for second-trimester pregnancy terminations. *J Family Reprod Health.* 2014;8(1):41–4.
8. Von Hertzen H, Piaggio G, Wojdyla D, et al. Comparison of vaginal and sublingual misoprostol for second trimester abortion: randomized controlled equivalence trial. *Hum Reprod.* 2009;24(1):106–12.34
9. Nautiyal D, Mukherjee K, Perhar I, et al. Comparative study of misoprostol in first and secondtrimester abortions by oral, sublingual, and vaginal routes. *J Obstet Gynaecol India.* 2015;65(4):246–50.
10. Fatemeh Rahimi-Sharbat 1, KhadijehAdabi 1, MehrnazValadan 1, Mahboobeh Shirazi 2, Sepideh Nekuie 1, Parisa Ghaffari 1, Narges Khansari 3 The combination route versus sublingual and vaginal misoprostol for the termination of 13 to 24 week pregnancies: A randomized clinical trial Taiwan *J Obstet Gynecol.* 2015 Dec;54(6):660-5. doi: 10.1016/j.tjog.2014.07.010.
11. Öztürka Y, Esenler İ. İkinci trimestr gebelik sonlandırmalarında sublingual, vajinal ve oral misoprostol kullanımının karşılaştırılması. *Jinekoloji ve Obstetri Dergisi* 2005; Cilt: 2 Sayı: 3 Sayfa: 172-7
12. Tang OS, Ho PC. Pilot study on the use of sublingual misoprostol for medical abortion. *Contraception* 2001;64:315-317.
13. Mohamed Abd-Allah Rezk1 , Zakaria Sanad, Ragab Dawood, Mohamed Emarh, Alaa Masood Comparison of intravaginal misoprostol and intracervical Foley catheter alone or in combination for termination of second trimester pregnancy *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015 Jan;28(1):93-6. doi: 10.3109/14767058.2014.905909. Epub 2014 Apr 9. PMID: 24635496 Clinical Trial.
14. Toptaş T, Mendilcioğlu I, Şimşek M, Taşkın O: Intravaginal misoprostol alone versus intravaginal misoprostol and extraamniotik Foley catheter for second trimester pregnancy termination: An observational study. *Ginekol pol* 85, 577–581 (2014)
15. Rydze R, Dixon K, Greely JT, Hawkins SM. Use of an Obstetric Balloon for Postabortion Hemorrhage With Disseminated Intravascular Coagulation *Obstet Gynecol.* 2015 Nov;126(5):1019-21. doi: 10.1097/AOG.0000000000001012. PMID: 26375713
16. Madden T, Burke AE. Successful management of second-trimester postabortion hemorrhage with an intrauterine tamponade balloon *Obstet Gynecol.* 2009 Feb;113(2 Pt 2):501-3. doi: 10.1097/AOG.0b013e318185a044. PMID: 191559

Tiroid Cerrahisinde Nöromonitörizasyon Kullanımının Avantajları Ve Dezavantajları

Neuromonitoring In Thyroid Surgery

Öz

Amaç: Bu çalışmadaki amacımız tiroid cerrahisinde rekürren larengial sinir hasarından kaçınmak için sıkça kullanılan sinir monitörizasyonu teknolojisinin maliyetini belirlemektir.

Materyal metot: Çalışmaya 2016-2017 yılları arasında 18 yaş üstünde olup intraoperatif sinir monitörizasyonu kullanılarak total tiroidektomi veya lobektomi uygulanan 34 hasta dahil edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 34 hastanın 5 (%14,7)'i erkek ve 29 (%85,3)'u kadın. Tek taraflı tiroidektomi 7 (%20,6) hastaya, bilateral tiroidektomi 27 (%79,4) hastaya uygulanmıştır ve 61 sinir explorasyonu gerçekleştirilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 43,85±13,86 yıl olarak bulundu (min: 24 ve maks: 71). Ameliyat süresi ortalaması 77,68±17,04 dakika idi. İntraoperatif sinir monitörizasyonun hasta başına yarattığı maliyet artışı 285 Amerikan doları olarak bulundu.

Sonuç: Tiroidektominin en önemli komplikasyonlarından biri larengial sinir yaralanmasıdır. İntraoperatif sinir monitörizasyonu kullanılarak tiroidektomi uygulamalarını günümüzde giderek yaygınlaşmaktadır. Bu teknolojik ekipmanların kullanılmasının avantaj ve dezavantajları ile ilgili halen birçok tartışma devam etmektedir. Ancak tiroid cerrahisinde yarattığı maliyet artışının kosteffektif olup olmadığı ile ilgili araştırmalar oldukça sınırlıdır. Çalışmamızda IONM kullanımının hasta başına 285 Amerikan doları ek maliyet yarattığı belirlendi. Ancak bu maliyetlerin; komplikasyonlar, medikolegal problemler, taburculuk süresi, işe dönüş süresi gibi toplam maliyeti etkileyen durumlarla birlikte incelenmesi gerçek kosteffektifiteyi ortaya koyabilecektir. Bu parametrelerinde ele alındığı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Tiroidektomi, Rekürren larengial sinir, Sinir monitörizasyonu

Abstract

Objective: Our aim in this study is to determine the cost of nerve monitoring technology used frequently in thyroid surgery to avoid recurrent laryngeal nerve damage.

Materialmethod: 34 patients over the age of 18 who underwent total thyroidectomy or lobectomy using Intraoperative nerve monitoring between 2016 and 2017 were included.

Serdar GÜMÜŞ*0000-0001-7629-9369

Bahri ÇAKABAY**0000-0002-0260-142X

*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı/ Adana

**Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Cerrahi Onkoloji Kliniği/ Diyarbakır

Yazışma Adresi: Serdar GÜMÜŞ

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı, Sarıcam, Adana, Türkiye,1330.

Email: seredargumus@hotmail.com,

Geliş Tarihi:25.08.2020

Kabul Tarihi:14.10.2020

Results: Of the 34 patients included in the study, 5 (14.7%) were male and 29 (85.3%) were female. Unilateral thyroidectomy was performed in 7 (20.6%) patients, bilateral thyroidectomy was performed in 27 (79.4%) patients and 61 nerve explorations were performed. The mean age of the patients was 43.85 ± 13.86 years (min:24 and max:71). The mean operation time was 77.68 ± 17.04 minutes. The cost increase of Intraoperative nerve monitoring per patient was found to be US \$ 285.

Conclusion: One of the most important complications of thyroidectomy is laryngeal nerve injury. Thyroidectomy applications are increasingly used today by using Intraoperative nerve monitoring. There are still many discussions about the advantages and disadvantages of using this technological equipment. However, research on whether the increase in cost created by thyroid surgery is cost-effective is quite limited. In our study, it was determined that the use of IONM created an additional cost of US \$ 285 per patient. However, these costs; examination with complications, medico-legal problems, time to discharge, time to return to work may reveal the true cost-effectiveness. There is a need for new studies addressing these parameters.

Keywords: Thyroidectomy, Recurrent laryngeal nerve, Nerve monitoring

Giriş

Her geçen gün gelişen diagnostik teknikler sayesinde tiroit hastalıklarına tanı koymak giderek kolaylaşmaktadır. Bu sayede tiroide bağlı hastalıklar için uygulanan işlem ve cerrahi sayıları giderek artmaktadır (1).

Tiroidektomi hasta ve cerrah için kabul edilmesi zor komplikasyonlara neden olabilmektedir. Bu komplikasyonları azaltıp daha iyi bir cerrahi uygulayabilmek için yeni teknolojiler geliştirilmiştir (2). Bu teknolojik argümanların temelde üç hedefi vardır; daha az komplikasyon, daha az mortalite ve daha iyi kozmetik sonuç. Bu teknolojik aletlerin başında damar mühürleme cihazları ve son yıllarda giderek yaygın olarak kullanılmaya başlanan rekürren larengial sinir (RLS) monitörizasyonu sistemleri gelmektedir. Bu çalışmada kliniğimizde intraoperatif nöromonitörizasyon (IONM) tekniği kullanarak yapılan tiroidektomiler ele alınarak bu teknolojinin kullanımının maliyet üzerindeki artışı belirlenmeye çalışılmıştır.

Materyal ve Metod

Bu çalışmada; Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan 2017 yılında onay alındıktan sonra, 2016 Haziran ve 2017 Haziran ayları arasında genel cerrahi kliniğinde aralıklı IONM kullanılarak yapılan tiroidektomi olguları retrospesifik olarak incelendi. Çalışmaya 18 yaş üstünde olup intraoperatif sinir monitörizasyonu kullanılarak total tiroidektomi veya lobektomi uygulanan 34 hasta dahil edildi. Re-opere olgular, lateral boyun disseksiyonu yapılan veya peroperatif sinir invazyonu saptanan olgular, daha önceden ses kısıklığı olduğu saptanan veya preoperatif larengoskopik muayenesinde vokal kord paralizi saptanan hastalar ve preoperatif planlanarak paratiroid cerrahisi de uygulanan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların dosyalarında yaş, cinsiyet, uygulanan cerrahi yöntem ve ameliyat süresi ve maliyet artış bulguları elde edildi. Tüm bu verilerin ortalama, ortanca, minimum, maksimum değerleri saptandı.

Bulgular

Çalışmaya alınan 34 hastanın 5 (%14.7)'i erkek ve 29 (%85.3)'ü kadın. Tek taraflı tiroidektomi 7 (%20,6) hastaya, bilateral tiroidektomi 27 (%79.4) hastaya uygulanmıştır ve 61 sinir explorasyonu gerçekleştirilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 43.85 ± 13.86 yıl olarak bulundu (min:24 ve maks:71). Ameliyat süresi ortalaması 77.68 ± 17.04 dakika idi. Intraoperatif sinir monitörizasyonun hasta başına yarattığı maliyet artışı 285 Amerikan doları olarak bulundu.

Tartışma

Tiroit cerrahisi sırasında RLS yaralanma oranı % 0.3 ile % 18.9 arasında olduğu tahmin edilmektedir (1). Yeterli anatomi bilgisi ve tecrübeli ekipler tarafından yapılsa dahi RLS hasarının %1-2 oranında bildiren yayınlar mevcuttur (2). Şuana kadar hiçbir cerrahi yöntem ya da ekipman tiroit cerrahisinin bu komplikasyonunu tamamen ortadan kaldırmış değildir.

Tiroidektomi esnasında IONM kullanılmasının üç temel amacı vardır. Birincisi nonrekürren ya da ekstralarengal dallanması olan inferior larengial sinirin anatomik varyasyonlarının IONM ile daha iyi değerlendirilebilmesidir. İkincisi ortada fonksiyonel bir sinir varken reoperasyonlar gibi elverişsiz koşullarda RLS'nin fonksiyonunun intraoperatif olarak dökümanate edilmesidir. Üçüncüsü ise, RLS travmasına bağlı değişiklikler ile operasyonla ilişkisi olmayan ses değişikliklerinin ayırt edilmesidir (3).

Bu teknolojinin doğru kullanılabilmesinin ve yorumlanmasının öğrenim eğrisi yüksektir (4). Del Rio ve arkadaşları öğrenim eğrisinin ardışık 60 kullanımı ile aşılacağını belirtmiştir (5).

Bunun yanında bu teknolojik cihazlar ciddi maliyet artışlarına neden olmak gibi dezavantajları da beraberinde getirmektedirler. Literatür incelendiğinde IONM kullanımının maliyet etkinliği ile ilgili az sayıda yazı bulunmaktadır. Roche ve arkadaşları ise 2016 yılında yayınladıkları bir yazıda reküren sinirin görsel olarak saptanmasının IONM kullanımlarına göre maliyet açısından etkin yöntem olduğunu savunmuşlardır. Ancak yüksek riskli gruplarda IONM kullanımının daha etkin bir maliyet yaratabileceğini savunmuşlar (6). Buna karşıt AL-Qurayshi ve arkadaşlarının 2017 yılında yayınladıkları bir yazıda; tiroit cerrahisinde IONM kullanımının maliyetini ve sinir hasarı durumunda hastaya verilecek tazminat değerlerini hesaplamış ve sonuç olarak IONM kullanımını maliyet açısından etkin olduğunu bulmuşlardır (7). Dionigi ve arkadaşları ise yaptıkları maliyet analizlerinde tiroidektomide IONM kullanımının hastane yatış maliyetinde %5-7'lik bir artış yarattığını belirlemişler. Ancak esas maliyet yükselmelerinin enerji bazlı hemostatik aletlerin kullanımından kaynaklandığını saptamışlar (8). Gremillion ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 119 vakayı incelemişler. IONM kullanımının operasyon süresini azaltmadığını, postoperatif sinir yaralanma sayılarını düşürmediğini ve maliyeti 387 Amerikan Dolar arttırdığı sonucunu çıkarmışlar. IONM kullanımının revizyon vakaları ve tiroit kanseri gibi belli koşullarda kullanımın yararlı olabileceğini, her tiroit cerrahisinde kullanılmasının etkin maliyet değerine sahip olmadığını belirtmişlerdir (9).

Kliniğimizde uyguladığımız IONM'nin hasta başına maliyet artışı 285 Amerikan Dolarıdır. Bizim çalışmamıza dahil olan hastaların patoloji sonuçları incelendiğinde hastaların %26,4 karsinom olarak saptanmıştır. Bu hastalar birçok yazıda da değerlendirildiği gibi sinir hasarı açısından yüksek riskli grup içerisinde ele alınabilir.

Sonuç

Tiroidektominin en önemli komplikasyonlarından biri larengeal sinir yaralanmasıdır. İntraoperatif sinir monitörizasyonu kullanılarak tiroidektomi uygulamalarını günümüzde giderek yaygınlaşmaktadır. Bu teknolojik ekipmanların kullanılmasının avantaj ve dezavantajları ile ilgili halen birçok tartışma devam etmektedir. Ancak tiroit cerrahisinde yarattığı maliyet artışının kosteffektif olup olmadığı ile ilgili araştırmalar oldukça sınırlıdır. Çalışmamızda IONM kullanımının hasta başına 285 Amerikan doları ek maliyet yarattığı belirlendi. Ancak bu maliyetlerin; komplikasyonlar, medikolegal problemler, taburculuk süresi, işe dönüş süresi gibi toplam maliyeti etkileyen durumlarla birlikte incelenmesi gerçek kosteffektifiteyi ortaya koyabilecektir. Bu parametrelerinde ele alındığı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Sun H, Tian W, Jiang K, et al. Clinical guidelines on intraoperative neuromonitoring during thyroid and parathyroid surgery. *Ann Transl Med* 2015;3:213.
2. Picucci L, Persico Stella L, Alibrandi M, Cardillo L, Trombini R, Morano C. Postoperative complications after thyroid surgery. Review of literature and personal experience. *Minerva Chir* 1997;52:901-912.
3. Dralle H, Sekulla C, Lorenz K, et al. German IONM study group. Intraoperative monitoring of the recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery. *World J Surg* 2008;32:1358-1366.
4. Wojtczak B, Kaliszewski K, Sutkowski K, Głód M, Barczynski M. The learning curve for intraoperative neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery. *Langenbecks Arch Surg* 2017;402:701-708.
5. Del Rio P, Nisi P, Benedicenti S, Bertocchi E, Luzietti E, Sianesi M. Intraoperative neuromonitoring in thyroidectomy: the learning curve. *Ann Ital Chir* 2016;87:298-305.
6. Al-Qurayshi Z, Kandil E, Randolph GW. Cost-effectiveness of intraoperative nerve monitoring in avoidance of bilateral recurrent laryngeal nerve injury in patients undergoing total thyroidectomy. *Br J Surg* 2017;104:1523-1531.
7. Rocke DJ, Goldstein DP, de Almeida JRA. Cost-Utility Analysis of Recurrent Laryngeal Nerve Monitoring in the Setting of Total Thyroidectomy. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;142:1199-1205.
8. Dionigi G, Bacuzzi A, Boni L, Rausei S, Rovera F, Dionigi R. World J Surg. Visualization versus neuromonitoring of recurrent laryngeal nerves during thyroidectomy: what about the costs? *World J Surg* 2012;36:748-54.
9. Gremillion G, Fatakia A, Dornelles A, Amedee RG. Intraoperative recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery: is it worth the cost? *Ochsner J* 2012;12:363-366.

Acil Servise Hasta Başvurularının ve Sonlanımlarının Analizi

Analysis of Patient Admissions to the Emergency Department and Outcomes

Ali İlker ÖZER* 0000-0002-8884-1650

Mehmet Oğuzhan AY**0000-0003-1061-5327

Akkan AVCI*0000-0002-4627-0909

Serdar BİRİCİK*0000-0002-0472-8424

Önder YEŞİLOĞLU*0000-0003-0149-8456

Hayri ÇINAR* 0000-0001-8645-3083

Ozan DEMİR*0000-0001-5713-0496

Salim SATAR*0000-0001-6080-4287

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

Kliniği, Adana, Türkiye.

**Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Bursa, Türkiye

Yazışma Adresi :Akkan AVCI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi,

Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Acil Tıp Kliniği, Adana, Türkiye.

e-mail : drakkanavci@gmail.com

Öz

Giriş: Bu çalışmada erişkin acil servise başvuran hastaların demografik verilerinin ve acil servisten hasta sonlanımlarının analizinin yapılması amaçlandı.

Materyal ve metod: Hastanemiz erişkin acil tıp kliniği'ne 01.01.2013-31.12.2013 tarihleri arasında başvuran 18 yaşından büyük, her iki cinsiyette hastalar geriye dönük olarak incelendi. Hastane otomasyon sistemi kayıtlarından verilerine eksiksiz ulaşılabilen tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Elde edilen verilerin analizinde SPSS 21.0 istatistiksel analiz paket programı kullanıldı.

Bulgular: Çalışmamıza % 51.4'ü kadın, % 48,6'sı erkek toplam 197.371 hasta dahil edildi. Acil servise en sık başvuru 18-29 yaş aralığındaki hastalar tarafından, en sık ağustos ve ekim aylarında yapıldığı saptandı. En sık başvuru nedenlerinin travma ve solunum sistemi hastalıklarına bağlı şikayetler olduğu belirlendi. Hastaların % 92,3'ünün acil servisten taburcu edildiği, % 7'sinin yatırıldığı, % 0,1'inin acil serviste eksitus olduğu belirlendi. Hastanemize yatışı yapılan olguların % 30,7'sinin yoğun bakımlara, % 69,3'ünün servislere yatırıldığı belirlendi.

Sonuç: Acil servisler acil olmayan hastalar tarafından sıkça kullanılmakta ve suistimal edilmektedir. Bu durum gereksiz yoğunluğa, iş gücü ve ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Acil sağlık sisteminin bu duruma çözüm getirecek şekilde gözden geçirilerek gerekli reformların yapılması gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Acil, başvuru, analiz, demografik, istatistik

Abstract

Objective: In this study, to analyse the demographic data of adult patients admitted to the emergency department and their outcomes from emergency department were aimed.

Materials and Methods: Patients over 18 years old and in both gender who admitted to adult emergency department of our hospital between 01.01.2013 and 31.12.2013 were evaluated retrospectively. All patients whose data can be reached completely from hospital automation system records were included to the study. SPSS 21.0 software package was used for the statistical analysis of obtained data.

Results: Total 197.371 patients were included to our study, of them 51.4% were female and 48.6% were males.

Geliş Tarihi: 28.08.2020

Kabul Tarihi:30.09.2020

The most common admission to emergency department was done by patients in the 18-29 age range and was in August and October. The most common complaints were trauma and respiratory diseases. Of the patients, 92.3% were discharged from the emergency department, 7% were hospitalised and 0.1% died in the emergency department. Of the hospitalised patients, 30.7% were admitted to the intensive care unit and 69.3% were admitted to the services of our hospital.

Conclusion: Emergency departments are often used by patients who are not immediate and are abused. This situation leads to unnecessary crowded, lose of labor and money. Emergency medical system should be revised to bring a solution to this situation, and some necessary reforms must be done.

Keywords:

Emergency, admission, analysis, demographics, statistics

Giriş

Acil servisler kolay ulaşılabilirliği ve 24 saat esasına dayalı çalışmasından dolayı hastanelerin toplumla ilişkisinin en fazla olduğu bölümlerinden birisidir. Bu nedenle toplumun sağlık sistemi ve sağlık kurumları hakkındaki memnuniyetlerinin temelini acil servise başvuruları sırasında almış oldukları hizmet kalitesi ve acil servisteki geçmiş oldukları zaman oluşturmaktadır.

Dünyada Acil Tıp hizmetleri diğer bölümlerden ayrı bir klinik olarak 35 yıllık bir geçmişe sahiptir. Ülkemizde ise Acil Tıp ayrı bir klinik olarak 25 yıllık bir geçmişe sahip olup ülke genelinde gelişme ve yapılanma süreci devam etmektedir.¹ Bu konuda özellikle Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Kanada ve Japonya öncü ülkeler olarak gösterilmektedir.²

Sağlık kuruluşları acil servis hizmetlerini etkin sunabilmek için büyük çabalar sarf etmelerine karşın elde edilen sonuçlar istenildiği kadar başarılı değildir. Bu başarısızlığın en büyük sebebi acil servislerin acil olmayan hastalar tarafından kullanılması olarak gösterilmektedir.³ Son yıllarda, şehirlerdeki nüfus artışları ve iç göçler nedeniyle, özellikle eğitim ve araştırma hastaneleri acil servislerinin hasta yoğunluğunda ciddi artışlar gözlenmekte, bu da sağlık hizmetlerinde ciddi aksamalara yol açmaktadır.^{4,5}

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı istatistiklerine göre Sağlık Bakanlığına bağlı hastanelere başvuran hasta sayısı 2002 yılında 109.793.128 iken, 2012 yılında bu sayının 260.974.401 olduğu belirtilmiştir.⁶ Artan şehir nüfuslarına ek olarak acil olmayan hastaların da acil servisi yoğun olarak kullanmasıyla beraber acil hastaların değerlendirilmesi ve tedavisinde gecikmeler yaşanmakta, bunun sonucu olarak hasta memnuniyeti ve hizmet kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir.⁷ Bu çalışmada bir üçüncü basamak acil kliniğine yapılan hasta başvurularının değerlendirilmesi, hastaların demografik verilerinin ve acil servisten sonlanımlarının analizinin yapılması amaçlandı.

Metot

Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Erişkin Acil Tıp Kliniği'ne 01.01.2013-31.12.2013 tarihleri arasında başvuran 18 yaşından büyük hastaların geriye dönük olarak araştırıldı. Çalışmaya Hastanemiz Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra başlandı (Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, Tarih: 22/08/2013, Karar Numarası: 43). Hastane otomasyon sistemi kayıtlarından verilerine eksiksiz ulaşılabilen tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Verilerine ulaşamayan ve 18 yaş altı hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların yaşı, yaş dekadları (18-29, 30-39, 40-49, 50-64, 65 ve üzeri), cinsiyeti, başvuru ayı, mevsimi, sosyal güvencesi, aciliyet durumu, başvuru nedenleri (travma, solunum sistemi hastalıkları, gastrointestinal sistem hastalıkları, serebrovasküler sistem hastalıkları, ürogenital sistem hastalıkları, kardiyovasküler sistem hastalıkları, zehirlenmeler, dermatolojik hastalıklar, psikiyatrik hastalıklar, göz hastalıkları, yumuşak doku ve eklem hastalıkları, endokrin hastalıklar, diğer (diş, onkoloji, aşılama vb), obstetrik ve jinekolojik hastalıklar, renal hastalıklar, kardiyopulmoner arrest), adli olay oluş nedeni (trafik kazaları, zehirlenme, darp, düşme, kesici delici alet yaralanması, yanık, ateşli silah yaralanması, elektrik çarpması, gibi), acilden sonlanım durumu, yoğun bakım ünitelerine yatırılan hastaların yatırıldığı yer, servise yatırılan hastaların yatırıldığı yer, standart veri giriş formuna kayıt edildi.

Elde edilen verilerin analizinde SPSS 21.0 istatistiksel analiz paket programı kullanıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, ortanca, standart sapma, min-maks, oran ve frekans değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov testi ile kontrol edildi. Nicel verilerin analizinde bağımsız örneklem t test kullanıldı. Niteliksel verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. İstatistiksel olarak p<0,05 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamıza 01.01.2013 ile 31.12.2013 tarihleri arasında Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Erişkin Acil Tıp Kliniği'ne başvuran toplam 213614 hastadan verilerine eksiksiz ulaşılabilen 197371'i çalışmamıza dahil edildi. Aynı dönemde tüm hastaneye başvuran 1722620 hastanın % 11,4'ünü erişkin acil servise başvuran hastaların oluşturduğu belirlendi.

Hastaların % 51,4'ü (101454) kadın, % 48,6'sı (95917) erkek cinsiyette idi. Hastaların yaş ortalamaları 37 yıl (min:18, maks:114) idi. Kadın hastaların yaş ortalaması 37 yıl (min: 18, maks: 95) iken erkeklerin ki 38 yıl (min: 18, maks: 114) idi.

Hastalar yaş gruplarına ayrıldığında en sık başvurunun 18-29 yaş (% 30,1) ve 30-39 yaş arası (% 24,8) olduğu belirlendi. 18-39 yaşlar arasında kadın cinsiyette başvuru oranı fazla iken, 40-64 yaş aralığında cinsiyetler arasında acile başvuru açısından farklılık olmadığı tespit edildi ($p < 0,001$). Hastaların acil servise en sık başvurdukları ay ve mevsim dağılımı Tablo 1.'de gösterilmiştir.

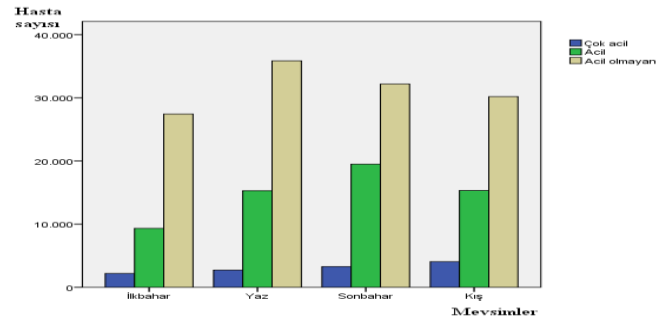
Tablo 1. Hasta başvurularının ay ve mevsimlere göre dağılımı

Aylar	Sayı	Yüzde (%)
Ocak	17677	9,0
Şubat	12536	6,4
Mart	12833	6,5
Nisan	12518	6,3
Mayıs	13596	6,9
Haziran	13983	7,1
Temmuz	17875	9,1
Ağustos	22026	11,2
Eylül	18420	9,3
Ekim	19974	10,1
Kasım	16566	8,4
Aralık	19367	9,8
Toplam	197371	100,0
Mevsimler		
İlkbahar	38947	19,7
Yaz	53884	27,3
Sonbahar	54960	27,8
Kış	49580	25,1
Toplam	197371	100,0

Hastaların aciliyet durumları üçlü triyaj sistemine göre gruplandırıldığında; sadece % 6,2'sinin çok acil hastalar ve % 30,1'inin acil hastalardan oluştuğu saptandı.

Hastaların cinsiyetlerine göre aciliyet durumları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p=0,284$).

Hastaların aciliyet durumlarının mevsimlere göre dağılımı incelendiğinde; çok acil hastaların en çok kış mevsiminde (% 33,2), acil hastaların en çok (% 32,8) sonbaharda, acil olmayan hastaların ise en çok yaz mevsiminde (% 28,5) acil servise başvurdukları tespit edildi (Şekil 1).



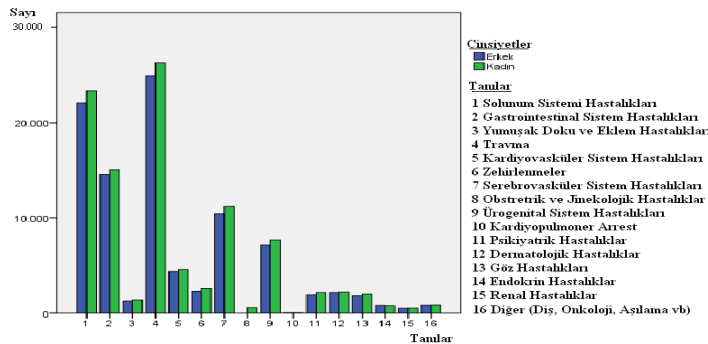
Şekil 1. Hastaların aciliyet durumlarının mevsimlere göre dağılımı

Hastaların başvuru nedenleri incelendiğinde; en sık başvuru nedeninin travma (% 26,0), solunum sistemi (% 23), gastrointestinal sistem (% 15) ve serebrovasküler sistem (% 11) hastalıklarına bağlı şikayetler olduğu belirlendi (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların başvuru nedenlerinin dağılımı

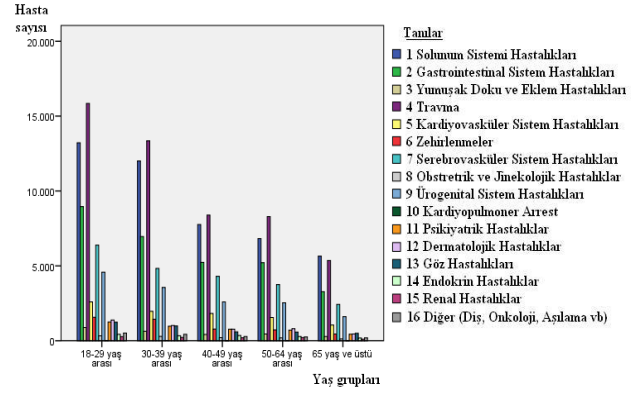
Tanımlar	Sayı	Yüzde (%)
Travma	51235	26,0
Solunum Sistemi Hastalıkları	45449	23,0
Gastrointestinal Sistem Hastalıkları	29628	15,0
Serebrovasküler Sistem Hastalıkları	21693	11,0
Ürogenital Sistem Hastalıkları	14868	7,5
Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları	8972	4,5
Zehirlenmeler	4958	2,5
Dermatolojik Hastalıklar	4423	2,2
Psikiyatrik Hastalıklar	4138	2,1
Göz Hastalıkları	3890	2,0
Yumuşak Doku ve Eklem Hastalıkları	2662	1,3
Endokrin Hastalıklar	1576	0,8
Diğer (Diş, Onkoloji, Aşılama vb)	1666	0,8
Obstretrik ve Jinekolojik Hastalıklar	1130	0,6
Renal Hastalıklar	1014	0,5
Kardiyopulmoner Arrest	69	0,0
Toplam	197371	100,0

Hastaların tanılarına göre cinsiyetleri karşılaştırıldığında; erkek cinsiyette kardiyopulmoner arrest ve endokrin hastalıkların daha fazla olduğu, diğer tüm hastalıkların ise kadınlarda daha fazla olduğu bulundu ($p=0,029$) (Şekil 2).



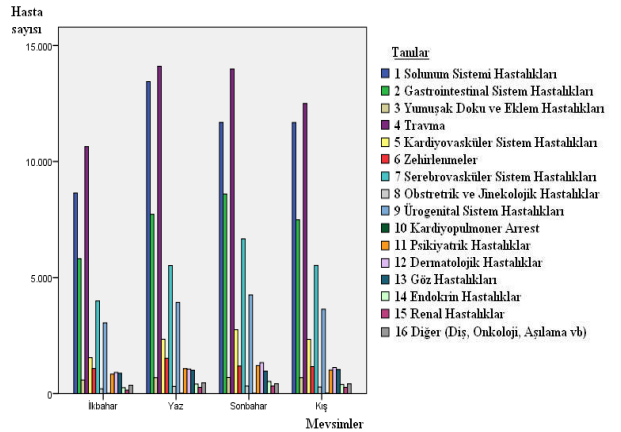
Şekil 2. Cinsiyetlere göre hasta tanılarının karşılaştırılması

Acil servise başvuran 18-64 yaş arası hastalarda en sık travma, 2. sıklıkta solunum sistemi hastalıkları başvuru nedeni iken, 65 yaş ve üzeri hastalarda en sık solunum sistemi hastalıkları, ikinci sıklıkta travma başvuru nedeni idi (Şekil 3).



Şekil 3. Yaş gruplarına göre hasta tanılarının karşılaştırılması

Travma hastalarının en fazla yaz (% 27,5) ve sonbahar (% 27,3), solunum sistemi hastalıklarının en fazla yaz (% 29,6), sonbahar ve kış (% 25,7), gastrointestinal sistem hastalıklarının en fazla sonbahar (% 29) ve yaz (% 26,1), serebrovasküler sistem hastalıklarının da en fazla sonbahar (% 30,7), yaz ve kış (% 25,4) mevsimlerinde görüldüğü belirlendi (Şekil 4).



Şekil 4. Mevsimlere göre hasta tanılarının karşılaştırılması

Çalışmamıza dahil edilen olguların acil servisteki sonlanım durumları değerlendirildiğinde; hastaların % 92,3'ünün (182056) acil servisten taburcu edildiği, % 7'sinin (13869) yatırıldığı, % 0,5'inin (1073) tedaviyi red ettiği ve kendi isteğiyle taburcu olduğu, % 0,1'inin (270) başka hastaneye sevk edildiği, % 0,1'inin (103) acil serviste eksitus olduğu belirlendi.

Hastaların hastaneye yatış dağılımları Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. Hastaneye yatırılan hastaların yoğun bakım ve servis dağılımı

Yoğun Bakım	Sayı	Yüzde (%)
Koroner Yoğun Bakım	2228	52,3
Dahiliye Yoğun Bakım	446	10,5
Genel Cerrahi Yoğun Bakım	366	8,6
Beyin Cerrahi Yoğun Bakım	359	8,4
Nöroloji Yoğun Bakım	337	7,9
Acil Kritik Yoğun Bakım	252	5,9
Yanık Yoğun Bakım	113	2,7
Kalp ve Damar Cerrahisi Yoğun Bakım	104	2,4
Reanimasyon	53	1,2
Servis		
Kadın Doğum	2897	30,1%
Genel Cerrahi	1655	17,2%
Ortopedi	856	8,9%
Gastroenteroloji	747	7,8%
Nefroloji	711	7,4%
Beyin Cerrahi	556	5,8%
Dahiliye	547	5,7%
Onkoloji	343	3,6%
Nöroloji	331	3,4%
Üroloji	230	2,4%
Enfeksiyon Hastalıkları	171	1,8%
Göğüs Cerrahisi	170	1,8%
Kulak-Burun-Boğaz	140	1,5%
Göz Hastalıkları	107	1,1%
Plastik Cerrahi	74	0,8%
Göğüs Hastalıkları	44	0,5%
Dermatoloji	18	0,2%
Endokrin	7	0,1%
Kalp ve Damar Cerrahisi	7	0,1%

Tartışma

Son yıllarda göçlere bağlı olarak şehir nüfuslarındaki artış özellikle üçüncü seviye hastanelerinin iş yükünü ciddi oranda arttırmış olup verilen hizmetlerde, özellikle acil hizmeti olmak üzere ciddi aksaklıklara yol açmaktadır.^{4,5} Acil servislere başvuran hastaların demografik özellikleri ile hastaların başvuru şikâyetlerinin ve acil serviste sonlanımına dair verilerin elde edilmesi acil servislerin daha etkin çalıştırılması açısından önemlidir.

Çalışmamızda acil servise başvuran olgularda literatürle uyumlu şekilde kadın cinsiyetin daha fazla olduğu tespit edildi.⁸⁻¹⁰ Özellikle modern şehir yaşamı ile beraber çalışan kadın sayılarındaki artış aynı zamanda ata-erkek toplum yapısına bağlı olarak ev hayatı ve çocuk bakımında da kadınların aktif olarak rol oynamaları ve zamandan tasarruf için acil servisi kullanmaları ile açıklanabilir.

Çalışmamıza dahil edilen olguların yaş ortalaması 37 yıl olarak bulundu. Olguların en fazla 18-29 yaş aralığında (% 30,1) ve 30-39 yaş aralığında (% 24,8) olduğu belirlendi.

Özellikle 60 yaş ve üzerinde olguların belirgin olarak az olduğu gözlemlendi. Yapılan diğer çalışmalarda da acil servis başvurularında 18-39 yaş grubundaki hastaların ağırlıklı olduğu belirtilmiştir.^{11,12} Acile başvuran hastaların büyük kısmını genç hasta grubunun oluşturmasının başlıca nedenleri, çalışan ve üreten kesimin özellikle bu yaş grubunda bulunması ve mesai saatleri içinde çalıştıkları yeri terk edememeleri veya kısıtlı zaman dilimi için ayrılabilmesi, dolayısıyla mesai saatleri içinde hizmet veren diğer poliklinikleri etkin kullanamamaları olabilir. İleri yaş grubu hastaların acile başvurularının dikkat çekici düzeyde az olmasının nedeni olarak, bu hasta grubunun çoğunun iş hayatının olmaması nedeni ile poliklinikleri daha aktif kullanmaları ile açıklanabilir.

Acil servise başvuran olguların mevsimsel dağılımı incelendiğinde en çok başvurunun sonbaharda (% 27,8) ve yaz mevsiminde (% 27,3) olduğu görüldü. Literatür incelendiğinde bir kısım çalışmada benzer şekilde yaz ve sonbaharda başvuruların arttığı bildirilmiştir.¹³⁻¹⁵ Özellikle sonbahar ve yaz aylarındaki vaka artışları, akdeniz iklimi hakimiyetinde olan bölgemizde yaz mevsiminin çok sıcak geçmesi ve buna bağlı olarak enfeksiyon hastalıklarında artış olmasına, aynı zamanda yüksek sıcaklığa bağlı özellikle komorbid hastalığı olan kişilerin sağlığını kötü yönde etkilemesine, sonbahar mevsiminde bölgemizde gündüz ile gece arasındaki sıcaklık farkının ciddi manada farklılık göstermesine bağlı insanların özellikle üst solunum yolu enfeksiyonlarına olan yatkınlıklarının artmasına bağlı olabilir. Başvurular ay bazında değerlendirildiğinde en sık ağustos (% 10,5) ve eylül (% 10,2) ayında olduğu tespit edildi. Literatürde sonbahar sonu, kış başı başvuruların en yüksek olduğu çalışmalar mevcut olmakla beraber, özellikle bizim çalışmamızda da olduğu gibi yaz sonu ve sonbahar başı dönemde en fazla başvuru olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur.^{13,15-18} Çalışmalardaki sonuçların farklılık göstermesi çalışmaların yapıldıkları bölgelerin coğrafi, iklimsel ve sosyoekonomik yapısına bağlı olarak değişiklik göstermesinden kaynaklanabilir. Bizim çalışmamızda eylül ayında olan yükseklik bu ayın yaz mevsiminden sonbahar mevsimine geçiş dönemi olmasına bağlı özellikle üst solunum yolu enfeksiyonlarında artış gözlenmesine bağlı olabilir. Ağustos ayında olan yüksek başvuru rakamları da özellikle bölgemizde en yüksek ve bunaltıcı sıcaklıkların yaşandığı ay olması sebebiyle yüksek sıcaklığa bağlı görülen enfeksiyon hastalıklarındaki artıştan kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamıza dahil edilen olguların başvuru şikayetlerine göre aciliyet durumu incelendiğinde acil olmayan hastaların (% 63,7), acil (% 30,1) ve çok acil (% 6,2) hastalara oranla çok yüksek oranda olduğu gözlemlendi. Literatür incelendiğinde çalışmamızda olduğu gibi acil olmayan hastaların acil servisi kullanma oranlarının yüksek olduğu bildirilmiştir.^{9,19-22} Acil servislerin haftanın 7 günü 24 saat hizmet veren ve çok kolay ulaşılabilen kurumlar olması bu oranın yüksekliğini açıklayan temel neden olabilir. Ayrıca ülkemizde, özellikle kamu hastanesi acil servislerinde hastaların sağlık güvencesi olup olmamasına bakılmaksızın ücret talep edilmeden hizmet verilmesi, özellikle herhangi bir sağlık güvencesi olmayan veya sosyoekonomik seviyeleri düşük olan hastaların rahatlıkla sağlık hizmeti alabilmeleri; kamu hastaneleri polikliniklerinde aşırı hasta başvurusu sonucu mesai saatleri içinde sağlık hizmeti alamayan veya beklemek istemeyen hastaların da acil servise yönlendirmeleri acil olmayan hasta başvurularının bu kadar çok olmasının nedenleri olabilir. Çalışmamıza dahil edilen olguların yaş gruplarına göre aciliyet durumu incelendiğinde ileri yaş hastalarda acil ve çok acil hasta sayısının oransal olarak arttığı, acil olmayan hasta sayısının ise oransal olarak azaldığı görüldü. Literatür incelendiğinde de benzer sonuçlar gözlemlendi.²³⁻²⁵ İleri yaş hastaların, genç hastalara nazaran komorbid hastalıklarının daha fazla olması aciliyet oranlarındaki artışın başlıca nedeni olarak düşünülebilir. İleri yaş insanlar komorbid hastalıkların görülme sıklıklarının artmasıyla beraber genç popülasyona oranla çok daha çabuk etkilenebilirler. Bu çalışmada acil servisimize travma ve solunum sistemine bağlı şikayetlerle başvuruların en sık görüldüğü gözlemlendi. Literatür incelendiğinde benzer şekilde acil servislere en sık başvuru nedenlerinin solunum yolu hastalıkları ve travmaya bağlı şikayetler olduğu görülmektedir.^{26,27} Aciliyet durumuna göre bakıldığında ise çok acil sınıflamasında solunum sistemine bağlı şikayetlerin en sık olduğu, acil ve acil olmayan sınıfta en sık travmaya bağlı şikayetlerin olduğu tesbit edildi. Literatür incelendiğinde benzer sonuçlara rastlanmaktadır.²⁸⁻³² Hastanemizin bulunduğu bölgede özellikle soğuk mevsimlerde ısınma aracı olarak kömürün ön planda kullanılması ve yerleşim bölgeleri içinde sanayi üretimi yapan küçük ölçekli işletmelerin yaygın bulunması nedeniyle hava kalitesi bakımından düşük olması ve özellikle soğuk mevsimlerde yoğun olarak kömür dumanı maruziyeti sonucu ciddi solunum yolu hastalıkları gelişebilmekte veya mevcut durum alevlenebilmektedir. Travma hastalarının çok acil ve acil sınıflarında yüksek olarak görülmesinin nedenleri; hastanemizin bölgemiz için üçüncü basamak referans hastane olması, buna bağlı olarak çevre ilçelerden ciddi travmaların sevk edilmesi ve özellikle ülkemizin batısı ile doğu

kesimini birleştiren çok işlek bir karayoluna yakın olması olabilir. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak 65 yaş üstü hastalarda solunum yollarına bağlı şikayetlerin sık olarak gözlemlendiği ve 65 yaş altında ise en sık başvurunun travma olduğu belirlendi.³³⁻³⁵ Altmışbeş yaş üstü bireylerin yoğun iş hayatından uzaklaşmaları ve daha sakin bir hayat seçmeleri travma maruziyetlerinde azalmaya buna karşın genç popülasyonun çalışma hayatı ve sosyal yaşam gereği dış ortamda daha çok zaman geçirmesi ve seyahat etmesi bu maruziyetin yüksek olmasının açıklaması olabilir. Travma şikayetiyle başvuran hastaların literatüre uyumlu olarak en sık yaz ve sonbahar aylarında olduğu gözlemlendi.³⁶⁻³⁸ Yaz ve sonbahar mevsimlerinde bölgemizde hava sıcaklığının yüksek olması insanların zamanlarını kapalı alanlardan çok açık alanlarda geçirmeleri ve böyle ortamlarda travmaya maruz kalma risklerinin daha fazla olması travma hastalarındaki yüksekliğin nedeni olarak düşünülebilir. Aynı zamanda tatil amaçlı seyahatlerin artması, buna paralel olarak motorlu motorsuz seyahat araçlarının kullanımındaki artış da travma sıklığının artışına katkıda bulunmaktadır. Çalışmamıza dahil edilen hastaların acil servisten sonlanım durumları incelendiğinde yatış oranının (% 7) literatüre oranla (% 12-40) düşük olduğu gözlemlendi.^{9,10,39,40} Hastanemizin Adana ilinin en büyük merkez ilçelerinden birisi olan Yüreğir'de olması ve yakın çevremizde birinci basamak hizmet veren sağlık kuruluşlarının azlığı ve tek devlet hastanesi olması acil olmayan ayaktan hasta artışına neden olmakta, buna bağlı olarak yatış oranının görece daha düşük olmasına sebep olmaktadır. Çalışmamızdaki hastaların hastaneye yatışları incelendiğinde yoğun bakım yatış oranlarının literatüre göre üst sınırlarda (% 30,7) olduğu belirlendi.⁴⁰⁻⁴² Adana bölgesinin en büyük kardiyoloji merkezi olması özellikle Adana bölgesi ve bağlı ilçelerin kardiyolojik acillerinin hastanemize yönlendirilmesi yoğun bakım yatış oranımızın yüksekliğinin nedenleri olarak düşünülebilir. Çalışmamızda elde ettiğimiz servis yatışları incelendiğinde literatürle uyumsuz şekilde en fazla Kadın ve Doğum Hastalıkları kliniğine yatış olduğu gözlemlendi (% 30,1). Hastanemizin bulunduğu Adana ili merkez ve ilçelerinde kadın ve doğum hastalıkları açısından üst düzey donanıma sahip merkez olmaması, çevre ilçelerde ve ikinci basamak hastanelerdeki kadın ve doğum hastalıkları servisi ya da yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin yetersizliği, Suriyeli sığınmacıların bölgemizde barındığı çadır kent kadın doğum hastalıkları hizmetinin hastanemizce verilmesi ve mültecilerde gözlenen yüksek doğurganlık hızı nedeniyle sık ve yüksek riskli gebeliklerin fazla olması, Kadın ve Doğum Hastalıkları kliniğine yatış oranlarının çok yüksek olmasının nedenleri olabilir.

KAYNAKLAR

1. Bresnahan KA, Fowler J. Emergency medical care in Turkey: Current status and future directions. *Ann Emerg Med* 1995;26:357-360.
2. Arnold JL. International emergency medicine and the recent development of emergency medicine worldwide. *Ann Emerg Med* 1999;33(1):97-103.
3. Afilalo J, Marinovich A, Afilalo M, Colacone A, Leger R, Unger B, Giguere C. Nonurgent emergency department patient characteristics and barriers to primary care. *Acad Emerg Med* 2004;11:1302-1310.
4. Afilalo M, Guttman A, Colacone A, et al. Emergency department use and misuse. *J Emerg Med* 1995;13: 259-264.
5. Derlet RW, Kinsler D, Ray L, et al. Prospective identification and triage of nonemergency patients out of an emergency department: A 5-year study. *Ann Emerg Med* 1995;25: 215-223.
6. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı, 2012. Erişim adresi: <http://www.saglik.gov.tr/TR/dosya/1-87578/h/istaturk2012.pdf> (Erişim tarihi: Temmuz 2015).
7. Shiber JR, Longley MB, Brewer KL. Hyper-use of the ED. *Am J Emerg Med* 2009;27:588-594.
8. Öztürk, Yasemin. Acil Servise Başvuran Olguların Aciliyet Konusundaki Bilgi ve Tutumlarının Değerlendirilmesi. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2014;12(1):20-25.
9. Ersel M, Karcioğlu Ö, Yanturalı S, Yürüktümen A, Sever M, Tunç MA. Bir acil servisin kullanım özellikleri ve başvuran hastaların aciliyetinin hekim ve hasta açısından değerlendirilmesi. *Türkiye Acil Tıp Dergisi* 2006;6(1):25-35.
10. Kılıçşalan İ, Bozan H, Oktay C, Gökse E. Türkiye’de acil servise başvuran hastaların demografik özellikleri. *Türkiye Acil Tıp Dergisi* 2005; 5(1):5-13.
11. Moore G, Gerdts M, Manias E, Hepworth G, Dent A. Socio-demographic and clinical characteristics of re-presentation to an Australian inner-city emergency department: implications for service delivery. *BMC Public Health* 2007;7:320.
12. Guttman, Astrid, Schull MJ, Vermeulen MJ, Stukel TA. Association between waiting times and short term mortality and hospital admission after departure from emergency department: population based cohort study from Ontario, Canada. *BMJ* 2011;342:d2983.
13. Batal H, Tench J, McMillan S, Adams J, Mehler PS. Predicting patient visits to an urgent care clinic using calendar variables. *Acad Emerg Med* 2001;8:48-53.
14. Glass R, Friedman D. Trends in the demand for emergency room services: the Mount Sinai Hospital. *Mount Sinai J Med* 1977;44:560-5.
15. Emet M, Uzkeser M, Eroğlu M, Aslan Ş, Çakır Z. Bir devlet hastanesi acil servisine bir yılda başvuran hastaların zamanla ilişkisi. *The Eurasian Journal of Medicine* 2007;39:119-123.
16. Holleman DR, Bowling RL, Gathy C. Predicting daily visits to a walk-in clinic and emergency department using calendar and weather data. *J Gen Intern Med* 1996;11:237-239.
17. Diehl AK, Morris MD, Mannis SA. Use of calendar and weather data to predict walk-in attendance. *South Med J* 1981;74:709-712.
18. Glass R, Friedman D. Trends in the demand for emergency room services: the Mount Sinai Hospital. *Mount Sinai J Med* 1977;44:560-565.
19. Shesser R, Kirsch T, Smith J, Hirsch R. An analysis of emergency department use by patients with minor illness. *Ann Emerg Med* 1991;20(7):743-748.
20. Liu T, Sayre MR, Carleton SC. Emergency medical care: types, trends, and factors related to nonurgent visits. *Acad Emerg Med* 1999;6(11):1147-1152.
21. Lee A, Lau FL, Hazelett CB, Kam CW, Wong P, Wong TW, Chow S. Morbidity patterns of non-urgent patients attending accident and emergency departments in Hong Kong: cross-sectional study. *Hong Kong Med J* 2001;7(2):131-138.
22. O’Brien GM, Shapiro MJ, Woolard RW, O’Sullivan PS, Stein MD. Inappropriate emergency department use: a comparison of three methodologies for identification. *Acad Emerg Med* 1996;3(3):252-257.
23. Sempere-Selva T, Peiro S, Sendra-Pina P, Martinez-Espin C, Lopez-Aguilera I. Inappropriate use of an accident and emergency department: magnitude, associated factors, and reasons--an approach with explicit criteria. *Ann Emerg Med* 2001;37:568-579.
24. Pereira S, Oliveira e Silva A, Quintas M, Almeida J, Marujo C, Pizarro M, Angélico V, Fonseca L, Loureiro E, Barroso S, Machado A, Soares M, da Costa AB, de Freitas AF. Appropriateness of emergency department visits in a Portuguese university hospital. *Ann Emerg Med* 2001;37:580-586.
25. Singal BM, Hedges JR, Rousseau EW, Sanders AB, Berstein E, McNamara RM, Hogan TM. Geriatric patient emergency visits. Part I: Comparison of visits by geriatric and younger patients. *Ann Emerg Med* 1992;21:802-807.
26. Bardelli P, Kaplan V. Non-urgent encounters in a Swiss medical emergency unit. *Swiss Med Wkly* 2013;143:w13760.
27. Al-Mherat A, Essalim A, Sahwehne B. Non-Urgent Visits among Patients Seen at the Emergency Department of King Hussein Medical Center. *Journal of The Royal Medical Services* 2014;21(1):38-44.
28. Herlitz J, Rundqvist A, Aune BS, Lundström G, Ekström L, Lindkvist J. Is there a difference between women and men in characteristics and outcome after in hospital cardiac arrest? *Resuscitation* 2001;49:15-23.
29. Oğuztürk H, Turtay MG, Tekin YK, Sarhan E. Acil serviste gerçekleşen kardiyak arrestler ve kardiyopulmoner resüsitasyon deneyimlerimiz. *Kafkas J Med Sci* 2011;1(3):114-117.
30. Yiğit Y, Özüçelik DN, Ayhan H, Gencer EG, Karakum M. Acil Servise Diyabetik Ketoasidoz Tablosu ile Başvuran Hastaların Yeni Tanı Diyabet Açısından Değerlendirilmesi. *Medical Bulletin of Haseki/Haseki Tıp Bülteni* 2013;51(4):168-172.
31. Westphal, Sydney A. The occurrence of diabetic ketoacidosis in non-insulin-dependent diabetes and newly diagnosed diabetic adults. *The American journal of medicine* 1996;101(1):19-24.
32. Jonathan A, Adrian, Marc A. Non urgent emergency department patient characteristics and barriers to primary care. *Acad Emerg Med* 2004;11(12):1302-1310.
33. Ettinger WH, Casani JA, Coon PJ, Muller DC, Piazza-Appel K. Patterns of use of the emergency department by elderly patients. *J Gerontol* 1987;42(6):638-642.
34. Ünsal A, Çevik AA, Metintaş S, Arslantaş D, İnan OÇ. Yaşlı hastaların acil servis başvuruları. *Türk Geriatri Dergisi* 2003;6(3):83-88.
35. Özşaker E, Korkmaz FD, Dölek M. Acil servise başvuran yaşlı hastaların bireysel özelliklerinin ve başvuru nedenlerinin incelenmesi. *Türk Geriatri Dergisi* 2011;14(2):128-134.
36. Gül M. Epidemiological analysis of trauma cases applying to emergency department. *Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2003;19:33-36.
37. Çırak B, Güven MB, Işık S, Kıymaz N, Demir Ö. Acil servise başvuran travma hastaları ile ilgili epidemiyolojik bir çalışma. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 1999;5(3):157-159.
38. Akoğlu H, Denizbaşı A, Ünlüer E, Güneysel Ö, Onur Ö. Marmara Üniversitesi Hastanesi acil servisine başvuran travma hastalarının demografik özellikleri. *Marmara Medical Journal* 2005;18(3):113-122.
39. Niska R, Bhuiya F, Xu J. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2007 emergency department summary. *Natl Health Stat Report* 2010;(26):1-31.
40. Edirne T, Edirne Y, Atmaca B, Keskin S. Yüzüncü yıl üniversitesi tıp fakültesi acil servis hastalarının özellikleri. *Van Tıp Dergisi* 2008;15(4):107-111.
41. Zeytin A. Acil servise başvuran hastaların demografik özellikleri ve acil servis klinik hizmetlerinin değerlendirilmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi, Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, Eskişehir, 2010.
42. Tanrıku CŞ, Tanrıku Y, Karaman S. Acil servis başvurularının ve acil servisten yatırılan hastaların gözden geçirilmesi: bir eğitim hastanesinin kesitsel analizi. *J Clin Anal Med* 2014;5(2):128-132.

Astımlı Hastalarda Mesh Nebule Karşı Jet Nebulun Karşılaştırılması Analizi: Retrospektif Çalışma

A Comparative Analysis Of Mesh Nebulizator Versus Jet Nebulizator In Asthma Patients: Retrospective Study

Öz

Amaç: Çalışmamızın amacı astımlı hastalarda, mesh ve jet nebulizatörlerin astım semptomları, astım tedavi ihtiyacı skoru ve solunum fonksiyonları üzerindeki etkilerini karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, ekim 2019 ile mayıs 2020 yılları arasında 35 yaş altında astım tanısı alan ve tedavisi kontrollü şekilde devam eden 23 hasta yerel etik kurul onayı (2019 / 64) ve hasta onamları alınarak Helsinki deklarasyonuna uyumlu şekilde prospektif olarak düzenlenmiştir. Çalışmanın başlangıcında hastalara solunum fonksiyon testi yapıp, astım tedavi ihtiyacı ve semptom skoru tespit edildi. Ortalama yaş 31.4 ± 2.3 (22-34 yaş) idi. Bağımsız değişkenlerin karşılaştırılmasında Student's t-testi ve post hoc analizler kullanıldı.

Bulgular: Araştırmamızda astım hastalığına karşı kullanılan nebulizatörlerden mesh ve jet tiplerini kıyasladık. Mesh nebulizatör grubundaki hastaların semptom skorunda anlamlı azalma saptanırken, Jet grubunda olan hasta skorlarında ise anlamlı artış gözlenmedi. Mesh grubundaki hastaların çalışmanın başında semptom skoru 1.18 ± 0.71 iken çalışmanın sonunda 0.35 ± 0.12 olarak tespit edildi ve fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.001$). Jet grubundaki hastaların çalışmanın başında semptom skoru 1.04 ± 0.61 , çalışmanın sonunda ise 0.17 ± 0.05 idi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.001$). Grupların işlem öncesi solunum fonksiyon testleri arasında anlamlı fark yok iken işlem sonrası değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu.

Sonuç: Solunum fonksiyonları ve semptom skoru üzerindeki pozitif ve anlamlı etkileri nedeni ile mesh nebulizatör kullanımının jet nebulizatör kullanımına kıyasla efektif ve güvenilir olduğu sonucuna varılmakla beraber daha kapsamlı ve multidisipliner çalışmalara ihtiyaç mevcuttur.

Anahtar Kelimeler: Asthma, semptom skor, solunum fonksiyon testi

Abstract

Objective: The aim of our study is to compare the effects of mesh and jet nebulizers on asthma symptoms, asthma treatment need score and respiratory functions in patients with asthma.

Materials and Methods: This study was conducted between October 2019 and May 2020, with the approval of the locale ethics committee (2019/64) and the patient consents

Burcu YORMAZ* 0000 0001 6563 8337

* Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya

Yazışma Adresi: Burcu YORMAZ

Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya
e-mail adresi: burcyormaz@gmail.com

Geliş Tarihi: 29.09.2020
Kabul Tarihi: 24.10.2020

of 23 patients who were diagnosed with asthma under the age of 35 and who setreatment continues in a Controlled manner. At the beginning of the study, pulmonary function tests were performed on the patients and their asthma treatment need and symptom score were determined. The mean age was 31.4 ± 2.3 (22-34 years). Student's t-test and post hoc analysis were used to compare independent variables.

Results: We compared the mesh and jet types of nebulizer used against asthma in present study. There was a significant decrease in the symptom score of the patients in the mesh nebulizer group. No significant increase was observed in the scores of the patients in the jet nebulizer group as much as the mesh group. While the symptom score of the patients in the mesh group was 1.18 ± 0.71 at the beginning of the study, it was determined as 0.35 ± 0.12 at the end of the study, and the difference was statistically significant ($p < 0.001$). The symptom score of the patients in the jet group was 1.04 ± 0.61 at the beginning of the study, and 0.17 ± 0.05 at the end of the study, and the difference between them was statistically significant ($p < 0.001$). There was a statistically significant difference between post-hoc procedure values.

Conclusion: We revealed that the use of mesh nebulizer is effective and reliable compared to jet nebulizer due to its positive and significant effects on respiratory functions and symptom score, however more comprehensive and multi disciplinary studies are required.

Keywords: Asthma, symptoms score, respiratory function test

Giriş

Astım, reversibl hava yolu obstrüksiyonunun neden olduğu hırıltılı solunum, nefes darlığı, öksürük ve balgam bulguları ile karakterize bir hastalıktır. İnhalasyon tedavisi astımın temel tedavi yöntemidir. Amaç ilaç partiküllerini akciğerin periferine kadar iletmektir. Tedavi başarısını akciğere giren ilaç miktarı ve dağılımı etkiler. Nebülizatörler ilaç partiküllerinin periferine iletilmesine aracılık eder. Bu nedenle astım tedavisinde nebülizatörler önemli görev yapar. Özellikle akut astım ataklarında nebülizatör ile bronkodilatörler ve steroid türevi ilaçlar daha güvenli uygulanır (1-4).

Astımda nebülizatör tedavi endikasyonları; Ölçülü doz inhaler tedaviye uyum sağlayamayan hastalar, Akut atak esnasında, anormalsekresyonları olan hastalar ve hastaların başka inhaleri kullanmadığı durumlarda kullanılır.

Astım ataklarının tedavisinde uzun yıllardır pulmonoloji kliniklerinde bronkodilatörler kullanılmıştır. Astım için inhalasyon tedavisi esnasında günümüzde genel olarak tedavi, protokolleri üç yöntemle ayrılır bunlar: nebülizatör, basınçlı ölçülü doz inhaleri (BDI) veya kuru toz inhalerdir. Elektronik nebülizatörler ayrıca ultrasonik, jet ve mesh olarak üçe kategorize edilir, mesh nebülizatörlerin daha düzgün birleşik partikül üretimi, daha düşük güç tüketimi ve daha düşük gürültü seviyeleri gibi özellikleri mevcutken, ilacın teorik olarak hava yolu tıkanıklığı bölgelerine ulaşması daha iyi klinik bir etkinlik sağlamaktadır.

Öte yandan jet nebülizatör hastane ortamı veya ev gibi ortamlar dışında da kullanılamaz olması ve etkinliği yönünden mesh nebülizatörün hale getirmiştir. Çalışmamızın amacı mesh nebülizatör ve jet nebülizatör karşılaştırılması ve hastalıkların tedavi skoru yönünden değerlendirilmesidir (5-6).

2. Yöntemler

Bu çalışma, Ekim 2019 ile Mayıs 2020 yılları arasında, 35 yaş altında, astım tanısı alan ve tedavisi kontrollü şekilde devam eden 23 hastaya yerel etik kurul onayı alınarak (2019/64) Helsinki deklarasyonuna uyumlu şekilde düzenlenmiştir. Hastaların hepsine solunum fonksiyon testi (SFT) uygulanmış ve hastaların onamları alınmıştır. Hastalar mesh ve jet nebülizatör kullananlar olacak şekilde iki gruba ayrılmışlardır. Hastalara 0.5 ml salbutamol ve 1 ml salin içeren inhalasyon içeren solüsyon uygulanmıştır. Tedavi süreklilik olacak şekilde nebülizatörlerle uygulandı ve gerekli inhalasyon süresi bir kronometre yardımıyla her hastada eş zamanlı olacak şekilde ölçüldü. Aynı zamanda hastaların 15 dakikalık inhalasyon tedavisi öncesi ve sonrasında periferik oksijensaturasyonları (SpO₂) ve kalp atış hızı bir pulse oksimetre (N-65; Nellcor, Minneapolis, MN) kullanılarak ölçüldü. Tüm semptom skorları birbirinde bağımsız ve habersiz iki hekim tarafından değerlendirildi. Astım atak semptomları, semptom skoru kullanılarak değerlendirildi

Bu skorlama öncelikle şu özellikleri içermektedir: dispne (0: yok, 1: göğüs retraksiyonları, 2: ortopne), ronküs (0: yok, 1: hafif, 2: şiddetli, 3), stridor (0, yok; 1, pozitif; 2, zayıflatılmış), Siyanoz (yok 0, ajit 1, istirahat 2). Toplam olarak hesaplandığında ise formlar Hafif= <2 , Orta= $2-6$, Ağır= $7-10$ olarak skorlanır (7).

İstatistik

İstatistiksel olarak SPSS sürüm 20.1 yazılımı kullanıldı, Gruplar arası karşılaştırmalar için sürekli değişkenler bağımsız *t* testi kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrası semptom skorlarının karşılaştırılması için ise Ki-kare testi kullanıldı. Multivaryant tabloların karşılaştırılmasında; anlamlılığın kaynağını bulmak için post-hoc analizler ikili karşılaştırmalar şeklinde tekrarlanmıştır. $p < 0.001$ 'te anlamlı olarak değerlendirildi.

Sonuçlar

Her iki grup arasında inhalasyon tedavisinden önce ve sonra ortalama yaş, kalp atış hızı, SpO2 ve klinik semptom skorları açısından önemli ölçüde istatistiksel olarak farklılık gözlenmemiştir.

3.1. Soluma Süresi

Ortalama inhalasyon süreleri, mesh grubunda (893.36 ± 8.25 saniye) jet grubuna göre daha az (927.32 ± 7.26 sn) olmasına rağmen aralarındaki fark anlamlı değildi (Tablo 1).

3.2. İnhalasyondan önce ve sonra Kalp Atış Hızı

Ortalama kalp atış hızı Jet grubunda 129/dk ile 136/dk önemli ölçüde artmış iken önceki ve sonraki dilimler arası anlamlı fark saptanmadı, Aynı zamanda Mesh grubunda ortalama kalp atış hızı da önemli ölçüde artmasına rağmen işlem öncesi ve sonraki dilimler arası anlamlı fark saptanmadı. Her iki grupta da inhalasyondan önce ve sonra SpO2 değerleri % 95 in üstüne çıkarak tedaviye anlamlı oranda cevap vermiştir.

3.3. İnhalasyondan önce ve sonra Klinik Skorlar.

Ortalama klinik semptom skoru her iki grup için kıyaslandığında skorlar jet grubunda mesh grubuna oranla önemli ölçüde azdı. ($p < 0.001$). Çalışmanın başında ve sonunda gruplara göre değerlendirilen astım semptom ve tedavi skorları Tablo 2'de gösterildi. Mesh grubundaki hastaların çalışmanın başında semptom skoru 1.18 ± 0.71 iken çalışmanın sonunda 0.35 ± 0.12 olarak tespit edildi ve fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.001$). Jet grubundaki hastaların çalışmanın başında semptom skoru 1.04 ± 0.61 , çalışmanın sonunda ise 0.17 ± 0.05 idi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.001$). Grupların işlem öncesi solunum fonksiyon testleri arasında anlamlı fark yok iken işlem sonrası değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (Tablo 1,2)(Şekil 1).

Tablo 1: İnhalasyon öncesi ve sonrası klinik değerlendirme

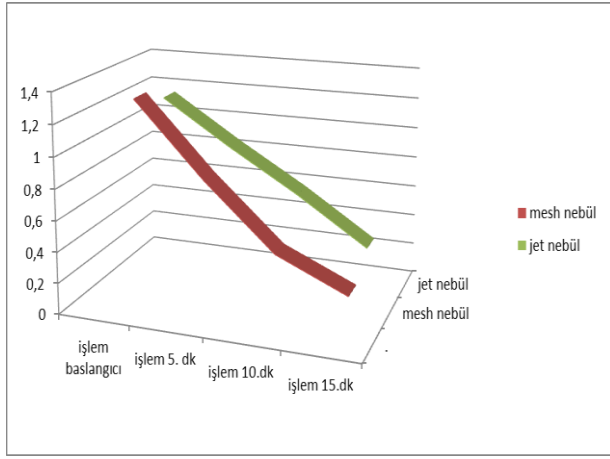
	Jet grubu n:12		p ^a değeri	Mesh grubu n:11		p ^a değeri	p ^b değeri
	önce	sonra		önce	sonra		
yaş		31.3 (2.34)	-		31.6 (3.52)	-	-
İnhalasyon süresi		927.32 (7.26)	-		893.36 (8.25)	-	0.671
VKİ (kg/m ²)		29.4(4.32)	-		30.6(2.52)	-	-
Nabız atım/dk	129 (22.4)	136 (21.3)	0.742	135 (16.5)	145 (17.6)	0.684	0.629
SpO2%	96.2 (1.57)	97.4 (1.59)	0.849	96.4 (1.53)	97.0 (1.59)	0.872	0.783
Semptom skoru	1.18 (0.71)	0.35 (0.12)	<0.001	1.04 (0.61)	0.17 (0.05)	<0.001	<0.001

P^a: grubun işlem öncesi ve sonrası iç değerleri arası istatistiksel fark
P^b: grupların işlem sonrası değerleri arası istatistiksel fark

Tablo 2: İnhalasyon sonrası gruplar arası solunum fonksiyon testlerinin kıyaslanması

	Jet grubu	Mesh grubu	p değeri
FEV1	94.88±14.16	104.37±18.18	<0.001
FVC	85.25±10.25	92.00±20.08	<0.001
PEF	86.74±17.53	96.85±20.30	<0.001
MEF25-75	105.59±32.02	111.96±28.97	<0.001

FVC: en iyi zorlu vital kapasite, FEV1:birinci saniye zorlu ekspirasyon
PEF: zirve ekspiratuar akım, MEF 25-75: maksimum ekspiratuar akım



Şekil 1: Semptom Skorlaması İle İnhalasyon Süresinin Kıyaslanması

Tartışma

Çalışmamızın asıl amacı astım tedavisinde uygulanan nebulizatör tiplerinden mesh nebülle jet nebülü karşılaştırmak olup, korelasyon oranlarında anlamlı sonuçlara erişilmiştir. Nebulizatörler, amaç olarak ses dalgası veya basınçlı uygulanan hava ile çalışan, sıvı haldeki ilaçları buhar haline dönüştürerek, solunum yollarına infüzyonunu sağlayan cihazlardır. Nebulizatör sistemi özellikle yüksek ilaç çıkış hızına sahip olması, uygulama zamanının kısa olması, uygulana partikül oranının daha fazla olması, taşınabilir olması gibi özellikleri taşıması gerekir. Nebulizatörler jet, ultrasonik ve mesh nebulizatörler olmak üzere üç çeşidi vardır. Jet nebulizatörler, sıkıştırılmış basınçlı havanın sıvıyı, solunabilecek partiküllere ayıran cihazlardır. Ultrasoniknebulizatörler, yüksek frekanslı ses dalgalarının kabın içerisindeki suyla temasta olan küçük bir konteynerin içindeki tedavi edici solüsyona ulaşması ve bu sıvıyı küçük partiküllere ayırması prensibine dayanarak çalışmaktadır. Bu nebulizatörün en önemli avantajı kısa zaman diliminde yüksek miktardaki sıvıyı nebulize edebilmeleridir. Mesh nebulizatörler ise elektrik enerjisi uygulanarak aerosol oluşturmak için kullanılır. Diğer nebüllere göre küçük boyutta ve batarya ile çalışabilmekte ve yaşam alanı dışında da kullanılabilir olmalarıdır (8-10).

Nebulizatör ile tedavinin uygulandığı hastalıkları sıralayacak olursak; astım, KOAH, pnömoni, bronşit, bronşektazi ve non-spesifik akciğer hastalıkları gibi durumlarda kullanılmaktadır. Ari ve ark. yaptığı çalışmada uygulama verimliliği açısından mesh nebulizör, her koşulda bir jet nebulizörden daha yüksek verimlilikte bulundu (11).

Adachi ve ark. yaptığı çalışmada mesh nebulizatörün astım tedavisinde ve bronkospazmı düzeltmede diğer nebüllere göre daha efektif olarak bulmuşlardır (12).

Öte yandan salbutamol kullanılarak uygulanan nebül tedavisinde fonksiyonel açıdan uygulanan aparatlar açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamıza göre zıt bir görüş olan bu duruma ise nebül kullanım zamanının çalışmamıza göre daha kısa bir süre ve bir çok atak geçiren kontrolsüz hasta grubuna uygulanması açısından çalışmamıza göre yetersiz bir sonuçtur (13). Al-Quami ve ark. yaptığı çalışmaya göre ise aynı dozda albutreol kullanılarak uygulanan nebül tedavisinde mesh nebül kullanan hastalarda inhale edilen doz oranı % 28.83 iken jet nebül kullananlarda bu oran %13.2 de kalmıştır (14). Galindo-Filho ve ark. yaptığı başka bir çalışmada ise mesh nebulizator kullananlarda ilacın akciğerlerdeki yoğunluk oranı jet nebüle göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (15). Çalışmamızın limitasyonlarına değinecek olursak birinci olarak çalışmamız sayı olarak kısıtlı bir hasta sayısına uygulanmış fakat güç analizi açısından anlamlı sonuçlara ulaşılmıştır. ikincil olarak ise etkili ve efektif ölçüm nükleer işaretli çalışmalarla olmakla beraber çalışmamız metaanaliz sonuçları kadar etkin değildi.

Sonuç

Çalışmamızın sonuçlarına göre mesh nebul kullanan hastalardaki inhalasyon tedavisi jet nebul kullanan hasta profiline göre daha anlamlı ve etkili bulunmuş olup. Daha kesin ve uygulanabilir sonuçlar için geniş popülasyonlu ve multidisipliner çalışmalara ihtiyaç mevcuttur.

Kaynaklar

1. Pekcan, S. (2009). Kronik Öksürük. N. Kiper ve M. Köse (Ed.). Çocuk Göğüs Hastalıkları Pratik El Kitabı (s.75-84). İstanbul: Medya Tower.
2. Paschall, V.L. (2016). Astım. H. Çokuğraş ve A. Aydın (Çev. Ed.). Çocuk Hastalıkları (4. bs.). İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi
3. Dursun, B., Gemicioğlu, B., Mungan, D., Oğuzülgen, K., Türkteş, H., Yıldız, F. ve diğerleri. (2011). Astımla Yaşam. Türk Toraks Derneği Eğitim Kitapları Serisi. Ankara
4. Global Initiative for Asthma. (2015). Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2015 updated). Diagnosis and Management Of Asthma in Children 5 Years and Younger (s. 83-104). www.ginasthma.com.
5. Pekcan, S. (2014). Nebülizatör Tedavisi. H. Yüksel (Ed.). Çocuk ve Erişkin Astımda İnhalasyon Tedavisi (s. 53-72). İstanbul: Selen Yayıncılık.
6. Doğru, M. ve Harmancı, K. (2014). Ölçülü Doz İnhalerlerinin Kullanımı. H. Yüksel (Ed.). Çocuk ve Erişkin Astımda İnhalasyon Tedavisi (s. 73-82). İstanbul: Selen Yayıncılık
7. A. Ari, A.D. De Andrade, M. Sheard, B. Alhamad, and J. B. Fink, "Performance comparisons of jet and mesh nebulizers using different interfaces in simulated spontaneously breathing adults and children," Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery, vol. 28, no. 4, pp. 281–289, 2015
8. Kılınc, O. ve Akgün, M. (Ed.). Türk Toraks Derneği. Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberi, 2016 Güncellemesi. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi.
9. Pekcan, S. Nebülizatör Tedavisi. H. Yüksel (Ed.). Çocuk ve Erişkin Astımda İnhalasyon Tedavisi (s. 53-72). (2014). Selen Yayıncılık
10. L. R. Golden, H. A. DeSimone, F. Yeroshalmi, M. Pranevicius, and M. Saraghi, "Severe intraoperative bronchospasm treated with a vibrating-mesh nebulizer," Anesthesia Progress, vol. 59, no. 3, pp. 123–126, 2012.
11. A. Ari, A.D. De Andrade, M. Sheard, B. Alhamad, and J. B. Fink, "Performance comparisons of jet and mesh nebulizers using different interfaces in simulated spontaneously breathing adults and children," Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery, vol. 28, no. 4, pp. 281–289.
12. Y. S. Adachi, T. Itazawa, M. Nakabayashi et al., "Safety and usefulness of a novel electric mesh nebulizer in children with asthma," Allergy International, vol. 55, no. 2, pp. 167–171, 2006
13. F. Kurosaka and H. Nishio, "Comparison of the bronchodilative effects of salbutamol delivered via three mesh nebulizers in children with bronchial asthma," Allergy International, vol. 58, no. 4, pp. 529–535, 2009.
14. M.M. AlQuaimi, J.B. Fink, A. Ari, Efficiency of different aerosol devices and masks during noninvasive positive pressure ventilation in a simulated adult lung model, J Respir Med Lung Dis 2 (23) (2017) 1018 (pp.1–5).
15. V.C. Galindo-Filho, D.C. Brandão, R.C.S. Ferreira, M.J.C. Menezes, P. Almeida-Filho, V.F. Parreira, T.N. Silva, E. Dean, M.G. Rodrigues-Machado, A. Dornelas de Andrade, Noninvasive ventilation coupled with nebulization during asthma crises: a randomized controlled trial, Respir. Care 58 (2) (2013) 241–249

The sensitivity of Thorax Tomography and Negative RT-PCR Test in the Diagnosis of COVID-19 on Admission to the Emergency Department

Acil Servise Başvuru Anındaki Toraks Tomografisi ve Negatif RT-PCR Testinin COVID-19 Tanısındaki Duyarlılığı

Muge GULEN*, 0000-0002-5080-3501

Hilmi Erdem SUMBUL**, 0000-0002-7192-0280

Gokhan SOKER***, 0000-0002-5369-4769

Onder YESILOGLU*, 0000-0003-0149-8456

Selen ACEHAN*, 0000-0003-4390-6593

Salim SATAR*, 0000-0001-6080-4287

*Adana City Training and Research Hospital,
Department of Emergency Medicine, Adana,
Turkey

** Adana City Training and Research Hospital,
Department of Internal Medicine, Adana, Turkey

*** Adana City Training and Research Hospital,
Department of Radiology, Adana, Turkey

Corresponding Author: Muge GULEN

Adana City Training and Research Hospital,
Department of Emergency Medicine, 01370,
Yuregir, Adana, Turkey

Telephone Number: +90 506 488 55 78

E-mail: muge-gulen@hotmail.com

Abstract

Objectives: We aimed to evaluate the patients who were isolated and hospitalized for coronavirus disease (COVID-19) due to the typical clinical symptoms and chest computed tomography (CT) findings, although the real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) test was negative in the swab sample taken on admission emergency department, and who had positive results in repetitive swab samples.

Methods: We retrospectively reviewed the patients who had typical findings for coronavirus disease 2019 (COVID-19) on chest CT on admission, and whose RT-PCR test at the first admission were negative, but the second RT-PCR test was positive.

Results: A total of 12 patients were enrolled. The most common patterns on chest CT were 100% bilateral infiltration, 83.3% ground-glass opacity, 83.3% upper, middle and lower zone involvement, and 66.7% both central and peripheral located infiltrations. In receiver operating characteristic (ROC) curve analysis an optimal cut off value of a total severity CT score of 10 had a sensitivity of 66.7% and a specificity of 100% for the prediction of mortality. The area under the curve (AUC) was 0.944 (95% CI: 0.808-1.000, SE:0.070, p=0.027).

Conclusions: Computed tomography has proven its existence as an important diagnostic tool in the diagnosis of COVID-19. Even if the RT-PCR result of the patients is negative, in the presence of typical chest CT findings with clinical suspicion, patients should be isolated in terms of COVID-19 and treatment should be initiated early.

Keywords: Chest computed tomography, COVID-19, emergency, real time RT-PCR

Öz

Amaç: Biz bu çalışmada acil servise başvuru anında alınan sürüntü örneğinde RT-PCR testi negatif gelmesine rağmen tipik klinik belirtiler ve toraks bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları nedeniyle koronavirus hastalığı (COVID-19) için izole edilip hastaneye yatırılan ve tekrarlayan sürüntü örnekleri pozitif gelen hastaları değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Başvuru sırasında toraks BT' de koronavirus hastalığı 2019 (COVID-19) için tipik bulguları olan ve ilk başvuruda RT-PCR testi negatif olan ancak ikinci RT-PCR testi pozitif olan hastaları retrospektif olarak inceledik.

Geliş Tarihi:29.09.2020

Kabul Tarihi:30.10.2020

Bulgular: Toplam 12 hasta kayıt altına alındı. Toraks BT' de en sık görülen paternler %100 bilateral infiltrasyon, %83,3 buzlu cam opasitesi, %83,3 akciğerin üst, orta ve alt bölge tutulumu ve %66,7 hem santral hem de periferik yerleşimli infiltrasyondur. Total ciddiyet skorunun (total severity skor) mortalite tahmininde ROC analizi ile belirlenen eşik değeri olan 10 değeri, mortalitenin tahmini için %66,7'lik bir duyarlılığa ve %100'lük bir özgüllüğe sahipti. Eğri altında kalan (AUC) değeri 0,944'tü (%95 CI: 0,808-1,000, SE: 0,070, p = 0,027).

Sonuç: Bilgisayarlı tomografi, COVID-19 tanısında önemli bir tanı aracı olarak varlığını kanıtlamıştır. Hastaların RT-PCR sonucu negatif olsa bile klinik şüphe ve tipik göğüs BT bulguları varlığında hastalar COVID-19 açısından izole edilmeli ve tedaviye erkenden başlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Acil, COVID-19, eş zamanlı RT-PCR, toraks bilgisayarlı tomografi

Introduction

The diagnosis of COVID-19 is based on exposure history, clinical symptoms (fever and respiratory symptoms), radiologic assessments and the results of nucleic acid detection by real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) test or serum specific antibodies¹. Decisions related to diagnosis, treatment, and isolation should be provided as early as possible to prevent the spread of the disease^{2,3}. Radiologic imaging, oxygenation index (PaO₂/FiO₂), and monitoring of cytokine levels are useful for early recognition of patients who can become critical cases¹.

The positive result of the nucleic acid of COVID-19 is the golden standard for diagnosis². However, false negativity is also possible in nucleic acid detection. In literature; the sensitivity of the RT-PCR test performed at the time of the first admission varies between 30% and 71%⁴⁻⁷. Therefore, patients with clinical suspicion and typical findings in chest computed tomography (CT) imaging (ground glass appearance, regular nodular exudation, multifocal peripheral consolidation) should be isolated even if the RT-PCR test is negative and should be treated as definite-diagnosed cases^{1,8}. However, repeated nucleic acid tests of these patients are recommended¹.

In this study, we aimed to evaluate the patients who were isolated and hospitalized for COVID-19 due to the typical clinical symptoms and chest CT findings, although the RT-PCR test was negative in the swab sample taken on admission to the emergency department, and who had positive results in repetitive swab samples.

Materials and Methods

The study was designed as a retrospective observational case series study. Patients over the age of 18 who were presented to the emergency department with suspicion of COVID-19 (suspected contact, fever, respiratory symptom) between 15 March 2020 and 30 April 2020 were included. Patients who had typical findings for COVID-19 on chest tomography on admission, and whose RT-PCR test at the first admission were negative, but the second RT-PCR test was positive, were included in the study. Patients who did not perform chest CT imaging, and whose 2nd test was positive but no findings on chest CT were excluded from the study. The study was initiated after obtaining the approval of the Republic of Turkey Ministry of Health, and the local ethics committee. Because our study was retrospective, informed consent form could not be obtained from patients.

As well as the demographic characteristics of the patients, complaints leading to admission to the emergency department, time of onset of symptoms, comorbidities, vital signs, clinical stages¹, chest CT findings, total severity score⁹, laboratory parameters on admission and at the time when the test was positive, length of hospital stay and outcomes were recorded.

Real time RT-PCR test

Nucleic acid isolation from nasopharyngeal and oropharyngeal swab samples was performed using Bio-Speedy® Purification Kit (Bioeksen, İstanbul, Turkey). Reverse transcription (RT) and real-time PCR (RT-qPCR) procedures were applied with QuantStudio Real-Time PCR (qPCR) Systems (Thermo Fisher Scientific, US) using the Bio-Speedy® COVID-19 RT-qPCR Detection Kit. Bio-Speedy® COVID-19 RT-qPCR kit was developed according to the protocol recommended by the World Health Organization to detect Wuhan CoVrRdRP-gene region¹⁰. Results of the molecular analyses were interpreted as SARS-CoV-2 positive when Wuhan-RdRp was detected and as SARS-CoV-2 negative when Wuhan-RdRp was not detected. All patients first test were negative and second test were positive for COVID-19 at laboratory testing of nasopharyngeal and oropharyngeal swab. The RT-PCR results of the patients were reached through the hospital information system.

Chest CT Protocols and Image Review

All patients underwent CT scanning on the same day when initial nasopharyngeal and oropharyngeal swab test was performed. Patients were imaged with an multi-detector CT scanner Philips Ingenuity Core 128 (Philips Healthcare Eindhoven, Netherland, June 2017) with 64 channels. The detailed parameters for CT acquisition were as follows: tube voltage, 120 kVp; tube current, standard (reference mAs, 60–120); slice thickness, 3.0 mm; reconstruction interval, 1.5 mm. All scans were obtained with the patient in the supine position during end-inspiration without intravenous contrast material.

CT images, which were displayed at the time of the first admission of all patients, were evaluated by a radiologist with 20 years of experience (GS). Relevant data were recorded on the specific lung lobes affected and the presence of the findings: a) ground glass b) consolidation c) ground glass + consolidation d) traction bronchiectasis e) bronchial wall thickening f) reticulation g) subpleural bands e) vascular dilation h) pleural effusion. Total severity scores⁹ were calculated for each patient. Each of the five lung lobes was evaluated for its involvement degree. For each lobe, the minimum involvement (1-25%) was scored as 1 point, mild involvement (26-50%) as 2 points, moderate involvement (51-75%) as 3 points, and severe involvement (76-100%) as 4 points. Five lobes were added up, and total severity scores⁹ were calculated (possible score range of 0-20 points).

Statistical Analysis:

SPSS 22 package program was used for the statistical evaluation of the data obtained in the study (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA). While continuous data were summarized as mean and standard deviation, categorical data were given in terms of numbers and percentages. Categorical data were compared with Chi square test. Student t test was used in cases where the variables were normally distributed, and Mann Whitney U test was used for variables without normal distribution. Pearson's correlation analysis was used to explain the relationship between total severity score⁹ and laboratory parameters. Paired Sample t-Test was used to compare the mean values of laboratory parameters during the 1st and 2nd RT-PCR tests. $P < 0.05$ was taken as the statistical significance level.

Results

COVID-19 RT-PCR test was found to be positive in 232 patients over the age of 18 during study period. While the first RT-PCR test was negative in 15 of these patients, the second test was positive.

Three out of 15 patients were medical staff and had exposure history. Therefore, the tests were repeated seven days after the first test, and the test results were positive. However, these three patients were excluded from the study because their chest CTs were normal. Twelve patients with findings on chest CT at the first admission and whose 2nd RT-PCR test was positive were included in the study. (Figure 1)

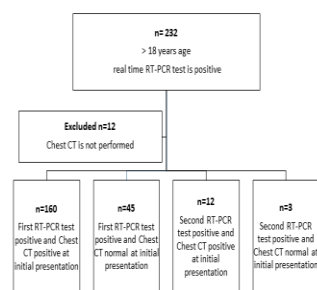


Figure 1: Flow chart of the patients included in the study.

Demographic attributes and admission details of the patients are shown in Table 1. 25% ($n = 3$) of the patients were female, and 75% ($n = 9$) were male. The mean age was 63.1 ± 14.9 (min-max: 27-86). The most common admission complaint was dyspnea, with a ratio of 66.7%. Patients had presented to the emergency department, on average, 4.1 ± 1.9 days after the complaints started. There was an average of 3.2 ± 1.6 days between the negative RT-PCR test and the positive RT-PCR test. The most common comorbidity was hypertension, with a ratio of 50%. At the time of admission, 41.7% ($n=5$) of the patients were in the moderate stage, 50% ($n=6$) were in a severe stage, and 8.3% ($n=1$) were in the fatal stage. 66.6% ($n=8$) of the patients were admitted into the intensive care unit and the mean length of hospital stay was 16.7 ± 11.8 . Three of the patients (25%) died. Images of CT findings one of patient with mortality are shown in Figures 2.

Table 1: Patient demographics and admission details

	All Patients (n=12)
Gender (n) (%)	
Female	3 (25)
Male	9 (75)
Age (year) mean±SD (min-max)	63.1±14.9 (27-86)
Symptoms (n) (%)	
Dyspnea	8 (66.7)
Cough	7 (58.3)
Fever	5 (41.7)
Exposure history	3 (25)
Duration of symptoms (/day) (mean±SD) (min-max)	4.1±1.9 (2-7)
Time between two RT-PCR tests (/day) (mean±SD) (min-max)	3.2±1.6 (1-7)
Comorbidities (n) (%)	
Hypertension	6 (50)
Diabetes Mellitus	3 (25)
Chronic obstructive pulmonary disease	3 (25)
Cardiac disease	2 (16.7)
Chronic renal failure	2 (16.7)
Cerebrovascular disease	1 (8.3)
Asthma	1 (8.3)
No comorbidities	3 (25)
Vital signs mean±SD	
Fever (°C)	37.2 ±1.04
Mean arterial pressure (mmHg)	88.9±21.05
Heart beat (beat/min)	88.9±21.6
O ₂ saturation (%)	90.3±13.6
Clinical Stage (n) (%)	
Mild	0
Moderate	5 (41.7)
Severe	6 (50)
Fatal	1 (8.3)
Hospitalization (n) (%)	
Ward	4 (33.3)
Intensive care unit	8 (66.7)
Length of hospital stay (/day) (mean±SD) (min-max)	16.7±11.8 (4-40)
Outcome (n) (%)	
Discharged	9 (75)
Dead	3 (25)

In Table 2, which contains CT features, total severity score average, CT findings, affected lung, affected zone, and distribution of infiltrations are shown. The most common CT finding was ground-glass opacity, with a ratio of 83.3%. Bilateral lung involvement was present in all cases. In 66.7% of cases, the peripheral and central co-distribution of the infiltration was present. In 83.3% of cases, the upper, middle and lower zone involved together. The mean value of the total severity score was 5.7±3.7. In the receiver operating characteristic (ROC) curve analysis (Figure 3), an optimal cut off value of a total severity CT score of 10 had a sensitivity of 66.7% and a specificity of 100% for the prediction of mortality. The area under the curve (AUC) was 0.944 (95% CI: 0.808-1.000, SE:0.070, p=0.027).

Table 2: Chest CT imaging features of patients

CT Features	All Patients (n=12)
Total severity score (mean±SD) (min-max)	5.7±3.7 (2-13)
CT Findings (n) (%)	
Ground glass opacity	10 (83.3)
Ground glass opacity+ Consolidation	3 (25)
Subpleural band	3 (25)
Reticulation	2 (16.7)
Vascular dilation	1 (8.3)
Consolidation	0
Traction bronchiectasis	0
Bronchial wall thickening	0
Pleural effusions	3 (25)
Unilateral	0
Bilateral	3 (25)
Anatomic sides involved (n) (%)	
Unilateral	0
Bilateral	12 (100)
Involved zone	
Only Upper	1 (8.3)
Only Lower	1 (8.3)
Upper+ Middle+ Lower	10 (83.3)
Predominant distribution	
Central	0
Peripheral	4 (33.3)
Both	8 (66.7)

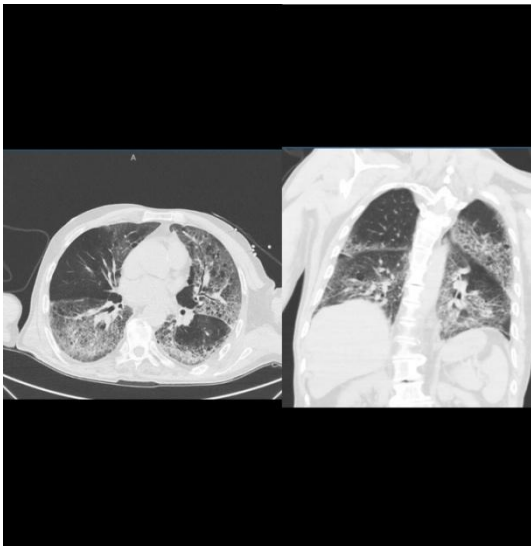


Figure 2: Chest CT images of a 86-year-old man from mortality group showed emphysematous lung, honeycomb changes and bilateral multifocal ground-glass opacities (GGOs) in the lung. Total severity score is 13.

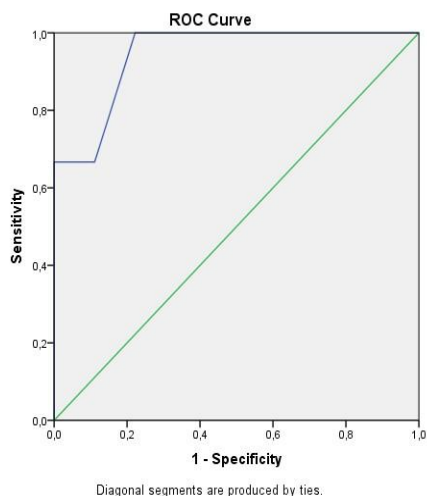


Figure 3: ROC curve showing total severity score in predicting hospital mortality

The laboratory parameters of the patients, when the first RT-PCR test and the second RT-PCR test were performed, were compared in Table 3. No statistically significant difference was found between laboratory parameters. However, in laboratory examinations during both tests, urea, creatinine, ferritin, LDH, CK, CRP, procalcitonin, D-Dimer, CK-MB, Troponin I, Fibrinogen values were found to be above the reference range. Of these parameters, only creatinine and D-dimer values were lower during the second test, while all other parameters were higher. When the correlation of laboratory parameters on admission with total severity score were reviewed, it was seen that there was a statistically significant and high correlation with LDH ($r=0.773$; $p=0.003$), PTZ ($r=0.674$; $p=0.047$), aPTT ($r=0.672$; $p=0.047$), glucose ($r=0.666$; $p=0.018$), CRP ($r=0.636$; $p=0.026$) and D-Dimer ($r=0.629$; $p=0.038$).

Table 3: Laboratory parameters of the patients

	During the 1st RT-PCR test (mean±SD)	During the 2nd RT-PCR Test (mean±SD)	Reference values	p
WBC (10 ³ µL)	11±7.8*	9.6±4.8	3.8-11.8	0.282
Hemoglobin (g/dl)	12.9±2.4	12.6±2.2	10.9-14.3	0.453
Platelet (10 ³ µL)	212±80.2	197.3±72.7	179-408	0.528
Lymphocyte (10 ³ µL)	1.3±1	1.05±0.5	1.1-3.1	0.279
Glucose (mg/dl)	125.4±49.3*	120.3±44*	74-106	0.771
Urea (mg/dl)	64.2±42.6*	73±57.8*	17-43	0.509
Creatinine (mg/dl)	1.8±1.7*	1.6±1.4*	0.51-0.95	0.688
Aspartate transferase (IU/L)	45±36.6	58.6±48*	5-35	0.314
Alanine transferase (IU/L)	32.4±23.5	45.2±32.9	5-35	0.098
Sodium (mmol/L)	137.9±6.5	137.9±5	136-146	1.000
Potassium (mmol/L)	4.5±0.77	4.5±0.6	3.5-5.5	0.853
Ferritin (µg/L)	294.2±287.6	466.4±435*	11-307	0.077
Lactate dehydrogenase (IU/L)	342.2±172.7*	398.8±201.2*	5-247	0.175
Creatinine kinase (IU/L)	604.6±388.9*	784.7±683.7*	68-580	0.201
C-reactive protein (mg/L)	78.7±60.4*	127.7±105.8*	0-8	0.115
Procalcitonin (µg/L)	0.25±0.2	4.3±12.7*	0-0.065	0.289
D-Dimer (µg/L)	10591.6±9683.4*	8242±3871.1*	0-630	0.669
CK-MB (µg/L)	3.9±4.3	9.7±13.7*	0.6-6.3	0.079
HS-Trop I (ng/L)	54.9±45.2*	1858.7±868*	0-16	0.304
aPTT (sn)	24.8±4.6	25.3±2.9	25-34	0.765
PTZ (sn)	14±1.7	14.5±1.2	10.5-14.5	0.342
INR	1.15±0.14	1.19±0.10	0.8-1.2	0.415
Fibrinogen (mg/dl)	558.2±280.2*	652±265.8*	180-350	0.081

aPTT: Activated partial thromboplastin time
 INR: international Normalized Ratio
 PTZ: Protrombin time
 WBC: White blood cell
 CK-MB: Creatinine kinase- Myocardial band
 HS-Trop I: High sensitivity Troponin I
 *Value other than reference values

Discussion

According to the results of the present study, patients with typical clinical symptoms and typical findings in chest should be isolated and begun treatment immediately even if the RT-PCR test is negative on admission. In our study, the imaging features were consistent with the previous literature reports of COVID-19 pneumonia^{8,9,11}. The most common patterns on chest CT were 100% bilateral infiltration, 83.3% ground-glass opacity, 83.3% upper, middle and lower zone involvement, and 66.7% both central and peripheral located infiltrations.

In recent literature; it was shown that COVID-19 is more common in elderly patients, immunosuppressive patients, and patients who have comorbidities¹²⁻¹⁴. In our study, the mean age was 63.1±14.9, and hypertension was detected in 50% of the cases, while diabetes and COPD were present in 25%. In the studies conducted, the incubation period of COVID-19 is between 4.1-7 days, and the symptoms start to develop after this period¹⁵. It was found that clinical signs and tomography findings worsened 3-5 days after symptoms started. For this reason, in patients who are planned to undergo radiological imaging, performing CT imaging on average 3-5 days after the initiation of symptoms will help establish definite diagnosis¹⁵⁻¹⁷. In our study, the cases were admitted to the emergency department 4.1±1.9 days after the symptoms started. Therefore, we think that the clinical findings and CT findings of the patients were more evident. The most common complaint of patients was dyspnea, all were in the moderate, severe and fatal stages, and all had bilateral lung involvement in chest CT. The positive RT-PCR test with clinical findings is the gold standard in the diagnosis of COVID-19². However, the sensitivity of the RT-PCR test performed at the time of the first admission varies between 30% and 71%⁴⁻⁷. Test results may be affected by the sampling location (upper respiratory tract or lower respiratory tract) and sample collection quality. Conditions such as the presence of insufficient cellular material for diagnosis in the swab taken¹⁸, not keeping the samples at the appropriate temperature (2-8 °C)¹⁹ and the time of taking the test did not coincide with the correct time of the disease process cause false-negative results²⁰. Also, there may be a risk of viral RNA degradation during virus inactivation and extraction, and PCR inhibitors can inhibit the PCR reaction, causing false-negative results²¹. In such cases, it is recommended to repeat the swab test at certain intervals. The time of switching to positive PCR after the initial negative test was 3.2±1.6 days in our study. When other studies in the literature are reviewed, it can be seen that this becoming a positive process can vary between 2 and 5 days, and the test becomes positive only in the consecutive 2nd - 4th swab sample^{6, 18, 22, 23}. In the light of this information, the 'clinical diagnosis' approach, which is based on the typical pneumonia appearance in chest tomography, regardless of RT-PCR results, takes more and more place in the world day by day³.

Computed tomography has been proven as an important diagnostic tool in the diagnosis of COVID-19^{24, 25}. In a study conducted by Michael et al., they calculated the degree of involvement of each lobe (including ground-glass opacity or consolidation or other fuzzy interstitial opacities) and created a total severity score to score the severity of inflammation in CT images⁹. We used this score in our study, too. In our study, when the threshold value of the total severity score determined for the predictability of mortality was taken as 10, its sensitivity was calculated as 66.7% and specificity as 100%. Although the scoring system is generally correlated with the severity of the disease, there are also series in which low scores were observed in severe cases¹¹. It is known that the rapid increase of successive CT scores in patients is associated with high mortality²⁶. In our study, it is observed that a single scoring index observed on admission has a predictive effect on mortality.

Laboratory test results (i.e., white blood cells, lymphocytes, and C-reactive protein) help identify severe patients and demonstrate disease progression²⁷. Since patients with severe virus infections have low immunity, these patients are also more likely to become infected with bacterial agents. Therefore, increased procalcitonin levels can also be observed in these patients²⁸. Cytokine storm in COVID-19 patients with the severe and fatal disease may be related to the activity of these infection-related biomarkers (CRP, Procalcitonin, WBC, Neutrophil). The pathogenesis of the disease includes edema caused by inflammatory cell infiltration, inflammatory infiltrates, pneumocyte hyperplasia, and diffuse alveolar damage²⁹. This damage is seen as common ground-glass opacity with consolidation in chest CT. In our study, the total severity score calculated according to the severity of these infiltrations shows a statistically significant and high-level correlation with the CRP, one of the inflammatory markers.

In the studies in the literature, the mortality rate is in a wide range of 2-37% according to the heterogeneity of the study groups^{12-14, 26}. The mortality rate was 25% in our study. This high mortality rate can be explained by advanced ages, comorbidities, the severity of clinical stages at admission, abnormal laboratory values, and diffuse infiltrations in chest CT of patients.

Limitations

The limited number of cases, single-center and retrospective design of the study are the main limitations of the present study.

Besides, the absence of follow-up CT images concurrent with the 2nd tests or clinical follow-up of patients makes it difficult to infer a correlation between test positivity and CT findings. A study comparing the total severity score with the clinical stage and mortality in larger case groups can give an idea about the mortality and morbidity of the patients.

Conclusion

Long processing times of the RT-PCR test, which is viewed as the gold standard in the diagnosis of COVID-19, causes a substantial proportion of missed diagnoses in the management (e.g. isolation) of patients and the commencement of their medical treatment. For this reason, other adjunctive tests and imaging modalities are needed to help diagnose besides RT-PCR test. CT has an indispensable value as a diagnostic tool in the COVID-19 pandemics. Even if the RT-PCR result of the patients is negative, in the presence of typical chest CT findings besides clinical suspicion, patients should be presumed to have COVID-19, and treatment should be initiated as soon as possible. CT scores need to be generated based on the severity of findings on CT images.

These findings can help correct triage in crowded emergency departments, identify patients who need to be isolated, and enable critical patients to achieve more aggressive treatments.

Acknowledgements: None.

Financial support and potential conflict of interest: This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors. The authors have no conflicts of interests to declare.

Ethics Approval: This study started after obtaining ethics approval from the Ethics Committee of Medical Research. Date of Approval: 06 May 2020, Decision Number: 838, Number of Meeting: 56.

REFERENCES

1. China National Health Commission. Diagnosis and treatment of pneumonitis caused by new coronavirus (trial version 5). Beijing: China National Health Commission, 2020. Web site. Available at: <http://www.nhc.gov.cn/zxyg/s7653p/202001/4294563ed35b43209b31739bd0785e67.shtml> Accessed May 5, 2020.
2. World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases, Interim guidance. 19 March 2020. Accessed June 5, 2020.
3. Li D, Wang D, Dong J, et al. False-negative results of real-time reverse-transcriptase polymerase chain reaction for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: Role of deep-learning-based CT diagnosis and insights from two cases. *Korean J Radiol.* 2020;21(4):505-508.
4. Lu J, Hu S, Fan R, et al. ACP risk grade: a simple mortality index for patients with confirmed or suspected severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 disease (COVID-19) during the early stage of outbreak in Wuhan, China. *medRxiv* 2020.02.20.20025510; doi:<https://doi.org/10.1101/2020.02.20.20025510>
5. Yang Y, Yang M, Shen C, et al. Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections. *medRxiv* 2020.02.11.20021493; DOI: <http://doi.org/10.1101/2020.02.11.20021493>.
6. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A report of 1014 cases *Radiology.* 2020;296(2):32-40
7. Li Y, Yao L, Li J, et al. Stability issues of RT-PCR testing of SARS-CoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with COVID-19. *J Med Virol.* 2020;92(7):903-908.
8. Xie X, Zhong Z, Zhao W, et al. ChestCT for typical2019-nCoVpneumonia: Relationship to negativeRT-PCRtesting. *Radiology.* 2020;296:41-45
9. Chung M, Bernheim A, Mei X et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology.* 2020; 295:202–207.
10. WHO Protocol, Jan 13 2020, Diagnostic detection of Wuhan coronavirus 2019 by real-time RT-PCR. Web site. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/wuhan-virus-assay-v1991527e5122341d99287a1b17c111902.pdf?sfvrsn=d381fc88_2) Accessed June 5, 2020.
11. Li K, Fang Y, Li W, et al. CT image visual quantitative evaluation and clinical classification of coronavirus disease (COVID-19). *Eur Radiol.* 2020;30:4407-4416
12. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-513
13. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506
14. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061-1069
15. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1199-1207
16. Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.* 2020;395(10223):514–523
17. People's Medical Publishing House; Committee of the Infectious Diseases Radiology Group of Chinese Society of Radiology; Committee of the Infectious Diseases Radiology Section of Chinese Medical Doctor Association; Infectious Disease Imaging Group, Infectious Disease Branch, Chinese Research Hospital Association; Imaging Committee of Chinese Association for the Prevention and Treatment of STD AIDS Infection (Infectious Disease); Infectious Diseases Group, General Radiological Equipment Committee, China Association of Medical Equipment; Beijing Imaging Diagnosis and Treatment Technology Innovation Alliance, Li HJ, Xu HB. Guideline for imaging diagnosis of novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (1st edition 2020). *New Medicine.* 2020;30:22–34
18. Chen D, Jiang X, Hong Y, et al. Can chest CT features distinguish patients with negative from those with positive initial RT-PCR results for coronavirus disease (COVID-19)? *AJR Am J Roentgenol.* 2020;215:1-5.
19. CDC 2019-Novel Coronavirus (2019-nCoV) real-time RT-PCR diagnostic panel. Centers for disease control and prevention division of viral diseases. Revision 3: 30 March 2020.
20. Zhou Z, Guo D, Li C, et al. Coronavirus disease 2019: initial chest CT findings. *Eur Radiol.* 2020;30:4398-4406
21. Bustin SA, Benes V, Garson JA, et al. The MIQE guidelines: minimum information for publication of quantitative real-time PCR experiments. *Clin. Chem* 2009;55(4):611-622.
22. Long C, Xu H, Shen Q, et al. Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? *European Journal of Radiology.* 2020;126(108961):1-5
23. Xiao AT, Tong YX and Zhang S. (2020), False-negative of RT-PCR and prolonged nucleic acid conversion in COVID-19: Rather than recurrence. *J Med Virol.* 2020;1-2
24. Fang Y, Zhang H, Xie J, et al. Sensitivity of chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology* 2020;296(2):115-117 <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200280> PMID: 32031481.
25. Yoon SH, Lee KH, Kim JY, et al. Chest radiographic and CT findings of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): Analysis of nine patients treated in Korea. *Korean J Radiol* 2020;21:494-500.
26. Yuan M, Yin W, Tao Z, et al. Association of radiologic findings with mortality of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *PLoS ONE* 2020;15(3): e0230548.
27. Guan WJ, Ni ZY, Yu Hu, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *N Engl J Med* 2020; 382:1708-1720
28. Liu Y, Du X, Chen J, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Inf Secur.* 2020;81(1):6-12
29. Tian S, Hu W, Niu L, et al. Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J Thorac Oncol* 2020;15(5):700-704.

Evaluation of The Patients With Sleeve Gastrectomy Due to Morbid Obesity

Morbid Obezite Nedeniyle Sleeve Gastrektomi Yapılan Hastaların Değerlendirilmesi

Abstract

Objective : In our study, we investigated to what extent laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) operation, which is the most widely preferred among bariatric surgical procedures, changed the rates of obesity-related mortality, morbidity, drug use and complications.

Materials and methods: In our clinic, 431 patients who underwent LSG operation due to morbid obesity between April 2008 and June 2016 were retrospectively examined. We investigated in terms of their body mass index (BMI) values, the changes of excessive weight loss percentage, age, sex, hospital stay, additional diseases, changes in drug use due to additional diseases, complications of surgical procedure and mortality rates. SPSS statistical program and Paired sample t test were used in data analysis. Values with $P < 0.05$ were considered statistically significant.

Results: The average age of patients was 36.68 ± 10.4 years, of which 335 (77.7%) were female and 96 (22.3%) were male, the hospitalization average was 6.24 ± 4.98 days, preoperative period, postoperative 3rd month, 6th month, 12th month, 24th month and the last average BMI values were observed according to follow-up time averages. Statistically a significant difference was revealed between preoperative and postoperative months ($p < 0.05$). In postoperative period, significant reductions in comorbid diseases and drug use due to comorbid diseases were observed.

Conclusion: It has been observed that LSG, which is the most commonly used bariatric procedure, is effective in the treatment of obesity and its accompanying comorbid diseases, causing serious reductions in drug use rates due to these diseases. For this reason, we think that LSG significantly reduces the morbidity, mortality rates, financial and labor loss due to obesity worldwide.

Keywords: *Sleeve gastrectomy, obesity, bariatric surgery, drug use reduction, comorbidity*

Öz

Amaç: Çalışmamızda bariatrik cerrahi prosedürler içerisinde en yaygın olarak tercih edilen laparoskopik sleeve gastrektomi (LSG) operasyonunun ,obeziteye bağlı oluşan mortalite, morbidite , ilaç kullanım ve komplikasyon oranlarını ne oranda değiştirdiği araştırıldı.

Gereç ve Yöntemler: Kliniğimizde Nisan 2008-Haziran 2016 tarihleri arasında morbid obezite nedeniyle LSG operasyonu yapılan 431 hastanın retrospektif olarak ;vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri , aşırı kilo kaybı yüzdesi değişimleri, yaş, cinsiyet, hastanede kalış süreleri, ek hastalıkları, ek hastalıklara bağlı olarak ilaç kullanımındaki değişiklikler, yapılan cerrahi prosedürün komplikasyonları ve mortalite oranları araştırıldı.

Emrah CENGİZ* 0000-0003-2879-4976

Nazmi ÖZER** 0000-0001-5507-1904

* Kahramanmaraş Sütçü İmam University ,Department of General Surgery, Kahramanmaraş

**Health Science University, Adana City Training and Research Hospital, Department of General Surgery, Adana

Yazışma Adresi: Nazmi ÖZER

Health Science University Adana City Training and Research Hospital Department of general surgery

e-posta: nazmiozer83@gmail.com

Geliş Tarihi:30.09.2020

Kabul Tarihi:10.11.2020

Verilerin analizinde SPSS istatistik programı ve Paired sample t test kullanıldı. $P < 0,05$ olan değerler istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular: 431 hastanın yaş ortalaması 36.68 ± 10.4 yıl olup bu hastaların 335'i (%77.7) kadın ,96'sı (%22.3) erkekti, hastanede yatış gün ortalaması 6.24 ± 4.98 gün olarak belirlendi, pre operatif dönem ile postoperatif 3.ay ,6.ay,12.ay, 24.ay ve takip süre ortalamalarına göre en son VKİ değer ortalamaları görüldü. Preoperatif dönem ile postoperatif karşılaştırılan aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.($p < 0.05$).Postoperatif dönemde komorbid hastalıklarda ve komorbid hastalıklara bağlı ilaç kullanımında ciddi azalmalar gözlemlendi.

Sonuç: Günümüzde en sık uygulanan bariatrik prosedür olan LSG'nin obezite ve eşlik ettiği komorbid hastalıkların tedavisinde etkili olduğu.Bu hastalıklara bağlı ilaç kullanım oranlarında ciddi azalmalara yol açtığı görülmüştür.Bu nedenle LSG 'nin dünya çapında obeziteye bağlı gelişen morbidite,mortalite oranlarını, maddi ve iş gücü kaybını ciddi oranda azalttığını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: *Sleeve gastrektomi,obezite,bariatrik cerrahi,ilaç kullanımında azalma,komorbidite*

Introduction

Obesity is a serious disease that affects the whole world causing medical, social, psychological and economic problems without making discrimination between age and socioeconomic status. In the treatment of obesity, when the desired results can not achieved by diet, exercise, behavioral and medical treatment, surgical treatment is another option.With the understanding of the effectiveness of bariatric surgery in the treatment of obesity, surgical interventions are increasingly being implemented. In this process various bariatric procedures have been defined and laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) has become the most commonly used method [1].In this study, we aimed to evaluate the effects of LSG on weight loss, comorbid diseases and complications.

Materials and Methods

This study was performed by approval received from the Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine ethics committee of scientific researches (decision no. 19.10.2015 , 201/06). It was made in accordance with the principles in the Helsinki declaration and the necessary consents were obtained from the patients.Between April 2008 and June 2016, total of 431 patients who underwent laparoscopic sleeve gastrectomy were reviewed retrospectively.

All operations were carried out by two bariatric surgeons.In this operations,38 french bougie was used for calibrating the stomach,started to resection 6 cm from the pylorus,not used reinforcement materials on stapler line ,and used 1 jackson pratt drain for post operative drainage

This patients preoperative, postoperative 3rd month, 6th month, 1st year, 2nd years data at the time of the study were obtained from the hospital registry system and policlinic files. Preoperative information of 431 patients were available however post-operative information of 57 patients could not be reached who did not attend to follow-ups regularly. There were the informations of 374 patients in the 3rd month, 357 patients in the 6th month, 307 patients in the 1st year and 171 patients in the second year.

BMI values and the changes of excessive weight loss percentage, age, sex, hospital stay, additional diseases, changes in drug use due to additional diseases, complications of LSG and mortality rates were investigated.

Examination of excessive weight loss:

The most used parameter in evaluating weight loss after morbid obesity surgery is the percentage of excess weight lost.The percentage of weight lost is expressed in% EWL (Excessive weight loss).

The percentage of excessive weight loss (% EWL):

$$\frac{[(\text{Initial weight}) - (\text{Postoperative weight})]}{[(\text{Initial weight}) - (\text{Ideal weight})]}$$

The ideal weight calculation was made on an ideal BMI of $25 \text{ kg} / \text{m}^2$.

Statistical analysis

SPSS 21 statistical program and Paired Sample t test were used to analyze the data. Values with $P < 0.05$ were considered statistically significant.

Results

The average age of patients was 36.68 ± 10.4 years (range 16-64 years) and 335 (77.7%) of these patients were female (average age 37.05 ± 10.82 years, range 16-64 years), 96 (22.3%)) male (average age 35.37 ± 9.19 years, range 20-62 years).(Table 1)

Table 1. Age and gender

	Number	Average age	Standard Deviation	Minimum	Maximum	Gender(%)
						77.7
Female	335	37.05	10.82	16	64	
Male	96	35.37	9.19	20	62	22.3
Total	431	36.68	10.4	16	64	100

The average BMI of 335 female patients was calculated as 48.05 ± 7.27 kg / m² (range 35.26 - 73.09 kg / m²) and the average BMI of 96 male patients was calculated as 47.22 ± 5.87 kg / m² (range 35.64 - 66.87 kg / m²). (Table 2)

Table 2. Body mass index (BMI) and gender

	Number	Average (BMI)	Standard Deviation	Minimum	Maximum	Gender (%)
Female	335	48.05	7.27	35.26	73.09	77.7
Male	96	47.22	5.87	35.64	66.87	22.3
Total	431	47.86	6.98	35.26	73.09	100

The average hospitalization rate of 431 patients was 6.24 ± 4.98 days (range 4 to 62 days) and 44 patients required intensive care. The mean day of intensive care hospitalization of 44 patients was calculated as 3.29 ± 3.70 days (range 1 to 21 days) and 387 patients did not need intensive care and these patients were followed-up only at the service. (Table 3)

Table 3. The number of hospitalization days

	Number of Patients	Average	Standard Deviation	Minimum	Maximum
Hospitalization Duration	431	6.24	4.98	4	62
Intensive Care	44	3.29	3.7	1	21

57 patients were excluded from the study in terms of postoperative weight and BMI follow-up. There were 374 patients with postoperative third month data, 357 patients with 6th month data, 307 patients with 12th month data, and 171 patients with 24th month data whom we followed the changes in weight, BMI and comorbidities. In addition, 374 patient's data from the last follow-up was calculated based on the average follow-up period. 374 patients were followed in average 23.45 ± 12.01 months (range 3-71 months).

The last average BMI values are shown in the tables and graphs according to the preoperative period, postoperative 3rd month, 6th month, 12th month, 24th month and averages of follow-up lengths. A statistically significant difference was revealed between preoperative and postoperative months ($p < 0.05$). (Table 4)

Table 4. Comparison of preoperative and postoperative BMI of the patients

	Number of Patients	Average of BMI	Standard Deviation	p*
Preop. BMI	374	47.7	6.6	
Postop.3.month BMI	374	39.3	6.3	0.001
Preop. BMI	357	47.8	6.6	
Postop.6.month BMI	357	35.1	5.9	0.001
Preop. BMI	307	47.7	6.7	
Postop.12.month BMI	307	31.9	5.8	0.001
Preop. BMI	171	48.0	7.2	
Postop.24.month BMI	171	31.6	6.6	0.010
Preop. BMI	374	47.7	6.6	
The last BMI	374	31.8	6.3	0.001

*Paired Sample t test

In our study, the ideal weight of the patients was calculated based on the ideal BMI 25 kg / m². The percentage of excessive weight loss was calculated as 38.7% in 374 patients in the postoperative 3rd month, 58.3% in 358 patients in the 6th month, 72.8% in 307 patients at the 12th month and 74.5% in 171 patients at 24th month. According to the mean follow-up period of 374 patients (23.45 ± 12.01 months, range 3 -71 months), the most recent weight loss was found to be 72.6%. (Table 5 and Chart 1)

Table 5. EWL(excessive weight loss) changing table

	Number of patients	Average(%)	Standard deviation
%EWL 3.month	374	38.7	12.9
%EWL 6.month	358	58.3	15.9
%EWL 12.month	307	72.8	19.6
%EWL 24.month	171	74.5	23.2
%EWL the last	374	72.6	22.6

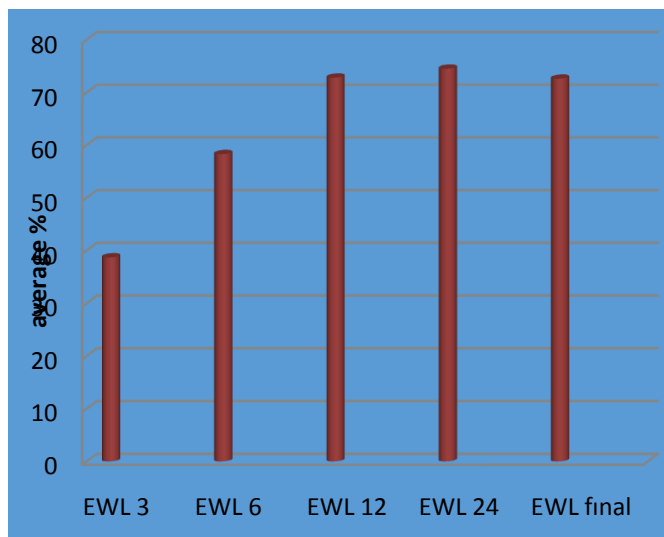


Chart 1. Postoperative rates of excessive weight loss

When we examined the distribution of patients receiving medical therapy due to comorbid diseases, 26 of 374 patients had asthma (7%), 77 patients had hypertension (HT) (20.6%), 81 patients had type 2 diabetes mellitus (DM) (21.7%) and 7 patients had obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) (1.87%) and 13 patients had hyperlipidemia (HL) (3.5%) (Table 6)

Table 6. The percentage distribution of comorbid diseases

	Number	Percentage(%)
Asthma	26	7
HT	77	20.6
DM	81	21.7
OSAS	7	1.87
HL	13	3.5

16 (61.6%) of the 26 patients with asthma in the preoperative period discontinued their antiasthmics medication in the postoperative period. 5 of these patients (19.2%) decreased the frequency of using these drugs. 5 of them (19.2%) continued to use the drug. Of the 77 patients with hypertension, 63 (81.9%) discontinued their antihypertensive medication. 4 of them (5.2%) reduced drug dose. 10 patients (12.9%) continued the same antihypertensive drug. Of the 81 patients with diabetes mellitus, 74 (91.3%) discontinued antidiabetic treatment. 5 patients (6.2%) discontinued insulin and continued their oral antidiabetic treatment. 2 patients (2.5%) continued the same antidiabetic treatment. All of 7 patients with OSAS quitted the BPAP (Bilevel Positive Airway Pressure) treatment and all 13 patients with hyperlipidemia quitted their antilipidemic treatment. (Table 7)

Table 7. Postoperative percentage distribution of medications related to comorbid diseases

	Reducing the drug		Continuing the drug		Discontinuing the drug	
	Num ber	Percenta ge(%)	Num ber	Percenta ge(%)	Num ber	Percenta ge(%)
Anti Asthmatics	5	%19.2	5	%19.2	16	%61.6
Anti Hyprtensive	4	%5.2	10	%12.9	63	%81.9
Antidiabetic	5	%6.2	2	%2.5	74	%91.3
BPAP	0	%0	0	%0	7	%100
Anti Lipidemic	0	%0	0	%0	13	%100

All operations were performed laparoscopically. It was compulsory to turn up the open surgery as 2 patients had severe adhesion secondary to previous abdominal surgery, in one patient no workplace occurred due to the insufficiency of the CO2 insufflation despite all efforts and in 1 patient due to the fact that the stapler was laterally ignited as a result of orogastric bougie slip in the stapler stage. The operation was completed with open surgery in 4 (0.9%) patients.

When we examined our intraoperative complications, one patient's stomach was cut laterally in the stapler stage due to orogastric bougie slip and operation was successfully completed by converted the open surgery. In one patient, leakage was detected and sutured in methylene blue test. The patient did not have any problems during postoperative follow-up and she was discharged with full recovery. In addition, minimal hemorrhage in four patients and hemorrhage that could be important in five patients were controlled by coagulation with vessel sealing devices. In four patients, bleeding in the stapler line was controlled with suturing. (Table 8)

Table 8. Intraoperative complications

	Number	Percentage
Hemorrhage (Controlled by coagulation)	5	1.2
Hemorrhage (Controlled by suture)	4	0.9
Leakage	1	0.2
Minimal hemorrhage	4	0.9
OG (Orogastric tube) shift	1	0.2

When we examined our postoperative complications, 51 (11.8%) patients had different complications.

A total of 12 (2.78%) patients developed leakage. Relaparoscopy was performed to only 2 patients with leakage and sutured. In the clinical follow-up, no leakage was detected with oral contrast tomography, oral intake was started and the patient was discharged with healing.

Relaparoscopy was done to one patient due to suspicion of leakage and unexplained tachycardia but evaluated as negative laparoscopy, no leakage was seen and the patient was discharged after clinical follow-up.

5 patients had intraabdominal abscess with leakage. Percutaneous drainage was applied to the three of these patients. He was followed as controlled fistula and was treated with antibiotherapy and discharged. 1 of them could not be controlled by relaparoscopy and percutaneous drainage and bariatric stent was applied. The other patient was sutured by open operation and in the clinical follow-up, control charts were taken and the diet was started and he was discharged with healing.

Two of the 3 patients who developed pneumonia with leakage were treated with bariatric stenting and antibiotherapy. The other patient died due to pulmonary sepsis.

One patient who had been performed relaparoscopy due to hemorrhage in the early postoperative period was later found to have leakage and was treated with bariatric stent.

Intraabdominal abscess and pneumonia developed with leakage in one patient. Percutaneous drainage was treated by nutrition with nasogastric catheter pushed forward to the duodenum and antibiotherapy.

Only 3 patients who developed intraabdominal abscess were treated with percutaneous drainage and antibiotherapy and they were discharged.

Hemorrhage and pneumonia were developed in 1 patient. He was treated with blood transfusion and antibiotherapy

Only hemorrhage was developed in 17 patients. Hemostasis was achieved in two of these patients by doing relaparoscopy. Other patients got better clinically with blood transfusion.

In 6 patients only pneumonia developed. They were treated with antibiotherapy and were discharged. Abscess and pneumonia were developed in 1 patient and he was applied antibiotherapy and percutaneous drainage then he was discharged.

Small bowel necrosis was developed in 1 patient. Resection was performed on this patient and he was discharged with healing.

Small bowel perforation in 1 patient was detected on the postoperative first day and repaired with open surgery. Post operative period, wound site infection was developed, it was treated with antibiotics and dressings.

Four patients had wound site infection. They were treated with dressing and antibiotherapy.

Pulmonary embolism developed in 2 patients. One recovered with medical treatment and was discharged. The other patient died.

One patient died due to myocardial infarction.

One patient died due to portal vein thrombosis. (Table 9)

Table 9. Prevalence of postoperative complications

	Number	Percentage(%)
Wound site infection	5	1.2
Hemorrhage	20	4.6
Leakage	12	2.78
Pulmonary embolism	2	0.46
Intraabdominal abscess	10	2.3
Pneumonia	12	2.78
Small intestine necrosis	1	0.2
Portal vein thrombosis	1	0.2
Myocardial infarction	1	0.2
Small intestine perforation	1	0.2

Our mortality rate in the postoperative first 30 days was 1.39% (6 patients). When we look at the causes of death of these patients, 1 patient died of myocardial infarction, 1 patient with pulmonary embolism, 1 patient with hypertensive cerebrovascular bleeding and 3 patients with sepsis. In addition, although being discharged with healing, a male patient who had buerger's disease in his family, continued smoking after operation and didn't use the prescribed low molecular weighted heparin, died because of portal vein thrombosis at the postoperative 40th day (Table 10)

Table 10. Causes of mortality (first 30 days)

	Number	Percentage(%)
Myocardial infarction	1	0.23
Pulmonary embolism	1	0.23
Hypertensive CVB	1	0.23
Sepsis	3	0.69
Total	6	1.39

CVB: cerebrovascular bleeding

Discussion

In our study, we found the mean postoperative BMI as 39.36 in the 3. month, 35.1 in the 6. month, 31.9 in the 12. month and 6.3 kg / m² in the 24. month.

Similar results were found in our study with similar number of patients and in the literature there are studies with more and less change. In BMI compared to our study.

According to our results, although 31.6 kg / m² at 24th month is not ideal BMI, the percentage loss of overweight is taken as the main criterion for success in weight loss rather than BMI changes considering the fact that patients have different BMI averages after bariatric surgery.[1]

In our study, we found the percentage loss of overweight as 38.7% in the 3rd month, 58.3% in the 6th month, 72.8% in the 12th and 74.5% in the 24th month. All of these results are consistent with literature rates. Although the average of the changes in BMI is not ideal, the results of LSG operations in our clinic are very successful according to the results of the excessive weight loss percentage which is considered as the criterion of success. Although weight loss is the most important outcome for patients, the most important outcome for us is; reduction in comorbidities and related drug use.[2,3]

When the diabetic remission rates in the LSG studies are considered, there are reports of diabetic remission between 59% and 84% in the literature [3-11].

81 patients had type 2 DM in preoperative period. 74 patients who were followed-up in the endocrinology outpatient clinic discontinued the antidiabetic treatment in the postoperative period. Five patients discontinued insulin and started to oral antidiabetic treatment. 2 patients continued the same treatment. Our remission rate in diabetic obese individuals is remarkable and 97.5% of the total is above the literature rates.

Drug withdrawal rate was 91.3% and the rate of insulin withdrawal and transition to oral antidiabetic therapy was 6.2%. 2.5% of diabetic patients needed the same antidiabetic treatment after the operation and continued to use it.

LSG is a surgery that can be applied in type 2 DM with its contribution to healing of type 2 DM by not only weight loss but also hormonal changes [12,13].

With these results, LSG has become the leading method in bariatric surgeries all over the world as it is thought to be the potential treatment of diabetes in diabetic obese patients [14].

LSG is also known to be highly effective on cardiovascular risk factors HT and HL. In the studies, remission has been reported in hypertension between 31% and 87.5% [2,4-9,11]. Dyslipidemic remission rates were reported between 47.1% and 74.4% [4,7,9,11]. In our study, of the 77 patients, 63 who were hypertensive in the preoperative period and followed-up at the cardiology outpatient clinic in the postoperative period stopped their antihypertensive medical treatment. 4 people reduced the dose of antihypertensive drugs. Ten patients continued antihypertensive treatment. The rate of remission in hypertensive obese individuals was 87.1%, drug withdrawal rate was 81.8% and reduction rate was 5.3% in total. 12.9% of patients continued the same antihypertensive treatment. Excessive weight loss was 54.9% in the follow-up period of 30.2 months in 10 patients who continued antihypertensive, and the excessive weight loss of 67 patients who quitted and decreased the drug was calculated as % 64.7 at a mean follow-up of 23.6 months. The difference in weight loss between those who discontinued and continue the drug may be effective on hypertensive remission.

Significant improvement was achieved in the patients whom we applied sleeve gastrectomy in comorbid diseases such as hypertension, type 2 diabetes mellitus and hyperlipidemia with significant effects on mortality and forming cardiovascular risk factors in obese individuals. Remission rates similar to or higher than the remission rates in comorbidities of the mentioned studies are remarkable.

According to these results, it has been determined that LSG operations which were performed in our clinic provided improvement on comorbid diseases.

Obesity is a predisposing factor for OSAS [15,16]. There are studies indicating that bariatric surgery is highly effective on OSAS healing [16]. The reported remission rates for OSAS after LSG ranged from 43.5% to 94.4% [4,6-9,17]. Remission rates related to asthma have been reported between 48% and 81.7% [5,8,17].

26 patients had asthma in the preoperative period and 7 patients had OSAS whom we applied sleeve gastrectomy in our clinic. In the postoperative period, 16 of the patients with asthma who were followed up in the outpatient clinic of chest diseases discontinued their antiastatic drugs. 5 reduced the dose of the drug and the other 5 continued the drug.

All OSAS patients did not need to use the BPAP device which they had previously used and left it. The remission rate in obese individuals with asthma was 80.8% in total, of whom 61.6% had stopped taking the drug and 19.2% had reduced the drug. 19.2% of the patients continued the same antiasthmatic treatment. Recovery was achieved in 100% of patients with OSAS. According to these results, it was determined that sleeve gastrectomy operations in our clinic provided significant recovery in asthma and OSAS which are respiratory comorbid diseases.

LSG is one of the most important bariatric procedures for weight loss and improvement in comorbid diseases as seen, but LSG has complications as well as all procedures. Leakage and bleeding are the most common complications of bariatric surgery. Although there are some publications [4] that do not report any leakage, different leakage and bleeding rates between 1% and 6% have been reported in different studies. [2,3,8,9,11,18-25]

There are also studies with a mortality rate of 2.3% and 3.14%, as well as those with no mortality [4,7,25] in different series. In our study, the mortality rate was 1.39% (6 patients). We think that these ratios will decrease with the learning curve and the experiences gained.

Limitations of the Study

The limitations of our study are that the study included only one bariatric surgical procedure, it was not compared with other methods, and that the post-operative information of all our patients could not be reached.

Conclusion

In the comorbid diseases of the patients who underwent LSG, a significant improvement was achieved compared to the preoperative period. LSG surgery significantly reduces the use of medical therapy after comorbid diseases compared to preoperative values. Significant decrease was determined in antiasthmatic, antihypertensive, antidiabetic, BPAP and antilipidemic use. In order to understand the direct relationship between the changes in these medications and the weight of the patients, we think that the percentage loss of the excess weight of the patients who discontinue the medication and who continue should be compared.

LSG, the most commonly used bariatric procedure today, was found to be highly effective and successful in the treatment of obesity and comorbid diseases.

REFERENCES :

- 1-Ponce J, DeMaria EJ, Nguyen NT, Hutter M, Sudan R, Morton JM. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery estimation of bariatric surgery procedures in 2015 and surgeon workforce in the United States. *Surg Obes Relat Dis.* 2016;12(9):1637-1639.
- 2-Sánchez SR, Masdevall C, Baltasar A, Martínez BC, García RGA, Ponsi E. A.Short-and mid-term outcomes of sleeve gastrectomy for morbid obesity: the experience of the Spanish National Registry. *Obes Surg.* 2009;19(9):1203-10.
- 3-Wang X, Chang XS, Gao L, Zheng CZ, Zhao X, Yin K. Effectiveness of laparoscopic sleeve gastrectomy for weight loss and obesity-associated comorbidities: a 3-year outcome from Mainland Chinese patients. *Surg Obes Relat Dis.* 2016;12(7):1305-1311.
- 4-Neagoe RM, Mureşan M, Bancu Ş, Balmos I, Băişan V, Voidăzan S. Results of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy-5-Year Follow-Up Study in an Eastern European Emerging Bariatric Center. *Obes Surg.* 2017;27(4):983-989.
- 5-Dakour AH, Alami R, Tamim H, Shamseddine G, Fouani T, Safadi B. Long-term outcomes of laparoscopic sleeve gastrectomy: a Lebanese center experience. *Surg Obes Relat Dis.* 2016;12(9):1689-1696
- 6-Casella G, Soricelli E, Giannotti D, Collalti M, Maselli R, Genco A. Long-term results after laparoscopic sleeve gastrectomy in a large monocentric series. *Surg Obes Relat Dis.* 2016;12(4):757-762.
- 7-Altun H, Batman B, Uymaz SD, Serin RK, Salman S, Tayyareci Y. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Outcomes of 750 Patients: A 2.5-Year Experience at a Bariatric Center of Excellence. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2016 Dec;26(6):145-148.
- 8-Chopra A, Chao E, Etkin Y, Merklinger L, Lieb J, Delany H. Laparoscopic sleeve gastrectomy for obesity: can it be considered a definitive procedure? *Surg Endosc.* 2012;26(3):831-7.
- 9-Yildiz B, Katar K, Hamamci O. Efficacy of laparoscopic sleeve gastrectomy for the treatment of obesity in a non-Western society. *Eat Weight Disord.* 2016 Dec;21(4):695-699
- 10-Switzer NJ, Prasad S, Debru E, Church N, Mitchell P, Gill RS. Sleeve Gastrectomy and Type 2 Diabetes Mellitus: a Systematic Review of Long-Term Outcomes. *Obes Surg.* 2016;26(7):1616-1621.
- 11-Abelson JS, Afaneh C, Dolan P, Chartrand G, Dakin G, Pomp A. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: Co-morbidity Profiles and Intermediate-Term Outcomes. *Obes Surg.* 2016 Aug;26(8):1788-93.
- 12-Lee WJ, Chong K, Lin YH, Wei JH, Chen SC. Laparoscopic sleeve gastrectomy versus single anastomosis (mini-) gastric bypass for the treatment of type 2 diabetes mellitus: 5-year results of a randomized trial and study of incretin effect. *Obes Surg.* 2014 Sep;24(9):1552-62.
- 13-Mallipedhi A, Prior SL, Barry JD, Caplin S, Baxter JN, Stephens JW. Temporal changes in glucose homeostasis and incretin hormone response at 1 and 6 months after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis.* 2014;10(5):860-9.
- 14-Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Brethauer SA, Navaneethan SD. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes-3-year outcomes. *N Engl J Med.* 2014;370(21):2002-13.
- 15-De Sousa AGP, Cercato C, Mancini MC, Halpern A. Obesity and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Obes Rev.* 2008;9(4):340-54.
- 16-Pillar G, Shehadeh N. Abdominal fat and sleep apnea: the chicken or the egg?. *Diabetes Care.* 2008;31 Suppl 2(7):S303-S309.
- 17- Hewitt S, Humerfelt S, Sjøvik TT, Aasheim ET, Risstad H, Kristinsson J. Long-term improvements in pulmonary function 5 years after bariatric surgery. *Obes Surg.* 2014;24(5):705-711.
- 18-Aggarwal S, Kini SU, Herron DM. Laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity: a review. *Surg Obes Relat Dis.* 2007;3(2):189-94.
- 19-Banka G, Woodard G, Hernandez BT, Morton JM. Laparoscopic vs open gastric bypass surgery: differences in patient demographics, safety, and outcomes. *Arch Surg.* 2012;147(6):550-6.
- 20-Burgos AM, Braghetto I, Csendes A, Maluenda F, Korn O, Yarmuch J. Gastric leak after laparoscopic-sleeve gastrectomy for obesity. *Obes Surg.* 2009;19(12):1672-7.
- 21-Chang SH, Stoll CRT, Song J, Varela JE, Eagon CJ, Colditz GA. The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012. *JAMA Surg.* 2014;149(3):275-87.
- 22-Frezza EE, Reddy S, Gee LL, Wachtel MS. Complications after sleeve gastrectomy for morbid obesity. *Obes Surg.* 2009;19(6):684-7.
- 23-Lewis CE, Dhanasopon A, Dutson EP, Mehran A. Early experience with laparoscopic sleeve gastrectomy as a single-stage bariatric procedure. *Am Surg.* 2009;75(10):945-9.
- 24-Gagner M, Buchwald JN. Comparison of laparoscopic sleeve gastrectomy leak rates in four staple-line reinforcement options: a systematic review. *Surg Obes Relat Dis.* 2014;10(4):713-23.
- 25-Khoursheed M, Al-Bader I, Mouzannar A, Ashraf A, Bahzad Y, Al-Haddad A. Postoperative Bleeding and Leakage After Sleeve Gastrectomy: a Single-Center Experience. *Obes Surg.* 2016;26(12):3007.

Varis Dışı Üst Gastrointestinal Kanama ile Başvuran Hastalarda Skorlama Sistemlerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Scoring Systems for Patients with Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding

Öz

Amaç: Varis dışı üst gastrointestinal (GI) kanamalı hastaların müdahale ihtiyacı ve klinik sonuçlarının değerlendirilmesinde, Glasgow-Blatchford skoru (GBS), preendoskopik Rockall skoru (RS) ve endoskopik Rockall skorunun faydasını karşılaştırmak.

Gereç ve Yöntemler: Retrospektif tek merkezli çalışmamıza, Ocak 2018-Aralık 2019 tarihleri arasında varis dışı üst GI kanama nedeniyle hastanemiz acil servisine başvuran ve ilk 24 saat içerisinde endoskopisi yapılan hastalar dahil edildi. Tüm hastalar için GBS, preendoskopik RS ve endoskopik RS prospektif olarak hesaplandı. Hastaların müdahale ve kan transfüzyon ihtiyacını ve 30 günlük mortaliteyi belirlemede skorlama sistemlerinin doğruluğunu değerlendirmek için, alıcı işlem karakteristiği (ROC) analizinde eğri altında kalan alan (AUC) analizlerine dayanarak optimal kesim değerleri hesaplandı.

Bulgular: Çalışmaya 74'ü (%67,9) erkek, 109 hasta dahil edildi. Hastaların median yaşı 62 idi (aralık: 47,5-79). Endoskopik müdahale ihtiyacı için GBS kesim değeri >14 [AUC 0,63; %95 güven aralığı (GA): 0,530-0,719] olarak bulundu. Kan transfüzyon ihtiyacının tahmini için, GBS > 12 (AUC 0,68; %95 GA: 0,592-0,773), preendoskopik RS > 2 (AUC 0,64; %95 GA: 0,549-0,735), endoskopik RS > 4 (AUC 0,70; %95 GA: 0,614-0,792) kesim değerleri elde edildi. GBS skoru ile hastanede yatış süresi arasında ilişki bulunmazken, yatış süresi ile preendoskopik RS ($r=0,371$, $p=0,001$) ve endoskopik RS ($r=0,314$, $p=0,001$) arasındaki ilişki anlamlıydı. 30 günlük mortaliteyi öngörmede endoskopik RS >7 en uygun kesim değeri idi (AUC 0,77; %95 GA: 0,688-0,852).

Sonuç: Sonuçlarımız, endoskopik müdahaleyi tahmin etmede GBS'nin, 30 günlük mortaliteyi tahmin etmede ise endoskopik RS'nin etkinliğinin olduğunu göstermektedir. Kan transfüzyon ihtiyacını belirlemede GBS, preendoskopik RS ve endoskopik RS benzer ayırt edici kabiliyete sahiptir. Sonuçların klinik uygulamada kullanılabilirliğini doğrulamak için büyük prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Üst gastrointestinal kanama, mortalite, risk skorları, Glasgow Blatchford skoru, Rockall skoru

Deniz ÖĞÜTMEN KOÇ* 0000-0003-2738-625X

Mustafa ÇALIK**0000-0002-3184-2943

Emine YILDIRIM*** 0000-0003-2733-402X

Muhammed ÖZDEMİR*** 0000-0001-5377-6425

Tanyeli GÜNEYLİGİL KAZAZ**** 0000-0002-4191-1244

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü, İstanbul

**Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, AcilKliniği, İstanbul.

***Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, GenelCerrahiKliniği, İstanbul.

****Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik AnabilimDalı, Gaziantep.

Yazışma Adresi: Deniz ÖĞÜTMEN KOÇ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü, İstanbul.

e-posta: drdenizkoc@gmail.com

Geliş Tarihi: 26.09.2020

Kabul Tarihi:12.11.2020

Abstract

Objective & Aim: To compare the benefits of Glasgow-Blatchford score (GBS), preendoscopic Rockall score (RS), and endoscopic Rockall score in evaluating the need for intervention and clinical outcomes of patients with nonvariceal upper gastrointestinal (GI) bleeding.

Material&Methods: Patients with nonvariceal upper gastrointestinal (GI) bleeding who were admitted to the emergency department of our hospital between January 2018 and December 2019 and have received endoscopy in the first 24 hours are included in this retrospective single-center study. For all patients, GBS, preendoscopic RS, and endoscopic RS were calculated prospectively. In order to determine the need for intervention, blood transfusion of the patients, 30-days mortality, and scoring systems' accuracy receiver operating characteristic (ROC) analysis is used and optimal cut value is calculated.

Results: 109 patients 74 of whom (67.9%) were male were included in the study. The median age of the patients was 62 (range 47.5-79). The GBS cut-off value for the need for endoscopic intervention was calculate to be > 14 (AUC 0.63; 95% CI: 0.530-0.719). For estimation of blood transfusion need, GBS > 12 (AUC 0.68; 95% CI: 0.592-0.773), preendoscopic RS > 2 (AUC 0.64; 95% CI: 0.549-0.735), endoscopic RS > 4 (AUC 0.70; 95% CI: 0.614-0.792) cut-off values were obtained. While there was no correlation between GBS score and length of hospital stay, the relationship between length of stay and preendoscopic RS ($r = 0.371$, $p = 0.001$) and endoscopic RS ($r = 0.314$, $p = 0.001$) was significant. Endoscopic RS > 7 was the most appropriate cut-off value for predicting 30-day mortality (AUC 0.77; 95% CI: 0.688-0.852).

Conclusion: The results show that GBS is effective in estimating endoscopic intervention, and RS is effective in estimating 30-days mortality. GBS, preendoscopic RS, and endoscopic RS have similar discriminative ability to determine the need for blood transfusion. Large prospective studies are needed to verify the utility of the results in clinical practice.

Keywords: Upper gastrointestinal bleeding, mortality, risk scores, Glasgow Blatchford score, Rockall score

Giriş

Akut üst gastrointestinal (GI) kanama, yıllık 100.000 erişkin başına 103-172 insidans ve %8-14 mortalite oranı ile hastaneye kabulün yaygın bir nedenidir (1,2). Hastaları kanama veya ölüm riskine göre sınıflandırmak ve klinik müdahale ihtiyacını tahmin etmek için risk skorlarının kullanımı, uluslararası kılavuzlar tarafından önerilmiştir (3,4).

Rockall skoru (RS) ilk belirlenmiş ve onaylanmış skorlama sistemidir (5) Preendoskopik ve endoskopik RS olarak iki bölümden oluşur ve yaş, şok belirtileri ve komorbidit durumları içerir.

Her değişkene bir sayısal değer verilir ve >2 değer yüksek riskli bir hastayı gösterir. Maksimum preendoskopik RS değeri 7 ve maksimum endoskopik RS değeri 11'dir. Sistem birden fazla klinik veri ve endoskopik belirtiden oluşmaktadır. Glasgow-Blatchford skoru (GBS) ikinci doğrulanmış skorlama sistemidir (6).GBS preendoskopik bir skordur ve başlangıç hemogloblin seviyeleri, üre, kan basıncı, nabız, bilinen senkop, melena ve karaciğer veya kalp yetmezliği parametrelerini içerir. Her değişkenin belirlenmiş bir sayısal değeri vardır ve maksimum alınabilecek puan 23'tür. 1 veya daha düşük bir GBS değeri çok düşük risk kategorisini gösterir

Üst GI kanama hastalarının erken değerlendirilmesinde risk puanlama sistemlerinin kullanımı, klinik müdahale ve hastaneye yatmaya ihtiyaç duyan yüksek riskli hastaları, ayaktan tedaviye uygun düşük riskli hastalardan ayırmak için yararlı olabilir. Ancak klinik uygulamadaki belirsizlikler halen devam etmektedir ve ilgililenen klinik sonuç için ideal skorlama sistemini seçmek genellikle zordur. Bu nedenle bu çalışmada, üst GI kanama hastalarının müdahale ve kan transfüzyon ihtiyacı, tekrar kanama, hastanede yatış süresi ve 30 günlük mortalite değerlendirmesinde en yaygın kullanılan Glasgow-Blatchford ve Rockall skorlama sistemlerinin performansını karşılaştırdık. Buna ek olarak bu puanların klinik faydasını, yüksek riskli hastaları tanımlamak için optimal kesim değerlerini belirleyerek değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem

Bu tek merkezli retrospektif çalışmada, Ocak 2018 - Aralık 2019 tarihleri arasında hastanemiz acil servisine kahve telvesi kusma, hematemez, melena şikayeti ile başvuran ve endoskopi ünitesine yönlendirilen 247 hasta değerlendirildi. Gastrointestinal varis kanama hastaları, endoskopisi ilk 24 saatten sonra yapılan hastalar, hastane kayıtları incelendiğinde verilerinde eksiklik olan hastalar ve alt GI kanama tanısı alan hastalar çalışma dışı bırakıldıktan sonra, çalışmaya 109 hasta dahil edildi. Hastaların hastaneye kabul notları, hemoglobin (Hb) ve kan üre nitrojeni (BUN) ve diğer laboratuvar verileri, yandaş hastalıkları ve yaş, cinsiyet, nabız sayısı, kan basıncı fizik muayene bulguları ile ilgili veriler toplandı. Ayrıca yapılan kan transfüzyonu miktarı, endoskopik bulgular ve hemostaz, 30 günlük mortalite ve hastane yatış süreleri ile ilgili veriler kaydedildi.

Endoskopik Prosedür: Tüm endoskopik işlemler, endoskopik inceleme ve hemostaz deneyimi olan bir gastroenteroloji uzmanı (D.O.K) tarafından yapıldı. Peptik ülser kanaması, Forrest sınıflandırması (Forrest Ia, fıskıran kanama; Forrest Ib, sızıntı kanama; Forrest IIa, kanamasız görünür damar; Forrest IIb, yapışık pıhtı; Forrest IIc, ülser tabanındaki hematin; Forrest III, temiz ülser) ile takip edildi.

Endoskopik hemostaz, monoterapi veya kombine tedavi ile sağlandı. Monoterapi, klips ile mekanik hemostaz veya argon plazma koagülasyon, kombine tedavi ise mekanik hemostaz ile birlikte submukozal epinefrin enjeksiyonu olarak tanımlandı. Endoskopik hemostaz yöntemleri, hastane ekipmanına uygun olarak gastroenteroloji uzmanının takdirine göre seçilmiştir.

Hasta özellikleri, hemodinamik ve laboratuvar değişkenleri, endoskopik bulgular ve hemostaz verileri preendoskopik RS, endoskopik RS ve GBS'yi hesaplamak için kaydedildi.

Verilerin analizi, çalışmanın Helsinki Bildirgesi'nin etik kurallarına uygun olduğunu doğrulayan hastanemizin etik komitesi tarafından onaylanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Sayısal değişkenlerin normalite testi Shapiro Wilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılmayan sayısal değişkenlerin iki grupta karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, üç ve daha fazla grupta karşılaştırılmasında Kruskal Wallis ve Dunn testleri kullanılmıştır. Normal dağılmayan sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman rank korelasyon katsayısı ile test edilmiştir. Değişkenlerin GBS, preendoskopik RS, endoskopik RS değerleri üzerine etkisi lineer regresyon analizi ile belirlenmiştir. Analizlerde SPSS 22.0 Windows versiyon paket programı kullanılmıştır. P<0,05 anlamlı kabul edilmiştir. ROC eğrileri, endoskopik müdahale, kan transfüzyon ihtiyacı ve 30 günlük mortaliteyi öngörmeye GBS, preendoskopik RS ve endoskopik RS kesme değerlerini belirlemek için hesaplandı. Duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü değeri ve %95 güven aralığı ile negatif öngörü değeri hesaplandı. Analiz MedCalc19.2.1 sürümünde yapıldı.

Bulgular

Çalışmaya 74'ü (%67,9) erkek, 35'i (%32,1) kadın olmak üzere 109 hasta dahil edildi. Hastaların median yaşı 62 idi (aralık: 47,5-79). Hastaların özellikleri, komorbid hastalıkları, klinik sonuçları tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların 49'u (%44,9) 60 yaş altı, 34'ü (%31,2) 60-79 yaş arası, 26'sı (%23,8) 80 yaş ve üzeri idi. Hastaların 68'inde (%62,4) bir veya birden fazla komorbid hastalık vardı. Kırk dokuz hastada komorbidite açısından iskemik kalp hastalığı ve kalp yetmezliği içeren kalp hastalığı, 8 hastada karaciğer hastalığı, 13 hastada renal yetersizlik ve 9 hastada herhangi bir sisteme ait malignite vardı. Toplam 44 (%40,4) hasta endoskopik müdahale, 4 (%3,7) hasta cerrahi müdahale gerektirdi. Dokuz (%8,3) hasta endoskopik müdahale sonrası tekrar kanadı. Hastaların ortalama hastanede yatış süresi 9,1±7,6 gün, ortalama kan transfüzyon ihtiyacı 2,7±4,7 ünite idi. Toplam 54 (%49,5) hastanın hastanede yatışı süresince kan ihtiyacı oldu. 30 gün içinde ölüm oranı %7,3'tü. Genel olarak ortalama GBS 11 (min-max: 2-17), ortalama preendoskopik RS 2,9 (min-max: 0-6) ve ortalama endoskopik RS 4,7 (min-max: 0-9) idi. Başvuran hastaların preendoskopik Rockall skoru 18 (%16,5) hastada 0'dı. Tekrar kanayan 9 hastanın 6'sında GBS ≥ 11 idi. 30 gün içinde ölen 8 hastanın 6'sında GBS ≥10 iken, ölen hastaların tamamında endoskopik Rockall ≥4 tespit edildi.

Tablo 1. Akut varis dışı üst gastrointestinal kanama hastalarının özellikleri.

Klinik özellikler	
Yaş	
<60	49 (44.9)
60-79	34 (31.2)
>80	26 (23.8)
Cinsiyet	
Erkek	74 (67.9)
Kadın	35 (32.1)
Semptom*	
Melena	85
Hematemez	34
Senkop	18
Komorbidite*	
Kalp hastalığı	49
Renal yetersizlik	13
Karaciğer hastalığı	8
Malignite	9
Sonuç	
Tekrar kanama	9 (8.3)
Kan transfüzyon ihtiyacı	71 (65.1)
Endoskopik müdahale	44 (40.4)
Cerrahi müdahale	4 (3.7)
30 gün içinde ölüm	8 (7.3)
Hastanede yatış süresi	9,1±7,6

Veriler; n (%) veya ortalama ± SD olarak sunuldu.

*Bazı hastalarda birden fazla semptom veya komorbidite vardı.

Hastalar endoskopide görülen bulgulara göre sınıflandırıldığında, 34 (%31,2) duodenum ülseri, 21 (%19,3) mide ülseri, 16 (%14,7) mukozal kanama, 10 (%9,2) nedeni belirlenemeyen kanama, 8 (%7,3) özefagus ülseri, 7 (%6,4) anastomoz ülseri, 5 (%4,6) malignite, 3 (%2,8) angiodisplazi, 2 (%1,8) mide-duodenum ülseri, 2 (%1,8) dieulafoy lezyon ve 1 (%0,9) Mallory Weiss tespit edildi (Tablo 2)

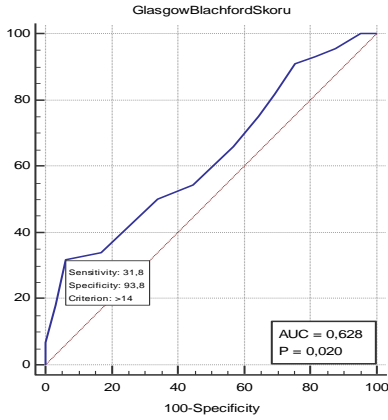
Tablo 2. Hastaların endoskopik bulguları

Endoskopik bulgular	Hasta sayısı
Mide ülseri	21 (19.3)
Duodenal ülser	34 (31.2)
Mide-Duodenal ülser	2 (1.8)
Mukozal kanama	16 (14.7)
Nedeni belirlenemeyen kanama	10 (9.2)
Özefagus ülseri	8 (7.3)
Anastomoz ülseri	7 (6.4)
Angiodisplazi	3 (2.8)
Dieulafoy lezyon	2 (1.8)
Mallory-Weiss	1 (0.9)
Malignite	5 (4.6)
Yüksek riskli ülser (Forrest Ia-IIb)	34 (53.1)
Forrest Ia	7 (10.9)
Forrest Ib	9 (14.1)
Forrest IIa	10 (15.6)
Forrest IIb	8 (12.5)
Düşük riskli ülser (Forrest IIc-III)	30 (46.9)
Forrest IIc	11 (17.2)
Forrest III	19 (29.7)

Veriler; n (%) olarak sunuldu.

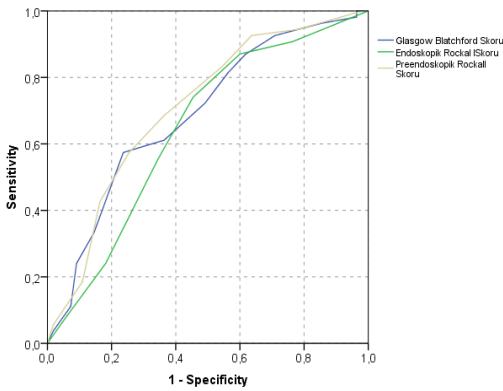
Üst gastrointestinal kanamalı hastalarının yaşları ile GBS arasında orta şiddette pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,422$, $p=0,001$).

GBS ile endoskopik tedavi ihtiyacı arasında anlamlı ilişki vardı ($p=0,023$). Yüksek GBS değeri, endoskopik tedavi ihtiyacını öngörmüş, ROC analizinde kesim değeri >14 (AUC 0,63; %95 GA: 0,530-0,719) olarak tespit edilmiştir (Şekil 1). Preendoskopik RS ile endoskopik tedavi ihtiyacı arasındaki ilişki anlamlı değildi ($p=0,414$).



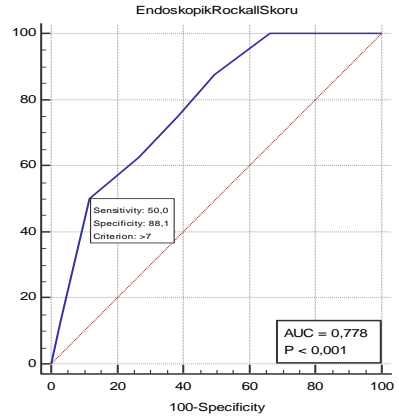
Şekil 1 Endoskopik müdahaleyi öngörmekte Glasgow-Blatchford risk skorunun ROC eğrisi.

Kan transfüzyon ihtiyacı ile GBS, preendoskopik RS ve endoskopik RS arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (sırasıyla, $p<0,001$, $p=0,006$, $p<0,001$). ROC analizinde kan transfüzyon ihtiyacını belirlemek için GBS kesim değeri >12 (%57,4 sensitivite, %76,4 spesifite), preendoskopik RS kesim değeri > 2 (%74,1 sensitivite, %54,5 spesifite), endoskopik RS kesim değeri > 4 (%68,5 sensitivite, %63,6 spesifite) olarak tespit edilmiştir (Şekil 2).



Şekil 2 Kan transfüzyon ihtiyacının öngörülmesinde skorların karşılaştırması. GBS kesim değeri > 12 (AUC 0,68; %95 GA: 0,592-0,773), preendoskopik RS kesim değeri > 2 (AUC 0,64; %95 GA: 0,549-0,735), endoskopik RS kesim değeri > 4 (AUC 0,70; %95 GA: 0,614-0,792)

GBS skoru ile hastanede yatış süresi arasında ilişki bulunmazken, yatış süresi ile preendoskopik RS ($r=0,371$, $p=0,001$) ve endoskopik RS ($r=0,314$, $p=0,001$) arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Mortaliteyi öngörmekte ise sadece endoskopik RS anlamlı bulunmuştur. 30 günlük mortaliteyi öngörmekte endoskopik RS kesim değeri > 7 olarak tespit edilmiştir (AUC 0,77; %95 GA: 0,688-0,852) (Şekil 3).



Şekil 3 Hastane içi 30 günlük mortaliteyi öngörmekte endoskopik Rockall risk skorunun ROC eğrisi.

GBS, preendoskopik RS ve endoskopik RS ile tekrar kanama arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (sırasıyla, $p=0,799$, $p=0,960$, $p=0,381$). Her üç sınıflama da tekrar kanamayı öngörmemiştir.

Endoskopik bulgulara göre Forrest sınıflaması ile GBS ve preendoskopik RS arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (sırasıyla, $p=0,668$, $p=0,938$). Çok değişkenli regresyon analizinde Hb, BUN, sistolik kan basıncı, nabız ve hastaların yaşını değerlendirdik ve ileri yaşın hastanede yatış süresi için bir risk faktörü olduğunu gösterdik. Yaştaki 1 birimlik değişim yatış süresini 0,13 birim arttırmıştır. Sistolik kan basıncı ile kan transfüzyon ihtiyacı ve tekrar kanama riski arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı olmakla birlikte, klinik faydası sınırlı görünmektedir.

Tartışma

Bu çalışma, üst GI kanama hastalarında, endoskopik müdahaleyi tahmin etmede GBS'nin, 30 günlük mortaliteyi tahmin etmede ise endoskopik RS'nin etkin olduğunu göstermektedir. Ayrıca çalışma sonuçlarımıza göre, kan transfüzyon ihtiyacını belirlemede GBS, preendoskopik RS ve endoskopik RS benzer ayırt edici kabiliyete sahiptir.

Varis dışı üst GI kanamalar yaygın bir sindirim sistemi hastalığıdır ve hastaneye yatışın önemli bir nedenidir (7). Hastaların erken değerlendirilmesinde risk puanlama sistemlerinin kullanımı, tedavi ve klinik sonuçların etkinliğini arttırabilir.

Uluslararası kılavuzlar, varis dışı üst GI kanamalarının erken değerlendirilmesinde skorlama sistemlerinin kullanılması gerektiğini önermektedir (3,4). Doğrulanmış çeşitli skorlar arasında en sık belirtilenler Glasgow Blatchford skoru ve Rockall skorudur (7, 8).

Çalışmamızın, endoskopik tedaviye ihtiyaç duyan yüksek riskli hastaları tanımlamada ve bu hastaları acil endoskopiye yönlendirmede klinisyenlere yararlı bilgiler sağladığına inanıyoruz. Benzer şekilde, yüksek ölüm riski olan kişiler daha üst düzey bakım alanlarına taşınabilmektedir. Ayrıca doktorlar bu skorlamaları kullanarak, transfüzyon veya hemostatik müdahaleye ihtiyaç duyma ihtimali düşük olan veya ölüm riski düşük olarak tespit edilen hastaları, ayakta tedavi için acil servislerden uygun bir şekilde taburcu edebilirler. Çalışmamız, GBS'nin hastane bazlı müdahale gereksinimini öngörmeye ayırt edici bir yeteneğe sahip olduğu yönündeki temel bilgimizi doğrulamıştır. Sonuçlarımız, GBS > 14 olan hastalarda müdahale gerektiren önemli kanama riskinin arttığını göstermiştir. Retrospektif bir çalışmanın sonuçları, GBS > 12 olan yüksek riskli hastalar için 13 saat içinde endoskopi yapılmasının, mortalitenin azalması ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (9). GBS yüksek negatif prediktif değeri ile, hastaneye yatırılması gerekmeyen düşük riskli hastaları (GBS = 0) tanımlama yeteneğine sahiptir (7). Çalışmamızda en düşük GBS skoru 2 olduğu için, GBS > 0 için negatif prediktif değer bulunamadı. 1584 varis dışı üst GI kanama hastasını kapsayan çok merkezli prospektif bir çalışmada GBS, hastanede müdahale gereksinimini öngörmeye preendoskopik RS'ye üstün bulunmuştur. Aynı çalışmada endoskopik RS, 30 günlük mortalitenin öngörülmesinde GBS'den üstün, preendoskopik RS ile benzer etkinlikte bulunmuştur (10). Benzer şekilde Tuncer ve ark.'nın çalışmalarında, tekrar kanamayı ve 30 günlük mortaliteyi öngörmeye endoskopik RS'nin etkinliği, diğer skorlardan daha yüksekti (11). Verilerimiz 30 günlük mortaliteyi öngörmeye endoskopik RS'nin kesim değerinin >7 olduğunu göstermektedir. Ancak pozitif prediktif değeri düşük olması nedeniyle yüksek riskli hastalarda bu puanların klinik faydası sınırlı görünmektedir. Bir çalışmada, Rockall skoru < 4 olan düşük riskli hastaların %60,5'inin mortalite oranı %3,2, Rockall skoru ≥ 4 olan yüksek riskli hastaların %39,5'inde ölüm oranı %22,4 idi (12). Peptik ülser kanaması nedeniyle endoskopik tedavi uygulanan hastalarda, Rockall skoru 8 veya daha fazla olan hastaların önemli ölçüde daha kötü bir sonuca sahip oldukları gösterilmiştir (13). Buna karşın Jeune ve ark, olumsuz klinik sonuç olasılığı düşük olan ve erken taburculuk düşünülebilen şüpheli üst GI kanama hastalarının belirlenmesinde GBS'nin, preendoskopik RS'den üstün olduğunu bulmuşlardır (14).

Çalışmamızda skorlama sistemlerinin hiçbiri tekrar kanama riskini tahmin etmede doğru görünmezken hastanede kalış süresini tahmin etmede preendoskopik RS ve endoskopik RS yararlı görünmektedir.

Çalışmamızın kısıtlılığı, güvenilirliğini ve genelleme yapılmasını sınırlandıran retrospektif, tek merkezli bir çalışma olmasıdır. Ek olarak, çalışma saatleri dışında ve hafta sonları sadece yüksek riskli olarak değerlendirilen üst GI kanama hastaları için endoskopi planlanması yapılabilmesi nedeniyle hasta popülasyonumuzun çoğunluğunu, Glasgow Blatchford ve Rockall skorları yüksek hastalar oluşturmaktaydı.

Bununla birlikte, hasta popülasyonumuzdaki bu durum, yüksek riskli hastalar konusunda ek bilgiler sağlamış olabilir. Ayrıca hastalara uluslararası kılavuzlara göre Hb ≤ 7 g/dL değerlerinde kan transfüzyonu yapılmakla birlikte, acil hekimleri kan transfüzyonu kararında sabit bir Hb seviyesinden ziyade altta yatan koşullara, hemodinamik duruma ve komplikasyon riskine göre karar vermişlerdir.

Üst GI kanama şiddetinin skorlama sistemleri ile belirlenmesi, acil endoskopiden yararlanabilecek yüksek riskli hastaların erken teşhisine veya daha üst düzey bakım alanlarına yönlendirilmelerine yardımcı olabilir. Son zamanlarda daha erken sürede daha fazla hastanın endoskopiye kabul edilebilmesi ve endoskopik hemostazın gelişmesi yüksek kanama belirteçli hastaların riskinde azalmaya neden olmuştur (15).

Sonuç olarak endoskopik müdahaleye ihtiyaç duyan hastaları belirlemede GBS, 30 günlük mortaliteyi öngörmeye ise endoskopik RS daha iyi performans göstermektedir. Kan transfüzyon ihtiyacını belirlemede GBS, preendoskopik RS ve endoskopik RS benzer ayırt edici kabiliyete sahiptir. Çalışmamızda endoskopik RS'nin 30 günlük mortaliteyi öngörmeye kesim değeri >7 olarak belirlenmiştir ve sonuçlarımız GBS > 14 olan hastaların hemostatik müdahalelere ihtiyaç duyduklarını ve erken gastroskopiye tabi tutulmaları gerektiğini göstermektedir. Ancak, kesme değerlerinin daha fazla değerlendirilmesi ve sonuçların klinik uygulanabilirliğini doğrulamak için büyük prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır

REFERENCES

1. Rockall TA, Logan RFA, Devlin HB, Northfield TC. Incidence of and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage in the UK. *BMJ* 1995;311:222-6.
2. Blatchford O, Davidson LA, Murray WR, Blatchford M, Pell J. Acute upper gastrointestinal haemorrhage in west of Scotland: case ascertainment study. *BMJ* 1997;315:510-4.
3. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, et al. International Consensus Upper Gastrointestinal Bleeding Conference Group. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010;152:101-13.
4. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015;47:a1-46
5. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. "Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage," *Gut*, vol. 38, no. 3, pp. 316–321, 1996.
6. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. "A risk score to predict need for treatment for upper gastrointestinal haemorrhage," *The Lancet*, vol. 356, no. 9238, pp. 1318–1321, 2000.
7. Monteiro S, Gonçalves TC, Magalhães J, Cotter J. Upper gastrointestinal bleeding risk scores: Who, when and why? *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2016 Feb 15; 7(1): 86–96.
8. Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2012 Mar;107(3):345-60.
9. Lim LG, Ho KY, Chan YH et al. Urgent endoscopy is associated with lower mortality in high-risk but not low-risk nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Endoscopy*. 2011 Apr;43(4):300-6
10. Yang HM, Jeon SW, Jung JT, et al. Comparison of scoring systems for nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: a multicenter prospective cohort study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 31 (2016) 119–125
11. Tuncer H, Yardan T, Akdemir HU, Ayyıldız T. Comparison of four scoring systems for risk stratification of upper gastrointestinal bleeding. *Pak J Med Sci*. 2018 May-Jun; 34(3): 649–654
12. Phang TS, Vornik V, Stubbs R. Risk assessment in upper gastrointestinal haemorrhage: implications for resource utilisation. *N Z Med J*. 2000 Aug 11;113(1115):331-3.
13. Church NI, Palmer KR. Relevance of the Rockall score in patients undergoing endoscopic therapy for peptic ulcer haemorrhage. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2001 Oct;13(10):1149-1152.
14. Le Jeune IR, Gordon AL, Farrugia D, Manwani R, Guha IN, James MW. Safe discharge of patients with low-risk upper gastrointestinal bleeding (UGIB): can the use of Glasgow-Blatchford Bleeding Score be extended? *Acute Med*. 2011;10(4):176-81.
15. Dong Z, Wang J, Zhan T, Zhang H, Yi L, Xu S. A New Scoring System to Predict Poor Clinical Outcomes in Acute Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding Patients with High-Risk Stigmata. *Gastroenterol Res Pract*. 2018 Mar 12;2018:5032657

Acil Servise Sepsis Öntanısı İle Başvuran Hastaların Geliş Vital Parametreleri Ve Prokalsitonin Değerlerinin Kan Kültürü Üremeleriyle Olan İlişisinin Araştırılması

Investigation of the Relationship Between Vital Parameters and Procalcitonin Values With Blood Culture Reproduction in Patients Admitted to the Emergency Department With Sepsis

Öz

Amaç: Çalışmamızda Marmara Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalına Başvuran ve sepsis ön tanısı ile takip ettiğimiz hastaların kan kültür pozitifliklerini hastaların geliş vital parametreleri ve serum prokalsitonin(PCT) düzeyleri ile önceden tahmin etmek amaçlandı.

Yöntem: Marmara Üniversitesi acil servisinde, 05.10.2018 ile 31.03.2019 tarihleri arasında, tek merkezli, prospektif ve gözlemsel olarak yürüttüğümüz bu çalışmaya qSOFA kriterlerinden an az 3 'te 2 sinin pozitif olduğu ve dışlama kriterlerine sahip olmayan 131 sepsis hastası dahil edildi. Çalışma hastalarının geliş vital parametreleri kaydedilip, bu hastalardan PCT dahil olmak üzere kan tetkikleri, kan kültürleri ve gerekli diğer kültürleri alınarak laboratuvara gönderildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 131 sepsis hastası kan kültür sonuçlarına göre üreme olan, üreme olmayan ve kan kültürü kontamine olarak sonuçlanan olarak üç gruba ayrıldı. Bu üç grubun geliş vital parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bu üç grubun PCT değerlerini karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu. Üreme olmayan grupta PCT medyan değeri 2,2 µg/L (İKA 0,5-13), üreme olan grupta 5,2 µg/L (İKA 1,6-24,8) ve kontaminasyonun olduğu grupta 0,8 µg/L (İKA 0,3-4,3) olarak tespit edildi. Dwass-Steel-Critchlow-Fligner ikili karşılaştırmasına göre bu farkın üreme olan ve kontaminasyon grubundan kaynaklandığı saptandı (p=0.01).

Sonuç: Çalışmamızın sonucunda ise herhangi bir vital parametrenin ya da serum PCT düzeyinin kan kültür sonucunu önceden tahmin etme konusunda başarılı olmadığı ama üreme olmayan grup ile gram (-) üreme olan grup karşılaştırıldığında serum PCT değeri gram (-) bakteremi tahmin etmede kullanılabileceği tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Kan Kültürü, Prokalsitonin, q SOFA, Septik Şok, Vital Parametre,

Abstract

Aim: In this study, we aimed to predict blood culture positivity of patients admitted to Marmara University Department of Emergency Medicine with the preliminary diagnosis of sepsis with their vital parameters and serum procalcitonin(PCT) levels.

Yasemin ÖZTÜRK* 0000-0002-7247-3304

Çiğdem ÖZPOLAT** 0000-0002-9747-4661

Haldun AKOĞLU** 0000-0002-1316-0308

Özge ONUR**0000-0002-0110-3533

Arzu DENİZBAŞI** 0000-0002-4589-8251

* Acil Servis Tekirdağ Çerkezköy Devlet Hastanesi

** Acil Tıp Kliniği Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 34890, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi: Çiğdem ÖZPOLAT

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve

Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği

Pendik/ İstanbul

E-mail: cumed17@gmail.com

Geliş Tarihi:26.09.2020

Kabul Tarihi: 24.10.2020

Method: This single center, prospective study involved 131 hospitalized patients who met two or more criteria for Quick Sofa (qSOFA) during the period between October 2018 and April 2019 in the Marmara University Emergency Department. The vital parameters of the study patients were recorded and blood tests including PCT, blood cultures and other necessary cultures were taken from the patients and sent to the laboratory.

Results: We separated 131 septic patients into three groups according to their blood culture results. There was no statistically significant difference between the vital parameters of these three groups. When we compared the PCT values of these three groups, we found a statistically significant difference. The median value of PCT in the gram-negative bacterial reproduction in blood culture was 2.2 µg / L (ICA 0.5-13), in the gram-positive bacterial reproduction in blood culture was 5.2 µg / L (ICA 1.6-24.8) and in the contamination group 0.8 µg / L (ICA 0.3-4.3). According to the Dwass-Steel Critchlow-Fligner method, we found that this difference was due to positive blood culture and contamination group (p = 0.01).

Conclusions: As a result of our study, we determined that any vital parameter or serum PCT level was not successful in predicting blood culture results, but serum PCT value could be used to estimate gram (-) bacteremia when the non-reproductive group and the group with gram (-) reproduction were compared.

Keywords: Blood , Procalcitonin, qSOFA, Septic Shock, Vital parameters

Giriş

Sepsis, tüm dünyada yaygın olan majör bir sağlık problemidir (1). Yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahip olan bu klinik durumun tedavisinde etkene yönelik erken antibiyotik tedavisinin başlanması kilit noktalardan biridir (2,3). Patojenin belirlenip duyarlılığının gösterilmesinin ardından veya klinik düzelme sağlandığında antimikrobiyal tedavinin daraltılması da başka bir güçlü öneridir (3). Uygunsuz ampirik antimikrobiyal tedavi artan mortalite için bir risk faktörüdür. Ek olarak, uygun olmayan antimikrobiyal tedavi, antibiyotik direncine ve çoklu ilaç dirençli patojenlerle gelişen ikincil enfeksiyonlara neden olmaktadır.

Bakteriyemiye neden olan patojenin kesin tanısı için altın standart kan kültürüdür (2,3).

Ama kan kültürünün sonuçlanması zaman gerektirir. Kan kültürünün uygun olmayan teknikle alınması, gereken zamanda laboratuvara ulaştırılmaması, mevcutta bir antibiyotik kullanımının olması gibi bir çok nedenle kültürde üreme olmayabilir (4). Bu nedenle sepsis hastasında etkeni erken tanımak, prognozunu tayin etmek için hep bir biyomarker arayışı olmuştur. Bakteriyemi varlığını destekleyen veya dışlayan, etken patojen grubu hakkında fikir verebilen, ucuz, hızlı ve güvenilir bir biyobelirteç yararlı olabilir.

Prokalsitonin (PCT), birinci kromozom üzerindeki kalsitonin-1 (CALC-1) geni tarafından kodlanan ve kalsitoninin öncüsü olan bir moleküldür. Normal şartlar altında dolaşımında çok düşük miktarda bulunurken, enfeksiyon durumlarında serumda hızla yükselir. PCT bakteriyel enfeksiyonun ağırlığının belirlenmesinde, prognoz ve mortalite tahmininde, tedaviye yanıtın izlenmesinde kullanılabilen bir biyobelirteç olarak görülmektedir (5). Sepsis hastalarında antibiyotik tedavi süresinin belirlenmesinde ve antibiyotik kesilme kararının verilmesinde kullanılmaktadır (6).

Bu çalışmadaki amacımız, acil serviste ilk değerlendirmesi yapılan ve sepsis şüphesiyle takibine başlanılan hastaların alınan kan kültürlerinde üreme olup olmayacağına veya üreme olursa hangi tür mikroorganizmanın üreyeceğinin geliş vital parametreleri, serum PCT değerleri, Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment (SOFA) skorları ve hastaların geliş vital parametreleri yardımıyla öngörülebilirliğini araştırmak ve kültür pozitifliklerinin mortaliteyi belirleme üzerindeki etkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız tek merkezli, prospektif, gözlemsel bir çalışmadır. Çalışmaya Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onay alınmıştır. Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil servisine 05.10.2018 ile 30.04.2019 tarihleri arasında başvurup sepsis ön tanısıyla takibe alınan ve başvurusunda qSOFA skoru 2 ve üzerinde olan hastalar çalışmanın evrenini oluşturmaktadır.

Acil servise enfeksiyon şüphesi ile başvuran hastalar, detaylı öykü ve fizik muayeneden sonra qSOFA kriterlerine göre puanlandırılmıştır (7). Hipotansiyon (sistolik ≤ 100 mmHg), (1 puan); Bilinç bozukluğu (Glaskow Koma Skoru (GKS) <15), (1 puan); Takipne (≥ 22/dk) (1 puan) olarak toplam 3 puandan 2 ve üzeri alanlar pozitif kabul edilmiştir.

Acil servise sepsis ön tanısıyla gelen qSOFA kriterlerinden en az 3' te 2 'sinin pozitif olduğu:

18 yaş ve üzerinde olan,

Başvuru esnasında antibiyoterapi almayan,

Malignitesi olmayan,

Son 48 saatte geçirilmiş cerrahisi olmayan,

Organ transplantasyonu olmayan,

Yanık ve rabdomiyolizi olmayan,

KPR uygulanmamış,

Gebe olmayan hastalar,

Hasta ya da yakınlarının çalışmaya katılmayı kabul ettiği ve onam formu imzaladığı hastalar çalışmaya alınmıştır.

Veri toplama sırasında eksik veri girişi olan hastalar ve çalışmaya katılmaya kendi ya da yakınından onam alınamayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Taniya yönelik tetkikler için kan örnekleri uygun koşullarda, acil serviste görevli olan hemşireler tarafından alındı. Bu tetkikler güncel kılavuzlarda da önerilen kan gazı, tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, enfeksiyon belirteçleri olarak planlandı. PCT de rutin olarak sepsis hastasında çalışılan enfeksiyon belirteci olarak bu tetkikler arasında yer almaktadır. PCT ölçümü için aseptik şartlarda, enjektörle alınan kan sarı kapaklı tüpe konulup laboratuvara ulaştırıldı. Sonuç $\mu\text{g/L}$ cinsinden belirlendi. Antibiyotik tedavisi öncesi acil serviste çalışan doktorlar tarafından en az bir set olmak üzere kan kültürleri alındı. Aynı zamanda hastanın şikâyetleri doğrultusunda ek görüntüleme tetkikleri de yapıldı. Acil servise gelen sepsis öntanılı hastalara intravenöz antibiyoterapi uygulamadan önce hastalardan 2017 yılında Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (KLİMUD) tarafından yayınlanan rehber önderliğinde kan kültürleri alındı (8).

Çalışma boyunca acil servisteki hasta tedavi süreçlerine müdahale edilmedi. Hastaların kan sonuçları ve kan kültür üremeleri hastane bilgi işlem sisteminden takip edildi. SOFA skorları çıkan sonuçlara göre hesaplandı(9). 28 gün sonunda hastanın yaşayıp yaşamadığı Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Ölüm Bildirim Sistemi'nden sorgulandı.

İstatistiksel Analiz

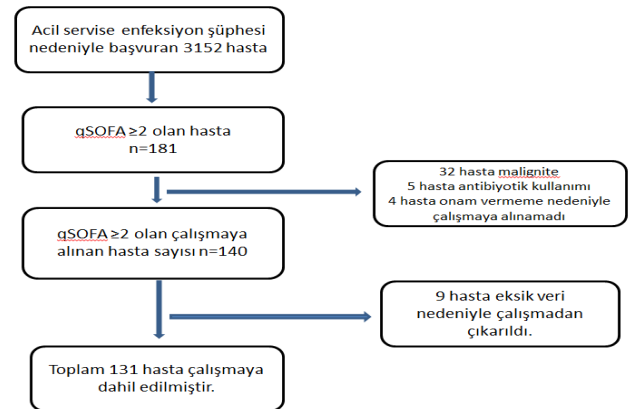
Çalışma boyunca elde edilen ve çalışma formuna kayıt edilen tüm veriler IBM SPSS 20.0 (Chicago, IL, USA) istatistik programı kullanılarak kayıt altına alındı ve gerekli istatistik hesaplamaları yapıldı.

Kesikli ve sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler kesikli ve sürekli sayısal değişkenler için Median 25 İKA (25-75) şeklinde, kantitatif veriler gözlem sayısı ve yüzde (%) olarak gösterildi. Gruplar arası değerlerin arasındaki istatistiksel farklar parametrik değerler için KİKare, nonparametrik testler için Mann Whitney U testi kullanıldı. İki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi, üç ve daha fazla sayıda grup karşılaştırıldığında Kruskal Wallis varyans analizi kullanıldı. Kruskal Wallis varyans analizinde gruplar arasında farklılık bulunduğu hangi grubun hangisinden farklı olduğunu belirlemek amacıyla çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma 05.10.2018 ile 30.04.2019 tarihleri arasında acil servisimize başvurusunda enfeksiyon şüphesi olan ve qSOFA kriterlerinden en az 3 'te 2 'sinin pozitif olduğu hastalarla gerçekleştirildi. Çalışmaya alınma kriterlerine sahip ve dışlama kriterlerine haiz olmayan 140 hasta çalışmaya alındı. Bu hastalardan 9 tanesi eksik veri nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Toplamda 131 hasta analize dahil edildi.

Çalışma akış şeması Şekil 1 'deki gibidir. Enfeksiyon düşünüldüğü için çalışmaya alınan qSOFA ≥ 2 olan her hasta sepsis kabul edilip her hastadan kan kültürü alınmıştır.



Şekil 1. Çalışma Akış Şeması

Hastaların vital bulgu ve demografik özellikleri Tablo 1 deki gibidir.

Tablo 1. Hastaların vital bulgu ve demografik özellikleri

Değişken(n=131)	Değer
Yaş (yıl), medyan (İKA)	70 (57,2-78,7)
Erkek, n(%)	69 (52,7)
GKS, medyan(İKA)	15 (14-15)
SKB (mmHg), medyan (İKA)	90 (85-98)
DKB (mmHg), medyan (İKA)	60 (50-67)
Taşikardi (≥100), n(%)	56 (42,7)
Ateş (≥38,3), n(%)	40 (30,5)

*GKS: Glasgow Koma Skoru, SKB: Sistolik Kan basıncı, DKB: Diyastolik Kan basıncı

131 hastanın medyan PCT değeri 3,1 µg/L (İKA 0,5-14,7) olarak hesaplandı (min: 0,07 µg/L , max: 100 µg/L).

Kan kültürü sonuçları değerlendirildiğinde 131 hastanın 38'inde (%29) üreme saptandı. 76 hastada (%58) üreme saptanmayıp, 17 hastada (%12,9) kan kültürü kontamine olarak rapor edildi.

28 günlük mortalite oranlarına baktığımızda toplamda 38/131 (%29) hastanın öldüğü saptandı.

Kan kültür sonuçları ile hastaların vital bulguları, PCT ve mortalite analizleri Tablo 2'deki gibidir.

Tablo 2. Hastaların genel özellikleri, PCT ve mortalitenin kan kültür sonuçları ile ilişkisi

	Üreme yok (n=76)	Üreme var (n=38)	Kontaminasyon (n=17)	p
Yaş (yıl), medyan (İKA)	68,5(55,5-78,5)	70 (56-78)	73 (65,2-81,2)	0.66
Erkek, n(%)	36 (%47,4)	23(%60,5)	10 (%58,8)	0.35
GKS, medyan(İKA)	15(14-15)	14 (13-15)	15 (14-15)	0.16
SKB (mmHg), medyan (İKA)	90 (82-98)	91 (87-104)	95 (87,7-112)	0.20
DKB (mmHg), medyan (İKA)	60 (49,5-68)	57 (50-66)	63(55-65)	0.64
Taşikardi (≥100), n(%)	32(%42,1)	18 (%47,4)	6 (%35,3)	0.82
Ateş (≥38,3), n(%)	21 (%27,6)	11(%28,9)	8(%47,1)	0.28
PCT, medyan (İKA)	2,2 (0,5-13)	5,2 (1,6-24,8)	0,8 (0,3-4,25)	0.01
SOFA	6 (3-8)	7 (4-10)	7 (4-8)	0.31
28 günlük mortalite, n(%)	22 (%22,9)	14 (%36,8)	2 (%11,8)	0.16

*GKS: Glasgow Koma Skalası, SKB: Sistolik Kan basıncı, DKB: Diyastolik Kan basıncı, PCT: Prokalsitonin; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

Kan kültürlerinde üreme olan 38 hastanın 8'inde (%21,1) gram (+) üreme, 30'unda (%78,9) gram (-) üreme saptandı. En fazla üreyen mikroorganizma Escherichia coli (11/38) idi. Kan kültürlerinde üreme olan hastaların gram boyanma özelliğine göre genel özellikleri Tablo 3'deki gibidir. Kan kültüründe gram (+) üreme olan, gram (-) üreme olan ve üreme olmayan üç grubu medyan PCT değerleri açısından karşılaştırdığımızda ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk (p=0.048). Hangi grubun bu farkı yarattığının tespiti için bu gruplar ikili olarak karşılaştırıldı. Farkın üreme olmayan grup ile gram-negatif bakterilerin ürediği gruptan kaynaklandığı saptandı (p=0.045).

Tablo 3. Kan kültürlerinde üreme olan hastaların gram boyanma özelliğine göre genel özellikleri

	Üreme var (n=38)	Gram (+) (n=8)	Gram (-) (n=30)	P
Yaş (yıl), medyan (İKA)	70(56-78)	69,5(58-77,5)	70(56-78)	0.85
Erkek, n(%)	23(%60,5)	5(%62,5)	18 (%60)	0.89
GKS, medyan(İKA)	14(13-15)	15 (14,5-15)	14(13-15)	0.08
SKB (mmHg), medyan (İKA)	91 (87-104)	85,5 (78,5-93)	94,5 (88-119)	0,04
DKB (mmHg), medyan (İKA)	57 (50-66)	55 (50-64,5)	58,5 (50-66)	0.76
Taşikardi (≥100), n(%)	18 (%47,4)	5 (%62,5)	13 (%43,3)	0.58
Ateş (≥38,3), n(%)	11(%28,9)	2 (%25)	9 (%30)	0.78
PCT, medyan (İKA)	5,2(1,6-24,8)	4,6 (2,05-18)	5,4 (1,61-39,8)	0.61
SOFA	7 (4-10)	6 (4-9)	7 (4-10)	0.94
28 günlük mortalite, n(%)	14 (%36,8)	2 (%25)	12 (%40)	0.44

*GKS: Glasgow Koma Skalası, SKB: Sistolik Kan basıncı, DKB: Diyastolik Kan basıncı, PCT: Prokalsitonin; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

Çalışmaya aldığımız 131 hastanın 28 günlük mortalitelerine baktığımızda 38/131 (%29)'inde mortalite saptandı. Mortalitenin olduğu grupta medyan PCT 2,1 µg/L, mortalite olmayan grupta ise 3,6 µg/L olarak ölçüldü ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.74).

Tartışma

Sepsis hastalarında kan kültürünün sonuçlanması zaman aldığından ve uygun antimikrobiyal tedaviyi erken başlamak hayati önem arz ettiğinden kültür sonucunu önceden tahmin edebilmek için önemlidir. Bizim de bu çalışmayı yaparken amacımız çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların geliş vital parametreleri, SOFA skorları ve serum PCT seviyeleri sayesinde kan kültür sonuçlarını önceden tahmin edebilmeyi başarmak ve kan kültür üremeleri ile PCT değerlerinin mortalite ile anlamlı ilişkisi olup olmadığını incelemektir. Çalışmamızın sonucunda ise herhangi bir vital parametrenin ya da serum PCT düzeyinin kan kültür sonucunu önceden tahmin etme konusunda başarılı olmadığını ama üreme olmayan grup ile gram (-) üreme olan grup karşılaştırıldığında serum PCT değeri gram (-) bakteremiyi tahmin etmede kullanılabileceği tespit edildi.

Martin ve arkadaşların yaptığı epidemiyolojik çalışmaya göre sepsis erkek cinsiyette daha fazla görülmektedir (10). Bizim çalışmamızda ise 131 hastanın %52,7 si erkek cinsiyetti ve erkek ve kadın cinsiyet oranları arasında anlamlı bir istatistiksel farka rastlanmadı.

Peduzzi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sistolik kan basıncı düşüklüğü ve yüksek ateşi, kan kültür pozitifliğini tahmin etmede başarılı bulmuşlardır (11). Bizim çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların geliş vital parametrelerinden hiçbiri kan kültürlerindeki üremeyi öngördüremedi.

Acil servislerin yoğun ve kalabalık ortamlarından dolayı alınan kan kültürlerinin çoğu kontamine olarak sonuçlanmaktadır. Denny ve arkadaşlarının acil serviste retrospektif olarak yaptıkları bir çalışmada kan kültürü pozitif olan hastalar arasında kontaminasyon oranı %45,2 olarak saptanmıştır (12). Bizim de çalışmaya dahil ettiğimiz 131 hastada kontaminasyon oranımız %12,9 olarak saptandı.

Bizim çalışmamızda serum PCT düzeyinin kan kültüründeki üremeyi önceden tahmin etmedeki başarısı araştırıldı. Watanabe ve arkadaşları retrospektif olarak 280 tane sepsis hastasıyla yaptıkları çalışmada PCT pozitif olan hastaların önemli ölçüde yüksek kan kültür pozitifliğine sahip olduklarını bulmuşlardır (13). Üreme olan grupta gram (-) üremesi olanların PCT seviyesinin gram (+) üremesi olanlardan anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptamışlar. Bizim çalışmamızda ise kan kültürlerinde üreme olan hastaların medyan PCT değeri 5,2 (1,6-24,8) mcq/L olarak ölçüldü ve bu değer sayısal olarak üreme olmayan (2,2 (0,5-13)) ve kontaminasyon gruplarına (0,8 (0,3-4,25)) göre yüksekti.

İstatistiksel olarak anlamlı olan bu farkın üreme olan grupla kontaminasyon grubundan kaynaklandığı görüldü ($p=0,014$).

Thomas Rüdell ve arkadaşları serum PCT düzeyinin gram (-) bakteriyemide gram (+) bakteriyemiye ya da candidemiye göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır (14). Yan ve arkadaşları PCT nin 10,3 ng/ml eşik değeriyle % 80.2 özgüllük ile gram-negatif bakteriyemi tanıdığını ve bu değer kan kültür sonuçlarına ulaşılmadığında ya da enfeksiyon odağı bilinemediğinde uygun antibiyoterapiyi başlamak açısından bizi destekleyeceğini belirtmişlerdir (15). Bizim çalışmamızda kan kültüründe gram (+) üreme olan, gram (-) üreme olan ve üreme olmayan üç grubu medyan PCT değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.048$). Bu farkın üreme olmayan grup ile gram (-) üreme olan gruptan kaynaklandığı tespit edildi. Bizim çalışmamıza göre de serum PCT değeri gr (-) bakteremiyi tahmin etmede kullanılabilir.

Bilgili ve arkadaşları, YBÜ'de yatan, kan kültüründe üreme olması ile bakteriyemi saptanan 136 sepsis hastasında PCT düzeyinin etken olan patojen ile ilişkisinin değerlendirilmiştir. Kan kültüründe gram (-) bakteri üreyen hastalarda PCT düzeyi, gram (+) bakteri üreyen hastalara göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Gram (+) ve gram (-) bakteriyemi ayırt edebilmek için PCT eşik değeri 1,3 ng/ml olarak bulunmuştur (16). Yin ve arkadaşları, 116 hastada mortalite olan ve olmayan gruplarda PCT değerlerini karşılaştırmış ve mortalite gruplarında PCT değerinin daha yüksek olduğunu bulmuş ama bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını tespit etmişlerdir (17). Bizim çalışmamızda da hastaları mortalite olan ve olmayan iki gruba bölüp PCT değerlerini karşılaştırdığımızda her iki grup arasında istatistiksel olarak herhangi bir fark olmadığı görüldü.

Çalışmamız tek merkezli olarak yapılmıştır. Çalışmaya alınan hastalar sepsisin farklı klinik evrelerinde başvurmuş olup, çalışma acil serviste yapıldığından sadece bu hastaların geliş vital parametreleri ve geliş PCT değerleri çalışmamıza alınmıştır. Bu nedenle PCT artışları yakalanamamış olabilir. PCT yükseltici birçok sebep özellikle malignite hastaları çalışmaya alınmadığından hasta sayısı sınırlı kalmıştır. Hasta sayısının daha fazla olduğu çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM ve ark. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 [published correction appears in Intensive Care Med. 2008 Apr;34(4):783-5]. Intensive Care Med. 2008;34(1):17-60.
2. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W ve ark. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med. 2017;43(3):304-77.
3. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update. Critical care medicine. 2018;46(6):997-1000.
4. Towns ML, Jarvis WR, Hsueh PR. Guidelines on blood cultures. J Microbiol Immunol Infect. 2010;43(4):347-349.
5. de Azevedo JR, Torres OJ, Beraldi RA, Ribas CA, Malafaia O. Prognostic evaluation of severe sepsis and septic shock: Procalcitonin clearance vs Delta Sequential Organ Failure Assessment. J Crit Care 2015; 30: 219.e9-12.
6. Hochreiter M, Kohler T, Schweiger AM ve ark. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. Crit Care 2009; 13: R83
7. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ ve ark. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315(8):762-74.
8. Kan Dolaşımı Örnekleri, Klinik örnekten sonuç raporuna uygulama rehberi. Klimud, 2017; 13
9. Vincent JL, Moreno R, Takala J ve ark. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med. 1996;22(7):707-10.
10. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med. 2003;348(16):1546-54.
11. Peduzzi P, Shatney C, Sheagren J, Sprung C. Predictors of bacteremia and gram-negative bacteremia in patients with sepsis. The Veterans Affairs Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Arch Intern Med. 1992;152(3):529-35.
12. Denny KJ, Sweeny A, Crilly J, Maloney S, Keijzers G. Is it time for a culture change? Blood culture collection in the emergency department. Emerg Med Australas. 2018;30(4):575-7.
13. Watanabe Y, Oikawa N, Hariu M, Fuke R, Seki M. Ability of procalcitonin to diagnose bacterial infection and bacteria types compared with blood culture findings. Int J Gen Med. 2016;9:325-331. Published 2016 Sep 30. doi:10.2147/IJGM.S115277
14. Thomas-Rüddel DO, Poidinger B, Kott M ve ark. Influence of pathogen and focus of infection on procalcitonin values in sepsis patients with bacteremia or candidemia. Critical Care. 2018;22(1):128.
15. Yan ST, Sun LC, Jia HB, Gao W, Yang JP, Zhang GQ. Procalcitonin levels in bloodstream infections caused by different sources and species of bacteria. Am J Emerg Med. 2017;35(4):579-583. doi:10.1016/j.ajem.2016.12.017
16. Bilgili B, Haliloğlu M, Aslan MS. Prokalsitoninin Bakteriyemik Gram Negatif Sepsisin Gram Pozitif Sepsisten Ayrımında Tanısal Doğruluğu. Turk J Anaesthesiol Reanim 2018; 46: 38-43
17. Yin M, Si L, Qin W ve ark. Predictive Value of Serum Albumin Level for the Prognosis of Severe Sepsis Without Exogenous Human Albumin Administration: A Prospective Cohort Study. J Intensive Care Med. 2018;33(12):687-94.

Non Hodgkin Lenfoma Nedeni İle Splenektomi Uygulanan Hastaların Retrospektif Analizi

Retrospective Analysis of Patients With Splenectomy Due to Non Hodgkin Lymphoma

Öz

Amaç: Non Hodgkin Lenfoma (NHL) lenfoid sistemin proliferatif bir hastalığıdır. NHL cerrahiye, subtip analizini, postoperatif komplikasyon ve sağ kalımı literatür eşliğinde tartışmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Splenektomi operasyonu sonrası histopatolojik inceleme ile NHL tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. 490 splenektomi hastası arasından 26 NHL tanısı alan hasta bulundu.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 62,03 (32-83) olarak tespit edildi. 26 hastanın 10'u (%38,4) erkek, 16'sı (%61,6) kadın cinsiyette idi. Sekiz hasta hipersplenizme bağlı sitopeni, 3 hasta kemik iliği biyopsisi ve lenf bezi biyopsisi ile tanı konulamadığı için, 15 hasta masif splenomegaliye bağlı semptomlar nedeni ile opere edildi. Postoperatif dönemde 8 hastada komplikasyon görüldü. Bu komplikasyonlar diyafragma laserasyonu (n=1), pankreatik fistül(n=1), batin içi seroma(n=2), atelektazi(n=3) ve yara yeri enfeksiyonu(n=3) gözlemlendi. Patolojik incelemede 18 hasta Diffüz B hücreli lenfoma, 1 hasta Foliküler lenfoma, 1 hasta Hairy cell lösemi ve 6 hasta splenik marjinal zonelenfoma tanısı aldı. Uzun dönem takiplerinde 14 hastanın Hematoloji Onkoloji poliklinik takibinin tam iyileşme nedeni ile sonlandırıldığı, 2 hastanın lenfoproliferatif hastalık nedeni ile exitus olduğu ve 2 hastanın NHL dışı nedenle exitus olduğu ve 8 hastanın Hematoloji Onkoloji poliklinik takibinin devam ettiği belirlendi. Ortalama dalak ağırlığı 680 gram (340-1850) olarak hesaplandı.

Sonuç: NHL tanılı hastalarda küratif veya semptomatik amaçlı, tanı konulamayan ve dalak tutulumu mevcut olan şüpheli hastalarda splenektomi uygulanması güncel tanı/tedavi modaliteleri arasında yerini korumaktadır.

Anahtar Kelimeler: Dalak, Splenektomi, NonHodgkinLenfoma

Abstract

Objective: Non Hodgkin Lymphoma (NHL) is a proliferative disease of the lymphoid system. We aimed to discuss NHL surgery, subtype analysis, postoperative complications and survival in the light of the literature.

Material and Method: Patients diagnosed with NHL after histopathological examination after splenectomy were included in the study. Among the 490 splenectomy patients, 26 patients diagnosed with NHL were found.

Ahmet Gökhan SARITAŞ * 0000-0001-2715-6390

Merih ALTIOK ** 0000-0002-1840-7947

Kubilay DALCI * 0000-0002-3156-4269

Abdullah ÜLKÜ * 0000-0002-5993-9536

Mehmet Onur GÜL ** 0000-0001-9903-6246

Orçun YALAV *0000-0001-9239-4163

İsmail Cem ERAY * 0000-0002-1560-7740

*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi
Anabilim Dalı, Adana, Turkey

** Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi
Onkoloji Kliniği, Adana, Turkey

Yazışma Adresi: Merih ALTIOK

Cukurova University Faculty of Medicine

Department of Surgical Oncology

ADANA/TURKEY

E mail: merihaltio@gmail.com

Geliş Tarihi:07.10.2020

Kabul Tarihi:24.11.2020

Results: The mean age of the patients was 62.03 (range, 32-83). 10 (38.4%) of the 26 patients were male and 16 (61.6%) were female. Since 8 patients could not be diagnosed with cytopenia due to hypersplenism, 3 patients could not be diagnosed by bone marrow biopsy and lymph node biopsy, 15 patients were operated for symptoms due to massive splenomegaly. Complications were observed in 8 patients in the postoperative period. The complications were diaphragmatic laceration (n = 1), pancreatic fistula (n = 1), intra abdominal seroma (n = 2), atelectasis (n = 3), and wound infection (n = 3). In the pathological examination, 18 patients were diagnosed with Diffuse B-cell lymphoma, 1 patient with Follicular lymphoma, 1 patient with Hairy cell leukemia, and 6 patients with splenic marginal zone lymphoma. In the long-term follow-up, it was determined that the Hematology Oncology Clinic follow-up of 14 patients was terminated due to complete recovery, 2 patients died due to lymphoproliferative disease, 2 patients died due to non-NHL, and 8 patients were undergoing Hematology Oncology clinical follow-up. The mean spleen weight was calculated to be 680 grams (range, 340-1850).

Conclusion: Splenectomy in patients diagnosed with NHL for curative or symptomatic purposes, and in suspected patients with splenic involvement, remains among the current diagnosis / treatment modalities.

Keywords: Spleen, Splenectomy, Non Hodgkin Lymphoma

Giriş

NonHodgkinLenfoma (NHL) lenfoid sistemin proliferatif bir hastalığıdır. İnsidansı %5 olan bu hastalığa ait mortalite oranı yıllık %4 olarak bildirilmektedir. NHL’de kliniğe yansıyan ilk bulgular ateş, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı ve gece terlemesi olabildiği gibi splenomegali ile de bulgu verebilir. Splenomegali nedenleri arasında sık görülen etiyolojik faktörlerdendir. NHL’de splenomegali primer dalak tutulumuna bağlı olabildiği gibi (%1), hipersplenizme sekonder veya NHL’ nin ektranodal dalak tutulumuna bağlı olarak da gelişebilmektedir. İleri evre NHL hastalarında splenik tutulum %30 düzeyindedir (1,2,3).

Splenomegaliye bağlı karın ağrısı, epigastrik dolgunluk hissi, erken tokluk ve fiziksel aktivitede kısıtlılık sık karşılaşılan semptomlardır(4,5). NHL teşhisinde X-Ray, Ultrasonografi (USG), Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Pozitron Emisyon Tomografisi (PET-BT) görüntüleme yöntemlerinin bir ya da birden fazlası kullanılır. Bu yöntemler ile yüksek doğruluk oranı ile tanı ve evreleme yapılabilmektedir. Radyolojik tetkiklerin efektif kullanılması ile tanı ve evreleme için daha az oranda cerrahi uygulanır. NHL’de %90’lara varan oranda CD20 reseptör pozitifliği saptanmaktadır. Reseptör antagonisti olarak kullanılan monoklonal antikor Rituksimab tedavide önemli başarıların sağlanmasında etkili olmuştur.(6) Kemoterapötik ajanlar ile Rituksimabın tekli ve kombine kullanımları tam yanıt ve hastaliksız sağkalım oranlarında artış sağlamaktadır. Tüm bu gelişmeler neticesinde NHL tanı, evreleme ve tedavisinde splenektomi gereksinimi azalmıştır. NHL hastalarında splenektomi primer dalak lenfoması, hipersplenizme bağlı sitopeni, splenomegaliye bağlı bası semptomları, radyolojik tetkiklerin tanıya yardımcı olamadığı, kemik iliği ve lenf nodu biyopsilerine rağmen tanının konulmadığı durumlarda yapılmaktadır. NHL de uygulanan splenektomide amaç tanı, tedavi ve evreleme yapmaktır. NHL’ye bağlı splenektomide morbidite %27-30, mortalite oranı %5’ten azdır.(7,8) Sıklıkla karşılaşılan komplikasyonlar kanama, sol akciğer alt lob atelektazisi, pnömoni, plevral efüzyon ve yara yeri enfeksiyonlarıdır. Mortalite ve morbidite üzerinde etkili faktörler ise komorbidite, primer hastalığın evresi, sitopeni durumu, operasyon ve sonrası kanama transfüzyon ihtiyacı ve dalak büyüklüğü yer almaktadır.

Çalışmamızda kliniğimizde 2008- 2019 yılları arasında NHL nedeni ile splenektomi yapılan 26 hastanın verilerini endikasyon, NHL subtipi, postoperatif komplikasyon ve sağkalım açısından literatür eşliğinde tartışmayı amaçladık.

Materyal –Metod;

Çukurova Üniversitesi Genel Cerrahi Kliniği’nde 2008-2019 yılları arasında splenektomi uygulanan 490 hastanın dosya bilgileri retrospektif olarak analiz edildi. Çalışma Helsinki deklarasyonuna uygun olarak, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komitesi’nden 07/08/2020 tarih 102/7 sayılı onam alınarak yapılmıştır.

Operasyon sonrası patolojik değerlendirme ile NHL tanısı alan 26 hasta çalışmaya dahil edildi. Travma, gastrointestinal sistem orjinli kanser metastazı, splenik invazyon, dalak infarktı, otoimmün ve hemolitik hastalıklar nedeni ile splenektomi uygulanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, komorbidite, ortalama ASA skoru, USG ve BT bulguları, kemik iliği biyopsi sonucu, lenf bezi biyopsi sonucu, dalak boyutu (ağırlık), splenektomi endikasyonu, uygulanan cerrahi yöntem (konvansiyonel/laparoskopik), NHL subtipi, postoperatif hastanede kalış süresi, postoperatif morbidite ve mortalite oranları ve hastaların acil/elektif ameliyat oranları değerlendirildi.

Bulgular:

Hastaların ortalama yaşı 62,03 (32-83) olarak tespit edildi. 26 hastanın 10'u (%38,4) erkek, 16'sı (%61,6) kadın cinsiyette idi. İki hasta acil 24 hasta elektif olarak opere edildi. Acil splenektomi masif splenomegaliye bağlı spontan dalak rüptürü nedeni ile yapılmıştır. Yirmi iki hasta konvansiyonel splenektomi, 4 hastaya laparoskopik splenektomi uygulandı. (Tablo 1) Sekiz hasta hipersplenizme bağlı sitopeni nedeni ile, 3 hasta kemik iliği biyopsisi ve lenf bezi biyopsisi ile tanı konulamaması nedeni ile, 15 hasta masif splenomegaliye bağlı semptomlar nedeni ile opere edildi. (Tablo 2) Ortalama ASA skoru 1,76, postoperatif hastanede kalış süresi 8,9(2-21) gün olarak hesaplandı. Postoperatif mortalite görülmedi. Postoperatif dönemde 8 hastada komplikasyon görüldü. Bu komplikasyonlar diyafragma laserasyonu (n=1), pankreatik fistül(n=1), batın içi seroma(n=2), atelektazi (n=3) ve yara yeri enfeksiyonu(n=3) gözlemlendi. Patolojik incelemede 18 hasta Diffüz B hücreli lenfoma, 1 hasta Foliküler lenfoma, 1 hasta Hairycell lösemi ve 6 hasta splenik marjinal zone lenfoma tanısı aldı. (Tablo 3) Uzun dönem takiplerinde 14 hastanın Hematoloji Onkoloji poliklinik takibinin tam iyileşme nedeni ile sonlandırıldığı, 2 hastanın lenfoproliferatif hastalık nedeni ile exitus olduğu 2 hastanın NHL dışı nedenle exitus olduğu ve 8 hastanın Hematoloji Onkoloji poliklinik takibinin devam ettiği belirlendi. Ortalama dalak ağırlığı 680 gram (340-1850) olarak hesaplandı. Acil opere edilen hastalarda postoperatif en uygun zamanda, elektif opere edilen hastalarda ise preoperatif 14. gün kapsüllü mikroorganizmalara karşı rutin aşı yapıldı.

Tablo 1: Hastaların cinsiyet dağılımı, ameliyatın tekniği ve acil-elektif durumu

	Hasta Sayısı	%
Kadın	16	%61
Erkek	10	%39
Acil	2	%7
Elektif	24	%93
Açık	22	%85
Laparoskopik	4	%15

Tablo 2: Splenektomi endikasyonu

Endikasyon	Hasta sayısı	%
Splenomegali	15	%58
Hipersplenizm	8	%30
Tanı amaçlı	3	%12

Tablo 3: Patolojik tanıların dağılımı

NHL Subtipleri	Hasta sayısı	%
Diffüz B Hücreli lenfoma	18	%69
Foliküler Lenfoma	1	%4
Hairycellenfoma	1	%4
Splenik Marjinal zonelenfoma	6	%23

Tartışma

Lenfoproliferatif hastalıkların güncel tanısı, evreleme ve tedavi sürecinde cerrahinin yeri günden güne azalmaktadır. NHL'desplenomegali, dalağın primer odak olması veya periferik kan hücrelerinin dalakta aşırı sekestrasyona uğraması sonucunda gelişmektedir. Radyolojik görüntüleme yöntemleri, immünofenotipik incelemeler ve moleküler analizler NHL tanısının konulmasını ve doğru evrelenmesini sağlamaktadır. Tüm bu inceleme yöntemlerinde rağmen tanı konulamayan hastalarda; splenektomi tanı amaçlı uygulanabilmektedir. NHL tanısı alan birçok hasta Rituksimab, Kemoterapi ve Rituksimab kombinasyonu ile başarılı şekilde tedavi edilebilmektedir. Tedavi sürecinde masif splenomegali, immünoisitopeni ve hipersplenizm gelişen hastalarda splenektomi tedavi amacı ile uygulanmaktadır. Özellikle kemik iliği tutulumu olmayan, periferik ve santral lenfadenopati izlenmeyen ve lenfomadan şüphelenilen hastalarda tanı amaçlı splenik biyopsi veya splenektomi uygulanmaktadır(8). Çalışmamızdaki NHL olgularına; tanı amaçlı, NHL'ye sekonder splenomegali nedeni ile oluşan semptomlar ve hipersplenizme bağlı sitopenik tablo geliştiği için cerrahi uygulandı. Hipersplenizm nedeni ile sitopeni gelişen 8 hastada splenektomi sonrası periferik kan hücre sayılarında düzelme sağlanmış ve kemoterapi rejiminin uygulanmasının devamına olanak sağlanmıştır. Kemik iliği biyopsisi ile tanı konulamayan ve splenik tutulumu olan 3 hastadan 2 tanesi splenik marjinal zone lenfoma, 1 tanesi Diffüz B hücreli lenfoma tanısı almıştır. Çalışmalarda dalak ince iğne biyopsisi ile % 80-90'a varan doğruluk oranında tanı konulduğu gösterilmesine rağmen biyopsi materyalindeki strüktürel yapının bozulması ve subtip analizlerin sağlıklı değerlendirilememesi sorun oluşturmaktadır(9,10). Monoklonal antikor tedavileri, kemoterapi rejimleri ile yapılan kombinasyonlar, kök hücre nakli ve cerrahi ile tedavi edilmesi mümkün olmayan splenomegali ve hipersplenizme bağlı sitopenik komorbiditesi yüksek hastalarda dalağa yönelik radyoterapi(RT) uygulamaları ile ilgili çalışmalar da literatürde mevcuttur. RT palyatif olarak uygulanmakla birlikte splenektominin semptomlar üzerine etkisi gibi efektif değildir. Ağrı semptomu üzerine olumlu etkisine rağmen sağkalım üzerine olumlu katkısı sınırlı kalmaktadır. Kemoterapi ve cerrahiye tolere edemeyecek seçilmiş hastalarda tercih edilebilir (11).

NHL subtiplerinden Mantle cell lenfomada splenektominin ilk tedavi basamağı ve sağkalım avantajı olduğunu belirten çalışmalar literatürde mevcuttur (12,13).

NHL'nin Splenik marjinal zone lenfoma (SMZL) tipinde asemptomatik hastalar medikal olarak takip edilmektedirler.(14)SMZL uzun dönem takiplerinde (ortalama 3 yıl) hastaların %50'sinde splenektomi gerektiren splenomegali ve sitopeni gelişmektedir. Bu hastalarda splenektomi sonrası kemik iliği infiltrasyonunda azalmalar ile hematolojik tablonun düzeldiği Thieblemant ve ark. yaptığı çalışmada gösterilmiştir(15,16).SMZL subtipi olan hastalardan splenektomi uygulanan grupta monoklonal tedaviye daha iyi yanıt alınmıştır (17,18). NHL nadir tipi olan Primer splenik lenfomaların en etkili ve küratif tedavisi splenektomidir. Splenektominin kemoterapi etkinliğini artırması, transfüzyon gereksinimini azaltması ve kabul edilebilir düzeyde mortalite-morbidite oranlarına sahip olması nedeni ile NHL hastalığının tüm süreçlerinde yerini koruduğu ve güvenle uygulanabildiği çalışmamızda da ortaya konulmuştur. Hipersplenizm ve immünoisitopeni nedeni ile medikal tedavilerine ara verilen hastalarda medikal tedavinin devamına olanak sağlandığı belirlenmiştir.

NHL olgularında dalağın ileri derecede büyük olması ve laparoskopik splenektomi konusunda geçmiş yıllardaki deneyim eksikliği açık splenektominin laparoskopik splenektomiye göre daha yüksek oranda yapılmasına sebep olmuştur.Splenektomi kararı verilen hastalarda cerrahi için doğru zamanlama yapılmalıdır. Hematolojik parametrelerde ağır depresyon ve masif splenomegali, olası komplikasyonların artması ve ağırlaşmasına neden olabilir.Splenektomi sonrası gelişebilecek hiperkoagülopati, kardiyovasküler morbidite,postsplenektomi sepsis ve bu hastalardaki immünoisüpresyonun olası komplikasyonları artırabileceği unutulmamalıdır(19,20)Çalışmaya dahil edilen hastalarda bu komplikasyonlar izlenmemiştir. Splenektomi ile ilgili literatürde belirtilen olası komplikasyonlar postoperatif semptomatik yaklaşımlar ile yönetilip tedavi edildiği belirlendi.

Sonuç olarak NHL tanılı hastalarda küratif veya semptomatik amaçlı, tanı konulamayan ve dalak tutulumu mevcut olan şüpheli hastalarda splenektomi uygulanması güncel tanı/tedavi modaliteleri arasında yerini korumaktadır.Splenektomi yapılan birçok hastanın dalak boyutunun masif düzeyde artmış olması, eşlik eden lenfoproliferatif hastalık ve komplikasyonların yönetilebilmesi için deneyimli merkezlerde yapılması gerekmektedir.Terminal dönemde olan hastalara splenektomi yapılmamalıdır.

Kaynaklar

1. Grosskreutz C, Troy K, Cuttner J. Primary Splenic lymphoma: report of 10 cases using the real classification. *Cancer Investigation* 2002; 20:749-53.
2. Kim JK, Hahn JS, Kim GO, Yang WI. Three cases of large B-cell lymphoma presenting as primary splenic lymphoma. *Yonsei Medical Journal* 2005; 46(5): 703-9.
3. Lehne G, Hannisdal E, Langholm R, Nome O. A 10-year experience with splenectomy in patients with malignant non-Hodgkin's lymphoma at the Norwegian Radium Hospital. *Cancer* 1994; 74:933-9.
4. Lavrenkov K, Krepel-Volsky S, and Levi I, et al. Low dose palliative radiotherapy for splenomegaly in hematologic disorders Leukemia and Lymphoma 2012; 53(3):430-4
5. Zaorsky NG, Williams GR, and Barta SK, et al. Splenic irradiation for splenomegaly: a systematic review *Cancer Treat Rev* 2017; 53:47-52.
6. Dreyling M, Thieblemont C, and Gallamini A, et al. ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. Part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma *Ann Oncol* 2013; 24(4):857-77
7. Xiros N, Economopoulos T, Christodoulidis J, et al. Splenectomy in patients with malignant non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol* 2000; 64:145-50.
8. Brodsky J, Abcar A, Styler M. Splenectomy for non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Clin Oncol* 1996; 19(6): 558-61.
9. Caraway NP, Fanning CV. Use of fine-needle aspiration biopsy in the evaluation of splenic lesions in a Cancer Center. *Diagn Cytopathol* 1997; 16: 312-6.
10. Keogan MT, Freed KS, Paulson EK et al. Imaging-guided percutaneous biopsy of focal splenic lesions: Update on safety and effectiveness. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172: 933-7.
11. Paulino AC and Reddy SP (1996) Splenic irradiation in the palliation of patients with lymphoproliferative and myeloproliferative disorders *Am J Hosp Palliat Care* 1996; 13(6):32-5.
12. Angelapoulou MK, Siakantaris MP, Vassilakopoulos TP, et al. The splenic form of mantle cell lymphoma. *Eur J Haematol* 2002; 68:12-21.
13. Soydan S, Çağırğan S. Mantle cell lenfoma. XXVIII. Ulusal Hematoloji Kongresi, V. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu, Kasım 1-4, 2000, İstanbul, 2000:81-94.
14. Pata G, Damiani E, and Bartoli M, et al (2016) Peri-operative complications and hematologic improvement after first-line splenectomy for splenic marginal zone lymphoma *Leukemia and Lymphoma* 2016; 57(6): 1467-70.
15. Thieblemont C, Felman P, Callet-Bauchu E, et al. Splenic marginal zone lymphoma: a distinct clinical and pathological entity. *The Lancet Oncology* 2003; 4: 95-103.
16. Oscier D, Owen R, Johnson S. Splenic marginal zone lymphoma. *Blood Reviews* 2005; 19:39-51.
17. Else M, Marín-Niebla A, and la Cruz F, et al (2012) Rituximab, used alone or in combination, is superior to other treatment modalities in splenic marginal zone lymphoma *Br J Haematol* 2012; 159(3):322-8
18. Villadolid J, LaPlant KD, and Markham MJ, et al (2010) Hepatitis B reactivation and rituximab in the oncology practice *Oncologist* 2010; 15(10): 1113-21.
19. Martin P, Rutherford S, Leonard JP. Splenic Lymphomas: Is there still a role for splenectomy? *Oncology (Wilston Park)* 2012; 26:204-6.
20. Weledji EP. Benefits and risks of splenectomy. *Int J Surg* 2014; 12:113-9.

Nazofarengeal Sürüntü Pozitifliği ve Eşlik Eden Kronik Hastalığın Yüksek Akımlı Nazal Kanül Oksijen Tedavisine Etkisi

The Effect of Nasopharyngeal Swab Positivity and Accompanying Chronic Disease on High Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı, alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle solunum sıkıntısı yaşayan ve yüksek akım oksijen tedavisi alan pediatrik hastalarda sürüntü pozitifliği, eşlik eden kronik hastalık ve prematürüitenin tedaviye yanıtı etkisini araştırmaktır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya 1 ay ile 9 yaş arasında solunum sıkıntısı nedeniyle acil servisimize başvuran, alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı alan ve yüksek akımlı nazal kanül oksijen tedavisi uygulanan çocuk hastalar dahil edildi. Hasta kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların demografik verileri gözden geçirildi. Hastalar nazofarengeal sürüntü pozitifliğine göre pozitif ve negatif olanlar olarak gruplandırıldı. Solunum sıkıntısına neden olan hastalıklar ve enfeksiyon etkeninin, eşlik eden kronik hastalık varlığının ve erken doğum öyküsünün tedaviye yanıtı etkisi araştırıldı.

Bulgular: Nazofarengeal sürüntü pozitifliğinin, yüksek akımlı nazal kanül oksijen tedavisi uygulama süresi üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu, ancak ventilatöre bağlanma ihtiyacını ortadan kaldırmada etkisiz olduğu bulundu. Kronik hastalık varlığında tedaviye yanıtın anlamlı oranda azaldığı tespit edildi.

Sonuç: Eşlik eden kronik hastalık varlığı, tedaviye cevapsızlıkta etkili en önemli faktör olarak bulundu. Kronik hastalığı olanlarda invaziv solunum destek cihazı uygulamasına hazırlıklı olunmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Alt solunum yolu enfeksiyonu, nazofarengeal sürüntü, yüksek akımlı nazal kanül oksijen tedavisi, çocuk hasta

Abstract

Objective: The aim of this study is to investigate the effect of swab positivity, concomitant chronic disease, and prematurity on response to treatment in pediatric patients with respiratory distress due to lower respiratory tract infection and receiving high flow oxygen therapy.

Materials and method: Pediatric patients admitted to our emergency department due to respiratory distress aged between 1 month and 9 years, who were diagnosed with lower respiratory tract infection and were treated with high flow nasal cannula oxygen therapy were included in this study. Patient records were scanned retrospectively. Demographic data of the patients were reviewed.

Ulviye KIRLI*0000-0002-0490-925X

Hatice TOPAL*0000-0003-3226-0205

Yaşar TOPAL*0000-0002-7059-4823

Sibel TIRYAKI**0000-0002-0382-4190

Hülya KAYILIOĞLU***0000-0001-7335-1985

Haşim OLGUN**0000-0001-8440-2880

*Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk
Kardiyoloji Bilim Dalı

***Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim
Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi

Yazışma Adresi: Ulviye KIRLI

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

E-mail: ulviyeucar@gmail.com

Geliş Tarihi:26.08.2020

Kabul Tarihi:02.09.2020

The patients were grouped as positive and negative ones according to nasopharyngeal swab positivity. The effects of diseases that cause respiratory distress, infectious agent, presence of concomitant chronic diseases, and history of preterm birth on response to treatment were investigated.

Results: It was found that nasopharyngeal swab positivity had a significant effect on the duration of high flow nasal cannula oxygen therapy administration, but it was ineffective in eliminating the need to connect to a ventilator. It was found that the response to treatment was significantly reduced in the presence of chronic disease.

Conclusions: The presence of chronic concomitant disease was found to be the most important factor in treatment unresponsiveness. For patients with chronic diseases, be prepared for invasive respiratory support.

Keywords: High flow nasal cannula oxygen therapy, nasopharyngeal swab, lower respiratory tract infection, child patient

Giriş

Çocukluk çağında sıklıkla virüslerin etken olduğu alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Çocuklarda ASYE'nin önemli bir kısmını oluşturan bronşiolitler de dahil hipoksemiye düzeltmek için; oksijen tedavisi, solunum desteği, hidrasyonun sağlanması önemlidir (1). Akut alt solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda nabız oksimetre ile bakılan oksijen saturasyonu (SpO_2) <90 ise Dünya Sağlık Örgütü ve Amerikan Pediatri Akademisi tarafından oksijen desteği önerilmektedir (2, 3). Standart hipoksemi tedavisi nazal kanül ile verilen dakikada 2 litre %100 oksijen şeklinde uygulanır (4). Standart oksijen tedavisine yanıt alınamayan durumlarda yüksek akım oksijen tedavisine ihtiyaç duyulabilir.

Yüksek akımlı nazal kanül oksijen tedavisi (YANKOT), ısıtılmış ve nemlendirilmiş oksijenin burun kanülü yoluyla buruna yüksek akış hızlarında iletildiği bir tekniktir. Yüksek akım hızı üst hava yollarında düşük düzeyde pozitif basınç oluşturur. Bu durum solunan havada oksijen miktarı değişiminin ayarlanmasına katkıda bulunabilir (5). Yüksek akım hızları, ekspire edilen karbondioksiti üst solunum yollarından temizleyerek fizyolojik ölü boşluğu azaltabilir, bu da solunum iş yükünde azalma sağlar (6). Çocukluk çağı ASYE'lerinde YANKOT'un standart oksijen tedavisinden daha iyi oksijenasyon ile sonuçlandığı bildirilmiştir (7).

YANKOT uygulaması kolay olan ve her yaş grubundan çocuğa kolaylıkla uygulanabilen bir yöntemdir. Çocuk acil poliklinikleri, çocuk servislerinde kullanılabilir olması ile çocukların yoğun bakım ihtiyaçları YANKOT uygulaması ile azaltılabilir.

Çalışmamızda ASYE olup solunum yetmezliği tablosu gelişen hastalarda kronik hastalık varlığı ve tespit edilen etkenin YANKOT uygulaması üzerine etkileri araştırıldı. YANKOT uygulamasına yanıt alınamayacak hasta grubunun ve bu uygulamaya yanıt vermeyen ASYE'ye neden olan etkenlerin tespit edilmesi ile olası yoğun bakım ihtiyacı olabilecek hastalar için erken dönemde hazırlıklı olunmasına katkı amaçlandı. Ayrıca riskli hastaların ve bu hastalarda ciddi ASYE'ye neden olan etkenlerin bilinir hale getirilmesinin koruyucu önlemler geliştirilmesinin başlangıç noktası olabileceği düşünüldü.

Gereç ve Yöntem

Çalışma tek merkezli ve retrospektif olarak tasarlandı. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulundan 12/02/2020 tarih ve 18 no'lu karar ile onam alındıktan sonra Helsinki Deklerasyonu etik standartlarına uygun olarak çalışma yürütüldü. Ocak 2018-Mart 2020 tarihleri arasında solunum sıkıntısı nedeni ile başvuran ASYE tanısı alan ve YANKOT uygulanan 1 ay-9 yaş aralığındaki çocuk hastaların medikal bilgilerine hastane elektronik dosya sisteminden ulaşıldı. Demografik verileri, YANKOT uygulama süresi, klinik özellikleri, klinik sonuçları ve yatış süresi, varsa eşlik eden kronik hastalığı ve prematüre doğum öyküsü kaydedildi.

Kliniğimizde ASYE tanısı alan hastalar solunum yetmezliği ve solunum desteğine ihtiyacı olup olmadığı yönünden değerlendirilir. Solunum distressi bulgularının varlığı (solunum sayısının yaşına göre olması gereken değer üst sınırını aşması, interkostal, substernal ve supraklaviküler çekilmelerin varlığı; beslenme güçlüğü, solunum sıkıntısının eşlik ettiği değişken mental durum, patolojik solunum seslerinin varlığı, solunum seslerinin azalması veya son iki durumun birlikteliği) solunum desteğine ihtiyaç olabileceğini gösteren kriterler olarak kabul edilir. Oksijen ihtiyacı ve/veya solunum iş yükünde artışı olan, standart oksijen tedavisine yanıt vermeyen, solunum yetmezliği bulguları olan (takipne, yardımcı solunum kaslarının solunuma katılması, oskültasyonda patolojik akciğer seslerinin bulunması, pulse oksimetre veya kan gazında O_2 saturasyonunda düşüklük saptanması) ASYE'li hastalara YANKOT uygulanır. Bu bağlamda ASYE tanısı alan, solunum yetmezliği bulguları nedeniyle YANKOT uygulanan hastaların tıbbi kayıtları incelendi.

Nazofarengal sürüntü alınmayan, hemodinamik instabilitesi olan, müdahale edilmemiş pnömotoraksı olan, GKS ≤ 8 olan, acil entübasyon ihtiyacı olan ve YANKOT'u tolere edemeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya alınan hastalar içinde mükerrer başvuru olmayıp, ASYE'ye bağlı solunum yetmezliği nedeniyle bir defa YANKOT uygulaması yapılmıştı.

Çalışmaya katılan hastalara Optiflow of Fisher&Paykel Healthcare (Auckland, New Zealand) marka cihaz, optiflow junior (infant ve yetişkin boyutu) nazal kanül ve setleri kullanılarak YANKOT uygulandı. Kanül boyutu hastanın burun deliklerinin çapının yarısından daha geniş olmayacak şekilde seçildi.

Çocuğun yaş ve kilosuna uygun set seçilerek toplam akış aralığı 6 ila 25 L/dak aralığında değişen, oksijen konsantrasyonu %21-100 arasında olan hava-oksijen karışımı (FiO_2), sıcaklık değerleri 34-37 °C arasında ayarlanarak uygulama yapıldı.

ASYE'ye neden olan mikrobiyolojik etkeni saptamak için hastalardan semptomların başlamasından sonraki ilk 72 saat içinde (hastaneye yatışının ilk gününde) nazofarengal sürüntü örneği alındı. Nazofarengal sürüntü örneklerinden patojeni (influenza A/B, parainfluenza virüs, respiratuvar sinsityal virüs (RSV) A/B, adenovirüs, insan metapnömovirüs A/B, bokavirüs, rinovirüs/enterovirüs, koronavirüs, paraekovirüs, mikoplazma pnömoniya, *legionella pneumophila*, *bordetella pertussis*) saptamak için multipleks gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yapıldı. Nazofarengal sürüntüde en az bir mikroorganizma saptandıysa "sürüntü pozitif" olarak kabul edildi. Sürüntü pozitif ve negatif olarak hastalar iki gruba ayrıldı ve gruplar yaş, tedaviye yanıt ve yatış süresi açısından karşılaştırıldı.

Hastaların kliniğimize kabulünden itibaren solunum sayısı, kalp hızı, nabız oksimetre ile oksijen saturasyonu ölçüldü (doktor veya hemşire tarafından) ve kaydedildi. Bu klinik parametreler YANKOT tedavisi başladıktan sonra da hastanın klinik durumuna göre değişmekle birlikte saatte en az bir kez ölçüldü ve kaydedildi. Hastaların bilinç, hava yolu açıklığı, solunum hızı, solunum derinliği, FiO_2 , SpO_2 , S/F (SpO_2 / FiO_2), kalp tepe atımı, kan basıncı, kapiller geri dolun zamanı, hasta konforu / uyum ve olası komplikasyonlar (abdominal distansiyon, mukozal hasar, pnömotoraks..) açısından izlemleri yapıldı. Nabız oksimetre ile oksijen saturasyonunun %94-97 tutulması amaçlandı. Oksijen saturasyonu %94-97 ise 3-5 dk aralıklarla FiO_2 %5-10 azaltıldı.

İlk 30 dakikada FiO_2 azaltılmıyorsa başarısızlık açısından değerlendirme yapıldı. Solunum iş yükü bulguları $FiO_2 < 40$ iken düzelmeye başladığı zaman akış azaltılmaya başlandı. Azaltma 1-2 saat aralıklarla bebeklerde (>28 gün-<2 ay) 1 L/dk, küçük çocuklarda (2ay-2 yaş) 5 L/dk, büyük çocuklarda (>2yaş) 5-10 L/dk olacak şekilde uygulandı. En az iki saatlik izlemden sonra şu kriterlerin hepsinin sağlanması YANKOT tedavisini kesme kriteri olarak tanımlandı; solunum sayısının azalması (≤ 2 ay <70/dk, 2-12 ay <60/dk, 12-24 ay <45/dk ve oyun çocukları ve okul çocuklarında <25-30/dk); supraklaviküler retraksiyonların olmaması; SpO_2 , $FiO_2 < 30$ iken ≥ 90 'a ulaşması ve çocuğun şuurunun normal olması şartlarının sağlanması durumunda YANKOT tedavisi sonlandırıldı. İzlemede solunum iş yükü bulgularında iyileşme olmayan fakat SpO_2 %94-97 aralığında olan ve diğer herhangi bir bulgusunda kötüleşme olmayan hastalar, 30 dakikada bir başarısızlık açısından değerlendirilerek akış artırıldı. Akış artırma bebeklerde 1 L/dk, küçük çocuklarda 5 L/dk, büyük çocuklarda 5-10 L/dk şeklinde uygulandı (8).

Tedaviye yanıt vermeyen veya solunum yetmezliği bulguları ağırlaşan hastalar, yoğun bakım ünitesine aktarılanlara kadar kritik bakım odasında endotrakeal entübasyona hazırlıklı olunacak şekilde YANKOT görmeye devam ettiler. İnvaziv ventilasyon ihtiyacı olan hastalara endotrakeal entübasyon yapılarak solunum destek cihazına bağlandılar ve çocuk yoğun bakım ünitesine sevk edildiler. Tedavi başladıktan 24 saat sonra şu kriterlerin bir veya fazlasının varlığı durumunda 'tedavi başarısızlığı' olarak kabul edildi; persistan takipne (≤ 2 ay; >70/dk, 2-12 ay; >60/dk, 12-24 ay; >45/dk ve oyun çocuklarında-okul çocuklarında; >30/dk) oksijen konsantrasyonu %50'nin üzerinde hava karışımı ile solutulmasına rağmen $SpO_2 < 90$ sebat etmesi, izlemede hipoventilasyon gelişmesi. Hastaların tedavi başarısızlık durumları ve bunu etkileyen faktörler ile yoğun bakıma yatış durumları kaydedildi.

İstatistiksel değerlendirme: Verilerin istatistiksel analizi SPSS (Statistical Package for social Sciences Inc., Chicago, IL, ABD) 21.0 paket programı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistik olarak ortalama, yüzde dağılımı ve frekans analizi kullanıldı. İstatistiksel analizde parametrik değişkenlerin karşılaştırılmasında Student's t testi, oranların karşılaştırılması için ise Ki-kare testi kullanıldı. Dağılım normalliği Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi.

Dağılımı normal olan veriler için ortalama±standart sapma (SS), dağılımı normal olmayan veriler için ortanca (minimum-maximum) kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı p<0,05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya YANKOT uygulanan 59 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortancası 1,25 (min:1 ay, max:8,5 yıl) olup, %59,3'ü (n=35) erkek olarak saptandı. Hastalara YANKOT en sık (%89,8) bronşiolit (n=28) ve bronkopnömoni (n=25) nedeni ile uygulanırken, en az uygulama nedeni %10,2 ile pnömoni idi. Hastaların %8,5'inde (n=5) prematüre doğum öyküsü, %20,3'ünde (n=12) eşlik eden kronik hastalık mevcuttu. En sık eşlik eden kronik hastalık kalp hastalıkları (n=8) idi, (Tablo 1). Kalp hastalıkları: kardiyovasküler cerrahi yapılmasına rağmen hemodinamik instabilitesi devam eden ya da henüz cerrahi yapılmamış hemodinamik olarak önemli konjenital kalp hastalıklarının yanı sıra, kardiyomyopatiye ikincil gelişen kalp yetersizliği gibi hemodinamik bozukluğa neden olan kalp hastalıklarından oluşmakta idi. İlk iki saat içinde %83 oranında tedaviye yanıt alındı, takipne geriledi, yaklaşık birinci gününde solunum yetmezliğinin diğer bulguları düzeldi. Hastaların %17'sinde (n=10) tedaviye yanıt alınamadı. Nazofarengeal sürüntü örneği pozitifliği %64,4 oranında saptandı. Hastalarımızın tamamında YANKOT uygulaması iyi tolere edildi ve YANKOT ile ilişkili komplikasyon gözlenmedi. Altta yatan kronik hastalığı olmayanlarda yatış süresinin ortalama 6,42±2,8 gün olduğu saptanırken, kronik hastalığın olması durumunda yatış süresinin uzadığı (9,58±5,61) tespit edildi.

Tablo 1: Olguların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

	n	%
Cinsiyet		
Erkek	35	59,3
Kız	24	40,7
Tanı		
Bronşiolit	28	47,4
Bronkopnömoni	25	42,4
Pnömoni	6	10,2
Eşlik eden hastalık		
Konjenital kalp hastalığı	8	13,6
İmmün yetmezlik	1	1,7
Pompe hastalığı	1	1,7
Down sendromu	1	1,7
Serebral palsi	1	1,7
Tedaviye yanıt		
Var	49	83
Yok	10	17
Nazofarengeal sürüntü		
Pozitif	38	64,4
Negatif	21	35,6

Nazofarengeal sürüntü örneği pozitif (%64,4) olarak tespit edilen hastaların %81,6'sında tek etken tespit edilirken (RSV A/B: 15, rinovirüs/enterovirüs: 7, insan metapnömovirüs: 3, bokavirüs: 3, parainfluenza virüs: 2, mikoplazma pnömoniyi: 1), %18,4'ünde ise çoklu etkenler mevcuttu. Prematüre doğum öyküsü ve konjenital kalp hastalığı olanlarda en sık saptanan etken RSV A/B idi. Nazofarengeal sürüntünün pozitif ve negatif olduğu gruplar arasında yaş ve tedaviye yanıt açısından anlamlı fark saptanmazken, nazofarengeal sürüntünün pozitif olduğu grupta YANKOT uygulama süresi istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun olarak bulundu (p=0,02), (Tablo 2). Nazofarengeal sürüntü pozitifliğinin YANKOT uygulama süresi üzerine anlamlı derecede etkili olduğu ancak ventilatöre bağlama gereksinimini giderme üzerine etkisiz olduğu bulundu.

Tablo 2: Nazofarengeal sürüntü pozitifliğinin YANKOT üzerine etkisi

	Nazofarengeal sürüntü (+) n=38	Nazofarengeal sürüntü (-) n=21	p
Yaş (yıl) (ort±SS)	1,3±1,2	1,9±1,8	0,276
YANKOT süresi (saat) (ort±SS)	48,02±24,19	29,57±18,87	0,02
Tedaviye yanıt (n, %)			
Var	29 (%76,3)	20 (%95,2)	0,064
Yok	9 (%23,7)	1 (%4,8)	

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, YANKOT: Yüksek akımlı nazal kanül oksijen tedavisi

Eşlik eden kronik hastalığı olanların tedaviye yanıtları ve sürüntü pozitifliği değerlendirildiğinde; eşlik eden kronik hastalığı olan ve olmayan hastalar arasında sürüntü pozitifliği açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,125). Kronik hastalığı olanlarda YANKOT uygulama süresi anlamlı olarak daha uzun bulundu (p=0,036) ve bu hastaların tedaviye istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az yanıt verdiği (p<0,001) tespit edildi (Tablo 3).

Tablo 3: Komorbidite varlığının YANKOT sonuçları ve sürüntü pozitifliği üzerine etkisi

	Komorbidite (+) n=12	Komorbidite (-) n=47	p
YANKOT süresi (n, %)			
0-12 saat	0	6 (%12,8)	0,069
13-24 saat	4 (%33,3)	11 (%23,4)	
25-48 saat	1 (%8,3)	18 (%38,3)	
49-72 saat	4 (%33,3)	9 (%19,1)	
73 saat ve üzeri	3 (%25)	3 (%6,4)	
YANKOT süresi (saat) (ort±SS)	54,08±29,38	37,78±21,80	0,036
Tedaviye yanıt (n, %)			
Var	5 (%41,7)	44 (%93,6)	<0,001
Yok	7 (%58,3)	3 (%6,4)	
Pozitif sürüntü (n, %)			
Var	10 (%83,3)	28 (%59,6)	0,125
Yok	2 (%16,7)	19 (%40,4)	

YANKOT: Yüksek akımlı nazal kanül oksijen tedavisi

Tedaviye yanıt alınamayan 10 hastanın 7'sinde eşlik eden kronik hastalık (konjenital kalp hastalığı=5, immün yetmezlik=1, pompe hastalığı=1), 9'unda nazofarengeal sürüntü pozitifliği (RSV A/B=3, RSVA/B ve rinovirüs/enterovirüs=2, parainfluenza virüs=1, rinovirüs/enterovirüs=1, bokavirüs=1, insan metapnömovirüs=1) mevcuttu. Prematüre doğum öyküsü varlığının tedaviye yanıtı etkilemediği tespit edildi (p=0,291).

Tartışma

Alt solunum yolu enfeksiyonu, çocuklarda morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerindedir. ASYE çocuklarda solunum iş yükünü artırarak morbidite ve mortaliteye neden olabilir. Çocuklarda yaşının gereği zaten küçük ve dar olan alt hava yollarında, ASYE'nin oluşturduğu enflamasyon ve sekresyonlar daha da daralmaya neden olur. Bu durum hipoksemi, hiperkarbi, artmış solunum iş yükü ile sonuçlanır ve pozitif basınç uygulamasını yani çocuk yoğun bakım ünitesinde tedaviyi gerektirebilir (9).

Akut ASYE'ye bağlı hipoksemi gelişen çocuklarda oksijen tedavisi tedavinin en önemli basamaklarından birisini oluşturur. Alışıla gelinen şekilde bu tedavi yüz maskesi veya basit nazal kanülle oksijen desteği yapılması şeklindedir.

Standart oksijen tedavisinin yetersiz olduğu, solunum yetmezliği için yüksek riskli hastalarda (artmış solunum çabası ve hipoksemi) YANKOT endotrakeal entübasyondan önce uygulanan, son yıllarda kullanımı giderek artan noninvaziv solunum destek yöntemlerindedir (10-12). Yapılan çalışmalarda YANKOT'un daha çok bronşiolitli hastalarda kullanıldığı rapor edilse de pnömoni, astım, krup gibi solunum iş yükünü artıran hastalıkların yanı sıra nöromusküler hastalığı olanlarda ve kardiyak cerrahi sonrası iyileşme döneminde de kullanılmaktadır (10, 12). Çalışmamızda da YANKOT uygulanan hastaların çoğunda tanının bronşiolit olduğu görüldü. Bronşiolit nedeniyle YANKOT uygulaması yapılan bu hastalarda tedaviye iyi yanıt alındı. Milani ve arkadaşları tarafından YANKOT uygulanan bronşiolitli hastaların nazal kanülle oksijen uygulanan hastalara kıyasla solunum yetmezliğinde daha hızlı iyileşme olduğu ve hastanede yatış sürelerinde anlamlı kısalma tespit edildiği rapor edilmiştir (13). Bir başka çalışmada YANKOT ile tedavi edilen bronşiolitli hastaların nazal kanülle oksijen tedavisi uygulanan hastalara kıyasla yoğun bakım ihtiyaçlarının dört kat daha az olduğu bildirilmiştir (14). Ayrıca çalışmamızda olası etkene yönelik antimikrobiyal tedavi ile birlikte kullanıldığında, bronkopnömonisi olan hastaların da YANKOT uygulamasını iyi tolere ettiği ve komplikasyon oluşmadan bu tedaviden fayda gördüğü tespit edildi. Çalışmamızda bakteriyel pnömoni düşünülen hastalara da olası etkene yönelik ampirik antibiyotik tedavisi ile birlikte YANKOT uygulaması yapıldı ve tedaviye iyi yanıt alındı. Literatürde çalışmamıza benzer şekilde pnömonili küçük çocuklarda YANKOT uygulaması esnasında yaşamı tehdit eden hiçbir komplikasyonun meydana gelmediği ucuz, yararlı ve pratik bir solunum desteği yöntemi olduğu rapor edilmiştir (15). Bir diğer çalışmada YANKOT uygulamasının solunum hızı yüksek olan hastalarda başarısızlık oranı daha yüksek olsa da ciddi pnömonisi olan hastalarda erken etki sağladığı ve iyi tolere edildiği bildirilmiştir (16). Frat ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise YANKOT ile standart oksijen tedavisi veya noninvaziv ventilasyon karşılaştırıldığında, YANKOT uygulamasının akut hipoksemik solunum yetmezliği olan hastalarda hayatta kalma oranını daha iyi iyileştirdiği rapor edilmiştir (17).

Çocuklarda akut solunum yetmezliğine yol açan ASYE'de en sık neden viral solunum yolu enfeksiyonlarıdır (18, 19). Virüse özgü antiviral tedaviler yaygın olmasa da etkenin izolasyonu; gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçilmesi açısından önemlidir (20).

Ülkemizin gereksiz antibiyotik kullanımı ve antibiyotik direnci konusunda durumunun düzelmesine de etkenin izole edilmesi katkıda bulunabilir. Günümüzde kullanımlarının kolay olması, duyarlılık ve spesifitelerinin yüksek olması nedeniyle nazofarengeal sürüntü ile elde edilen örneklerden (viral nükleik asit tayini) nükleik asit amplifikasyon testleri (multiplex PZR) ile mikroorganizmanın tespiti daha çok tercih edilmektedir (21). Çalışmamızda hastalardan alınan nazofarengeal sürüntüden multiplex PZR yöntemi ile etken izole edildi. Multiplex PZR yöntemi ile aynı anda birden fazla etken yüksek duyarlılık ve spesifite ile saptanabilse de bu yöntem ile izole edilen etkenlerin dışında başka viral ve bakteriyel etkenlerde ASYE'ye neden olmuş olabilir. Çalışmamızda nazofarengeal sürüntü pozitifliğinin YANKOT uygulama süresi üzerine anlamlı derecede etkili olduğu ancak ventilatöre bağlama gereksinimini giderme üzerine etkisiz olduğu bulundu. Vareesunthor ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada pnömoni nedeniyle YANKOT uygulanan hastalardan alınan nazofarengeal sürüntüde viral etyoloji pozitifliğinin tedaviye yanısızlıkta etkili olmadığı rapor edilmiştir (15).

Literatürle uyumlu olarak (6, 13, 18) çalışmamızda YANKOT uygulanan ASYE'li hastaların çoğunluğunu bronşiolitli hastaların oluşturduğu ve etken olarak da en sık saptanan ajanın RSV olduğu tespit edildi. RSV bronşioliti dünya genelinde küçük çocuklarda ASYE'nin ve bu nedenle hastaneye yatışın en sık nedenini oluşturmaktadır (18, 22). Yapılan çalışmalarda çocuklar iki yaşına gelene kadar %95'inden fazlasının RSV ile enfekte olduğu rapor edilmiştir (23). Çalışmamızda da bronşiolit nedeniyle YANKOT uygulanan hastalarda RSV'nin daha çok küçük yaş grubunu (yaş ortalaması 0,84±0,71 yıl) etkilediği görüldü.

Çocukluk çağında ASYE açısından dezavantajlı gruplar her toplumda bulunmaktadır. Eşlik eden kronik hastalığın olması ASYE'ye yatkınlık oluşturan nedenlerden biridir. Bazı kronik hastalıklarda ASYE'nin sık görülmesinin yanı sıra daha ağır seyreder. Bu gruba giren kronik hastalıklardan biri de konjenital kalp hastalıklarıdır. Çalışmamızda da ASYE'ye en sık eşlik eden kronik hastalığın konjenital kalp hastalıkları olduğu saptandı. Konjenital kalp hastalığı olan infantlarda ASYE uzun süreli hastanede yatışlar, cerrahide gecikme ve mortalite artışı açısından risk oluşturmaktadır. Çalışmamızda yer alan konjenital kalp hastalığı olan 8 hastanın 7'sinde RSV saptandı. Bunlardan 4'ünde tedaviye yanıt iyi değildi.

Gelişmiş ülkelerde RSV ölümleri nadirdir ve kronik akciğer hastalığı, nöromusküler bozukluklar, kalp hastalığı, Down sendromu ve erken doğum genellikle ölümlerle ilişkili olarak bildirilmiştir (24). RSV'nin özellikle 5 yaş altı çocuklarda ASYE'nin ve bu nedenle hastaneye yatışların en sık nedeni olması, komorbiditesi olan hastalarda mortaliteye yol açma ihtimali olmasına rağmen henüz RSV'ye karşı geliştirilmiş lisanslı bir aşı mevcut değildir. RSV füzyon (F) proteinine karşı etkili bir insanlaştırılmış monoklonal antikor olan palivizumab; erken doğmuş bebekler, bronkopulmoner displazisi olan bebekler, siyanotik konjenital kalp hastalığı ve kalp yetersizliğine neden olan soldan sağa şantlı konjenital kalp hastalığı olan çocuklara RSV profilaksisi için kullanılmaktadır (25). Bu bağlamda konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda uygulanan RSV profilaksisi (pasif immunizasyonu) aksatılmadan uygulanmalıdır. Ayrıca RSV pasif immunizasyonu pahalı bir tedavi olduğu için daha ucuz ve etkili olabilecek aktif immunizasyon (aşı) geliştirme konusunda da çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda nazofarengeal sürüntü örneği pozitif olan hastalarda YANKOT uygulama süresi daha uzun olarak bulundu. Kronik hastalığı olan çocuklarda solunum yolu enfeksiyonuna yol açan etkenlerin saptanması ve buna göre önlem alınması çocukluk çağı mortalite ve morbiditesinin azalmasında önemli bir basamaktır. Sağlıklı toplumda sorun oluşturmayan fakat kronik hastalık zemininde önemli patojen haline gelen etkenin tanımlanması ve bu oportunistik özelliğinin keşfi dezavantajlı olguların korunması adına önemlidir. Olgu sayılarımızın kısıtlılığı nedeniyle az sayıda olguda da olsa önemli solunum yetmezliğine yol açan aktif ve pasif immunizasyon ile korunmanın olmadığı ajan-patojenlerin tanınması ve buna yönelik çalışmalar yapılması önemlidir.

Çalışmanın sınırlılıkları: Çalışmamızın retrospektif olması ve olgu sayımızın az olması çalışma için kısıtlılık oluşturan bir neden olduğu gibi multiplex PZR yöntemi ile çalışılan ajanlar dışında başka bakteriyel ve viral etkenlerin de ASYE'ye neden olabileceği dikkate alınmalıdır.

Sonuç

Çalışmamızda eşlik eden kronik hastalık varlığı ve nazofarengeal sürüntü pozitifliği tedaviye cevapsızlıkta etkili en önemli iki faktör olarak bulunmuştur. Kronik hastalığı olanlarda invaziv solunum destek cihazı uygulamasına hazırlıklı olunmalıdır. Konjenital kalp hastalığı başta olmak üzere kronik hastalığı olan çocukların ve prematürelerin viral enfeksiyondan etkilenme oranı yüksek olduğu için bu hastalarda viral enfeksiyonların önlenmesi önem arz etmektedir.

Kaynaklar

1. Meissner HC. Viral bronchiolitis in children. *N Engl J Med* 2016;374:62-72.
2. Duke T, Wandt F, Jonathan M, Matai S, Kaupa M, Saavu M, et al. Improved oxygen systems for childhood pneumonia: a multihospital effectiveness study in Papua New Guinea. *Lancet* 2008;372:1328-33.
3. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics* 2014;134:e1474-502.
4. Long E, Babl FE, Duke T. Is there a role for humidified heated high-flow nasal cannula therapy in paediatric emergency departments? *Emerg Med J* 2016; 33: 386-9.
5. Parke RL, Eccleston ML, Mc Guinness SP. The effects of flow on airway pressure during nasal high-flow oxygen therapy. *Respir Care* 2011;56:1151-5.
6. Pham TM, O'Malley L, Mayfield S, Martin S, Schibler A. The effect of high flow nasal cannula therapy on the work of breathing in infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol.* 2015;50(7):713-720.
7. Mayfield S, Jauncey-Cooke J, Hough JL, Schibler A, Gibbons K, Bogossian F. High-flow nasal cannula therapy for respiratory support in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(3):CD009850.
8. Milési C, Boubal M, Jacquot A, Balaine J, Durand S, Odena MP, Camboine G. High flow nasal cannula: recommendations for Daily practice in pediatrics. *Annals of Intensive Care* 2014;4(1):29.
9. Lopez-Fernandez Y, Azagra AM, de la Olive P, Modesto V, Sanchez JJ, Parrilla J, et al. Pediatric acute lung injury epidemiology and natural history study: incidence and outcome of the acute respiratory distress syndrome in children. *Crit Care Med.* 2012;40:3238-45.
10. Wing R, James C, Maranda LS, Armsby CC. Use of high-flow nasal cannula support in the emergency department reduces the need for intubation in pediatric acute respiratory insufficiency. *Pediatr Emerg Care.* 2012;28:1117-23.
11. Franklin D, Babl FE, Schlapbach LJ, et al. A randomized trial of high-flow oxygen therapy in infants with bronchiolitis. *N Engl J Med.* 2018;378(12):1121-1131. doi:10.1056/NEJMoa.1714855.
12. Kelly GS, Simon HK, Sturm JJ. High-flow nasal cannula use in children with respiratory distress in the emergency department: predicting the need for subsequent intubation. *Pediatr Emerg Care.* 2013;29:888-92.
13. Milani GP, Plebani AM, Arturi E, Brusa D, Esposito S, Dell'Éra L, et al. Using a high flow nasal cannula provided superior results to low flow oxygen delivery in moderate to severe bronchiolitis. *Acta Paediatr.* 2016;105:e368-72.
14. Mayfield S, Bogossian F, O'Malley L, Schibler A. High-Flow nasal cannula oxygen therapy for infants with bronchiolitis: pilot study. *J Paediatr Child Health.* 2014;50:373-8.
15. Varesunthorn I, Preutthipan A. Modified high-flow nasal cannula in young children with pneumonia: A 3-year retrospective study. *Pediatr Respirol Crit Care Med* 2018;2:45-50.
16. Yurtseven A, Saz E. U. The Effectiveness of heated humidified high-flow nasal cannula in children with severe bacterial pneumonia in the emergency department. *Journal of Pediatric Research* 2019; 7, 1-7.
17. Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al.; FLORALI Study Group; REVA Network. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015;372:2185-2196.
18. Geoghegan S, Erviti A, Caballero MT, Vallone F, Zanone SM, Losada JV, et al. Mortality due to respiratory syncytial virus. Burden and risk factors. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195:96-103.
19. De Conto F, Conversano F, Medici MC, et al. Epidemiology of human respiratory viruses in children with acute respiratory tract infection in a 3-year hospital-based survey in Northern Italy. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2019;94(3):260-267
20. Working Group of the Clinical Practice Guideline on Acute Bronchiolitis. Quality plan for the Spanish national health care system of the Spanish Ministry for Health and Social Policy; Catalan Agency for Health Technology Assessment; 2010. Clinical Practice Guidelines in the Spanish National Health care System:CAHTA no. 2007/05.
21. Mahony JB. Nucleic acid amplification-based diagnosis of respiratory virus infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8(11):1273-1292.
22. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2010;375:1545-55.2.
23. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child.* 1986;140:543-6.
24. Byington CL, Wilkes J, Korgenski K, Sheng X. Respiratory syncytial virus-associated mortality in hospitalized infants and young children. *Pediatrics.* 2015;135:e24-31.
25. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious D, American Academy of Pediatrics. Bronchiolitis Guidelines C. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics.* 2014;134:e620-38.17.

Comparison of the Tissue Trauma Markers Following Total Laparoscopic Hysterectomy vs Total Abdominal Hysterectomy

Laparoskopik ve Abdominal Histerektomide Doku Travma Belirteçlerinin Karşılaştırılması

Kazım HANÇER¹ 0000-0002-7095-848X

Eren AKBABA² 0000-0002-4724-0779

Burak SEZGİN^{2*} 0000-0003-2938-5816

Nilgün Ö. TURHAN³ [0000-0002-9084-0630](https://orcid.org/0000-0002-9084-0630)

¹Tavas Devlet Hastanesi, Kadın hastalıkları ve doğum kliniği; Tavas, Denizli, Türkiye

²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı, Muğla, Türkiye

³Özel Kadın Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi: Burak SEZGİN

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, MuğlaSıtkıKoçman University, Muğla, Turkey

e-posta: buraksezgin@yahoo.com

Abstract

Objective: To compare abdominal and laparoscopic techniques of hysterectomy in terms of the surgery-induced trauma with measuring serum Pentraxin-3 (PTX-3) level and neutrophil to lymphocyte ratio (NLR).

Materials and Methods: In this study, preoperative and postoperative blood samples were used to compare the change at the level of PTX-3 and NLR in order to evaluate the inflammatory response in 40 patients, of whom, 20 had experienced Total Laparoscopic Hysterectomy (TLH) + Bilateral Salpingo-Oophorectomy (BSO) and 20 had experienced Total Abdominal Hysterectomy (TAH + BSO).

Results: Based on our comparison, change in PTX-3 level in TLH+BSO group 4.5 ng/mL (0.3-18.6) was slightly higher than that of TAH+BSO group 3.0 ng/mL (0.0-18.1), but the difference was not statistically significant ($p=0.429$). Likewise, the increase in the NLR in TLH+BSO group 3.5 (1.2-19.4) was slightly higher than that of TAH+BSO group 2.8 (-0.3-8.8), but not to a statistically significant extent ($p=0.114$).

Conclusion: When we use the inflammatory markers of PTX-3 and NLR, there was no significant difference between the two surgery techniques in terms of degree of tissue trauma. Further studies conducted with inflammatory markers other than PTX-3 and NLR are required to elucidate the choice of surgery technique in similar patients.

Keywords: Pentraxin; neutrophil to lymphocyte ratio; hysterectomy; tissue trauma

Öz

Amaç: Pentraxin-3 (PTX-3) seviyesi ve nötrofil/lenfosit oranını ölçerek, cerrahi işlemin neden olduğu doku travması bakımından abdominal ve laparoskopik histerektominin karşılaştırılması.

Materyal ve Metod: 20 Total laparoskopik histerektomi + bilateral salpingo-ooferektomi (TLH+BSO) ve 20 total abdominal histerektomi + bilateral salpingo-ooferektomi (TAH + BSO) olmak üzere toplam 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalardan operasyon öncesi ve sonrası dönemde kan örnekleri toplanarak Pentraxin-3 (PTX-3) seviyesi ve nötrofil/ lenfosit oranı belirlendi. Elde edilen veriler ile iki grup arasında karşılaştırmalı analizler yapıldı.

Bulgular: Yaptığımız analizlerin sonucunda, PTX-3 seviyesindeki değişim TLH+BSO grubunda (4.5 ng/mL (0.3-18.6)) TAH+BSO grubuna göre (3.0 ng/mL (0.0-18.1)) istatistiksel anlam olmamasına rağmen hafif yüksek bulunmuştur (p =0.429). Benzer şekilde, nötrofil/ lenfosit oranındaki artış TLH+BSO grubunda (3.5 (1.2-19.4)) TAH+BSO grubuna göre (2.8 (-0.3-8.8)) istatistiksel anlam olmamasına rağmen hafif yüksek bulunmuştur (p = 0.114).

Sonuç: İnflamatuvar belirteçler olan PTX-3 ve nötrofil/ lenfosit oranı incelendiğinde, iki cerrahi teknik arasında doku travma dereceleri bakımından anlamlı fark gözlenmemiştir. İleride yapılacak olan PTX-3 ve nötrofil/ lenfosit oranı dışındaki inflamatuvar belirteçlerin değerlendirilmesi benzer hastalarda cerrahi teknik seçimini aydınlatmaya katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Pentraxin; nötrofillenfositoranı; histerektomi, dokutravması

Introduction

Hysterectomy is among the most widespread surgeries applied in the United States (USA) where each year an average of 600,000 hysterectomies are performed¹. Although no definite overall figures are available in our country, Turkey, it is known that hysterectomy is a frequently applied gynecological procedure². The most common indications for hysterectomy include symptomatic leiomyoma (40.7%), endometriosis (17.7%), and uterine prolapse (14.5%)¹.

Different techniques might be applied during a hysterectomy surgery and the choice of which depends on the pelvic anatomy, surgical indication, cost, patient preference, any medical comorbidities, adnexial pathologies of the patient, and surgeon's experience³. Currently, Total Abdominal Hysterectomy (TAH) stands for more than 60% of the hysterectomy surgeries applied in USA³. Total Laparoscopic Hysterectomy (TLH) offers a number of advantages compared to TAH in patients for whom vaginal hysterectomy (VH) is not applicable. However, it is controversial due to disadvantages such as extended duration of surgery and increased risk of urinary tract damage⁴. VH results in fewer complications than other techniques do. VH is favorable over TAH as it shortens both the hospital stay and the time until return to daily activity, and it also takes shorter than a TLH surgery⁴. Although VH is often the first choice, TLH is reported superior to VH from the viewpoint that it causes less blood loss, milder postoperative pain, shorter hospital stay following hysterectomy, and allows to treat any additional pathologies during the surgery⁵.

Acute trauma and major surgeries activate a series of cascades to evoke systemic inflammatory response. The magnitude of the resulting inflammatory response is proportional to the severity of the tissue trauma. Pentraxin-3 (PTX-3) is an acute phase reactant, but, unlike other acute phase reactants such as CRP and IL-6, it is secreted both locally and systematically⁶. Alterations in the level of PTX-3 is directly associated with the size of systemic inflammatory response and tissue trauma⁷.

The neutrophile/lymphocyte ratio (NLR) has been reported as a sensitive serum marker to evaluate the inflammatory status of the human immune system in different conditions, such as malignancy, cerebrovascular and cardiovascular diseases⁸. Recent studies have also showed that NLR is increased at tissue injury associated with brain⁹.

In this study, the severity of the inflammatory response resulting from the tissue trauma due to the techniques of TLH+BSO and TAH+BSO applied in our department were compared based on the PTX-3 molecule as well as NLR.

Materials and Methods

This prospective study included patients between 43-60 years of age who visited the Department of Gynecology and Obstetrics, Muğla Sıtkı Koçman University, School of Medicine and experienced TLH+Bilateral Salpingo-Oophorectomy (BSO) or TAH+BSO due to benign reasons between the time period of January 2015 and December 2015. TLH+BSO or TAH+BSO was applied for the patients and these two techniques were compared regarding the PTX-3 levels as well as change in NLR.

A total of 40 patients, composed of 20 TLH+BSO patients and 20 TAH+BSO patients were included into the study and randomly grouped. Firstly, approval of Medical Ethics Committee was obtained for the study (Ethics Committee Decision No:19.03.2015-58-56). It is necessary to mention that this study tried to comply with Helsinki declaration principles. The patients to be included to the study were informed verbally and in written and each of whom then signed a consent form.

I. Exclusion criteria for the study were established as follows:

History of a chronic disease (coronary artery disease, diabetes mellitus, hypertension, coronary liver failures, chronic kidney disease, chronic respiratory diseases, connective tissue disorders) which may affect levels of PTX-3 and other inflammatory markers.

II. Diagnosis of any type of malignancy prior to surgery.

III. History of an intra-abdominal surgery, except for cesarean section.

IV. History of any disease which may lead to intra-abdominal adhesions (endometriosis, past pelvic infection).

Definition of the surgical procedures

All patients included in the study were operated under general anesthesia with endotracheal intubation. TAH was performed in patients at supine position and TLH at lithotomy position. During the TLH surgery, the team took their positions such that the surgeon stays on the left side, the first assistant on the left side and the second assistant between the legs of the patient. Prior to the surgery, antibiotic prophylaxis of 2 g cefazolin sodium (Cefozin 1 g IM for injection, Bilim Ilac San. ve Tic. A.S., Turkey) was administered to each patient. A 16F Foley catheter was inserted to each of the patients before the surgery which was removed on the first day after the surgery. No postoperative drain was placed to any of the patients.

In the entire set of TAHs, Pfannenstiel incision was made. Uterine ligaments and vessels were cut through the conventional grasp-ligate-cut method. Vaginal cuff was closed through abdominal route by continuous suture first placing the corner bites. The skin was subcutaneously stitched using absorbable suture. During the TLH+BSO surgeries, an intrauterine RUMI 2 SYSTEM manipulator (CooperSurgical Inc., USA) was used. Uterine ligaments and vessels were sealed and divided using LigaSure™. Covidien LigaSure™ 5 mm Blunt Tip 37 cm Laparoscopic Instrument (MEDTRONIC, Minneapolis, USA) were used for all surgeries. Uterus was removed using hook electrocauterization at the junction between uterus and vagina. Vaginal cuff was closed through vaginal route by continuous suture first placing the corner bites.

Collection of blood samples

From all patients who were hospitalized for a scheduled TLH or TAH, 6 cc of blood sample were collected for biochemical analysis preoperatively and drawn into an EDTA tube. These samples were centrifuged for 15 min at 1500 rpm and the sera were stored at -70°C.

An additional approximately 6 cc of blood sample was also collected from each patient during the time of routine follow-up at postoperative 24 hour and centrifuged in the same manner as described above and then stored at -70°C until all samples are prepared. Once samples from the entire patient cohort were ready, PTX-3 levels were measured using human PTX3 ELISA Kit 96 Tests/Box (Cat. No: CK-E90303) (Hangzhou EastbiopharmCo.,Ltd. PRC) and also read by an ELISA device matching with the kit. The kit has a detection range of 0.1ng/mL→30ng/mL and a sensitivity of 0.05ng/mL. For the purpose of measurement, microplate washer RT 2600 device and Rayto microplate reader RT 2100C device were used. Then, two surgical groups were compared by means of PTX-3 level from the preoperative baseline to the 24 hour after the surgery.

Moreover, complete blood counts (CBC) of each patient were taken and used to calculate the NLRs to compare the change in NLRs between the two techniques at both preoperative and postoperative time.

Age, body weight, height, and body mass index (BMI) of the patients were recorded.

Statistical analysis

Statistical analysis of the data was made using the SPSS 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) package program. Shapiro Wilk test was applied to check whether the data has a normal distribution. Continuous variables were presented with mean value and standard deviation (SD) if they have a normal distribution, otherwise they were presented with median value (minimum-maximum). Categorical variables were presented as number and percentage. When comparing two techniques, Mann Whitney U test was applied for independent samples, and Wilcoxon signed-rank test was applied for dependent samples. Correlation of PTX-3 with other parameters was assessed by Spearman correlation test. Values of $p < 0.05$ were accepted as statistically significant.

Results

A total of 40 patients were included into the study. Median age of the patients was 49 (40-60) years, mean BMI was 26.1 ± 3.1 kg/m². BMI in TLH group was 25 ± 3 kg/m² and BMI in TAH group was 27.1 ± 3 kg/m², with no statistically significant difference between the groups. In our patient population, most common indications for surgery were uterine myoma 25 (62.5%) and simple endometrial hyperplasia without atypia 4 (10.0%), respectively. Distribution of patients by their indication for the surgery is given in Table 1. Of all the patients, 20 (50.0%) patients underwent TAH and the other 20 (50.0%) patients underwent TLH.

Table 1. Distribution of the cases by indication for surgery

	Number (n)	%
SIMPLE ENDOMETRIAL HYPERPLASIA W/O ATYPIA	4	10.0
CIN3	1	2.5
H-SIL	1	2.5
COMPLEX ATYPICAL ENDOMETRIAL HYPERPLASIA	1	2.5
MENOMETRORRHAGIA	3	7.5
UTERINE MYOMA	25	62.5
OVARIAN CYST	2	5.0
PELVIC MASS	1	2.5
POST-MENAUPOUSAL BLEEDING	2	5.0
Total	40	100.0

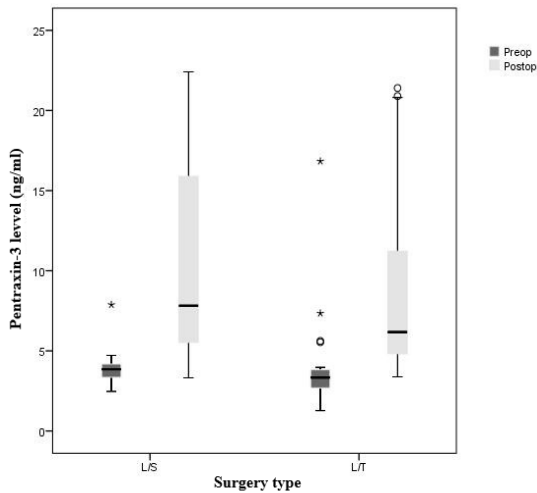
The analysis within the TAH and TLH groups revealed PTX-3 levels have significantly increased after the surgery in both groups relative to the baseline ($p < 0.001$ and $p < 0.001$, respectively). When the two groups were compared, on the other hand, neither preoperative and postoperative PTX-3 levels nor the change in between them were found to have any significant difference ($p = 0.091$, $p = 0.429$, and $p = 0.429$, respectively) (Table 2) (Figure-1).

Table 2. Preoperative and postoperative PTX-3 and hemoglobin values by surgery type

Surgery	Preop PTX-3 (ng/mL) Mean ± SD	Postop PTX-3 (ng/mL) Mean ± SD	Change in PTX-3 level (ng/mL) Mean ± SD	p
TLH (n=20)	3.9 (2.5-7.9)	7.8 (3.3-22.4)	4.5 (0.3-18.6)	<0.001
TAH (n=20)	3.3 (1.3-16.8)	6.2 (3.4-21.4)	3.0 (0.0-18.1)	<0,001
P	0.091	0.429	0.429	
Surgery	Preop Hemoglobin	Postop Hemoglobin	Change in Hemoglobin	p
TLH (n=20)	12.0 (9.2-14.4)	10.8 (7.8-12.6)	-1.4 (-3.1-0.9)	<0.001
TAH (n=20)	12.3 (9.2-13.4)	10.8 (7.6-12.6)	-1.7 (-3.6-1.1)	<0.001
P	0.738	0.799	0.925	

$p < 0.05$ indicates a statistically significant difference.
PTX-3: Pentraxin 3, TLH: Total Laparoscopic Hysterectomy, Total Abdominal Hysterectomy

Figure1. Comparison of PTX-3 values in two group



Intra-group hemoglobin levels were significantly lower after the surgery in comparison to the baseline level prior to the surgery, both in TAH and TLH groups ($p < 0.001$ and $p < 0.001$, respectively). When the two groups were compared, on the other hand, neither preoperative and postoperative hemoglobin levels nor the change in hemoglobin levels were found to have any significant difference ($p = 0.738$, $p = 0.799$, and $p = 0.925$, respectively) (Table 2).

Table 2. Preoperative and postoperative PTX-3 and hemoglobin values by surgery type.

Surgery	Preop PTX-3 (ng/mL) Mean ± SD	Postop PTX-3 (ng/mL) Mean ± SD	Change in PTX-3 level (ng/mL) Mean ± SD	p
TLH (n=20)	3.9 (2.5-7.9)	7.8 (3.3-22.4)	4.5 (0.3-18.6)	<0.001
TAH (n=20)	3.3 (1.3-16.8)	6.2 (3.4-21.4)	3.0 (0.0-18.1)	<0,001
P	0.091	0.429	0.429	
Surgery	Preop Hemoglobin	Postop Hemoglobin	Change in Hemoglobin	p
TLH (n=20)	12.0 (9.2-14.4)	10.8 (7.8-12.6)	-1.4 (-3.1-0.9)	<0.001
TAH (n=20)	12.3 (9.2-13.4)	10.8 (7.6-12.6)	-1.7 (-3.6-1.1)	<0.001
P	0.738	0.799	0.925	

$p < 0.05$ indicates a statistically significant difference.
PTX-3: Pentraxin 3, TLH: Total Laparoscopic Hysterectomy, Total Abdominal Hysterectomy

In both of the TAH and TLH groups NLR levels had significantly raised after the surgery compared to the respective prior levels ($p < 0.001$ and $p < 0.001$, respectively). Comparison of the two groups in terms of NLR levels showed no significant difference in preoperative or postoperative NLR measurements ($p = 0.583$, $p = 0.102$, and $p = 0.114$, respectively) (Table 3) (Figure-2).

Table 3. Preoperative and postoperative NLR values by surgery type

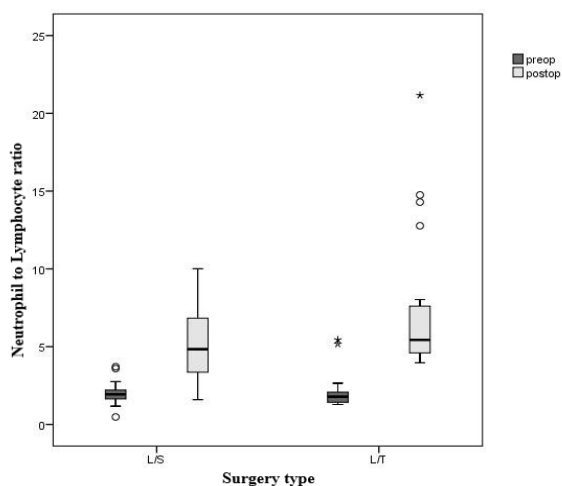
Surgery	Preop PTX-3 (ng/mL) Mean ± SD	Postop PTX-3 (ng/mL) Mean ± SD	Change in PTX-3 level (ng/mL) Mean ± SD	p
TLH (n=20)	3.9 (2.5-7.9)	7.8 (3.3-22.4)	4.5 (0.3-18.6)	<0.001
TAH (n=20)	3.3 (1.3-16.8)	6.2 (3.4-21.4)	3.0 (0.0-18.1)	<0,001
P	0.091	0.429	0.429	

Surgery	Preop Hemoglobin	Postop Hemoglobin	Change in Hemoglobin	p
TLH (n=20)	12.0 (9.2-14.4)	10.8 (7.8-12.6)	-1.4 (-3.1-0.9)	<0.001
TAH (n=20)	12.3 (9.2-13.4)	10.8 (7.6-12.6)	-1.7 (-3.6-1.1)	<0.001
P	0.738	0.799	0.925	

p<0.05 indicates a statistically significant difference.

PTX-3: Pentraxin 3, TLH: Total Laparoscopic Hysterectomy, Total Abdominal Hysterectomy

Figure2. Comparison of NLR values in two groups³⁰⁰



Correlation analysis did not result in any significant correlation between preoperative and postoperative PTX-3 levels with age, height, weight, BMI, hemoglobin and NLR values (p>0.05). (Table 4).

Table 4. Relationship among demographic parameters, hemoglobin, PTX-3, and NLR

	HEIGHT	WEIGHT		BMI	AGE	PREO	POST	PREOP	POSTOP
		P	OP						
PRE PTX3	0.080	-0.009	-0.102	0.04	-	-	-0.124	0.100	
	0.624	0.954	0.529	0.77	0.261	0.200	0.448	0.541	
POST PTX3	-0.242	-0.281	-0.273	0.19	0.059	-	-0.167	0.009	
	0.133	0.079	0.088	0.22	0.718	0.368	0.304	0.957	

p<0.05 indicates a statistically significant difference.
*Spearman correlation analysis

Discussion

TLH was first described by Reich in 1989 and since then a number of studies have demonstrated its superiority over abdominal technique from many aspects¹⁰⁻¹². Apparently, the technique to be applied changes from patient to patient. Nevertheless, there is also a lack of consensus on the technique to be applied in the similar patient populations. Available literature compares and discusses different techniques based on various parameters including duration of surgery, amount of intraoperative bleeding, severity of postoperative pain, length of hospital stay, and surgery-induced tissue trauma. In our literature survey, we did not find a study comparing PTX-3 levels, which are known to be indicative of tissue trauma in laparoscopic and abdominal hysterectomy patients. In our study, we investigated whether there was a difference between the two surgical techniques in terms of tissue trauma. To this end, we compared the PTX-3 and NLR levels and the changes in these measurements. According to the primary results of our study, we observed a significant increase in PTX-3 levels in TLH or TAH patients in the post-operative period compared to the preoperative period. However, there was no significant difference in PTX-3 levels between both surgical groups. According to the secondary results of our study, we observed a significant increase in NLR levels in patients with TLH or TAH in the post-operative period compared to the preoperative period. However, there was no significant difference in NLR levels between both surgical groups.

Techniques applied in hysterectomy surgeries have been compared from different points of view in various studies¹³. One aspect of comparison is the inflammatory response caused by the surgery-induced tissue trauma following TAH and TLH techniques. Such studies rely on acute phase reactants such as C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), and cortisol by comparing the inflammatory response during the postoperative period.

Some authors found a lesser extent of immune response development in patients who had undergone TLH compared to those who had undergone TAH whereas others have not identified any significant difference in systemic inflammatory response between the two groups¹⁴⁻¹⁶.

The first study to compare tissue trauma arising from TAH and TLH was carried out by Ellstöm *et al* in 1996. In that study, the authors have kept track of neutrophil count, IL-6, CRP, and cortisol levels along five different time points. Based on the increase in the levels of these parameters, they have compared the tissue trauma between the groups which found to be alike¹⁶.

Another study by Demir A. and colleagues was published in 2007 and compared postoperative tissue trauma caused by TAH and TLH. In their study, the investigators collected samples at three different time points (preoperative, postoperative, and postoperative 24-hour) to measure IL-6 and CRP values to compare tissue trauma induced by two techniques as indicated by the increase in these biomarker levels. As a result, they found significantly higher increase in CRP and IL-6 levels after TAH compared to TLH¹⁷.

In 1997, Labib M. *et al* compared tissue trauma after laparoscopically assisted vaginal hysterectomy (LAVH) and TAH and showed trauma-induced inflammatory response following LAVH is significantly lower than that of TAH¹⁸.

PTX-3 is produced in response to cytokines in an inflammatory event occurring anywhere in the body. PTX-3 is also an inflammatory protein involved in the immune system, takes role in fibrosis and matrix destruction^{19,20}. In their study, Ulkumen *et al* showed that the increase in PTX-3 levels in hysterectomized diabetic rats reflected the inflammatory process and fibrosis²¹. Liu *et al* compared PTX-3 levels in preoperative and postoperative periods in patients diagnosed as colorectal cancer whom they performed radical surgery²². They found significant increase in plasma PTX-3 levels during the postoperative period of patients. In parallel with the results of our study, a significant increase in PTX-3 levels during the post-operative period reveals the inflammatory events of the surgery and how effective the formation of fibrosis is in the patient. In the same study, they reported that PTX-3 ≥ 12.6 ng/mL could be indicative of a poor prognosis²². In our study, the mean PTX-3 values of our hysterectomy patients remained below this cut off value. This remarkable data may be guiding to show that extreme inflammatory response and tissue destruction persist in particularly complicated cases after surgery.

When we evaluate the hysterectomy patients in their own groups, we can say that there is a significant increase in post-operative tissue trauma. However, when we compared the laparoscopic and abdominal groups according to our data, we found that there was no significant difference. Today, laparoscopic surgery is thought to have many advantages over open surgery.

In their study, Chandler *et al* stated that as the usage time and power of the instruments used in laparoscopy increase, the undesirable mechanical tissue trauma increases²³. The fact that PTX-3 levels in our study were similar in both groups suggests that the use of thermogenic instruments used in laparoscopy showed similar effects to mechanical tissue trauma seen in open surgery. As can be understood from here, the suggestions for shortening the time of use of hand tools such as ligasure harmonic, which are used very often in laparoscopy, or using as low power as possible, are important in terms of reducing the effects of tissue trauma.

In previous studies, the NLR has been reported as a sensitive and useful biomarker to evaluate the inflammatory response of the human immunity system and tissue injury^{24,25}. Moldal *et al* compared the surgical stress caused by hysterectomy+ ooforectomy or ooforectomy by looking at CRP, glucose, and iron levels in their animal study of female rats²⁶. They did not see any difference between the two surgical techniques in terms of surgical stress. In the present study, NLR showed a statistically significant difference in intra-groups by means of preoperative and postoperative NLR values but it did not show a statistically significant difference between the two groups. According to this conclusion, we can say that there is no difference between laparoscopic and abdominal technique in patients undergoing hysterectomy and inflammatory response.

In several studies assessing intraoperative and perioperative blood loss, TLH was associated a lesser bleeding than TAH^{19,27}. In other studies, on contrary, no difference in blood loss was identified between the two techniques^{28,29}. In our cohort, hemoglobin levels significantly decreased after the surgery regardless the technique in comparison to the baseline level prior to the surgery ($p < 0.001$ and $p < 0.001$, respectively). But, when the techniques were compared, there was no significant difference in surgery-related blood loss.

We did not coincide any study that associates PTX-3 level with hysterectomy technique directly. Although it is difficult to generalize the findings of this study, due to its single-centre design, small sampling size and lack of follow up of patients by means of PTX-3 and NLR levels, the fact that increased levels of inflammatory markers following TLH+BSO and TAH+BSO may be an important factor for tissue trauma after these type of surgeries. However, our study did not reveal any significant difference between the two techniques in terms of PTX-3 and NLR levels.

Conclusion

Based on our results, two techniques have no difference with regards to PTX-3 level and NLR or intraoperative blood loss arising from tissue trauma. Choice of surgery technique must be contemplated taking account the surgeon's set of skills at the first place, and also other factors such as long-term morbidity following the surgery, cost, patient preference, and rates of major complications.

There has been no consensus about the choice of technique among the comparable patient populations. Therefore, there is an unmet need to conduct randomized studies with greater sample size to compare two techniques.

Author contributions

K.Hançer: Project development, data collection, manuscript writing, participate in surgery

E.Akbaba: Data collection, manuscript writing, editing, participate in surgery

B.Sezgin : Manuscript writing, data analysis, editing

N.Turhan: Project development,supervision, editing

Compliance with ethical standards

Conflict of interest

K.Hançer, E.Akbaba, B.Sezgin, N.Turhan declare that they have no conflict of interests.

Ethical approval

All procedures performed in studies involving human participants were done with the ethical standards set by local ethics committee for clinical research of Mugla Sitki Kocman University, Faculty of Medicine, Mugla, Turkey, in accordance with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments.

Informed consent

Informed consent was obtained from all individual participants.

Funding

None.

Referencess

1. Committee Opinion No. 701 Summary: Choosing The Route Of Hysterectomy For Benign Disease. *Obstet Gynecol.* 2017;129(6):1149-1150. doi:10.1097/AOG.0000000000002108
2. Alanbay I., Kıncı MF, Kıncı Ö.Ş. In: *Terapötik Jinekolojik Prosedürler: Histerektomi, Myomektomi.* Modern Tıp Kitabevi, Bölüm 94; 2019:1373-1393.
3. Total abdominal hysterectomy. *AORN J.* 2017;105(3):P10-P12. doi:10.1016/S0001-2092(17)30120-5
4. Choosing the route of hysterectomy for benign disease. *Obstet Gynecol.* 2009;114(5):1156-1158. doi:10.1097/AOG.0b013e3181c33c72
5. Candiani M, Izzo S. Laparoscopic versus vaginal hysterectomy for benign pathology. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2010;22(4):304-308. doi:10.1097/GCO.0b013e32833beab9
6. Doni A, Michela M, Bottazzi B, et al. Regulation of PTX3, a key component of humoral innate immunity in human dendritic cells: stimulation by IL-10 and inhibition by IFN-gamma. *J Leukoc Biol.* 2006;79(4):797-802. doi:10.1189/jlb.0905493
7. Manfredi AA, Rovere-Querini P, Bottazzi B, Garlanda C, Mantovani A. Pentraxins, humoral innate immunity and tissue injury. *Curr Opin Immunol.* 2008;20(5):538-544. doi:10.1016/j.coi.2008.05.004
8. Roxburgh CSD, McMillan DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. *Futur Oncol.* 2010;6(1):149-163. doi:10.2217/fon.09.136
9. Siwicka-Gieroba D, Malodobry K, Biernawska J, et al. The Neutrophil/Lymphocyte Count Ratio Predicts Mortality in Severe Traumatic Brain Injury Patients. *J Clin Med.* 2019;8(9):1453. doi:10.3390/jcm8091453
10. Nezhad F, Nezhad C, Gordon S, et al. Laparoscopic versus abdominal hysterectomy. *J Reprod Med.* 1992;37(3):247-250.
11. Falcone T, Paraiso MFR, Mascha E. Prospective randomized clinical trial of laparoscopically assisted vaginal hysterectomy versus total abdominal hysterectomy. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* Vol 180. Mosby Inc.; 1999:955-962. doi:10.1016/S0002-9378(99)70667-8
12. Wattiez A, Soriano D, Cohen SB, et al. The learning curve of total laparoscopic hysterectomy: Comparative analysis of 1647 cases. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2002;9(3):339-345. doi:10.1016/S1074-3804(05)60414-8
13. Sandberg EM, Twijnstra ARH, Driessen SRC, Jansen FW. Total Laparoscopic Hysterectomy Versus Vaginal Hysterectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2017;24(2):206-217.e22. doi:10.1016/j.jmig.2016.10.020
14. Atabekoglu C, Sönmez M, Güngör M, Aytaç R, Ortaç F, Ünlü C. Tissue trauma in abdominal and laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2004;11(4):467-472. doi:10.1016/S1074-3804(05)60077-1
15. Oksuzoglu A, Seckin B, Turkcapar AF, Ozcan S, Gungor T. Comparison of tissue trauma after abdominal, vaginal and total laparoscopic hysterectomy. *Ginekol Pol.* 2015;86(4):268-273. doi:10.17772/gp/2072
16. Ellström M, Bengtsson A, Tylman M, et al. Evaluation of tissue trauma after laparoscopic and abdominal hysterectomy: measurements of neutrophil activation and release of interleukin-6, cortisol, and C-reactive protein. *J Am Coll Surg.* 1996;182(5):423-430.
17. Demir A, Bige O, Saatli B, Solak A, Saygili U, Önvural A. Prospective comparison of tissue trauma after laparoscopic hysterectomy types with retroperitoneal lateral transection of uterine vessels using ligasure and abdominal hysterectomy. *Arch Gynecol Obstet.* 2008;277(4):325-330. doi:10.1007/s00404-007-0485-3
18. Labib M, Palfrey S, Paniagua E, Callender R. The postoperative inflammatory response to injury following laparoscopic assisted vaginal hysterectomy versus abdominal hysterectomy. *Ann Clin Biochem.* 1997;34(5):543-545. doi:10.1177/000456329703400509
19. Deban L, Russo RC, Sironi M, et al. Regulation of leukocyte recruitment by the long pentraxin PTX3. *Nat Immunol.* 2010;11(4):328-334. doi:10.1038/ni.1854
20. Garlanda C, Bottazzi B, Bastone A, Mantovani A. PENTRAXINS AT THE CROSSROADS BETWEEN INNATE IMMUNITY, INFLAMMATION, MATRIX DEPOSITION, AND FEMALE FERTILITY. *Annu Rev Immunol.* 2005;23(1):337-366. doi:10.1146/annurev.immunol.23.021704.115756
21. Artunc-Ulkumen B, Pala HG, Pala EE, Yavasoglu A, Yigitturk G, Erbas O. Exenatide improves ovarian and endometrial injury and preserves ovarian reserve in streptozocin induced diabetic rats. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31(3):196-201. doi:10.3109/09513590.2014.975686
22. Liu B, Zhao Y, Guo L. Increased serum pentraxin-3 level predicts poor prognosis in patients with colorectal cancer after curative surgery, a cohort study. *Med (United States).* 2018;97(40). doi:10.1097/MD.00000000000011780
23. Chandler JH, Mushtaq F, Moxley-Wyles B, West NP, Taylor GW, Culmer PR. Real-Time Assessment of Mechanical Tissue Trauma in Surgery. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2017;64(10):2384-2393. doi:10.1109/TBME.2017.2664668
24. Siwicka-Gieroba D, Malodobry K, Biernawska J, et al. The Neutrophil/Lymphocyte Count Ratio Predicts Mortality in Severe Traumatic Brain Injury Patients. *J Clin Med.* 2019;8(9):1453. doi:10.3390/jcm8091453
25. Ackland GL, Abbott TEF, Cain D, et al. Preoperative systemic inflammation and perioperative myocardial injury: prospective observational multicentre cohort study of patients undergoing non-cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2019;122(2):180-187. doi:10.1016/j.bja.2018.09.002
26. Moldal ER, Kjelgaard-Hansen MJ, Peeters ME, Nødtvedt A, Kirpensteijn J. C-reactive protein, glucose and iron concentrations are significantly altered in dogs undergoing open ovariohysterectomy or ovariectomy. *Acta Vet Scand.* 2018;60(1). doi:10.1186/s13028-018-0384-6
27. Howard FM, Sanchez R. A Comparison of Laparoscopically Assisted Vaginal Hysterectomy and Abdominal Hysterectomy. *J Gynecol Surg.* 1993;9(2):83-90. doi:10.1089/gyn.1993.9.83
28. Raju KS, Auld BJ. A randomised prospective study of laparoscopic vaginal hysterectomy versus abdominal hysterectomy each with bilateral salpingo-oophorectomy. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 1994;101(12):1068-1071. doi:10.1111/j.1471-0528.1994.tb13583.x
29. Ribeiro SC, Ribeiro RM, Santos NC, Pinotti JA. A randomized study of total abdominal, vaginal and laparoscopic hysterectomy. *Int J Gynecol Obstet.* 2003;83(1):37-43. doi:10.1016/S0020-7292(03)00271-6

Nikel Klorürün Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri Hücre Dizilerinde (A549) Hücre Canlılığı ve Koloni Formasyonu Üzerine Olan Etkisi

Effect of Nickel Chloride on Cell Viability and Colony Formation in Non-Small Cell Lung Cancer Cell Lines (A549)

Öz

Amaç: Son yıllarda birçok metal ve metal bileşiğinin kanser tedavisinde umut vad edebileceği gösterilmiştir. Bu elementlerden bir tanesi de nikel dir. Her ne kadar nikel bir genotoksik karsinojen olarak tanımlansa da bazı kanser türlerinde terapötik bir ajan olabileceği ileri sürülmüştür. Ancak nikelin küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hücre dizilerinde (A549) hücre proliferasyonu ve kanser hücresi koloni formasyonu üzerine olan etkileri bilinmemektedir. Yapmış olduğumuz çalışma ile nikel klorürün (NiCl_2) A549 hücre dizilerinin hücre canlılığı ve koloni oluşturma yetenekleri üzerine olan etkilerinin araştırılmasını amaçladık.

Yöntem: NiCl_2 'ün hücre canlılığına olan etkilerinin belirlenmesi için A549 hücre dizilerine 50 / 100 / 200 / 400 / 800 / 1600 / 3200 μM dozlarında 24, 48 ve 72. saatlerde NiCl_2 uygulaması yapıldı. Hücre canlılığına olan etkilerinin belirlenmesi için MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) analizi gerçekleştirildi. Koloni sayılarına olan etkilerinin belirlenmesi için ise koloni formasyon analizi uygulandı.

Bulgular: NiCl_2 'ün 24. saatte 100 μM 'dan itibaren ($p<0.01$), 48 ve 72. saatlerde 50 μM 'dan itibaren ($p<0.01$), hücre canlılığını istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalttığı görüldü. NiCl_2 'ün A549 hücrelerinin büyümesini %50 oranında baskılayan dozunun (IC50) ise 24, 48 ve 72. saatlerde sırasıyla 535,7 μM , 322,7 μM ve 215,9 μM olduğu hesaplandı. Ayrıca, IC50 dozunda NiCl_2 uygulanan A549 hücre dizilerinde oluşan koloni sayısının (koloni sayısı: $34,2 \pm 6,02$), kontrol grubuna göre (koloni sayısı: $67,3 \pm 5,81$) istatistiksel olarak daha az olduğu belirlendi ($p<0.01$).

Sonuç: Bulgularımız, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hücre dizilerine (A549) NiCl_2 uygulamasının, doz ve zaman bağımlı olarak hücre canlılığını baskıladığı ve kanser hücrelerinin koloni yapabilme yeteneğini azalttığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer Kanseri, Kanser, Nikel Klorür.

Abstract

Introduction: Recently years, it has been shown that many metal and metal compounds might be a promising in cancer treatment. One of these elements is nickel.

Erkan KAHRAMAN* 0000-0003-0051-416X

Erdem GÖKER** 0000-0001-6180-713X

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

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

Yazışma Adresi: Erkan KAHRAMAN

Atatürk Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu,

Ege Üniversitesi, İzmir

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

Geliş Tarihi: 10.10.2020

Kabul Tarihi:30.11.2020

Although nickel is defined as a genotoxic carcinogen, it has been suggested that it may be a therapeutic agent in some types of cancer. However, the effects of nickel are unknown on cell proliferation and cancer cell colony formation in non-small cell lung cancer cell lines (A549). In our study, we aimed that investigate the effect of nickel chloride on cell viability and colony formation ability of A549 cell lines.

Methods: In order to determine the effects of nickel chloride on cell viability, nickel chloride was treated to A549 cell lines for 24, 48 and 72 hours at 50 / 100 / 200 / 400 / 800 / 1600 / 3200 μM doses. MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) assay was used for determine of effect of nickel chloride on cell viability. Colony formation assay was used for determine of effect of nickel on colony number.

Result: It was shown that nickel chloride decreased cell viability starting from 100 μM at 24th hour ($p < 0.01$), starting from 50 μM at 48th and 72nd hour ($p < 0.01$) statistically significantly. The IC50 (the half maximal inhibitory concentration) value was calculated as 535,7 μM , 322,7 μM and 215,9 μM doses at 24, 48, 72nd hour, respectively. Also, it was determined that the number of colonies (number of colonies: 34.2 ± 6.02) formed in A549 cell lines treated with Nickel chloride at IC50 dose was statistically less than the colony number of control group (number of colonies: 67.3 ± 5.81) ($p < 0.01$).

Conclusion: Our results indicate that the treatment of nickel chloride in non-small cell lung cancer cell lines (A549) decreases the colony formation ability of cancer cells and suppresses cell viability in a time and dose dependent manner.

Key Words: Cancer, Lung Cancer, Nickel Chloride.

Giriş

Metal bir element olan nikel, yer kabuğunda en çok bulunan yirmi dördüncü elementtir (1). Genel popülasyonda en yüksek nikel ve nikel bileşikleri alımı, içilen sular ve beslenme yoluyla gerçekleşir. Ayrıca nikel içeren mücevherler, madeni paralar ve paslanmaz çelik eşyalar ile birlikte temas yoluyla da nikel maruziyeti gerçekleşebilmektedir (2).

Nikele kronik çevresel maruziyet dünya çapında bir sağlık sorunudur. Nikel bileşiklerine uzun süre maruz kalmanın insan kanserlerini tetikleyebileceği gösterilmiş, bu nedenle nikel bileşikleri insan karsinojenleri olarak tanımlanmıştır. Ancak nikel indüklü karsinogenez mekanizması altında yatan nedenler günümüzde çok az bilinmektedir (3). İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda nikelin karsinojenik etkisinin benzer olduğu ortaya konmuştur. Vücutta çözünebilir yeteneğine sahip olması ve nikelin genotoksik ve karsinojenik bir aktifi olan iyonik nikelin salınımına yol açması nedeniyle metalik nikelin karsinojenik olduğu düşünülmektedir. Kültüre edilen insan ve fare hücrelerinde yapılan bir çok çalışmada ise çeşitli nikel bileşiklerinin DNA kırıkları mutasyonlar, kromozomal hasarlar ve DNA tamirinin bozulması gibi genetik hasarlara yol açtığı gösterilmiştir (4).

Elemental nikel ve nikel tuzlarının kanserojen olabileceğine dair birçok araştırma bulunmaktadır. Ancak bir nikel bileşiği olan nikel klorürün (NiCl_2) ise tek başına uygulanmasıyla kanserojen etkisinin çok zayıf olduğu gösterilmiştir. Hatta tek başına uygulama ile farelerde cilt kanserine yol açmadığı bu özelliklerinden dolayı çok daha zayıf bir karsinojen olabileceği belirlenmiştir (5). Diğer taraftan genotoksik potansiyelinin altında yatan mekanizma tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Nikel subsülfid gibi birçok nikel bileşiği genotoksik olarak sınıflandırılırken NiCl_2 ise genotoksik olmayan bir karsinojen olarak sınıflandırılmaktadır ve birçok çalışmada da NiCl_2 'ün DNA hasarına yol açmadığı ortaya konmuştur (6).

Bununla birlikte son yıllarda yapılan çalışmalarda NiCl_2 'ün bazı kanser türlerine karşı etkili olduğu, anti kanser özellikleri olabileceği, hatta NiCl_2 'ün kanser tedavisinde kullanılabilecek ve gelecek vadeden bir ajan olabileceği bildirilmiştir. Buna paralel olarak oral sukuamoz hücreli karsinomda MMP ekspresyon düzeylerini hem protein hem de RNA düzeyinde azalttığı, NiCl_2 verilen farelerde metastaz ilişkili genlerin baskılandığı ve NiCl_2 'ün oral kanserlerin tedavisi için umut verici yeni bir anti-kanser terapötüğü olabileceği belirtilmiştir (7).

Bu doğrultuda yapmış olduğumuz çalışma ile kanser tedavisinde umut verici bir ajan olabileceği ileri sürülen NiCl_2 'ün, küçük hücreli olmayan insan akciğer kanseri hücre dizilerinde (A549) hücre proliferasyonuna ve kanser hücrelerinin koloni oluşturma kabiliyetine olan etkilerinin ortaya konmasını amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Hücre kültürü

İnsan küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hücre dizisi (A549) Amerikan tip hücre kültür koleksiyonundan (ATCC, CCL-185) ticari olarak satın alındı. Hücreler %10 FBS (Fetal Bovine Serum, Biological Industries, Kat.No: 01-121-1A), 2mM L-Glutamin (Biological Industries, Kat.No: 03-020-1B), 100 µg/ml Penisilin/Streptomisin (Biological Industries, Kat.No: 03-031-1B) içeren DMEM/F12 (Sigma, Kat.No: D6421) medyumunda 37°C'de, %5 CO₂'li nemli inkübatörde kültüre edildi.

Hücre canlılığı analizi

Hücre canlılığı tayini için MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) analizi gerçekleştirildi. A549 hücre dizileri 96 kuyulu kültür kaplarına her bir kuyuda 2500 hücre olacak şekilde 100µl besi yeri içerisinde ekildi. 24 saat sonra hücrelere 0 / 100 / 200 / 400 / 800 / 1200 / 1600 / 3200 µM dozlarında NiCl₂ (Sigma, Kat No:339350) uygulaması gerçekleştirildi. 24, 48 ve 72. saatlerde 5mg/ml MTT (Sigma Kat.No: 5655) stok solüsyonundan her bir kuyuya 15 µl eklendi. 4 saatlik inkübasyon sonunda kuyulardaki içerik çekilerek her bir kuyuya 100 µl Dimetil Sülfoksit (Merck, Kat.No: 116743) eklendi. 570 nm dalga boyunda mikropilaka okuyucuda okutuldu (Beckman Coulters DTX 880). Hücre canlılığı aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$\text{Canlılık (\%)} = \frac{\text{Nikel klorür grubu ortalama absorpsiyon (örnek - blank)}}{\text{Kontrol grubu ortalama absorpsiyon (kontrol - blank)}} \times 100$$

Koloni formasyon analizi

A549 hücre dizileri 6 kuyulu hücre kültürü kaplarına 100 hücre/kuyu olacak şekilde ekildi. 24 saat sonra hücrelere 24 saatlik IC50 dozunda NiCl₂ uygulandı. 24 saat sonunda besi yeri değiştirilerek hücreler 10 gün kültüre edildi. Kültür sonunda besi yerleri çekilerek metanol (Sigma Kat. No: 32213) ile koloniler fikse edildikten sonra kristal viyole (Merck, Kat No:1014080025) ile boyandı. Oluşan koloniler sayılarak değerlendirildi.

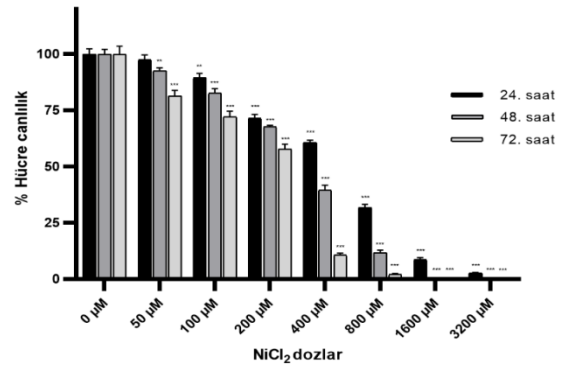
İstatistik Yöntem

Elde edilen veriler GraphPad Prism 8.0 istatistik programına aktararak analiz edildi. Sitotoksistide gruplar arasındaki farkın anlamlılık düzeyinin belirlenmesi için One-Way ANOVA analizi (Post-Hoc, Dunnett's), IC50 değerlerinin belirlenmesinde doz yanıt baskılama analizi, koloni formasyon analizinde ise iki grup arasındaki farkın anlamlılık düzeyinin belirlenmesi için bağımsız örneklem t-testi yapıldı. p<0.05(*), p<0.01(**), p<0.001(***) değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

NiCl₂ uygulaması A549 hücre dizilerinin canlılığını doz ve zaman bağımlı olarak azaltır.

NiCl₂'ün A549 hücre dizilerinde doz ve zaman bağımlı olarak hücre proliferasyonuna olan etkisini belirlemek amacıyla bir hücre canlılık testi olan MTT analizi gerçekleştirildi. 24, 48 ve 72. saate kadar hücrelere 50, 100, 200, 400, 800, 1600 ve 3200µM dozlarında NiCl₂ uygulaması yapıldı. NiCl₂ uygulamasının 24. saatte 100 µM'dan itibaren (p<0.01), 48. saatte 50 µM'dan itibaren (p<0.01) ve 72 saatlerde ise 50 µM'lık dozdan itibaren (p<0.001) hücre canlılığını istatistiksel olarak azalttığı belirlendi (Şekil 1).



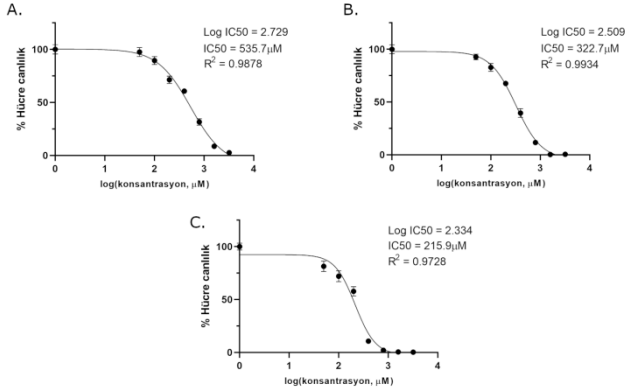
Şekil 1. NiCl₂ uygulamasının A549 hücre dizilerinin hücre canlılığına olan etkisi. Hücre canlılık analizi olarak MTT testi gerçekleştirildi. Sonuçlar her biri birbirinden bağımsız en az üç testin ortalamasını göstermektedir. Hata Barları: ± SD. *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

Ayrıca her bir zaman periyodunda NiCl₂'ün A549 hücre dizilerinin hücre canlılığını %50 oranında baskılayan dozunun (IC50) hesaplanması için, uygulanan her bir NiCl₂ dozunu log (X) tabanına çevirerek GraphPad Prism 8.0 istatistik programında doz yanıt baskılama analizi gerçekleştirildi. Buna göre NiCl₂'ün 24. saat IC50 değeri 535,7 µM (R=0.99), 48. saat IC50 değeri 322,7 µM (R=0.99) ve 72. saat IC50 değerinin 215,9 µM (R=0.97) olduğu belirlendi (Şekil 2). Elde etmiş olduğumuz sonuçlara göre verilerimiz NiCl₂ uygulamasının A549 hücre dizilerinin hücre canlılığını doz ve zaman bağımlı olarak azalttığını göstermektedir.

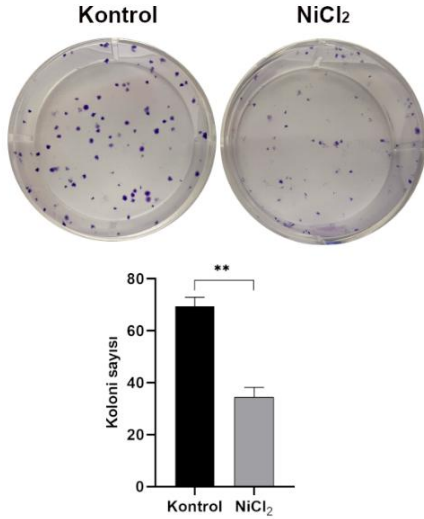
NiCl₂ uygulaması A549 hücre dizilerinin koloni oluşturabilme yeteneğini baskılar.

NiCl₂'ün A549 hücre dizilerinin koloni oluşturma yeteneği üzerine olan etkilerini incelemek amacıyla koloni formasyon analizi (CFA) gerçekleştirildi. Bu amaçla A549 hücre dizilerine 24. saatliğine IC50 değeri olan 535 µM NiCl₂ uygulandı ve 10. gün sonunda meydana gelen koloniler sayıldı.

Kontrol grubunda 67,3 ($\pm 5,81$) tane koloni meydana geldiği, diğer taraftan NiCl_2 uygulanan grupta ise 34,2 ($\pm 6,02$) koloni oluştuğu gözlemlendi. Yapılan istatistiksel analizle NiCl_2 uygulanan grupta meydana gelen koloni sayısının istatistiksel olarak kontrol grubundan daha az olduğu belirlendi ($p < 0.01$) (Şekil 3). Sonuç olarak verilerimiz NiCl_2 uygulamasının A549 hücre dizisinin koloni sayısını azalttığını göstermiştir.



Şekil 2. A549 hücre dizilerinde NiCl_2 uygulaması sonucu elde edilen IC50 değerleri. IC50 değerlerinin hesaplanması için NiCl_2 dozları $\log(X)$ tabanına çevrildi ve GraphPad Prism 8.0 istatistik programında doz yanıt baskılanma analizi gerçekleştirildi. Sonuçlar her biri birbirinden bağımsız en az üç testin ortalamasını göstermektedir. Hata Barları: \pm SD.



Şekil 3. NiCl_2 uygulamasının A549 hücre dizilerinde koloni formasyonu üzerine etkileri. Koloni sayılarının belirlenmesi amacıyla koloni formasyon analizi gerçekleştirildi. Sonuçlar her biri birbirinden bağımsız en az üç testin ortalamasını göstermektedir. Hata Barları: \pm SD. ** $p < 0.01$

Tartışma

1960'larda Barnett Rosenberg tarafından bir platin bileşiği olan cisplatinin keşfedilmesi kanser tedavisinde metal temelli bileşiklerinin kullanılması açısından bir dönüm noktası olmuş ve bu keşif metal tabanlı anti kanser ilaçların modern çağının başlamasını sağlamıştır (8, 9). Metal bazlı bileşikler yaygın olarak kullanılmasına rağmen terapötik ve toksik dozlar arasında tam olarak net bir ayırım olmaması tedavi açısından büyük bir zorluktu. Ancak hücre biyolojisi ve moleküler biyoloji deki gelişmeler sayesinde, hüresel ve moleküler toksisitelerin ortaya konmasıyla bu bileşiklerin tedavide kullanımı açısından rasyonel tasarımlarının yapılmasına olanak sağladı (10). Böylece birçok metal bileşiği kanser tedavisinde terapötik aday olarak kullanılabileceği araştırılmaya başlanmış ve bu metallerin hüresel biyolojik yanıtları olan etkileri ortaya konmaya çalışılmıştır (11-13).

Metal yapıda olan nikel doğada en fazla bulunan elementlerden birisidir ve elemental nikel uluslararası kanser araştırma ajansı tarafından insanlar için kanserojen olarak kabul edilmiştir (14). Nikel bileşiklerinden olan NiCl_2 ise literatürde genotoksik olmayan karsinojen olarak tanımlanmıştır ve birçok çalışmada NiCl_2 'ün diğer nikel bileşiklerine göre en zayıf karsinojenik etkiye sahip olan nikel bileşiği olduğu gösterilmiştir. Yapmış olduğumuz çalışma ile NiCl_2 'ün küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hücre dizilerinde (A549) hücre proliferasyonuna ve kanser hücrelerinin koloni oluşturma yeteneklerine olan etkisi ortaya konmuştur. NiCl_2 'ün birçok çalışmada hücrelerde malignant özellikleri indükleyerek karsinojeniteyi desteklediği (15-17), diğer taraftan ise bazı kanser türlerinde kanser tedavisinde potansiyel ve umut vadeden yeni bir aday olabileceği belirlenmiştir (7). Hepatoselüler karsinoma hücre dizilerinde (HepG2) yapılan bir çalışmada hücre proliferasyonunu %50 baskılayan IC50 değerinin 24. saatlerde 400 μM (18), fare embriyonik fibroblast hücrelerinde (BALB/3T3) 700 μM (19), insan osteosarkom hücre dizilerinde (U2OS) 1,5 mM ve insan keratinositlerinde (HaCat) 2mM olduğu gösterilmiştir (20). 1984 yılında Dubreuil ve ark. tarafından A549 hücre dizileri üzerinde yapılan bir çalışmada ise sadece 48 saatlik IC50 değeri hesaplanmış ve bu değerin 350 μM olduğu belirlenmiştir (21).

Yapmış olduğumuz çalışmada ise küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hücre dizisinde NiCl_2 'ün 24. saat IC50 değerinin 535,7 μM , 48. saat IC50 değerinin 322,7 μM ve 72. saat IC50 değerinin ise 215,9 μM olduğunu belirledik. Ayrıca 24. saatte 100 μM 'dan, 48. ve 72 saatlerde ise 50 μM 'lık dozlardan itibaren NiCl_2 'ün hücre proliferasyonunu istatistiksel olarak azalttığını ortaya koyduk.

Bir kanser hücrenin tek bir hücreden çoğalıp koloni oluşturması bir kanser hücre belirteci özelliğidir. Bu süreç bir kanser hücrenin bulunduğu yerde çoğalmasından, uzak doku metastazında homing yapması esnasına kadar kullandığı en önemli yeteneklerindendir (22).

Bu amaçla NiCl_2 uygulamasının A549 hücrelerinin koloni oluşturma yetenekleri üzerine olan etkilerinin belirlenmesi için koloni formasyonu analizi gerçekleştirdik ve IC50 dozlarında NiCl_2 uygulamasının A549 hücre dizilerinin koloni oluşturabilme yeteneklerini baskıladığını gösterdik.

Sonuç olarak, yapmış olduğumuz çalışma ile NiCl_2 uygulamasının, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hücre dizilerinin doz ve zaman bağımlı olarak hücre canlılığını ve koloni oluşturma yeteneklerini azalttığı gösterilmiştir.

Kaynaklar

- 1.Mastromatteo E. Yant memorial lecture. Nickel. Am Ind Hyg Assoc J 1986;47(10):589-601.
- 2.Coogan TP, Latta DM, Snow ET, Costa M. Toxicity and carcinogenicity of nickel compounds. Crit Rev Toxicol 1989;19(4):341-84.
- 3.Wang L, Fan J, Hitron JA, Son YO, Wise JT, Roy RV, et al. Cancer Stem-Like Cells Accumulated in Nickel-Induced Malignant Transformation. Toxicol Sci 2016;151(2):376-87.
- 4.Stannard L, Doak SH, Doherty A, Jenkins GJ. Is Nickel Chloride really a Non-Genotoxic Carcinogen? Basic Clin Pharmacol Toxicol 2017;121 Suppl 3:10-15.
- 5.Uddin AN, Burns FJ, Rossman TG, Chen H, Kluz T, Costa M. Dietary chromium and nickel enhance UV-carcinogenesis in skin of hairless mice. Toxicol Appl Pharmacol 2007;221(3):329-38.
- 6.Chakrabarti SK, Bai C, Subramanian KS. DNA-protein crosslinks induced by nickel compounds in isolated rat lymphocytes: role of reactive oxygen species and specific amino acids. Toxicol Appl Pharmacol 2001;170(3):153-65.
- 7.Ota H, Shionome T, Suguro H, Saito S, Ueki K, Arai Y, et al. Nickel chloride administration prevents the growth of oral squamous cell carcinoma. Oncotarget 2018;9(35):24109-24121.
- 8.Jungwirth U, Kowol CR, Keppler BK, Hartinger CG, Berger W, Heffeter P. Anticancer activity of metal complexes: involvement of redox processes. Antioxid Redox Signal 2011;15(4):1085-127.
- 9.Nicolini M. Platinum and Other Metal Coordination Compounds in Cancer Chemotherapy. . New York: Springer; 1997.
- 10.Hong-Fang Ji 1 X-JL, Hong-Yu Zhang. Natural products and drug discovery. Can thousands of years of ancient medical knowledge lead us to new and powerful drug combinations in the fight against cancer and dementia? EMBO Rep. 2009 Mar;10(3):194-200.
- 11.Desoize B. Metals and metal compounds in cancer treatment. Anticancer Res 2004;24(3a):1529-44.
- 12.Fouani L, Menezes SV, Paulson M, Richardson DR, Kovacevic Z. Metals and metastasis: Exploiting the role of metals in cancer metastasis to develop novel anti-metastatic agents. Pharmacol Res 2017;115:275-287.
- 13.Frezza M, Hindo S, Chen D, Davenport A, Schmitt S, Tomco D, et al. Novel metals and metal complexes as platforms for cancer therapy. Curr Pharm Des 2010;16(16):1813-25.
14. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Chromium, Nickel and Welding. International Agency for Research on Cancer 1990;49.
- 15.Guo X, Zhang Y, Zhang Q, Fa P, Gui Y, Gao G, et al. The regulatory role of nickel on H3K27 demethylase JMJD3 in kidney cancer cells. Toxicol Ind Health 2016;32(7):1286-92.
- 16.Wu CH, Hsiao YM, Yeh KT, Tsou TC, Chen CY, Wu MF, et al. Upregulation of microRNA-4417 and Its Target Genes Contribute to Nickel Chloride-promoted Lung Epithelial Cell Fibrogenesis and Tumorigenesis. Sci Rep 2017;7(1):15320.
- 17.Xu Z, Ren T, Xiao C, Li H, Wu T. Nickel promotes the invasive potential of human lung cancer cells via TLR4/MyD88 signaling. Toxicology 2011;285(1-2):25-30.
- 18.Guo H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, Wang X, et al. Nickel chloride (NiCl₂) in hepatic toxicity: apoptosis, G2/M cell cycle arrest and inflammatory response. Aging (Albany NY) 2016;8(11):3009-3027.
- 19.Terpilowska S, Siwicka-Gieroba D, Siwicki AK. Cell Viability in Normal Fibroblasts and Liver Cancer Cells After Treatment with Iron (III), Nickel (II), and their Mixture. J Vet Res 2018;62(4):535-542.
- 20.D'Anto V, Valletta R, Amato M, Schweickl H, Simeone M, Paduano S, et al. Effect of nickel chloride on cell proliferation. Open Dent J 2012;6:177-81.
- 21.Dubreuil A. BG, Duret S., Mestre JC., Boudene C. In Vitro Cytotoxicity of Nickel Chloride on a Human Pulmonary Epithelial Cell Line (A 549). Berlin, Heidelberg.: Springer; 1984.
- 22.Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 2011;144(5):646-74.

Migrated Burch Suture : A Case Report Presenting With Macroscopic Hematuria

Migrate Burch Sütürü: Makroskopik Hematüri ile Başvuran Olgu Sunumu

Tahsin Batuhan AYDOĞAN* 0000-0002-2000-7790

Mehmet EZER** 0000-0003-4422-6768

Emre HURİ*** 0000-0001-5563-4527

*Memorial Sisli Hospital, Department of Urology, Istanbul, Turkey

**Kafkas University, Department of Urology, Kars, Turkey

***Hacettepe University, Department of Urology, Ankara, Turkey

Yazışma Adresi: Tahsin Batuhan AYDOĞAN

Şişli Memorial Hastanesi,

Üroloji Bölümü, İstanbul

e-mail: drbatu@hotmail.com

Abstract

Background: The mesh orsuture migrations have always been problematic situations and seen after several methods of stress urinary incontinence surgeries including both colposuspensions and mid-urethral sling interventions. The application of Burch colposuspension rather than mid-urethral slings has been increased in recent years due to mesh migration and other complication risks.

Case Report: 53 years-old female patient admitted with complaint of disuria and hematuria. She had a history of Burch colposuspension during abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy six years ago. A cystoscopic evaluation demonstrated stones at 11 and 1 o'clock position on the bladder neck which occurred with existence of migrated suture material.

Conclusion: Suture migrations should always be kept in mind even in a patient with history of Burch colposuspension admitting with lower urinary tract symptoms. So, cystoscopic evaluation and detailed anamnesis are essentials especially in patients who had undergone mid-urethral sling, colposuspension or hernia repair surgeries.

Keywords: Burch, suture, migration, hematuria, cystoscopy.

Öz

Giriş: Meş veya sütür migrasyonları hem kolposüspanسیونlar hem de orta üretral askı teknikleri de olmak üzere çeşitli stres üriner inkontinans ameliyatlarından sonra görülebilen problemlerdendir. Bu nedenle son yıllarda orta üretra askı yöntemleri yerine daha sıklıkla Burch askı dikişlerinin kullanımı artmıştır.

Olgu: 53 yaşında kadın hasta dizüri ve hematüri şikayeti ile başvurdu. Hikayesinden altı yıl önce abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi sırasında Burch kolposüspanسیونu yapıldığı öğrenildi.

Sistoskopik değerlendirmede mesane boyunu saat 11 ve 1 hizasında üzerinde taş bulunan migrate sütür materyalleri izlendi.

Sonuç: Alt üriner sistem semptomları ile başvuran Burch kolposüspansiyon öyküsü olan bir hastada sütür migrasyonu olabileceği daima akılda tutulmalıdır. Bu nedenle, sistoskopik değerlendirme ve ayrıntılı anamnez alınması özellikle orta üretra askı cerrahisi, kolposüspansiyon veya fıtık onarımı geçiren olgularda esastır.

Anahtar Kelimeler: Burch, sütür, migrasyon, hematüri, sistoskopi.

Background

Urinary incontinence (UI) is an important burden of health problem which also brings sociopsychological problems. In 2020, the incidence rate of overall UI is 21.9% and remission rate is 33.3% whereas the incidence rate of stress urinary incontinence (SUI) is 14.9% and remission rate is 37.9%[1]. There are two common and sometimes overlapping causes in SUI which are urethral hypermobility and weakness of urethral sphincter. Non-absorbable mid-urethral mesh slings are commonly preferred surgical interventional treatment modalities for SUI which have been defined as standard of care by American Urogynecologic Society. But with certain complications as mesh erosions and infections Federal Drug Administration (FDA) has been defending against common usage of them in the recent years[2]. This has increased the application of Burch colposuspension rather than mid-urethral slings in recent years. But still a mesh or suture migration has always been a problematic situation and seen after several methods of SUI surgeries including both colposuspensions and mid-urethral sling interventions.

Here we present a case who admitted with hematuria due to migration of Burch colposuspension sutures to the bladder neck and formed concomitant bladder stones. A written informed consent was signed by the patient for this case presentation.

Case Report

A 53 years-old female patient admitted with complaint of disuria and hematuria.

She had no previous history of urinary system stones whereas had a history of total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy because of a malign cervical smear six year ago. The patient has been informed that during the surgical procedure they also performed a variant of concomitant colposuspension procedure. There were no history of adjuvant radiotherapy or chemotherapy. Her urine analysis and urine culture showed no findings of an infection. A plain graphy showed two opacities resembling bladder stones. Urinary ultrasonography documented 2 and 1 cm two hyperechogenic stones at the bladder close to the bladder neck. A cystoscopic evaluation demonstrated stones at 11 and 1 o'clock position on the bladder neck which occurred with existence of migrated suture material (**Figure 1**). Pneumotic lithotripsy was performed with Lithoclast Master™ (EMS SA Switzerland®) and N-gage™ basket (Cook Medical®) was used to collect the stone fragments. The migrated suture material was grasped and pulled outsidewith a foreign body forceps through 22 Fr cystoscope (Karl-Storz®).

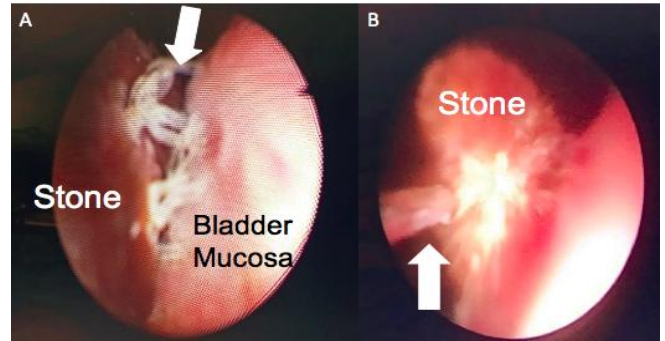


Figure 1. The demonstration and pneumotic lithotripsy of stone located on migrated suture material over bladder mucosa. (A) White arrow showing the migrated suture material at bladder neck. (B) White arrow demonstrating the pneumotic lithotripsy process.

Discussion

Hematuria and dysuria are most commonly seen lower urinary tract symptoms (LUTS). There are plenty of underlying pathologies showing initial presentation with LUTS. Differential diagnosis with a detailed medical anamnesis are essentials at this point. There are certain possible mesh or suture migrations due to hernia repairs, midurethral sling and colposuspension interventions. The initial mesh erosion to the bladder was published on 1994 which has been seen in a case with a pastlaparoscopic inguinal hernia repair[3].

From that time plenty of cases has been presented in literature with different underlying surgical interventions. There exists examples of mesh migrations related to Transobturator Tape (TOT) and Tension-free Vagina ITape (TVT) procedures in literature[4].

As for Burch colposuspension the procedure is mainly applied with a non-absorbable suture material which usually passes through the paravaginal fascia[4]. This seems to rule out any risk of mesh migration. However in 2017 Shapiro et al. described two cases of Burch colposuspension which has presented with delayed migration of suture material in to the bladder[2]. The cases were 67 years and 48 years old women who had undergone Burch colposuspension 10 and 6 years ago respectively. In both the cystoscopic evaluation demonstrated the migrated suture materials passing through the bladder mucosa.

The colposuspension procedures are essential to come over the SUI especially because of urethral hypermobility. In Burch colposuspension sutures only go from below to above to the Cooper ligament[5]. Easier application and lower complication risks supported Burch colposuspension in recent years. But still there exists a risk of suture migration in to the bladder. So the general recommendation for colposuspension surgeries is to provide a cystoscopic control at the end of procedures[5].

Conclusion

A good urogynecologic anamnesis and cystoscopy are still indispensable points during the hematuria evaluation. Suture migrations should always be kept in mind even in a patient with history of Burch colposuspension admitting with lower urinary tract symptoms.

Source of Finance

None.

Conflict of Interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

Author Contributions

EH had substantial contributions to design. ME had contributions on acquisition and interpretation of the study. Drafting the work and final approval was performed by TBA.

References

1.Legendre, G., et al., *Incidence and remission of stress, urge, and mixed urinary incontinence in midlife and older women: A longitudinal cohort study*. NeuroUrol Urodyn, 2020. **39**(2): p. 650-657.
2.Shapiro, R., A. Hajiran, and S. Zaslau, *Delayed Presentation of Suture Erosion following Burch Colposuspension*. Case Rep Obstet Gynecol, 2017. **2017**: p. 8178361.

3.Gray, M.R., J.M. Curtis, and J.S. Elkington, *Colovesical fistula after laparoscopic inguinal hernia repair*. Br J Surg, 1994. **81**(8): p. 1213-4.
4.Tolosa Eizaguirre, E., et al., *[Development of bladder stone following a tension-free vaginal tape procedure: a case report]*. Actas Urol Esp, 2009. **33**(6): p. 700-2.
5.Sohlberg, E.M. and C.S. Elliott, *Burch Colposuspension*. Urol Clin North Am, 2019. **46**(1): p. 53-59.

Alt Genital Sistem Süperfisyal Myofibroblastomunun Tamoksifen ile İlişkisi: Bir Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Relationship Of The Lower Genital Tract Superficial Myofibroblastoma With Tamoxifen: A Case Report and Review Of The Literature

Hakan ÇÖKMEZ*0000-0002-8912-328X

Çetin AYDIN* 0000-0001-7597-5572

Feyza GÜLGEL ŞEN* 0000-0001-6278-7388

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir, Türkiye

Yazışma yazarı: Hakan ÇÖKMEZ

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Kadın Hastalıkları

ve Doğum Kliniği, İzmir, Türkiye

Email: hakancokmez@hotmail.com

Öz

Amaç: Bir vajinal süperfisyal myofibroblastoma olgusunu, tamoksifen kullanımı ile ilişkisi bakımından literatürü de gözden geçirerek sunmak.

Olgu: İnvaziv duktal meme karsinomu nedeniyle dört yıl adjuvan tamoksifen tedavisi almış ve rutin genital muayene sırasında vajinal polip saptanmış 48 yaşında nullipar olguya vajinal polip eksizyonu uygulandı. Polip histopatolojisi süperfisyal myofibroblastoma olarak raporlandı.

Sonuç: Öyküsünde tamoksifen kullanımı olan kadınların takibinde, asemptomatik süperfisyal myofibroblastoma lezyonlarının atlanmaması bakımından vulvo-vajinal inspeksiyonun yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Süperfisyal myofibroblastoma, tamoksifen, meme karsinomu

Abstract

Objective: To present a vaginal superficial myofibroblastoma case by reviewing the literature regarding its relation with tamoxifen use.

Case: A 48-year-old nullipar patient who had been treated with adjuvant tamoxifen for four years due to invasive ductal breast carcinoma and was diagnosed with a vaginal polyp during routine genital examination. Polyp histopathology was reported as superficial myofibroblastoma.

Conclusion: We think that vulvo-vaginal inspections should be performed in order to not miss asymptomatic superficial myofibroblastoma lesions in the follow-up of women with tamoxifen use.

Keywords: Superficial myofibroblastoma, tamoxifen, breast carcinoma

Giriş

Tamoksifen bir non-steroid östrojen reseptör modülatörüdür. Meme hücresi üzerinde, östrojen reseptörüne bağlanarak hücre mekanizması hala bilinmeyen, olası reciprocal stroma-epithelium interactions ile apoptozisi uyarmaktadır [1]. Bu etkisinden meme kanserinde, hormonal adjuvan tedavi için uzun yıllardır faydalanılmaktadır. Tamoksifen aynı şekilde östrojen reseptörleri yoluyla, kadın genital sisteminde memedeki etkisinin tam tersi, hücre proliferasyonunu uyarmaktadır. Bu etkisi endometriumda endometrial hiperplazi, polip, adenokarsinom, sarkom [2] ve overde kistlere [3] neden olabilmektedir.

Ayrıca literatürde uterine tumor resembling ovarian sex cord tumor [4], ve süperfisyal myofibroblastom [5,6] tamoksifen ile olası ilişkisinden de bahsedilmektedir. Myofibroblastom aynı immunohistokimyasal özelliklere sahip olarak memede de görülebilmektedir [7]. Bu nedenle, tamoksifenin mekanizması hala bilinmeyen memedeki hücre apoptozisini uyarıcı etkisinin anlaşılmasında, alt genital sistemdeki myofibroblastom gelişiminin incelenmesinin kilit nokta olduğunu düşünüyoruz.

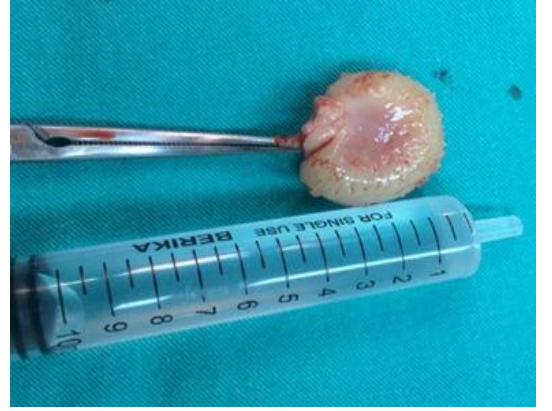
Bu olgu sunumundaki amacımız, meme kanseri nedeniyle tamoksifen tedavisi altında gelişmiş bir süperfisyal vajinal myofibroblastom olgusunu; myofibroblastomun, literatürdeki immunohistokimyasal özellikleri ve tamoksifen ile ilişkisini gözden geçirerek sunmaktır.

Olgu

Meme kanseri nedeniyle dört yıl tamoksifen tedavisi almış olan 48 yaşında nullipar kadın hasta, rutin kontrol amacıyla tıbbi onkolojiden kliniğimize gönderildi. Olgu 2011 yılında invaziv duktal karsinom nedeniyle mastektomi olmuş. Tümörün histolojik derecesi grade 3, immünohistokimyasal incelemesi östrojen reseptörü (ER) 5% (3+), progesteron reseptörü (PR) 1% (2+), cerb b-2 (3+), p53 60% (3+), ki-67 proliferasyon indeksi 60% olarak raporlanmıştır. 2013 yılında tamoksifen tedavisine başlanmış ve 4 yıl süreyle devam etmiştir. Olgunun vajinal spekulum ile inspeksiyonunda vajen distal 1/3 arka duvardan kaynaklı, saplı, yaklaşık 3cm boyutlarında, yüzeyi düzgün, polipoid yapıda lezyon izlendi (Resim 1). Bunun dışında olgunun jinekolojik muayene ve pelvik ultrason bulguları olağandı. Olguya vajinal polipektomi uygulandı (Resim 2). İmmünohistokimyasal incelemesi CD-44 negatif, faktör XII negatif, kalponin fokal pozitif, CD-34 pozitif, ER pozitif, PR pozitif, desmin pozitif, vimentin pozitif, CD-99 pozitif olan polip histopatolojik olarak süperfisyal myofibroblastoma tanısı almıştır. Hastadan tıbbi bilgilerinin bu olgu sunumunda paylaşılmasına dair bilgilendirilmiş onam alınmıştır.



Resim 1: Preoperatif görünüm



Resim 2: Polipektomi materyali

Tartışma

Süperfisyal myofibroblastoma, kadın genital sisteminde en sık vajinada yerleşen [7], boyutları 0.4 ile 6.5 cm arasında değişen [5,6], genelde polipoid yapıda [5] bir tümördür. Literatürdeki myofibroblastoma vaka serilerinde, yaş aralığı 23-80 arasında değişmektedir [5-7]. Sunulan süperfisyal myofibroblastoma olgusu tümör yerleşim yeri, boyut, yapı ve yaş aralığı bakımından literatür ile uyumludur.

Süperfisyal myofibroblastoma patogenezi hakkında net bir bilgi yoktur [8]. Bununla birlikte, Laskin et al.[5] sundukları 14 süperfisyal myofibroblastoma olgusunun üçünde, Ganesan et al.[6] sundukları 11 süperfisyal myofibroblastoma olgusunun yedisinde tamoksifen kullanım öyküsü olduğunu ifade etmişlerdir. Sunulan olgumuza, vajinal polip tanısı aldığı tarihten bir yıl öncesine kadar, yaklaşık dört yıl süren tamoksifen tedavisi uygulanmıştı.

Östrojen reseptörlerinin tamoksifen ile bağlanması reciprocal stroma–epithelium interactions ile kadın alt genital sisteminde subepitelyal stromal hiperplaziye yol açabilmektedir [1,9]. Nitekim, stromal kaynaklı tümörlerin immünohistokimyasal belirteci desmin ve vimentin süperfisial myofibroblastoma olgularının çoğunluğunda pozitifdir [6,10]. Süperfisial myofibroblastoma olgularında genelde ER pozitifliği de mevcuttur, ancak tamoksifen kullanan olgularda spesifik bir immünohistokimyasal belirteç yoktur [6]. Vajinal süperfisial myofibroblastoma benign karakterde olmasına rağmen literatürde Stewart et al.[11] bir olguda nüks bildirmişlerdir. Bugüne kadar vajinal süperfisial myofibroblastomada malign transformasyon bildirilmemiştir. Bununla birlikte çoğu vajinal poliplerin asemptomatik olması nedeniyle tamoksifen ile ilişkili süperfisial myofibroblastoma olgularının çoğunun kayıt edilmediğini düşünmekteyiz.

Dolayısıyla, tamoksifen kullanım öyküsü olan kadınlarda vulvo-vajinal inspeksiyonun, asemptomatik polipoid lezyonlar bakımından daha dikkatli yapılması ile giderek artan sayıda süperfisial myofibroblastoma olgu serilerinin bildirileceği kanısındayız.

Sonuç olarak, tamoksifenin meme dokusunun tersine, kadın genital sistemindeki stromal proliferasyonu indükleyici etkisi ile gelişen süperfisial myofibroblastomanın atlanmaması bakımından, meme kanseri nedeniyle tamoksifen tedavisi almış olguların izleminde, periyodik pelvik muayene mutlaka bulunmalıdır.

Kaynaklar

1. Soto AM, Sonnenschein C. The two faces of Janus: sex steroids as mediators of both cell proliferation and cell death. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(20):1673-75.
2. Swerdlow AJ, Jones ME. Tamoxifen treatment for breast cancer and risk of endometrial cancer: a case-control study. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(5): 375-384.
3. Mofrad MH, Shandiz FH, Roodsare FV, Moghiman T. Evaluation of ovarian cysts in breast cancer cases on tamoxifen. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2010;11(1): 161-164.
4. Segala D, Gobbo S, Pesci A, Martignoni G, Santoro A, Angelico G, et al. Tamoxifen related Uterine Tumor Resembling Ovarian Sex Cord Tumor (UTROSCT): A case report and literature review of this possible association. *Pathol Res Pract.* 2019;215(5): 1089-1092.
5. Laskin WB, Fetsch JF, Tavassoli FA. Superficial cervicovaginal myofibroblastoma: fourteen cases of a distinctive mesenchymal tumor arising from the specialized subepithelial stroma of the lower female genital tract. *Hum Pathol.* 2001;32(7): 715-725.
6. Ganesan R, McCluggage WG, Hirschowitz L, Rollason TP. Superficial myofibroblastoma of the lower female genital tract: report of a series including tumours with a vulval location. *Histopathology.* 2005;46(2): 137-143.
7. Magro G, Caltabiano R, Kacerovská D, Vecchio GM, Kazakov D, Michal M. Vulvovaginal myofibroblastoma: expanding the morphological and immunohistochemical spectrum. A clinicopathologic study of 10 cases. *Hum Pathol (N Y).* 2012;43(2): 243-253.
8. Liu JL, Su TC, Shen KH, Lin SH, Wang HK, Hsu JC, Chen CJ. Vaginal superficial myofibroblastoma: a rare mesenchymal tumor of the lower female genital tract and a study of its association with viral infection. *Med Mol Morphol.* 2012;45(2): 110-114.
9. Karasu AG, Sonmez F, Aydın S, Adanir I, Marasli M, İlhan G. Survivin expression in simple endometrial polyps and tamoxifen-associated endometrial polyps. *Int J Gynecol Pathol.* 2018;37(1): 27-31. Doi:10.1097/PGP.0000000000000376
10. Nucci MR. Mesenchymal lesions of the lower genital tract. *Surgical Pathology. Surg Pathol Clin.* 2009;2(4): 603-623. Doi:10.1016/j.path.2009.08.014
11. Stewart CJ, Amanuel B, Brennan BA, Jain S, Rajakaruna R, Wallace S. Superficial cervico-vaginal myofibroblastoma: a report of five cases. *Pathology.* 2005;37(2): 144-148. <https://doi.org/10.1080/00313020500058284>

İleri Anne Yaşı Gebeliklerine Yaklaşım

Management of Pregnancies at Advanced Maternal Age

Mehmet Ferdi KINCI* 0000-0003-0487-1201

Özge ŞEHİRLİ KINCI* 0000-0001-6439-0798

Ezgi KARAKAŞ PASKAL* 0000-0002-9714-3686

Ahmet Akın SİVASLIOĞLU* 0000-0003-3711-0118

¹Muğla Sıtkı Koçman University Education and Research Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Muğla, Turkey

²Başakşehir Çam ve Sakura City Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, İstanbul, Turkey

Corresponding Author: Mehmet Ferdi KINCI

E-mail: drferdikinci@gmail.com

Address: Muğla Sıtkı Koçman University Education and Research Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Muğla, Turkey

Öz

İleri anne yaşı gebelikleri için genel olarak kabul gören bir yaş sınırı yoktur. Ancak literatürde genellikle 40 yaş üzerindeki gebelikler ileri anne yaşı gebeliği olarak kabul etmektedir. Net bir tanımı olmamasından dolayı kesin bir sıklık belirtilememektedir. Sanayileşmiş ve gelir seviyesi yüksek toplumlarda daha sıktır. Bu gebelikler çeşitli komplikasyonları birlikte getirmektedir. Oosit kalitesinin azalması, uterin ve hormonal fonksiyonlarda değişiklikler nedeniyle spontan abortus riski artmaktadır. Erken gebelik döneminde ektopik gebelik riski ve anöploidi riski artmaktadır. Anöploidi riskinin yanında konjenital malformasyon riski de artmaktadır. En sık rastlanan malformasyonlar kardiyak malformasyonlardır. Gebelerin yaşı ile birlikte eşlik eden kronik medikal hastalıkların riski nedeniyle maternal morbidite ve mortalite artmaktadır. Artan anne yaşı ile birlikte amnion sıvı embolisi, obstetrik şok, böbrek yetmezliği, yoğun bakım ünitesi yatış riski artmaktadır. Bu gebeliklere en sık eşlik eden hastalık hipertansiyon ve diyabet olup özellikle obez ve aşırı kilolu gebelerde sık rastlanmaktadır. Plasenta previa için gebelik yaşı bağımsız risk faktörüdür. İleri anne yaş gebeliklerinde perinatal morbiditenin en önemli nedenleri preterm doğum ve düşük doğum ağırlığıdır. Ölü doğum riski 35 yaş üstü gebeliklerde, genç yaş grubuna göre %65 oranında artmış olarak saptanmış ve fetal kayıplar genellikle 37. haftadan sonra gerçekleşmiştir. Bu nedenle 37. haftadan sonra gebenin bebek hareketlerini sayması, obstetrisyenin biyofizik profilini değerlendirmesi ve 39. haftadan sonra elektif indüksiyon uygulanması önerilmektedir. 35 yaş üzerindeki gebelerde distosi ve sezaryen oranı artmıştır. İleri anne yaş gebelerin preterm doğumları sonrası bebeklerin prognozu genç anne gebelikleri ile karşılaştırıldığında beklenen aksine daha iyi seyretmiştir. İleri anne yaşı ile birlikte postpartum dönemde maternal mortalite sıklığı da artmakta ve bunun nedeni olarak eşlik eden ko-morbid hastalıklar suçlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: İleri anne yaşı, Anöploidi, Abortus, Morbidite, Mortalite, Gebelik

Abstract

Pregnancies at advanced maternal age (AMA), that is, childbearing in women over a certain age does not have an accepted threshold in literature. In general, however, studies consider maternal age over 40 as pregnancy at AMA. Lack of a clear-cut description makes it impossible to conclude a definite figure on its incidence. Industrialized countries with higher income levels accommodate AMA pregnancies more frequently. Such pregnancies come with various complications. During the early weeks of gestation, patients are posed with the risk of ectopic pregnancy and an increased risk of aneuploidy as well as an elevated risk of spontaneous abortion due to deteriorated egg quality and alterations in uterine and hormonal functions. Risk of congenital malformations also raises with AMA. The most common congenital malformations are cardiac malformations. Maternal morbidity and mortality increase due to the risk of chronic medical diseases accompanying the age of pregnant women. AMA also brings along higher incidences of amnion fluid embolism, obstetric shock, renal failure, and hospitalization at the intensive care unit. In such pregnancies, the most common concomitant disorders are hypertension and diabetes mellitus which are particularly prevalent in overweight and obese women. AMA is an independent risk factor for placenta previa. Major causes of perinatal morbidity in pregnancies at AMA are preterm delivery and low birth weight. Risk of stillbirth is increased by 65% in women above the age of 35 compared to the younger group, and most of fetal death arise after 37 weeks of gestation. Therefore, such pregnant women are instructed to count fetal movements and attending obstetricians are recommended to evaluate biophysical profile and to offer elective induction of labor after week 39. Pregnant women above the age of 35 experience dystocia and Cesarean section more frequently. Following the preterm deliveries born by women at AMA, prognosis of infants was found to be better than infants born to younger mothers, on contrary to expectations. The rate of postpartum maternal mortality also increases with AMA which is attributed to the comorbid disorders.

KeyWords: Advanced Maternal Age, Aneuploidy, Abortion, Morbidity, Mortality, Pregnancy

Tanım

İleri anne yaşı gebelikleri için tüm dünyada kabul görmüş bir sınır yaş değeri yoktur (1). Down sendromu gibi kromozomal anomalilerin değerlendirilmesinde, amniyosentez gibi girişimsel tanısal işlemlerde ve bazı çalışmalarda yaş sınırı 35 olarak kabul edilmektedir (2). Fakat çalışmaların çoğu 40 yaş üzerindeki gebelikleri ileri anne yaşı gebeliği olarak kabul etmektedir (3). Bazı çalışmalarda ise çok ileri anne yaşı gebeliklerinden bahsedilmektedir. Bu çalışmalarda 45 veya 50 yaş üzerindeki gebelikler incelenmiştir (4, 5).

Epidemiyoloji

İleri anne yaşının net bir tanımının olmamasından dolayı kesin bir sıklık belirtmek oldukça zordur. Adölesan gebelikler geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerde sık görülmekteyken (6) ileri anne yaşı gebelikleri sanayileşmiş ve gelir seviyesi yüksek olan toplumlarda daha sıktır (7). Evlilik yaşının geciktirilmesi, ikinci evlilikler, kontrasepsiyon yöntemlerinin geçmişe göre daha etkili olması, eğitim ve kariyer amaçları gibi nedenlerle gebelik yaşı son yıllarda daha sıklıkla ertelenmektedir (7). Ayrıca yardımcı üreme tekniklerinin gelişmesi ile over rezervi düşük olan ileri yaş kadınlarda çocuk sahibi olabilmektedir (8). Bunun dışında, perimenopozal kadınların kontrasepsiyon kullanmaması veya kullandığı yöntemi erken bırakması gibi nedenler ile istenmeyen gebeliklere de rastlanmaktadır. Yapılan çalışmalar bu gebeliklerin bir kısmının abortus ile sonuçlandığını göstermektedir (9).

Amerika'da yapılan bir çalışmaya göre 35 yaş üzeri gebeliklerin oranı 2000 yılında %9 iken 2014 yılında %23 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmaya göre ilk doğum yaşı 1970 yılı ile 2014 yılı arasında 5 yıl artış göstermiştir (10).

Erken Gebelik Döneminde Görülen Problemler

Gebelik yaşı ile abortus riski arasında adölesan gebelik dönemi hariç pozitif korelasyon mevcuttur. Abortuslar genellikle 6. ile 14. gebelik haftası arasında gerçekleşmektedir (11). Anderson ve ark. herhangi bir neden ile hastanede yatan gebeler ile yaptığı çalışmada 20-24 yaş arası kadınlarda spontan abortus sıklığı %11.1 iken, 35-39 yaş arasında %24.6, 40-44 yaş arasında %51, ≥45 yaş için ise %93.4 olarak saptanmıştır (1,12). The First and Second Trimester Evaluation of Risk (FASTER) çalışmasında 10 ile 14 hafta arasındaki spontanabortuslar karşılaştırılmıştır. 35-39 yaş arasındaki gebeliklerde %1.5, ≥40 yaş gebeliklerde ise %2.2 olarak saptanmıştır. Artmış spontan abortus riski anöploidi riskinin artması, oosit kalitesinin azalması, uterin ve hormonal fonksiyonlarda değişiklik ile ilişkilendirilmiştir (13).

Ektopik Gebelik

Ektopik gebelik (EG), ilk trimesterdeki maternal mortalitenin en sık nedenidir (14). Risk faktörleri arasında yaş önemli bir yer tutmaktadır. Diğer risk faktörleri olan geçirilmiş EG öyküsü, geçirilmiş pelvik inflamatuvar hastalık, sigara kullanımı, multiple seksüel partner gibi faktörler yaş ile ilişkili etkenlerdir (14). Anderson ve ark yaptığı çalışmada 20-24 yaş arasındaki gebelerde EG riski %1.5 iken, 35-39 yaş arasında %4, 40-44 yaş arasında %5.8, ≥45 yaş ise %7 olarak saptanmıştır (12).

Kromozomal Anomaliler

Dişi fetüs oositleri intrauterin hayatın 20. haftasında pik seviyesine ulaşır. Bu aşamadan sonra ovulasyona kadar metafazın 1. aşamasında duraksar. Bu duraksama ne kadar uzun sürerse kromozomal ayrılmamaya bağlı anöploidi riski o kadar artar (15). Bu durum birçok çalışma ile kanıtlanmıştır. Morris JK ve ark. yaptığı çalışmada CVS ile saptanan trizomi 13,18 ve 21 değerlendirildiğinde 18 yaşındaki gebelerde trizomi riski 1/710 iken 49 yaşındaki gebelerde ise 1/10 olarak saptanmıştır (16). Hook ve ark. yaptığı çalışmada ise bütün kromozomal anomalilerin yaş ile ilişkisi değerlendirilmiştir. 19 yaşındaki gebelerin kromozomal anomali riski 1.8/1000 iken 49 yaşındaki gebelerin kromozomal anomali riski 149.3/1000 olarak saptanmıştır (17). Ülkemizde Dede H. ve ark. 35 yaş üzerindeki gebelerde yaptığı amniyosentez sonuçlarına göre gebelerin %4.07'sinde kromozomal anomali saptanmıştır (18). Bu hastaların yönetiminde; daha duyarlı olması, yalancı negatiflik oranının düşük olması ve güvenli olması nedeni ile Non-invaziv prenatal tarama testi (NIPT) öne çıkmaktadır (19). Anne yaşı ile ilişkisi olmayan kromozomal anomali XYY'dir (17). Otizm ile ilişkili bozukluklar ise artmış baba yaşı ile ilişkilendirilmiştir (20).

Konjenital Malformasyonlar

Kromozomal anomalisi olmayan ileri anne yaş gebeliklerinde konjenital malformasyon riskinde artış mevcuttur. Bu malformasyonlar arasında en fazla risk artışı kardiyak malformasyonlarda görülmektedir (21). The US National Birth Defects Prevention Study (NBDPS) çalışmasında 25-29 yaş arasındaki gebeler ile ≥40 yaş gebeler karşılaştırılmıştır. Kardiyak defekt (OR 2.9), özefajial atrezi (OR 2.9) ve hipospadias (OR 2.0) riski artmıştır (22).

Geç Gebelik Problemleri

Gebelerin yaşına bağlı kronik medikal hastalıklarının yanında artmış parite ve çoğul gebelikler nedeni ile morbidite ve mortalite artmaktadır.

Amerika'da yapılan bir çalışmada, 25-29 yaş arasındaki gebeler ile ≥40 yaş üzeri gebelikler karşılaştırılmıştır. Bu gebelerde amnion sıvı embolisi riski 8 kat, obstetrik şok riski ise 3 kat artmıştır. 45-49 yaş arasındaki gebeliklerde 16 kat artmış böbrek yetmezliği riski, yaklaşık 5 kat artmış yoğun bakım ünitesi yatış gereksinimi saptanmıştır (23). Bu riskler ırk, sigara kullanımı, eğitim seviyesi, evlilik durumu parite, vücut kitle indeksi (VKİ), eşlik eden ko-morbid hastalıklar gibi birçok etkene göre değişiklik göstermektedir.

Bu gebeliklere en sık eşlik eden hastalık hipertansiyon ve diyabettir. Özellikle obez ve aşırı kilolu gebelerde sık rastlanmaktadır (1).

Hipertansiyon: 30-34 yaş arası gebelikler ile 35 yaş üzeri gebelikler karşılaştırıldığında 2-4 kat artmış risk saptanmaktadır (24). Hipertansiyonun yanında preeklampsi riski de artış göstermektedir. Genel obstetrik popülasyonda preeklampsi riski %3-4 iken, 50 yaş üzeri gebeliklerde %35 olarak saptanmıştır (25). Ülkemizde Cambaztepe B. ve ark yaptığı çalışmada preeklampsi sıklığı 20-35 yaş arasındaki gebelerde %1.6, 40 yaş üzerindeki gebelerde %4.7 olarak saptanmıştır (26). Gebelikte rastlanan hipertansif bozukluklar arttıkça preterm doğum, SGA'lı bebek, sezaryen ile doğum ihtimali artmaktadır.

Diabetes Mellitus: Diabetes Mellitus (DM) ve Gestasyonel DM insidansında 20-29 yaş arası gebelikler ile karşılaştırıldığında, 40 yaş üzerindeki gebeliklerde 3-6 kat risk artışı izlenmiştir (27). Ülkemizde Güdücü N. ve ark. yaptığı çalışmada 40 yaş üzerindeki gebelerde GDM görülme oranı 7.84 kat yüksek saptanmıştır (28). Bu oranın VKİ'nin artışı ile doğru orantılı olduğu belirtilmiştir.

Plasental Bozukluklar: Plasenta previa için gebelik yaşı bağımsız risk faktörüdür. 20-29 yaş arası gebelikler ile karşılaştırıldığında, ≥40 yaş gebelerde 10 kat risk artışı izlenmiştir. Bunun yanında yaş ile birlikte oluşan parite artışı da önemli bir etkidir (29). Ülkemizde Başer E. ve ark yaptığı çalışmada 40 yaş üzerindeki gebelerde plasenta previa sıklığının %3.7 olduğu saptanmıştır (8).

Plasenta dekolmanı da parite ve yaş ile ilişkilendirilmiştir. Ülkemizde Çetin BA ve ark. yaptığı çalışmada 40 yaş üzerindeki gebelerde plasenta dekolman sıklığı %1.2 olarak saptanmıştır (30). Fakat en önemli etken hipertansif bozukluklar olarak değerlendirilmektedir.

Perinatal Morbidite: Preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı morbiditenin en önemli nedeni olarak görülmektedir. İsveç'te yapılan bir çalışmada 40-44 yaş ve ≥45 yaş gebelerin 32. haftadan önce doğum gerçekleştirme ihtimali %1.8 ve %2.24 olarak saptanmıştır (31).

Ülkemizde Şekeroğlu M. Ve ark.yaptığı çalışmada 35 yaş üzerindeki gebelerde %23.6 oranında 37. haftadan önce doğum gerçekleşmiş, bebeklerin %14'ü 2500 gr'ın altında doğmuştur (32).

Perinatal Mortalite: 35 yaş üzeri gebelikler incelendiğinde genç yaş grubuna göre %65 oranında artmış ölü doğum riski bulunmaktadır (33). Fetal kayıplar genellikle 37. haftadan sonra gerçekleşmektedir. Anomali olan fetüsler değerlendirme dışı tutulduğunda, eşlik eden medikal hastalıklar ve sigara en önemli risk faktörüdür. 20'li yaşlardaki gebelerde 41. haftadaki fetal kayıp riski 40 yaş üzerindeki gebelerde 39. haftada görülmektedir (34). Bu nedenle 37. haftadan sonra gebenin bebek hareketlerini sayması, obstetrisyenin biyofizik profilini değerlendirmesi ve 39. haftadan sonra elektif indüksiyon uygulanması önerilmektedir.

Neonatal Ölüm: İleri yaş gebelerin ve genç yaş gebelerin preterm doğumları sonrası bebeklerinin prognozu ilgi çekicidir. Kanada'da yapılan bir çalışmada 33. haftadan önce gerçekleşen doğumlarda ileri yaş gebelerin bebeklerinin prognozunun daha iyi olduğu saptanmıştır (OR 1.047). Bunun nedeni antenatal steroid uygulaması, sezaryen doğum ve uyuşturucu madde kullanımının azlığı olarak gösterilmiştir (35).

Çoğul Gebelik: Hem spontan hem de yardımcı üreme tekniklerine bağlı çoğul gebelik ihtimali artmıştır (36). "Neonatal ölüm" kısmında belirttiğimiz üzere çoğul gebeliklerde de ileri yaş gebelerin bebeklerinin prognozu iyi olmaktadır.

Doğum eylemi ve Sezaryen Doğum: 35 yaş üzerindeki gebelerde distosi ve sezaryen oranı artmıştır. Amerika'da yapılan çalışmada ortalama primer sezaryen oranı %22 iken, 50 yaş üzeri gebelerde %61 olarak saptanmıştır (37). Ülkemizde Sak S. ve ark yaptığı çalışmada 40 yaş ve üzeri gebeliklerde sezaryen oranı %98 saptanmıştır (38).

Ülkemizde Çakmak DB ve ark. yaptığı çalışmada 35 yaş altındaki gebelerde sezaryen oranı %39.8, 35 yaş ve üzerindeki gebelerde ise %53.2 olarak saptanmıştır (39).Sezaryen nedenleri arasında anne isteği önemli bir yer tutmaktadır. Bu gebelerde doğumun 1. evresinde uzamadan çok 2. evresinde uzama saptanmıştır. Operatif doğum oranında da benzerlik mevcuttur. Aynı zamanda sezaryen sonrası vajinal doğum yapan hastalarda uterin rüptür ihtimali de artmış olarak saptanmıştır (40).

Maternal Mortalite: Amerika'da yapılan bir çalışmada 25-29 yaş arası, 35-39 yaş arası ve 40 yaş üzeri gebeliklerde maternal mortalite riski sırası ile 9-21-46/100 000 olarak saptanmıştır. Maternal mortaliteden en çok eşlik eden ko-morbid hastalıklar suçlanmaktadır (41). Ülkemizde 2005 yılı verilerine göre 20-24 yaş aralığındaki gebelerde 10.2/100 000 iken,45-49 yaş aralığındaki gebelerde ise 146.7/100 000 olarak belirlenmiştir (42).

Doğum Sonrası Dönem

Medikal: Gerek gebeliğin fizyolojik değişiklikleri gerek ise gebelik ile ilgili komplikasyonların yoğunluğu doğum sonrası dönemde ileri yaş annelere risk oluşturmaktadır. Amerika'da yapılan bir çalışmada son doğum 40 yaş öncesi ve 40 yaş sonrası gerçekleşen anneler karşılaştırıldığında 40 yaş ve üzerinde doğum yapan kadınlarda hemorajik inme sıklığının fazla olduğu saptanmıştır(OR: 1.5) (43).

Çocuk Gelişimi: Daha olgun ebeveynlere sahip olmak bebekler ve çocuklar için avantajdır. İngiltere'de yapılan bir çalışmada 5 yaşına kadar olan olan çocuklarda kazalara bağlı yaralanmalar, aşılama oranı, dil gelişimi ve sosyal gelişim ileri yaş ebeveyni olan çocuklarda daha iyi olduğu saptanmıştır. Bunun nedeninin ebeveynlerde daha fazla özveri, sabır olması; ekonomik ve duygusal olarak daha stabil olmak olduğu düşünülmektedir (44).

Referanslar

- 1.Fretts RC, Simpson LL. Effects of advanced maternal age on pregnancy. *UpToDate*; 2018.
- 2.Kirz DS, Dorchester W, Freeman RK. Advanced maternal age: the mature gravida. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1985;152(1):7-12.
- 3.Jacobsson B, Ladfors L, Milsom I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstetrics & Gynecology*. 2004;104(4):727-33.
- 4.Heffner LJ. Advanced maternal age—how old is too old? *New England journal of medicine*. 2004;351(19):1927-9.
- 5.Steiner AZ, Paulson RJ. Motherhood after age 50: an evaluation of parenting stress and physical functioning. *Fertility and sterility*. 2007;87(6):1327-32.
- 6.Keskin U, Kincı MF. Adolesan Dönemi ve Gebelikler. *Türkiye Klinikleri Family Medicine-Special Topics*. 2018;9(5):33-8.
- 7.Cooke A, Mills TA, Lavender T. 'Informed and uninformed decision making'—Women's reasoning, experiences and perceptions with regard to advanced maternal age and delayed childbearing: A meta-synthesis. *International journal of nursing studies*. 2010;47(10):1317-29.
- 8.Başer E, Seçkin KD, Erkinç S, Karlı MF, Yeral IM, Kaymak O, et al. The impact of parity on perinatal outcomes in pregnancies complicated by advanced maternal age. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*. 2013;14(4):205.
- 9.Sulak PJ, Haney AF. Unwanted pregnancies: understanding contraceptive use and benefits in adolescents and older women. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1993;168(6):2042-8.
- 10.Mathews T, Hamilton BE. Mean age of mothers is on the rise: United States, 2000-2014: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and ...; 2016.
- 11.Griebel CP, Halvorsen J, Golemon TB, Day AA. Management of spontaneous abortion. *American family physician*. 2005;72(7):1243-50.
- 12.Anderson FW, Johnson TR. Maternal mortality at Y2K. *Postgrad Obstet Gynecol*. 2000;20:1.
- 13.Cleary-Goldman J, Malone FD, Vidaver J, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. Impact of maternal age on obstetric outcome. *Obstetrics & Gynecology*. 2005;105(5):983-90.
- 14.Kincı MF, Gökbel İ, Akın D, Sivaslıoğlu AA. Treatment Approaches in Ectopic Pregnancy:Retrospective Analysis of a Tertiary Referral Center. *THE MEDICAL JOURNAL OF AEGEAN CLINICS*. 2020;58(1):44-8.
- 15.Allen EG, Freeman SB, Druschel C, Hobbs CA, O'Leary LA, Romitti PA, et al. Maternal age and risk for trisomy 21 assessed by the origin of chromosome nondisjunction: a report from the Atlanta and National Down Syndrome Projects. *Human genetics*. 2009;125(1):41-52.
- 16.Morris JK, Savva GM. The risk of fetal loss following a prenatal diagnosis of trisomy 13 or trisomy 18. *American journal of medical genetics Part A*. 2008;146(7):827-32.
- 17.Hook EB. Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages. *Obstetrics and gynecology*. 1981;58(3):282-5.
- 18.Hülya D, Kandemir Ö, Yalvaç S, Aatay M. İleri anne yaşı nedeniyle yapılan ikinci trimester amniyosentez sonuçlarımız: Üç yıllık deneyim. *Jinekoloji Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*. 2013;10(38):1586-8.
- 19.Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, Laurent LC, Ranzini AC, Brar H, et al. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(17):1589-97.
- 20.Hultman C, Sandin S, Levine S, Lichtenstein P, Reichenberg A. Advancing paternal age and risk of autism: new evidence from a population-based study and a meta-analysis of epidemiological studies. *Molecular psychiatry*. 2011;16(12):1203-12.
- 21.Reefhuis J, Honein MA. Maternal age and non-chromosomal birth defects, Atlanta—1968–2000: Teenager or thirty-something, who is at risk? *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2004;70(9):572-9.
- 22.Gill SK, Broussard C, Devine O, Green RF, Rasmussen SA, Reefhuis J, et al. Association between maternal age and birth defects of unknown etiology—United States, 1997–2007. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2012;94(12):1010-8.
- 23.Lisonkova S, Potts J, Muraca GM, Razaz N, Sabr Y, Chan W-S, et al. Maternal age and severe maternal morbidity: A population-based retrospective cohort study. *PLoS medicine*. 2017;14(5).
- 24.Luke B, Brown MB. Elevated risks of pregnancy complications and adverse outcomes with increasing maternal age. *Human reproduction*. 2007;22(5):1264-72.
- 25.Paulson RJ, Boostanfar R, Saadat P, Mor E, Tourgeman DE, Slater CC, et al. Pregnancy in the sixth decade of life: obstetric outcomes in women of advanced reproductive age. *Jama*. 2002;288(18):2320-3.
- 26.Cambaztepe B, Yücel FD, Pektaş G, Bulut B, Uzun HC, Mihmanlı V. Kırk yaş ve üzeri gebeliklerde maternal ve neonatal sonuçların değerlendirilmesi. *Okmeydanı Tıp Dergisi*. 2017;33:28-32.
- 27.Yogev Y, Melamed N, Bardin R, Tenenbaum-Gavish K, Ben-Shitrit G, Ben-Haroush A. Pregnancy outcome at extremely advanced maternal age. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010;203(6):558. e1- e7.
- 28.Güdücü N, Gönenç G, İşçi H, Yiğiter AB, Dündar İ. Gestasyonel diabetes mellitus riskinin maternal yaş ve gebeliğin başlangıcındaki vücut kitle indeksi ile ilişkisi. *Dicle Tıp Dergisi*. 2013;40(3):406-9.
- 29.Gilbert WM, Nesbitt TS, Danielsen B. Childbearing beyond age 40: pregnancy outcome in 24,032 cases. *Obstetrics & Gynecology*. 1999;93(1):9-14.
- 30.Çetin BA, Köroğlu N, Bahat PY, Akça A, Barut S. Paritenin İleri Anne Yaşı Gebeliklerinde Obstetrik Sonuçlara Etkisi.
- 31.Cnattingius S, Forman MR, Berendes HW, Isotalo L. Delayed childbearing and risk of adverse perinatal outcome: a population-based study. *Jama*. 1992;268(7):886-90.
- 32.Şekeroğlu M, Baksu A, Ince Z, Gültekin H, Göker N, Özsoy S. Adolesan ve ileri yaşı gebeliklerde obstetrik sonuçlar. *Şişli Etfal Tıp Bülteni*. 2009;43(1):1-7.
- 33.Flenady V, Koopmans L, Middleton P, Frøen JF, Smith GC, Gibbons K, et al. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *The lancet*. 2011;377(9774):1331-40.
- 34.Reddy UM, Ko C-W, Willinger M. Maternal age and the risk of stillbirth throughout pregnancy in the United States. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006;195(3):764-70.
- 35.Kanungo J, James A, McMillan D, Lodha A, Faucher D, Lee SK, et al. Advanced maternal age and the outcomes of preterm neonates: a social paradox? *Obstetrics & Gynecology*. 2011;118(4):872-7.
- 36.Allen VM, Wilson RD, Cheung A, Blight C, Désilets VA, Gagnon A, et al. Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada*. 2006;28(3):220-33.
- 37.Richards M, Flanagan M, Littman A, Burke A, Callegari L. Primary cesarean section and adverse delivery outcomes among women of very advanced maternal age. *Journal of Perinatology*. 2016;36(4):272-7.
- 38.Sak S, İncebiyık A, Uyanıkoğlu H, Turp AB, Hilali NG, Sak ME. Tersiyer Bir Merkezde Doğum Yapan Adolesan, Reprodüktif ve İleri Yaş Gebelerde Obstetrik ve Neonatal Sonuçların Karşılaştırılması. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*. 2017;48(3):89-93.
- 39.Çakmak BD, Dündar B, Türker ÜA. Perinatal Outcomes of Advanced and Extremely Advanced Maternal Age Pregnancies. *Medical Bulletin of Haseki/Haseki Tıp Bülteni*. 2019;57(4).
- 40.Lin H-C, Xirasagar S. Maternal age and the likelihood of a maternal request for cesarean delivery: a 5-year population-based study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005;192(3):848-55.
- 41.Berg CJ, Chang J, Elam-Evans L, Flowers L, Herndon J, Seed KA, et al. Pregnancy-related mortality surveillance—United States, 1991–1999. 2003.
- 42.Üniversitesi H. Türkiye Ulusal Anne Ölümleri Çalışması. Ankara-Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. 2005.
- 43.Qureshi AI, Saeed O, Malik AA, Suri MFK. Pregnancy in advanced age and the risk of stroke in postmenopausal women: analysis of Women's Health Initiative Study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2017;216(4):409. e1- e6.
- 44.Sutcliffe AG, Barnes J, Belsky J, Gardiner J, Melhuish E. The health and development of children born to older mothers in the United Kingdom: observational study using longitudinal cohort data. *Bmj*. 2012;345:e5116.