



# EGE KLİNİKLERİ TIP DERGİSİ

## MEDICAL JOURNAL OF AEGEAN CLINICS

Cilt /No: 62

Sayı/No: 2

Ağustos /August 2024

### İÇİNDEKİLER/CONTENTS

#### KLİNİK ÇALIŞMALAR/ CLINICAL TRIALS

1. **Manyetik Rezonans Görüntülemeye Pediatrik Hastalarda Anestezi Deneyimlerimiz**

Fatih ŞAHİN ve Ark.

2. **The Effect Of The Covid 19 Pandemic And Pandemic-Induced Isolation On The Standardized Minimental Test Result in Patients With Dementia**

Ümmü Serpil SARI ve Ark.

3. **Psoriasis Vulgaris Tedavisinde Dar Band UVB'nin Haftada 3 veya 4 Kez Uygulanması ile Elde Edilen Sonuçlar**

Serap KÖRAN KARADOĞAN ve Ark.

4. **Faculty of Health Sciences and Medicine Applicants to the Family Medicine Polyclinic Evaluation of Hepatitis A, Hepatitis B Seroprevalence and Vaccination Status in Students**

Bahar ÜRÜN ÜNAL ve Ark.

5. **İç Hastalıkları Kliniğinde Yatan Diyabetik Hastalarda FIB-4 Skoru ve Mortalite Arası İlişki**

Betül ÇAVUŞOĞLU TÜRKER ve Ark.

6. **Kateter İlişkili Kan Dolaşımı Enfeksiyonlarında Etken Mikroorganizmalar, Gelişen Komplikasyonlar Ve Tedavi Sonuçlarının Analizi**

Yeliz ÖZDEMİR ve Ark.

7. **Kliniğimizde Endometrial Biyopsi Sonucu Malign Olan Hastaların Frozen Ve Ana Patoloji Sonuçlarının Değerlendirilmesi**

Mehmet ÖZTÜRK ve Ark.

8. **Long-Term Outcomes of Endovascular Intervention for Iliac Artery Stenosis: A Single-Center Experience**

Mehmet ALTUNOVA ve Ark.

9. **Analysis of Patients with or at Risk of Developing Drug Hypersensitivity Reactions After Iron Preparations**

Şeyma ÖZDEN ve Ark.

10. **Analysis Of Patients Diagnosed With Facial Paralysis in The Emergency Department**

Yeliz ŞİMŞEK ve Ark.

11. **Distal Radius Kırıklarında İki Farklı Volar Plak Uygulaması**

Mahmut TUNÇEZ ve Ark.

12. **Can Adult Patients with a History of Anaphylaxis Have Primary Antibody Deficiency?**

Özge ATİK ve Ark.

13. **The Effect of Hemodiafiltration During Cardiopulmonary Bypass on Perioperative and Postoperative Outcomes in Isolated Coronary Bypass Surgery Patients**

Mustafa GÜRBÜZ ve Ark.

14. **İkinci ve Üçüncü Basamak Erişkin Yoğun Bakım Ünitelerindeki Kan Dolaşımı Enfeksiyonları, Çok Merkezli Araştırma**

Nurbanu SEZAK ve Ark.

15. **Akut Lösemi için Kemoterapi Sonrası Nötropeni Gelişmiş Hastalarda Bakteriyel Kan Dolaşımı**

Enfeksiyonlarının Geriye Yönelik Değerlendirilmesi

Şebnem ÇALIK ve Ark.

#### OLGU SUNUMLARI/ CASE REPORTS

1. **Hipoglisemiden Hipernefromaya; Bir Vaka Takdimi**

Ece YİĞİT

# EGE KLİNİKLERİ TIP DERGİSİ

## THE MEDICAL JOURNAL OF AEGEAN CLINICS

### **Baş Editör / Editor-in-chief**

Doç. Dr. Tuncay KIRIŞ

*İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği*

### **İngilizce Dil Editörü/ English Language Editor**

**Dr. Öğr. Gör. Banu KARACA**

*İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hst. Kliniği*

### **İstatistik Editörü/Statistical Editor**

**Doç. Dr. Mustafa Agah TEKİNDAL**

*İzmir Katip Çelebi Üniversitesi*

### **«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. Tuncay KIRIŞ

### **Yönetim Adresi/**

**Administration address**

177/7 Sok. No:1 D:1 Yeşilyurt

Tel: 0 232 244 34 38

### **Dökümantasyon ve Tasarım**

Documentation and Design

**Ashlı 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. (1963-2012)***

# 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*  
Prof. Dr. Erdiç KAMER-*Tepecik.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- *Istanbul 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 İkin YERAL - Kırıkkale Ünv. Kadın Hast. A.B.D.  
Doç. Dr. Aşkan 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))

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](http://www.tdk.gov.tr))[www.tdk.gov.tr](http://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'yı, 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](mailto: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**

Doç. Dr. Tuncay KIRIŞ

Baş Editör

İzmir Hastanelerine Yardım ve Bilimsel

Araştırmaları Teşvik Derneği

Yeşilyurt/ İZMİR


Tel: 0507 311 46 07

e-mail. idhdergi@yahoo.com

## MAKALE GÖNDERİM KURALLARIMIZ

- Telif Hakkı Devir Formu tüm yazarlar tarafından imzalanmalıdır.
- Makalenin tüm yazarları ORCID numaralarını göndermelidir. (Http://orcid.org adresinden ücretsiz olarak ORCID ID edinebilir ve kayıt olabilirsiniz. Dergimizin sayfa düzenine uygun olarak ; Yazının ilk sayfası.)
- Etik Kurul Onayı'nın kendisi (Etik Kurul Onay Belgesi) çalışma ile birlikte gönderilmelidir. Ayrıca çalışmanın başlığı Etik Kurul Belgesi'ndeki ile birebir aynı olmalıdır.
- Dergimizde yayınlanacak makaleler için etik kurul onayının alınması ve çalışmanın materyal-yöntem bölümünde çalışmanın etik kurul onayını aldığına dair bir açıklamanın bulunması zorunludur.

- Olgu sunularının dergimizde yayımlanabilmesi için hasta/hastaların onamının alınması ve olgu sunumunun giriş bölümünde 'hastadan/hastalardan onay alındığı'nı ifade eden bir cümle yer almalıdır.
- Makaleniz tek dosyada olmalıdır. Çalışma tasarımı sırası şu şekilde olmalıdır: Türkçe Başlık, İngilizce Başlık, Türkçe Özet ve Türkçe Anahtar Kelimeler, İngilizce Özet ve İngilizce anahtar kelimeler. Tablo/tablolara ve resim/resimler belirtilen yerde olmalıdır.
- Kapak sayfası ekteki örnekte olduğu gibi tasarlanmalıdır.



**EGE KLİNİKLERİ TIP DERGİSİ**  
**TELİF HAKLARI DEVİR FORMU**

Yazının Başlığı: |

Sorumlu Yazarlar:

Yazarların sorumlulukları:

- Yazı(lar) (sözlü veya poster sunum şekilleri hariç) başka hiçbir yerde yayımlanmamış ve şu anda başka bir dergi veya herhangi bir yayıncıda değerlendirme altında olmamalıdır.
- Makalenin yayımlanması ile ilgili diğer yazar onaylarından gönderen yazar sorumludur.
- Belirli bir kurum tarafından desteklenen yazılar için gerekli kurum onayının alınmasından yazarlar sorumludur.
- Yazarların bilimsel ve etik sorumluluğu yazarlara aittir.

Yazar Adı Soyadı \_\_\_\_\_ İmza \_\_\_\_\_ Tarih \_\_\_\_\_

Determinant Role of Magnetic Resonance Imaging in Transition of Clinical Isolated  
Syndrome to Multiple Sclerosis

Klinik İzole Sendromda Multipl Skleroz Dağınısında Manyetik Rezonans Görüntülemenin  
Belirleyici Rolü

Ali BİGE\*0000-0212-4444-0717

\* Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı,  
Zonguldak

\*\*  
\*\*\*\*\*  
\*\*\* \*\*\*\*\*

**Yazışma Adresi: Ali BİGE**  
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, ZONGULDAK  
Gsm: 0532\*\*\*\*\*  
e-mail adresi: [alibige@gmail.com](mailto:alibige@gmail.com)

## GENERAL INFORMATION

The Medical Journal of Aegean Clinics is a periodical of the Society of Aid to Hospitals of İzmir and Fostorage 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 criterias.

## 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 of Helsinki](http://www.wma.net/en/30/publications/10policies/b3/index.html) (<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](http://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](mailto: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**

Doç. Dr. Tuncay KIRIŞ

Head Editor

Izmir Hastanelerine Yardım ve Bilimsel

Araştırmaları Teşvik Derneği

Yeşilyurt, İZMİR/TURKEY

Tel: 0 507 3114607

e-mail: idhdergi@yahoo.com




## OUR ARTICLE SUBMITTING RULES

- Copyright Transfer Form must be signed by all authors.
- All authors of an article must submit their ORCID numbers. (You can obtain and register for an ORCID ID from the website <http://orcid.org> for free of charge. In accordance with the layout of our journal; the author's ORCID ID must be written along with the author names and institution information in the first page of the study. )
- The Ethics Committee Consent itself (Ethics Committee Consent Document) must be sent with the study. Besides, the title of the study must be exactly the same in the Ethics Committee Document.

• The approval of ethics committee is a must for the articles to be published in our journal and a sentence denoting that the study has had ethics committee approval must be present in the material-method section of a study.

• The consent of patient/patients is a must for the case reports to be published in our journal and a sentence denoting that the case report has had 'consent from the patient/patients must be present in the introduction section of the study.



**EGE KLİNİKLERİ TIP DERGİSİ**  
**TELİF HAKLARI DEVİR FORMU**

Yazının Başlığı: |

Sorumlu Yazarlar:

Yazarların sorumlulukları:

- Yazı[lar] (sözlü veya poster sunum şekilleri hariç) başka hiçbir yerde yayımlanmamış ve şu anda başka bir dergi veya herhangi bir yayımcıda değerlendirme altında olmamalıdır.
- Makalenin yayımlanması ile ilgili diğer yazar onaylarından gönderen yazar sorumludur.
- Belirli bir kurum tarafından desteklenen yazılar için gerekli kurum onayının alınmasından yazarlar sorumludur.
- Yazıların bilimsel ve etik sorumluluğu yazarlara aittir.

Yazar Adı Soyadı \_\_\_\_\_ İmza \_\_\_\_\_ Tarih \_\_\_\_\_

Determinant Role of Magnetic Resonance Imaging in Transition of Clinical Isolated Syndrome to Multiple Sclerosis

Klinik İzole Sendromda Multipl Sklerozda Dönüşümde Manyetik Rezonans Görüntülemenin Belirleyici Rolü

Ali BİGE\*0000-0212-4444-0717

\* Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Zonguldak

\*\*  
\*\*\*\*\*  
\*\*\* \*\*\*\*\*

**Yazışma Adresi: Ali BİGE**

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, ZONGULDAK

Gsm: 0532\*\*\*\*\*  
e-mail adresi: [alibige@gmail.com](mailto:alibige@gmail.com)

## KLİNİK ÇALIŞMALAR/ CLINICAL TRIALS

1. Manyetik Rezonans Görüntülemeye Pediatrik Hastalarda Anestezi Deneyimlerimiz.....	99
<i>Anesthesia Experience During Magnetic Resonance Imaging on Pediatric Patient</i>	
Fatih ŞAHİN, Halit TEKECİ, Havva KOCAYİĞİT, Ayça TAŞ TUNA	
2. The Effect Of The Covid 19 Pandemic And Pandemic-Induced Isolation On The Standardized Minimal Test Result in Patients With Dementia.....	105
<i>Demans Hastalarında Covid 19 Pandemisinin ve Pandemi Kaynaklı İzolasyonun Standardize Edilmiş Minimal Test Sonucuna Etkisi</i>	
Ümmü Serpil SARI, Figen EŞMELİ	
3. Psoriasis Vulgaris Tedavisinde Dar Band UVB'nin Haftada 3 veya 4 Kez Uygulanması ile Elde Edilen Sonuçlar.....	110
<i>Results of 3 or 4 Times Weekly Narrowband UVB Phototherapy in Treatment of Psoriasis Vulgaris</i>	
Serap KÖRAN KARADOĞAN, Hayriye SARICAOĞLU	
4. Faculty of Health Sciences and Medicine Applicants to the Family Medicine Polyclinic Evaluation of Hepatitis A,.....	117
<i>Hepatitis B Seroprevalence and Vaccination Status in Students</i>	
<i>Aile Hekimliği Polikliniğine Başvuran Sağlık Bilimleri ve Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Hepatit A, Hepatit B Seroprevalansının ve Aşılama Durumunun Değerlendirilmesi</i>	
Bahar ÜRÜN ÜNAL ,Betül ERASLAN	
5. İç Hastalıkları Kliniğinde Yatan Diyabetik Hastalarda FIB-4 Skoru ve Mortalite Arası İlişki.....	124
<i>Relationship Between FIB-4 Score and Mortality in Diabetic Patients Hospitalized in Internal Medicine Clinic</i>	
Betül ÇAVUŞOĞLU TÜRKER, Ece ÇİFTÇİ ÖZTÜRK, Atay Can KULA	
6. Kateter İlişkili Kan Dolaşımı Enfeksiyonlarında Etken Mikroorganizmalar, Gelişen Komplikasyonlar Ve Tedavi Sonuçlarının Analizi.....	130
<i>Analysis Of Causing Microorganisms, Developing Complications And Treatment Results In Catheter-Related Blood Circulation Infections</i>	
Yeliz ÖZDEMİR, Şebnem ÇALIK, Berk Leon HORASAN, Selma TOSUN	
7. Kliniğimizde Endometrial Biyopsi Sonucu Malign Olan Hastaların Frozen Ve Ana Patoloji Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	137
<i>Evaluation Of Frozen Section And Main Pathology Results Of Patients With Malignant Endometrial Biopsy Results In Our Clinic</i>	
Mehmet ÖZTÜRK, Emel KIYAK ÇAĞLAYAN, Mehmet Baki ŞENTÜRK, Sevil KARABAĞ, Çetin ÇAM	
8. Long-Term Outcomes of Endovascular Intervention for Iliac Artery Stenosis: A Single-Center Experience.....	144
<i>Iliak Arter Stenoza Nedeniyle Endovasküler Girişim Uygulanan Hastaların Uzun Dönem Sonuçları: Tek Merkez Deneyimi</i>	
Mehmet ALTUNOVA, Omer TASBULAK, Ali EVSEN, Nedim UZUN, Yusuf DEMİR, Cafer PANC, Sezgin ATMACA, Ahmet Anil SAHİN, Omer CELİK	
9. Analysis of Patients with or at Risk of Developing Drug Hypersensitivity Reactions After Iron Preparations.....	155
<i>Demir Preparatları Sonrası İlaç Hipersensitivite Reaksiyonu Gelişen veya Gelişme Riski Olan Hastaların Analizi</i>	
Şeyma ÖZDEN, Fatma Merve TEPETAM, Özge ATİK, Bengü ŞAYLAN	
10. Analysis Of Patients Diagnosed With Facial Paralysis in The Emergency Department.....	163
<i>Acil Serviste Fasial Paralizi Tanısı Alan Hastaların Analizi</i>	
Yeliz ŞİMŞEK, Gonca KÖKSALDI ŞAHİN	
11. İstal Radius Kırıklarında İki Farklı Volar Plak Uygulaması.....	168
<i>Two Different Volar Plate Applications in Distal Radius Fractures</i>	
Mahmut TUNÇEZ, Hüseyin Tamer URSAVAŞ, Hülya ÇETİN TUNÇEZ, Mesut TAHTA, İbrahim Muhittin ŞENER	
12. Can Adult Patients with a History of Anaphylaxis Have Primary Antibody Deficiency?.....	175
<i>Anafilaksi Öyküsü Olan Erişkin Hastalarda Primer Antikor Eksikliği Olabilir mi?</i>	
Özge ATİK, Fatma Merve TEPETAM, Şeyma ÖZDEN, Sinan ARSLANI, Bengü ŞAYLAN	
13. The Effect of Hemodiafiltration During Cardiopulmonary Bypass on Perioperative and Postoperative Outcomes in Isolated Coronary Bypass Surgery Patients.....	182
<i>Kardiyopulmoner Bypass Esnasında Hemodiyafiltrasyon Kullanımının İzole Koroner Bypass Cerrahisi Hastalarında Perioperatif ve Postoperatif Sonuçlara Etkisi</i>	
Mustafa GÜRBÜZ, Nihan KARAKAŞ YEŞİLKAYA, Tahsin Murat TELLİOĞLU, Hidayet Onur SELÇUK, Hasan İNER, Yüksel BEŞİR, Orhan GÖKALP, Levent YILIK	
14. İkinci ve Üçüncü Basamak Erişkin Yoğun Bakım Ünitelerindeki Kan Dolaşımı Enfeksiyonları, Çok Merkezli Araştırma.....	189
<i>Blood-Stream Infections in the Second and Third Stage Adult Intensive Care Units, Multicenter Research</i>	
Nurbanu SEZAK, Özge EREN KORKMAZ, Hatice Burcu AÇIKALIN ARIKAN	
15. Akut Lösemi için Kemoterapi Sonrası Nötropeni Gelişmiş Hastalarda Bakteriye Kan Dolaşımı Enfeksiyonlarının Geriye Yönelik Değerlendirilmesi.....	196
<i>Retrospective Evaluation of Bacterial Bloodstream Infections in Patients Who Developed Neutropenia Following Chemotherapy for Acute Leukemia</i>	
Şebnem ÇALIK, Oktay BİLGİR, İsmail DEMİR	
<b>OLGU SUNUMLARI/ CASE REPORTS</b>	
1. Hipoglisemiden Hipernefromaya; Bir Vaka Takdimi.....	204
<i>From Hypoglycemia To Hypernephroma; A Case Presentation</i>	
Ece YİĞİT	

## Manyetik Rezonans Görüntülemede Pediatrik Hastalarda Anestezi Deneyimlerimiz

### Anesthesia Experience During Magnetic Resonance Imaging on Pediatric Patient

#### Öz

**Amaç:** Pediatrik hastalarda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sırasında sıklıkla sedasyon uygulanmaktadır. Bizim bu çalışmada amacımız hastanemizdeki MRG ünitesinde noninvazif end-tidal korbondiyoksit (etCO<sub>2</sub>) monitörizasyonu kullanılan sedasyon uyguladığımız çocuk hastalarda komplikasyonların incelenmesidir.

**Yöntem:** Sedasyon uygulanan ve noninvazif etCO<sub>2</sub> monitörizasyonu yapılan 63 ardışık hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların kalp tepe atımı, oksijen saturasyon yüzdesi, solunum sayısı ve noninvazif etCO<sub>2</sub> değerleri kaydedildi. Bu veriler üzerinden komplikasyonlar değerlendirildi.

**Bulgu:** 63 hasta çalışmaya dahil edildi. 30'u kız, 33'ü erkek hasta idi. Yaş ortalamaları 3,3 ± 3,3 (en küçük 1 aylık, en büyük 14 yaş) idi. Görüntüleme süresi ortalama 13,4 ± 6,0 dakika olarak saptandı. En sık görüntüleme %66,7'i ile beyin MRG idi. 12 (%19) hastada taşikardi, 1 (%1,6) hastada bradikardi, 4 (%6,3) hastada desatürasyon ve 8 (% 12,7) hastada etCO<sub>2</sub> ölçümünde değişim gelişti.

**Sonuç:** Her ne kadar komplikasyonlar ve etCO<sub>2</sub> ölçümleri arasında istatistiksel bir anlamlılık bulamamış olsak da MRG ünitesinde sedasyon uygulaması sırasında etCO<sub>2</sub> monitörü ile hasta takip etmenin daha güvenli olduğu ve gelişebilecek solunumsal komplikasyonlar açısından çok daha dikkatli olmamızı sağladığı düşüncesindeyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Manyetik rezonans görüntüleme, Sedasyon, End-tidal korbondiyoksit, Pediatrik hasta

#### Abstract

**Aim:** Sedation is frequently applied during magnetic resonance imaging (MRI) in pediatric patients. Our aim is to examine the complications in pediatric patients who received sedation using noninvasive end-tidal carbon dioxide (etCO<sub>2</sub>) monitoring in the MRI unit.

**Method:** 63 consecutive pediatric patients who underwent sedation and noninvasive etCO<sub>2</sub> monitoring were included in the study. Heart rate, oxygen saturation percentage, respiratory rate and noninvasive etCO<sub>2</sub> values were recorded for all patients. Complications were evaluated based on these data.

**Results:** 63 patients were included in the study. There were 30 female and 33 male patients. The mean age was 3.3 ± 3.3 years (the youngest was 1 month old, the oldest was 14 years old). The average imaging time was 13.4 ± 6.0 minutes. The most common imaging was brain MRI with 66.7 %. Tachycardia in 12 (19 %) patients; Bradycardia in 1 (1.6 %) patient, desaturation developed in 4 (6.3 %) patients and a change in etCO<sub>2</sub> measurement occurred in 8 (12.7 %) patients.

Fatih ŞAHİN\* 0000-0002-8501-0675

Halit TEKECİ\*\* 0000-0002-4086-9072

Havva KOCA YİĞİT\*\* 0000-0002-8719-7031

Ayça TAŞ TUNA\*\* 0000-0001-6764-2647

\* Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Sakarya

\*\*Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.B.D, Sakarya

#### Yazışma Adresi: Fatih ŞAHİN

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Sakarya

E-mail adresi: tyflfatih16@hotmail.com

Geliş Tarihi: 14.02.2024

Kabul Tarihi: 10.03.2024

**Conclusion:** Although we did not find a statistical significance between complications and etCO<sub>2</sub> measurements, we think that monitoring the patient with an etCO<sub>2</sub> monitor during sedation in the MRI unit is safer and allows us to be more careful in terms of respiratory complications that may develop.

**Keywords:** Magnetic resonance imaging, Sedation, End-tidal carbon dioxide, Pediatric patient

## Giriş

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) iyonlaştırıcı radyasyon kullanılmadan vücuttaki organların anatomisini ve fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılan bir görüntüleme yöntemidir (1,2). Pediatrik hasta grubunda ise kullanımı her geçen gün artmaktadır (3). MRG diğer görüntüleme yöntemlerine göre çeşitli avantajlar sunmasına rağmen uzun çekim süreleri, kapalı ve yüksek sesli bir ortam içinde olması görüntüleme sırasında özellikle pediatrik hastalarda çeşitli zorluklara neden olabilmektedir.

Sedasyon herhangi bir prosedür gerçekleştirilirken korku ve kaygının giderilmesi gereken durumlarda anestezi ilaçları kullanılarak uygulanan bir anestezi yöntemidir. Sedasyon, minimum düzeyden derin düzeye kadar uygulanabilmektedir. Derin sedasyon uygulamalarında genel anestezi ile aynı düzeyde özen ve dikkat gereklidir (4). Özellikle 6 yaş altındaki çocukların büyük bölümünde hareket kaynaklı artefaktları en aza indirerek optimum görüntünün alınabilmesi için sedasyon ihtiyacı bulunmaktadır (5). Literatürde birçok çalışma pediatrik hastalarda sedasyon sırasında görülebilecek komplikasyonları araştırmıştır. Pediatrik Sedasyon Araştırma Konsorsiyumu, görüntüleme için ameliyathane dışında gerçekleştirilen pediatrik sedasyonlarda %5,3 oranında komplikasyon bildirmiştir (6,7). Aşırı dozda ilaç kullanımının pediatrik sedasyonlarda komplikasyon görülme sıklığı ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir (8,9). Bu komplikasyonlardan ise en akut ve hızlı müdahale gerektirenlerden biri MRG sırasında gerçekleşebilecek solunum arrestidir. Çoğu MRG ünitesinde sedasyon işlemi standart olarak kalp tepe atımı (KTA), oksijen saturasyon yüzdesi (SpO<sub>2</sub>), ve solunum sayısı (SS) izleyicisi eşliğinde yapılmaktadır. Bunların yanında son zamanlarda ise noninvazif end-tidal korbondiyoksit (etCO<sub>2</sub>) ölçümü yaygınlaşmaktadır. Kannikeswaran ve ark. standart monitörizasyonların yanında noninvazif etCO<sub>2</sub> ölçümünün hipoksiyi tanımada erken bir uyarıcı olduğunu bildirmişlerdir (10).

Bizim bu çalışmada amacımız hastanemizdeki MRG ünitesinde noninvazif etCO<sub>2</sub> monitörizasyonu kullanılan sedasyon uyguladığımız çocuk hastalarda komplikasyonların incelenmesidir.

## Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif çalışmada, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik kurul onayı (Tarih:29/11/2023, Karar no:E-71522473-050.01.04-309456-354) alındıktan sonra Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Ocak 2023 - Kasım 2023 tarihleri arasında MRG ünitesinde görüntüleme yapılan 18 yaş altındaki hastalar tarandı. Çalışma helsinki deklarasyonuna uygun olarak gerçekleştirildi. Toplam 338 pediatrik hastaya MRG ünitesinde sedasyon uygulanırken bu hastalardan 63 hastaya noninvazif etCO<sub>2</sub> monitorizasyonu yapıldığı belirlendi. Sedasyon uygulanan ve noninvazif etCO<sub>2</sub> monitörizasyonu yapılan 63 ardışık hasta çalışmaya dahil edildi. Hasta verileri hastanenin elektronik veri programından elde edildi. Çalışmaya dahil olan tüm hastalara kliniğimiz tarafından standart halde uyguladığımız sedasyon protokolü uygulanmıştı. Bu protokolda standart dozlarda (midazolam 0,5-0,1 mg/kg, ketamin 1-1,5 mg/kg) anestezi ilaçları uygulanmıştı. MRG odasına alınmadan önce hastalara damar yolu açılarak midazolam uygulanmış ve MRG odasına alınmıştı. Tüm hastalara KTA, SpO<sub>2</sub>, SS, ve noninvazif etCO<sub>2</sub> monitörizasyonu uygulanmıştı. Hastalarda standart olarak noninvazif etCO<sub>2</sub> ölçüm cihazına (Medtronic Capnostream 35 Respiratory Monitor, USA, Minneapolis) MRG uyumlu nazal kanül takılarak 5 lt/dk oksijen kullanılmıştı. Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet, ağırlık, MRG tipi KTA, SpO<sub>2</sub> değerleri, noninvazif etCO<sub>2</sub> değerleri, SS verileri kaydedildi. Çalışmaya MRG ünitesinde sedasyon uygulanan ve etCO<sub>2</sub> monitörizasyonu yapılan 18 yaş altındaki hastalar dahil edildi. 18 yaşından küçük olup sedasyon uygulanırsa bile noninvazif etCO<sub>2</sub> monitörizasyonu yapılmayan hastalar çalışma dışında bırakıldı. SpO<sub>2</sub> % 95 altındaki değerler desatürasyon olarak kabul edildi. Noninvazif etCO<sub>2</sub> seviyesinde başlangıç değerine göre 10 mmHg'den fazla değişiklik, 50 mmHg üzerindeki değerler ve kapnografik dalga formu kaybı anlamlı etCO<sub>2</sub> anormallikleri olarak kabul edildi. KTA yaş gruplarına göre düzenlenen tabloya göre değerlendirildi (11). 25 persentil altı KTA değerleri bradikardi, 75 persentil üzeri KTA değerleri taşikardi olarak kabul edildi.

## İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 20 (IBM SPSS Statistics Version 20.0; IBM Corp., Armonk, NY) paket programı kullanıldı. Niteliksel veriler sayı ve yüzde olarak, nicel veriler ortalama ± standart sapma (SS) olarak belirtildi. Ayrıca verilerin maksimum ve minimum değerleri tabloda belirtildi. EtCO<sub>2</sub> ve komplikasyonlar arasındaki ilişki pearson korelasyon testi ile değerlendirildi.

## Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 63 hastanın 30 (% 47,6)'unun kız, 33 (% 52,4)'ünün erkek olduğu; yaş ortalamalarının 3,3 ± 3,3 (en küçük 1 aylık, en büyük 14 yaş) olduğu görüldü. Çocukların ağırlıklarının 16 ± 9,6 kilogram (kg) (minimum 4 kg, maksimum 52 kg); görüntüleme süresinin ortalama 13,4 ± 6,0 dakika olduğu saptandı. Görüntülemelerin %66,7'si beyin MRG iken, en az % 1,3 ile kulak görüntülemesi idi (Tablo 1).

Hastaların hemodinamik verilerinin takibinde 12 (% 19) hastada taşikardi; 1 (% 1,6) hastada bradikardi; 4 (% 6,3) hastada desatürasyon ve 8 (% 12,7) hastada etCO<sub>2</sub> ölçümünde değişim geliştiği kaydedildi (Tablo 2, Tablo 3).

**Tablo 1.** Hastaların demografik verileri (Ort ± SS)

Yaş (yıl)	3.3 ± 3.3
Min	1 ay
Maks	14 yaş
Cinsiyet (n, %)	
Kız	30 (47.6)
Erkek	33 (52.4)
Ağırlık (kg)	16 ± 9.6
Min	6
Maks	52
Çekim süresi (dk)	13.4 ± 6.0
Min	6
Maks	33
Çekim bölgesi (n, %)	
Beyin	41 ( 65,1)
Vertebra	13 (20,1)
Batın	3 (4,8)
Alt Ekstremitte	3 (4,8)
Orbita	2 (3,2)
Kulak	1 (1,6)

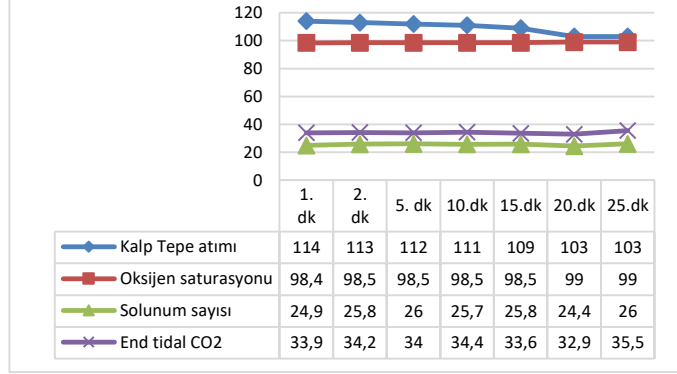
n=hasta sayısı, kg=kilogram, dk=dakika

**Tablo 2.** Hemodinamik veriler

	1.	1.	5. dk	10.dk	15.dk	20.dk	25.dk
Kalp Tepe atımı (atm/dk)	114 ± 18	113 ± 18	112 ± 18	111 ± 18	109 ± 21	103 ± 22	103 ± 22
Oksijen saturasyonu (SpO <sub>2</sub> )	98,4 ± 1,6	98,5 ± 1,1	98,5 ± 1,0	98,5 ± 1,0	98,5 ± 1,3	99 ± 0,5	99 ± 0,0
Solunum sayısı (SS)	24,9 ± 7,3	25,8 ± 7,1	26,0 ± 7,0	25,7 ± 6,9	25,8 ± 7,1	24,4 ± 6,2	26,0 ± 3,7
End-tidal CO <sub>2</sub> (mmHg)	33,9 ± 4,8	34,2 ± 4,0	34,0 ± 4,3	34,4 ± 4,5	33,6 ± 4,1	32,9 ± 4,3	35,5 ± 3,6

Ort ± SS, dk=dakika

**Hemodinamik Veriler**



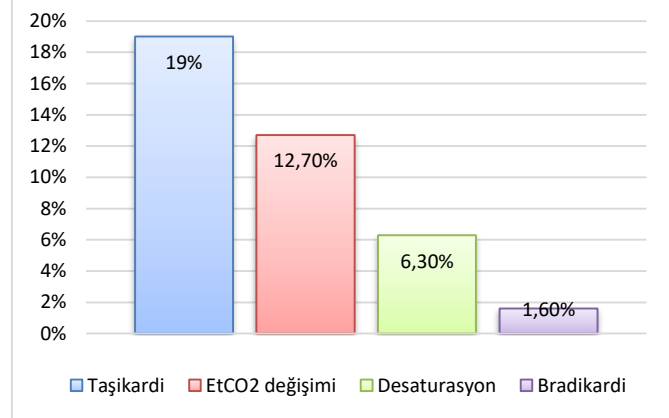
**Şekil 1.** Hemodinamik veri grafiği

**Tablo 3.** Komplikasyonlar

Taşikardi (n, %)	12 (% 19)
Bradikardi (n, %)	1 (% 1,6)
Hipoksi (n, %)	4 (% 6,3)
End-tidal CO <sub>2</sub> değişimi (n, %)	8 (% 12,7)

n=hasta sayısı

**Komplikasyonlar**



**Şekil 2.** Komplikasyon grafiği

EtCO<sub>2</sub> değişikliği ile MRG süresi, bradikardi, taşikardi ve desatürasyon gelişimi arasında anlamlı korelasyon saptanamadı.

**Tablo 4.** End-tidal karbondioksit ve komplikasyonlar arasındaki korelasyon

		İşlem Süresi	Bradikardi	Taşikardi	Desatürasyon
EtCO <sub>2</sub> değişikliği	r	0,076	0,052	0,033	0,106
	p	0,555	0,687	0,797	0,406

EtCO<sub>2</sub>: End-tidal karbondioksit

### Tartışma

Biz yaptığımız bu retrospektif çalışmada MRG ünitesinde çocuk hastalarda uygulanan sedasyon sırasında noninvazif etCO<sub>2</sub> monitörizasyonu uyguladığımız hastaları inceledik. Her ne kadar etCO<sub>2</sub> değişimi ile gelişen komplikasyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki kurulamamış olmakla birlikte etCO<sub>2</sub> monitörizasyonunun komplikasyonların tanınmasında daha erken uyarıcı olabileceğini düşünmekteyiz.

İlk sedasyon monitörizasyon kılavuzu Charles Coté ve Theodore Striker tarafından 1983 yılında yazılırken bu öneriler zaman içerisinde sürekli geliştirilerek birçok kılavuz yazılmıştır (12). Sedasyon, bir ilacın veya ilaçların kullanımının, merkezi sinir sisteminde depresyona neden olduğu, ancak sedasyon süresi boyunca hastayla sözlü temasın sürdürüldüğü bir teknik olarak tanımlanmaktadır (13). Amerikan Anestezistler Birliği tarafından sedasyon; minimal, orta düzey, bilinçli ve derin sedasyon olarak dört farklı düzeyde tanımlanmıştır. Derin sedasyon sırasında hastaların uykuda olduğu ve kolayca uyandırılmadığı ancak tekrarlanan veya ağırlı uyarılara bilinçli olarak yanıt verdiği ilaca bağlı bilinç depresyonu durumu mevcuttur. Derin sedasyon sırasında solunum fonksiyonunun bağımsız olarak sürdürülebilme yeteneği bozulabilir. Hastalar açık hava yolunu korumak için yardıma ihtiyaç duyabilir ve spontan ventilasyon yetersiz olabilir (14). Bizim özellikle pediatrik hastalarda MRG için uyguladığımız sedasyon ise büyük çoğunlukla derin sedasyon tanımına uymaktadır. Amerika anestezi uzmanları derneği yayınladıkları kılavuzda MRG sırasında hastaların yakın takip edilmesi gerektiğini, solunum monitörizasyonu ve EKG (MRG uyumlu elektrod ile) monitörizasyonunun sürekli olarak yapılması gerektiğini belirtmişlerdir (15). MRG odasında MRG ile uyumlu anestezi makinesi ve laringoskop mutlaka bulunmalıdır.

Bundan dolayı kliniğimizde sedasyon uygulamadan önce mutlaka MRG ile uyumlu olan mekanik ventilasyon cihazı ve diğer monitörizasyon cihazları kontrol edilmeden hastalara herhangi bir işlem uygulanmıyorken tüm hastalar monitörize edilerek hastalara sedasyon işlemi uygulanmaktadır.

MRG'de sedasyon için midazolam, ketamin, tiyopental, propofol, etomidat, fentanil gibi çok farklı ajanlar kullanılabilir. Okul öncesi çocuklarda en sık kullanılan ilaç olan midazolam, sedasyon, anksiyolitik ve anterograd amnezi sağlaması açısından sıklıkla tercih edilmektedir (16). Ketamin tek başına veya midazolam ile kombinasyon halinde sedasyon amacıyla kullanımı son zamanlarda popülerlik kazanmıştır. Ketaminin farmakolojik özellikleri onu bu işlem için gereken sedasyonda avantajlı bir ilaç haline getirmektedir (17). Etkisi hızlı başlar, etki süresi kısadır, yeterli sedasyon sağlamada ve laringeal refleksleri korumada, solunum ve kardiyovasküler stabilite sağlamada etkili ve güvenilirdir. Hastanın hem havayolu kontrollü bir şekilde sağlanırken hemde sedasyon analjezi ve amnezi oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda da hastalara midazolam ve ketamin kombinasyonu güvenli bir şekilde uygulanmıştır.

Türkiye Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği kılavuzunda MRG ünitesinde hastaların monitörizasyonu sırasında solunum parametrelerinin takip edilmesi önerilmektedir. Literatür genel olarak incelendiğinde solunum parametrelerinin takibinde çoğunlukla SpO<sub>2</sub> takibi ve SS takibi yapıldığı görülmektedir. Kocamaz ve ark. sedasyon uygulanan hastalarda yaptıkları çalışmada hastaların % 21'inde hipoksi, %6'sında ise ciddi hipoksi yaşandığını bildirmişlerdir (18). Balkan ve ark. 337 çocuk hastayı inceledikleri çalışmalarında hastaların %7.1'inde hipoksi geliştiğini bildirmişlerdir (19). Yine başka bir çalışmada ise MRG ünitesinde sedasyon uygulanan çocuklarda % 4,9 oranında hipoksi geliştiği bulunmuştur (20). Bizim çalışmamızda literatüre benzer şekilde % 6,3 oranında desatürasyon geliştiği gözlemlendi fakat hastaların hiçbirinde ciddi hipoksi yaşanmadı. Bizim çalışmamızda literatürün geneline oranla daha düşük desatürasyon gelişmesinin nedeninin solunumu baskılama özelliği yüksek olan ilaçları daha az kullanımıyla birlikte hastaları sadece SS monitörü ile değil etCO<sub>2</sub> monitörü ile de takip etmemizden kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz.

Son yıllarda solunum parametrelerinin takibinde noninvazif etCO<sub>2</sub> ölçümü MRG ünitelerinde kullanılmaya başlanmıştır. Bizim kliniğimizde de tüm hastalarda olmasa da son zamanlarda etCO<sub>2</sub> ölçümü kullanım sıklığı artmıştır. Özellikle MRG ünitesinin kendi SS ölçen monitöründeki yanlış ölçümlerden dolayı ortaya çıkabilecek hipoksi, spO<sub>2</sub> ölçümüne geç yansiyabileceğinden etCO<sub>2</sub> ölçümü ile daha hızlı bir şekilde solunum sıkıntısı fark edilebilmektedir.

Kannikeswaran ve ark.  $spO_2$  değişiklikleri fark edilmeden önce hipoksili hastaların %70'inde  $etCO_2$  anormalliklerinin görüldüğünü ve  $etCO_2$  değişikliklerinin hipoksi oluşumundan önce ortalama dört dakika civarında olduğunu bildirirken hastaların giriş  $etCO_2$  değerlerini 34,1 mmHg olarak bildirmişlerdir (10). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde giriş  $etCO_2$  değeri 33,9 mmHg olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki hastaların %12,7'sinde  $etCO_2$  değişikliği olduğu görülmüştür. Kannikeswaranın yaptığı çalışmada ciddi hipoksi gelişen hastalar olduğundan dolayı  $etCO_2$  ölçümü değişimleri ile hipoksi arasında anlamlı bir ilişki bulunurken bizim çalışmamızda desatürasyon gelişen hastaların sadece birinde  $etCO_2$  değişimi olduğu görüldü. Bunun sebebinin bizim çalışmamızdaki hastalarda ciddi hipoksi gelişmemiş olması ve kayıtların 5 dakika aralıklarla olmasından kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz.

Diğer önemli komplikasyonlardan biri de bradikardi ve taşikardidir. Öztürk ve ark. çalışmalarında bradikardi oranını % 4,6 olarak bulmuşlardır (21). Başka bir çalışmada ise % 1,6 oranında bradikardi görülmüştür (20). Taşikardi ise özellikle heyecan ve stres ile ortaya çıkarken sedasyon sonrasında normal kalp hızlarına gerilemektedir.

Bizim çalışmamızda bradikardi 1 (% 1,6) hastada gelişirken 12 (% 19) hastada taşikardi görüldü. Taşikardi görülen hastaların yarısında  $etCO_2$  değerinde değişiklik gözlenirken bradikardi gelişen hastada  $etCO_2$  değişimi yoktu. Genellikle literatürdeki çalışmalarda KTA için kullanılan sınır değerler farklılık gösterdiğinden bradikardi ve taşikardi oranlarında çalışmalar arasında farklılıklar olduğunu görmekteyiz.

Bu çalışmanın en önemli limitasyonu retrospektif bir çalışma olmasıdır. Veriler kayıtlardan alınmış olup anlık değişimler saptanamamıştır. Örneklem büyüklüğü ise küçüktür.

Gelişen teknoloji ile birlikte hasta güvenliğini artırmak özellikle dış anestezinin güncel ve gelişmekte olan konularından biridir. Sonuç olarak, her ne kadar komplikasyonlar ve  $etCO_2$  ölçümleri arasında istatistiksel bir anlamlılık bulamamış olsak da MRG ünitesinde sedasyon uygulaması sırasında  $etCO_2$  monitörü ile hasta takip etmenin anestezi uzmanları açısından daha güvenli olduğu ve özellikle gelişebilecek solunumsal komplikasyonlar açısından çok daha dikkatli olmamızı sağladığı düşüncesindeyiz.

**Kaynaklar**

1. Dong S-Z, Zhu M, Bulas D. Techniques for minimizing sedation in pediatric MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2019;50:1047-1054. doi: 10.1002/jmri.26703.
2. Kozak BM, Jaimes C, Kirsch J, Gee MS. MRI techniques to decrease imaging times in children. *Radiographics*. 2020;40:485-502. doi: 10.1148/rg.2020190112.
3. Heller BJ, Yudkowitz FS, Lipson S. Can we reduce anesthesia exposure? Neonatal brain MRI: Swaddling vs. sedation, a national survey. *J Clin Anesth* 2017;38:119-122.
4. Arthurs OJ, Sury M. Anaesthesia or sedation for paediatric MRI: advantages and disadvantages. *Curr Opin Anaesthesiol* 2013;26(4):489-494.
5. Ahmad R, Hu HH, Krishnamurthy R, Krishnamurthy R. Reducing sedation for pediatric body MRI using accelerated and abbreviated imaging protocols. *Pediatr Radiol* 2018;48:37-49.
6. Disma N, O'Leary JD, Loepke AW ve ark. Anesthesia and the developing brain: A way forward for laboratory and clinical research. *Paediatr Anaesth* 2018;28:758-763.
7. Cravero JP, Beach ML, Blika GT ve ark. The incidence and nature of adverse events during pediatric sedation/anesthesia with propofol for procedures outside the operating room: A report from the Pediatric Sedation Research Consortium. *Anesth Analg* 2009;108:795-804.
8. Ahmed SS, Unland T, Slaven JE, Nitu ME. High dose dexmedetomidine: Effective as a sole agent sedation for children undergoing MRI. *Int J Pediatr* 2015;2015:397372.
9. Siddappa R, Riggins J, Kariyanna S, Calkins P, Rotta AT. High-dose dexmedetomidine sedation for pediatric MRI. *Paediatr Anaesth* 2011;21:153-158.
10. Kannikeswaran N, Chen X, Sethuraman U. Utility of endtidal carbon dioxide monitoring in detection of hypoxia during sedation for brain magnetic resonance imaging in children with developmental disabilities. *Paediatr Anaesth* 2011; 21:1241-1246
11. Fleming S, Thompson M, Stevens R ve ark. Normal ranges of heart rate and respiratory rate in children from birth to 18 years of age: a systematic review of observational studies. *Lancet*. 2011;377(9770):1011-8.
12. Arlachov Y, Ganatra RH. Sedation/anaesthesia in paediatric radiology. *Br J Radiol*. 2012;85(1019):e1018-31
13. doh.gov.uk [homepage on the internet]. London, UK: Department of Health; 2003. Available from: [http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/sdac/conscious\\_sedationdec03.PDF](http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/sdac/conscious_sedationdec03.PDF) [Google Scholar]
14. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE clinical guideline 112. Sedation in children and young people. December 2010 [accessed 30 May 2011]. Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13296/52130/52130.pdf>. [Google Scholar]
15. American Society of Anesthesiologists. Practice Guidelines for Moderate Procedural Sedation and Analgesia 2018: A Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Moderate Procedural Sedation and Analgesia, the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, American College of Radiology, American Dental Association, American Society of Dentist Anesthesiologists, and Society of Interventional Radiology. *Anesthesiology*. 2018;128(3):437-79.
16. Pandit UA, Collier PJ, Malviya S, Voepel-Lewis T, Wagner D, Siewert MJ. Oral transmucosal midazolam premedication for preschool children. *Can J Anaesth*. 2001;48(2):191-5
17. Marland S, Ellerton J, Andolfatto G ve ark. Ketamine: use in anesthesia. *CNS Neurosci Ther*. 2013;19(6):381-389
18. Kocamaz H, Taş MA. The efficacy and safety of sedation in children who undergone magnetic resonance imaging. *Pamukkale Med J* 2020;13(2):357-362
19. Balkan B, Türk M, Moralar DG, Yaşaroğlu S, Yektaş A, Hergünel GO. Sedation/Anesthesia Experiences During Magnetic Resonance Imaging Procedure in the Pediatric Patients. *J Pediatr Emerg Intensive Care Med* 2018;5:69-74
20. Özen Ö, Üzümcügil F, Yılbaş AA, Akça B, Karagöz H. "Incidence of Complications in Anesthesia Applications During Magnetic Resonance Imaging in Pediatric Patients". *Cukurova Medical Journal* 2022;47(4):1455-1562
21. Öztürk Ö, Üstebay S, Bilge A. Anesthesia Experiences During Magnetic Imaging Process on Pediatric Patients. *Kafkas J Med Sci* 2017;7(1):26-28



## *The Effect Of The Covid 19 Pandemic And Pandemic-Induced Isolation On The Standardized Minimental Test Result in Patients With Dementia*

## *Demans Hastalarında Covid 19 Pandemisinin ve Pandemi Kaynaklı İzolasyonun Standardize Edilmiş Minimental Test Sonucuna Etkisi*

Ümmü Serpil SARI\* 0000-0001-5303-3621

Figen EŞMELİ\* 0000-0002-7129-948X

Balikesir University Faculty of Medicine  
Neurology Department Balikesir Türkiye

Correspondence may be directed to Ümmü Serpil Sari  
Balikesir University Faculty of Medicine  
Neurology  
Department Balikesir Turkey.  
E-mail: userpilsari@gmail.com

Geliş Tarihi: 14.02.2024  
Kabul Tarihi: 05.04.2024

### Abstract

**Background:** Social interaction is important to maintain healthy life for both old and young. However it is not more important for elderly. In this study, we aimed to evaluate the effect of COVID-19-related lockdown restrictions on cognitive functions in individuals with mild cognitive impairment (MCI) or Alzheimer's disease (AD) living in Balikesir city center and rural areas.

**Methods:** The study included people aged 50 years and older who were diagnosed with MCI or AD previous to lock down. The volunteers who lived in Balikesir city center were considered to be exposed to strict isolation during the COVID-19 pandemic while others who lived in villages were not. The Standardized Mini Mental State Examination scores (MMSE) of these two groups of patients obtained before and after the COVID-19 pandemic were compared.

**Results:** A total of 64 patients were included. Fifty of them had AD and thirty-six of these volunteers were kept in strict social isolation while the remaining 14 were not. Fourteen volunteers had MCI diagnosis. Ten of them lived in strict social isolation the other four were not. MMSE scores were significantly reduced among subjects diagnosed with AD in strict social isolation ( $p < 0.001$ ). However there was no significant change in participants diagnosed with MCI during the lockdown period ( $p$  value=0.132).

**Conclusion:** There is a statistically significant negative effect of pandemic-related strict social isolation on cognitive functioning of AD patients. MCI patients seemed unaffected however this result may be due to a small number of patients with MCI.

**Keywords:** Dementia, Mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, COVID-19 infection, social isolation

### Öz

**Arka plan:** Sosyal etkileşim hem yaşlılar hem de gençler için sağlıklı yaşamın sürdürülmesinde önemlidir. Ancak yaşlılar için daha da önemlidir. Bu çalışmada Balikesir şehir merkezi ve kırsal kesiminde yaşayan hafif bilişsel bozukluğu (MCI) veya Alzheimer hastalığı (AD) olan bireylerde, COVID-19 kaynaklı karantina kısıtlamalarının bilişsel işlevler üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

**Yöntemler:** Çalışmaya, karantinaya alınmadan önce MCI veya AD tanısı konulan 50 yaş ve üzeri kişiler dahil edildi. Balikesir kent merkezinde yaşayan gönüllülerin COVID-19 salgını sırasında sıkı izolasyona maruz kaldığı, köylerde yaşayanların ise bu durumla karşılaşmadığı kabul edildi. Bu iki hasta grubunun, COVID-19 salgını öncesinde ve sonrasında elde edilen MMSE puanları karşılaştırıldı. .

**Sonuç:**Toplam 64 hasta dahil edildi. Bunlardan 50'sinde AD vardı ve bu gönüllülerden 36'sı sıkı sosyalizasyonda iken geri kalan 14'ü değildi. On dört gönüllünün MCI tanısı mevcuttu. Bunlardan 10'u sıkı sosyal izolasyona tabi iken kalan dördü sosyal izolasyonda değildi. Katı sosyal izolasyonda AD tanılı hastaların MMSE puanları anlamlı düzeyde azaldığı görüldü ( $p<0,001$ ). Ancak karantina döneminde MCI tanılı hastalarda anlamlı bir değişiklik gözlenmedi ( $p=0,132$ ).

**Yorum:** Pandemi kaynaklı sıkı sosyal izolasyonu Alzheimer hastalarının bilişsel işlevleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir olumsuz etkisi vardır. Her ne kadar MCI hastaları etkilenmemiş görünüyorsa da ancak bu sonuç MCI hasta sayısının az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Demans, Hafif bilişsel bozukluk, Alzheimer hastalığı, COVID-19 enfeksiyonu, sosyal izolasyon

## Introduction

The population infected by COVID-19 has passed 60 million over a year worldwide (1). Our knowledge of the disorder related with COVID-19 infection has gradually increased. However, we do not have a specific antiviral treatment that is effective yet (2, 3). The main mortality reason of the infection is due to an unbalanced inflammatory response that damages the respiratory system quickly (4).

The growing evidences determined that the neurologic manifestation of COVID-19 infection is apparently a result of cytokine storm that is triggered by the virus itself, not due to its neuro-invasive feature (5). The acute deterioration in neuro-functional capabilities was mostly recognized among the severely ill COVID-19 cases (6). On the other hand, dizziness, anosmia, headache and altered consciousness are the most common reported neurological symptoms (7).

Cognitive decline may vary from healthy aging to minimal cognitive impairment (MCI) or Alzheimer's disease (AD). The gradual decrease in cognitive functions may be halted or reversed at some extend among even AD subjects (8). Physical activity and social contact may be as important as under-controlling high blood pressure or hypercholesterolemia for healthy neuro-cognitive functions (9). However, against all of the ethical discussions, lock-downs were crucial to stop the spread of COVID-19 virus at some point and widely announced by the governments worldwide (10,11).

In this observational study, we aimed to investigate the impact of the strict lock-downs on the cognitive functions among the people that were diagnosed with MCI or Alzheimer's disease.

## Material- Method

This retrospective observational clinical study included people who were aged 50 years and older with the diagnoses MCI or AD previous to lock down in Balıkesir Province. The volunteers who lived in Balıkesir city center were considered to exposed to strict isolation during the COVID-19 pandemic while others who lived in villages did not. Because the participants

who lived in the city center could not socialize with anyone but their immediate family members . They had to stay at home unless they require medical help. However in rural areas which meant villages in which inhabitants were not isolated as the city dwellers. They could go out to the orchards or farms, could speak the neighbors over the fence So that we think those people who lived in city center and villages constituted two different groups according to exposure of strict social isolation. MMSE of these two groups of patients obtained before and after the COVID-19 pandemic were compared (12).All of the participants who admitted to the neurology out-patient clinic at Balıkesir University Medical Faculty Hospital for a follow up visit on September and October 2020 were included into the study. The physical examinations and MMSE were all performed by a single neurologist (13). The investigator was unaware of the pre-COVID-19 MMSE results while she was performing the post-COVID-19 ones. The forced social isolation that we studied on lasted almost 3.5 months (from March 21<sup>st</sup>, 2020 to July 1<sup>st</sup>, 2020) in Turkey (9,14).

The participants who were diagnosed with COVID-19 infection or recently hospitalized for any reason during the study period were excluded from the study. The ones without a MMSE\_before COVID-19 pandemic at the same health center and the participants with any possible cause that may alter the cognitive function (e.g. vitamin B12 deficiency, hypothyroidism, systemic infections like pneumonia or urinary system infections) were excluded from the study. The subjects with an active cerebrovascular disease or any other neurological disorder which may result in cognitive impairment including delirium or new-onset major depressive disorder history in the last six months were also excluded from the study. The subjects with prominent visual or hearing impairments were not included in to the study as well.

The demographic features of the cases such as gender and age, laboratory analyses were obtained from the hospital's digital archive. All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the Institutional Research Ethics Committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The ethical approval of the study was obtained from the Ethics committee of Balıkesir University Faculty of Medicine. (Date: 14/10/2020, Decision Number: 2020 / 172).

## Statistics

Statistical analyses were performed by using SPSS 23.0 (IBM Corp., US). Data were presented as median with minimum and maximum because the values were not statistically normal distributed based on Kolmogorov- Smirnov test. Kruskal- Wallis test and Mann-Whitney U test for post-hoc analysis were conducted for the non-parametric variables to analyze the difference between groups. For categorical values Chi-square test was used to compare the groups.  $P<0.05$  was accepted for statistical significance.

## Results

In our study, 64 patients were included, 50 of whom were diagnosed with AD and 14 with MCI. There was no difference in age between the groups; the mean age was 69.7(55-80) in MCI and 70.3(51-87) in AD. Thirty two (64%) of the volunteers diagnosed with AD were female, while there were 3 (21.4%) female volunteers diagnosed with MCI (Table 1). Participants with AD were divided into two groups according to the presence or absence of social isolation. Both groups were similar in terms of gender and age distribution ( $p = 0.377$  and  $p = 0.440$ , respectively). The socially isolated MCI group and the non-isolated groups were also similar in terms of gender and age distribution ( $p=0.330$  and  $p=0.064$ , respectively).

**Table 1.** Baseline demographic features of the subjects included into the current study.

	MCI N: 14)	AD: (N: 50)	P value
Sex, male, N (%)	11 (78.6)	18 (36)	0.005
Sex, female, N (%)	3 (21.4)	32 (64)	0.005
Age, median, years old (min-max)	69.7 (55- 80)	70.3 (51- 87)	0.802
MMSE, median (min- max) (pre-COVID)	26.5 (23- 29)	16 (5- 27)	<0.001
MMSE, median (min- max) (post-COVID)	26 (23- 28)	15 (3- 24)	<0.001

As seen in Table 2, social isolation had a significant effect on the reduction of MMSE in the AD group compared to the MCI group.

**Table 2.** The decline in MMSE in MCI and AD groups according to the presence of social isolation.

	Presence social isolation N (%)	MMSE median (min-max) (pre-COVID)	MMSE media (min-max) (post-COVID)	P
MCI Number: 14	Yes, 10 (71.4)	26.5 (24- 29)	26 (23- 28)	0.132
	No, 4 (28.6)	26.5 (23- 28)	26.5 (23- 28)	NA
AD Number: 50	Yes, 36 (72)	17.5 (8- 21)	15 (8-21)	<0.001
	No, 14 (28)	15.5 (5- 27)	14.5 (3-24)	0.026

On the other hand, although the decrease in MMSE was seen even in the group without social isolation, both the amount of decrease in MMSE and the percentage decrease in MMSE were more pronounced in the socially isolated group (Table 3).

**Table 3.** The impact of social isolation on the decline of MMSE among Alzheimer's disease group.

Alzheimer's disease (N: 50)	Without social isolation, N: 14	With social isolation, N: 36	P value
The amount of decrease in MMSE median (min- max)	0.5 (0.0- 2.0)	2.2 (-1.0- 8.0)	0.007
The percentage decrease in MMSE median (min- max)	%4.0 (0.0- 18.1)	%14.5 (5.2- 58.3)	0.011

## Discussion

Choline esterase inhibitors such as rivastigmine, donepezil and galantamine have been used for treating AD. Memantine which is an N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist is also used for AD treatment. However, their effects are very limited. So that supportive treatment and preventive measures are immensely important. (15). The cognitive impairment could be recognized almost 18 years before the exact AD diagnosis (16). AD, which presents with a gradual cognitive and functional decline, is affecting almost 24 million people all around the world, by a doubling rate every five years following the age of 65 (17). Patients with cognitive decline tend to develop some significant, life-altering behavioral and physiological symptoms as the severity of the underlying disease increases (18). Therefore, after the diagnosis of cognitive decline, regardless of the severity, the main aim of the treatment is to slowing down the decline in cognitive and functional features. Unfortunately, all of the attempts to protect the cognitive functions of those vulnerable subjects were put in jeopardy with COVID-19 pandemia restrictions. In this study, we were able to show the impact of a strict social isolation on a further cognitive deterioration of the subjects with AD. We could not find any other explanation for the alteration in MMSE score in AD patients with social isolation. As expected from the nature of AD, decline in MMSE score was also more prominent among -socially isolated AD subjects (Table 2).

The neuro-invasive character of COVID-19 and its' unbalanced immunologic activation were already determined (5). However, the social impact of the strict isolation has not been studied adequately. It was recently reported how much it could harm the mood of the general population (19). To protect the cognitive functions of the society, it is highly recommended to be physically isolated, but socially active. To maintain a daily routine, getting involved with technology to keep being socially active and doing regular exercises were widely suggested to reduce the harmful effect of social isolation (9, 20). However, as expected, as the severity of cognitive impairment increases, the capabilities of the people to follow those recommendations decrease. Furthermore, there is growing evidence regarding with an increasing rate of dementia seen after delirium (21). We should take it account that delirium is reported in almost one fourth of the COVID-19 infected patients (4- 7).

In order to show the likelihood of the cognitive decline under social isolation orders we mostly focused on the elderly patients with the diagnosis of MCI or AD who were not infected by COVID-19 virus clinically. It was not a surprise to find that the AD patients were affected from those restriction orders. More importantly, this harmful effect showed itself only after six months of social isolation and there was no other possible cause. Another issue is the severity of cognitive function. We may speculate that the less the cognitive defect the less the deterioration due to social isolation. However our MCI group is very small to reach this conclusion. Stratification of elderly people according to their mental status would be more informative in larger scale.

In the literature, it previously showed that social isolation was not only resulted in behavioral and physiological alteration in human, but also it increased anxiety level and impaired the cognitive functions in animal models (22). An important amount of data was collected during the mandatory quarantine practices due to SARS, MERS or H1N1 infections previously. Emotional exhaustion, anger, burnout, social insecurity, insomnia and eating disorders were not rare (23- 25). Furthermore, impaired ventral hippocampus, reduced volume of prefrontal cortex, altered corticosteroid response to stress due to the affected hypothalamic- pituitary- adrenal axis were defined in animal models (26, 27).

The recent studies shows the negative effects of strict social isolation on the psychosocial well being of individuals and society (28).

During the Covid-19 pandemic people had difficulty to keep cognitive functional capacity due reduced social interactions and reduced environmental stimuli.

The concerns about the possibility of contracting COVID-19 also caused serious problems. Our study presents informative data about the negative effects of strict social isolation on cognitive functionality of AD patients. Although the numbers are limited it suggests that the cognitive functions of MCI patients' cognitive functions were not seriously harmed during the lock down period.

The recent studies which searched the effects of pandemic over the patients and care givers did not directly addressed the cognitive function. However caregivers reported cognitive decline in 60% of patients(29).To overcome the restrictive measures deleterious effects use of technological devices are suggested. Implementing devices and educated caregiver into the everyday life of the patients especially in nursing homes might have some benefits.(30).

#### **Limitations and future prospects**

The MMSE is not sensitive enough to detect minor changes and have some other handicaps (31). In our opinion, the lack of a decrease in MMSE seen in MCI group could have been a result of the small number of subjects or the use of MMSE. We strongly encourage the other researchers to focus on this unique group too. Although the personal history of the included patients was negative for overt COVID-19 infection they did not have serologic confirmation. We did not use any index to assess the degree of social engagement of the subjects. Basically, the patients who lived in the countryside were accepted as not socially isolated group, because the social isolation restrictions were not effective in those regions. On the other hand, the volunteers who lived in the crowded cities were deeply exposed to the limitations. None of our cases were in long-term care facility or nursing home residents. Most of the subjects in the study were living with their immediate family members, and minority of them was residing with only their own partners.

The large size of pandemic caught the world unprepared. However the experiences may shed a light for future.

## References

1. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
2. Yavuz SS, Unal S. Antiviral treatment of COVID-19. *Turk J Med Sci.* 2020; 50(3): 611–619
3. Lamb YN. Remdesivir: First Approval. *Drugs.* 2020 Sep 1 : 1–9.
4. Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, Dutta D, Nath B, Oleynikov MD, et al. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2020 Jul 21 : 1–28.
5. Serrano-Castro PJ, Estivill-Torrús G, Cabezudo-García P, Reyes-Bueno JA, Petersen NC, Aguilar-Castillo MJ. Impact of SARS-CoV-2 infection on neurodegenerative and neuropsychiatric diseases: A delayed pandemic? *Neurología (English Edition)* 2020 May; 35(4): 245–251.
6. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020 Jun; 77(6): 1–9.
7. Acarli ANO, Samanci B, Ekizoglu E, Cakar A, Sirin NG, Gunduz T ve ark. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From the Point of View of Neurologists: Observation of Neurological Findings and Symptoms During the Combat Against a Pandemic. *Noro Psikiyatrs.* 2020 Jun; 57(2): 154–159.
8. Hsiao YH, Chang CH, Gean PW. Impact of social relationships on Alzheimer's memory impairment: mechanistic studies. *J Biomed Sci.* 2018; 25: 3.
9. Naharci MI, Katipoglu B, Tasci I. Coronavirus 2019 (COVID-19) outbreak and geropsychiatric care for older adults: a view from Turkey. *Int Psychogeriatr.* 2020 Jun 11: 1–5.
10. Zhang X, Ji Z, Zheng Y, Ye X, Li D. Evaluating the effect of city lock-down on controlling COVID-19 propagation through deep learning and network science models. *Cities.* 2020 Dec; 107: 102869.
11. Klenk M, Duijf H. Ethics of digital contact tracing and COVID-19: who is (not) free to go? *Ethics Inf Technol.* 2020 Aug 24 : 1–9.
12. Hyman BT, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Carrillo MC et al. National Institute on Aging–Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2012 Jan; 8(1): 1–13.
13. Vertesi A, Lever JA, Molloy DW, Sanderson B, Tuttle I, Pokoradi L, et al. Standardized Mini-Mental State Examination. Use and interpretation. *Can Fam Physician.* 2001 Oct; 47: 2018–2023.
14. <https://www.icisleri.gov.tr/31-ilde-30042020-03052020-tarihlerinde-uygulanacak-sokaga-cikma-kisitlamasi>
15. Lawlor B, Segurado R, Kennelly S, O'Leary R, O'Keefe M, Howard R, Pasquier F, et al. (2018) Nilvadipine in mild to moderate Alzheimer disease: A randomised controlled trial. *PLoS Med* 15(9): e1002660.
16. Rajan KB, Wilson RS, Weuve J, Barnes LL, Evans DA. Cognitive impairment 18 years before clinical diagnosis of Alzheimer disease dementia. *Neurology.* 2015 Sep 8; 85(10): 898–904.
17. Mayeux R, Stern Y. Epidemiology of Alzheimer Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012 Aug; 2(8): a006239.
18. Cankurtaran ES. Management of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. *Noro Psikiyatrs.* 2014 Dec; 51(4): 303–312.
19. Đogaš Z, Kalcina LL, Dodig IP, Demirović S, Madirazza K, Valić M et al. The effect of COVID-19 lockdown on lifestyle and mood in Croatian general population: a cross-sectional study. *Croat Med J.* 2020 Aug; 61(4): 309–318.
20. Lautenschlager NT, Anstey KJ and Kurz AF. Non-pharmacological strategies to delay cognitive decline. *Maturitas,* 79(2), 170–173; 2014.
21. Arnold C. Could COVID delirium bring on dementia? *Nature* 588, 22–24 (2020)
22. Arzate-Mejía RG, Lottenbach Z, Schindler V, Jawaid A, Mansuy IM. Long-Term Impact of Social Isolation and Molecular Underpinnings. *Front Genet.* 2020; 11: 589621
23. Pellecchia U, Crestani R, Decroo T, Van den Bergh R, Al-Kourdi Y. Social Consequences of Ebola Containment Measures in Liberia. *PLoS One.* 2015; 10(12): e0143036.
24. Maunder R, Hunter J, Vincent L, Bennett J, Peladeau N, Leszcz M et al. The immediate psychological and occupational impact of the 2003 SARS outbreak in a teaching hospital. *CMAJ.* 2003 May 13; 168(10): 1245–1251.
25. Jeong H, Yim HW, Song YJ, Ki M, Min JA, Cho J et al. Mental health status of people isolated due to Middle East Respiratory Syndrome. *Epidemiol Health.* 2016; 38: e2016048.
26. Guarnieri LO, Pereira-Caixeta AR, Medeiros DC, Aquino NSS, Szawka RE, Mendes EMAM et al. Pro-neurogenic effect of fluoxetine in the olfactory bulb is concomitant to improvements in social memory and depressive-like behavior of socially isolated mice. *Transl Psychiatry.* 2020; 10: 33
27. Pournajafi-Nazarloo H, Partoo L, Yee J, Stevenson J, Sanzenbacher L, Kenkel W et al. Effects of social isolation on mRNA expression for corticotrophin-releasing hormone receptors in prairie voles. *Psychoneuroendocrinology.* 2011 Jul; 36(6): 780–789.
28. Dawson E, Collins R, Pentecost C, Stapley S, Quinn C, Charlwood C, Victor C, Clare L. Navigating the coronavirus pandemic 2 years on: Experiences of people with dementia from the British IDEAL cohort. *Dementia (London).* 2023 May; 22(4): 760–782.
29. DeFrancesco M, Deisenhammer EA, Schurr TA, Ortner M. Consequences and Perception of the COVID-19 Pandemic on Patients and Caregivers in an Austrian Memory Clinic Population One Year After Pandemic Onset. *J Alzheimers Dis.* 2023; 93(3): 1017–1031. doi: 10.3233/JAD-220887. PMID: 37154178.
30. Simonetti, Alessio; Pais, Cristina; Jones, Melissa; Cipriani, Maria Camilla; Janiri, Delfina; Monti, Laura; Landi, Francesco; Bernabei, Roberto; Liperoti, Rosa; Sani, Gabriele. Neuropsychiatric Symptoms in Elderly With Dementia During COVID-19 Pandemic: Definition, Treatment, and Future Directions. *Front Psychiatry* ; 11: 579842, 2020.
31. Aycicek GS, Çalışkan H, Ozsurekci C, Unsal P, Kessler J, Kalbe E et al. A Reliable Tool for Assessing MCI and Dementia: Validation Study of DemTect for Turkish Population. *Am J Alzheimers Dis Other Dement.* 2020 Jan-Dec; 35: 1533317520949805.

## *Psoriasis Vulgaris Tedavisinde Dar Band UVB'nin Haftada 3 veya 4 Kez Uygulanması ile Elde Edilen Sonuçlar*

### *Results of 3 or 4 Times Weekly Narrowband UVB Phototherapy in Treatment of Psoriasis Vulgaris*

Serap KÖRAN KARADOĞAN\* 0009-0004-5302-2542

Hayriye SARICAOĞLU\*\* 0000-0003-3801-2835

\* İzmir Büyükşehir Belediyesi Eşrefpaşa Hastanesi  
Dermatoloji Polikliniği

\*\*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi  
Hastalıkları Anabilim Dalı

Yazışma Adresi: Serap KÖRAN KARADOĞAN  
İzmir Büyükşehir Belediyesi Eşrefpaşa Hastanesi  
Dermatoloji Polikliniği Konak- İzmir  
E-mail: [serapkaradogan@gmail.com](mailto:serapkaradogan@gmail.com)

#### Öz

**Giriş ve amaç:** Psoriasis remisyon ve alevlenmelerle seyreden kronik, immunolojik, enflamatuar ve hiperproliferatif bir hastalıktır. Hastalığın etiyojisi tam olarak anlaşılammış olduğundan kesin bir tedavisi yoktur; ancak klinik bulguları medikal tedavi ve fototerapi ile kontrol altında alınabilmektedir. Dar band UVB (DB-UVB) fototerapisi diğer fototerapi yöntemlerine göre daha az kümülatif dozlarda etkili olması, daha az yan etki ve karsinojenite potansiyeli taşıması nedeniyle psoriasis tedavisinde sık kullanılan etkili bir tedavi yöntemidir. DB-UVB'nin haftada kaç seans uygulanacağı konusunda henüz bir fikir birliği sağlanamamıştır. Hastaların daha hızlı düzelmeye ile birlikte daha az yan etki ve ultraviyole ışın dozuna maruz kalacağı düşüncesiyle seans sıklığının artırıldığı karşılaştırmalı çalışmalar yapılmaktadır.

**Yöntem:** Toplam 49 psoriasis hastası rasgele olarak iki gruba ayrıldı. 27 hastaya haftada üç kez (Grup I) ve 22 hastaya haftada dört kez (Grup II) olmak üzere toplam 30 seans DB-UVB fototerapisi uygulandı.

**Bulgular:** Her iki gruptan ikişer hasta tedavi sırasında aktivasyon geliştiği için çalışma dışı bırakıldı. Klinik değerlendirmeler Psoriasis Alan ve Şiddet Skoru (PAŞİ) kullanılarak yapıldı. Grup I'e toplam  $16,9 \pm 4,0$  j/cm<sup>2</sup> total kümülatif doz verildi ve PAŞİ skoru tedavi sonunda başlangıca kıyasla %76 oranında azalma gösterdi. Grup II'de ise total kümülatif doz  $15,0 \pm 3,5$  j/cm<sup>2</sup> idi ve tedavi sonunda elde edilen PAŞİ skoru azalma oranı %72 olarak saptandı. Grup II'deki hastalarımızda daha sık ve şiddetli yan etki gelişti. Her iki grup arasında klinik yanıt ve kümülatif doz bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

**Tartışma:** Tedavi sıklığının artırılmasının etkinlik ve kümülatif UV dozu açısından belirgin bir fark yaratmadığı haftada 4 seans uygulamanın az sayıda hastada da olsa tedaviye sık ara verilmesi nedeniyle iyileşme süresini beklenenin aksine uzattığı sonucuna vardık.

**Anahtar Kelimeler:** Psoriasis, dar band UVB, haftada üç ve dört seans

#### Abstract

**Introduction:** Narrowband UVB phototherapy (NB-UVB) is an effective and increasingly used treatment for psoriasis. The optimum frequency of treatment is still not known. We compared the efficacy of 3 and 4 times weekly NB-UVB therapy in chronic plaque psoriasis. We aimed to determine the appropriate frequency that minimizes the total dose and side effects.

**Methods:** 49 psoriasis patients (30 males and 19 females) were enrolled in the study. A total of 30 sessions were given to 27 patients three times weekly (Group I) and 22 patients four times weekly (Group II). Clinical evaluations were made using the Psoriasis Area and Severity Index (PASI).

**Results:** Two patients from each group were excluded due to disease activation during the phototherapy sessions. Of 25 patients in Group I, the mean total cumulative dose was  $16,9 \pm 4.0$  j/cm<sup>2</sup> and a 76% decline was achieved in the mean PASI values at the end of the treatment. Of 20 patients in Group II, the mean total cumulative dose was  $15,0 \pm 3.5$  j/cm<sup>2</sup>, and a 72% decline was achieved in the mean PASI score at the end of therapy. Three patients in Group I developed slight erythema that resolved after dose adjustment, while 12 patients developed mild to severe erythema in Group II. The two groups had no statistically significant difference in efficacy and total cumulative UVB doses.

**Conclusion:** We concluded that no beneficial effect can be achieved when the frequency of the treatment is 4 times instead of 3 times weekly; the more frequent sessions are poorly tolerated and even delay the therapeutic response.

**Keywords:** Psoriasis, narrowband UVB, three and four times weekly

## Giriş

Psoriasis keskin sınırlı skuamli papül ve plaklarla karakterize kronik, inflamatuvar ve hiperproliferatif bir hastalıktır (1). Hastalığın henüz kesin bir tedavisi bulunmamaktadır. Tedavide temel amaç hastalığın şiddetini ve hastanın yaşam kalitesini bozan lezyonları en aza indirmek şeklinde özetlenebilir (2,3).

Dar band UVB (DB-UVB) tedavisi (311 nm) anti-inflamatuvar, immunsupresif ve antiproliferatif etkileri ile psoriasisde kullanılan bir yöntemdir (4-6). DB-UVB'nin PUVA'ya kıyasla en önemli avantajları fotoduyarlandırıcı bir ajan kullanılmadığı için sistemik yan etki, oküler toksisite ve teratojenite riski taşımamasıdır. Ayrıca pratik ve ucuz bir tedavi yöntemidir ve geniş band UVB'ye kıyasla daha az kümülatif dozlarda etkili olduğu için daha az karsinojenite riski taşır (7-10).

Bu çalışmada psoriasis hastalarında haftada üç ve dört seans DB-UVB uygulamasının etkinliğini kıyaslamak istedik.

## Gereç Ve Yöntem

Çalışmaya polikliniğimize başvuran ve klinik ve histopatolojik olarak plak tipi psoriasis tanısı konulan toplam 49 hasta dahil edildi. Araştırmaya katılmak için bilgilendirilmiş gönüllü onayı veren 49 hasta rasgele iki gruba (birinci grupta 27, ikinci grupta 22) ayrıldı. Grup I ve Grup II'de kişiler hasta tedavi sırasında hastalık aktivasyonu olması nedeniyle çalışma dışı bırakılarak fototerapi kesildi ve başka tedavi yöntemine geçildi.

Çalışma lokal etik kurul tarafından onaylandı. Çalışmaya alınma kriterleri Psoriasis Alan ve Şiddet İndeksi'nin (PAŞİ) 7,5-35 arasında olması ve vücudun %20'sinden fazlasında tutulum olması idi.

Çalışma dışı bırakma kriterleri ise son üç ayda UV veya sistemik tedavi almış olmak ve son iki haftada topikal antipsoriatik ilaç kullanmış olmak, fotosensitivite, deri kanseri veya solar keratoz öyküsü olması şeklinde idi. Çalışma kriterlerine uyan hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra psoriatik plaklarının fotoğrafları alındı. Tedavinin başlangıcında, ortasında (15. seans) ve sonunda (30. seans) PAŞİ hesaplamaları yapıldı. Her hastanın yaşı, cinsiyeti, deri tipi gibi demografik özellikleri ve semptomların süresi kaydedildi. Hastalar UV kabinine koyu renk giysiler giyerek ve nevüsleri flasterle kapatılarak alındı. Hastalar randomize olarak iki gruba ayrıldı: ilk gruba haftada üç kez (Pazartesi, Çarşamba ve Cuma) ve ikinci gruba haftada dört kez (Pazartesi, Salı, Perşembe ve Cuma) DB-UVB tedavisi uygulandı. Tedavi süresince hastalar bağımsız ikinci bir gözlemci tarafından yan etki ve klinik yanıt açısından değerlendirildi.

Fototerapi bir Daavlin ünitesinde (Bryan, OH, 43506, USA) 24 adet Philips TL01/100W (310-315 nm) (Philips Medical, Holland) DB-UVB floresan tüpü kullanılır. Deri tipi Fitzpatrick sınıflamasına göre belirlendi (1). Deri tipine göre minimal eritem dozu (MED) hesaplandı. Başlangıç dozu olarak MED'in %70'i verildi. Tedavi sırasında dozlar standart 20/ 10/ 0 şeklinde arttırıldı.

Klinik düzelme PAŞİ değişikliğine göre şu şekilde değerlendirildi: PAŞİ değişikliği %100 ise 'tam düzelme', %90-99 ise 'mükemmel' düzelme, %70-89 ise 'iyi düzelme', %50-69 ise 'orta düzeyde düzelme' %20-49 ise 'hafif düzeyde düzelme' ve %0-19 ise 'düzelme yok'.

Örneklem büyüklüğüne G power 3.1.9.7 programında yapılan güç analizi ile karar verildi. Çalışmada yer alan iki grup arasında PAŞİ ortalamalarına göre farkın etki büyüklüğü 0,90 olarak belirlendiğinde tip I hata 0,05 ve tip II hata 0,20 olarak belirlendiğinde her grupta bulunması gereken en az hasta sayısı 20 olarak bulunmuştur.

İstatistik değerlendirmeler IBM SPSS 22.0 (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: USA) ile gerçekleştirildi. Nicel veriler ortalama, standart sapma ve nitel veriler frekans ve yüzde tanımlayıcı istatistikleri ile gösterildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğuna Shapiro-Wilk testi ile karar verildi. Bağımsız iki grup karşılaştırmalarında normal dağılım gösteren veri için t-testi kullanılmıştır. Kategorik verinin analizinde Pearson Ki-kare, Fisher-Freeman-Halton ve Fisher'in Kesin Ki-kare testleri kullanılmıştır. PAŞİ ortalamalarının grup içi karşılaştırılmasında tekrarlı ölçümlerin varyans analizi kullanılmıştır. Anlamlılık bulunması durumunda çoklu karşılaştırma testlerinden Bonferroni testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0,05 kabul edildi.

## Bulgular Ve Sonuçlar

Çalışmaya alınan 49 hastanın 45'i çalışmayı tamamladı. Grup I'deki 25 hastanın yaş ortalaması 44,8±15,7, kadın cinsiyet oranı %44, erkek cinsiyet oranı %56 ve ortalama semptom süresi 14,2±8,9 yıldır. Hastaların %76'sında deri tipi II, %25'inde III idi. Tedavinin sonunda 30 seansta verilen toplam kümülatif doz 16,9±4,0 J/cm<sup>2</sup> idi. Grup II'deki toplam 20 hastanın yaş ortalaması 40,2±19,2, kadın cinsiyet oranı %35, erkek cinsiyet oranı %65 ve ortalama semptom süresi 12,1±8,8 yıldır. Hastaların %75'inde deri tipi II, %25'inde III idi. Tedavi sonunda 30 seansta verilen toplam kümülatif doz 15±3,5 J/cm<sup>2</sup> idi. Her iki grupta yer alan hastalarda yaş (p=0,391), cinsiyet (p=0,540), deri tipi (p=1,000), semptom süresi (p=0,339) ve kümülatif doz (p=0,115) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 1).

**Tablo 1:** Grup I ve II hastalarının genel özelliklerinin karşılaştırılması

Değişkenler		Grup I (n=25)	Grup II (n=20)	p
Yaş (yıl)		44,8± 15,7	40,2± 19,2	0,391
Cinsiyet	Kadın	14 (%44)	13 (%35)	0,540
	Erkek	11(%56)	7 (%65)	
Semptom süresi (yıl)		14,2± 8,9	12,1±8,8	0,339
Kümülatif doz (J/cm <sup>2</sup> )		16,9± 4	15±3,5	0,115
Deri tipi	Tip II	19 (%76)	15 (%75)	1,000
	Tip III	6 (%24)	5 (%25)	

Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, frekans (n) ve yüzde (%) olarak belirtilmiştir. Bağımsız örneklem t-testi, Pearson ki-kare ve Fisher'in kesin ki-kare testleri kullanılmıştır.

Dört hastada (her iki gruptan ikişer hasta) tedavi sırasında hastalık aktivasyonu nedeniyle çalışma dışı bırakılarak fototerapi kesildi ve başka tedavi yöntemine geçildi. Bu hastalardan ikisinde tedavinin 2. haftasında ikisinde ise tedavinin 3. haftasında alevlenme gelişti.

Grup I ve Grup II arasında tedavi sonunda PAŞİ ortalamaları bakımından 15. Seansta gruplar arasında anlamlı farklılık varken başlangıç ve tedavi sonunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). Grup içi karşılaştırmalarda ise her iki grupta benzer şekilde iyileşme olduğu ve başlangıçtan tedavi sonuna kadar PAŞİ ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu bulundu. Grup I ve II hastalarında klinik yanıt ve PAŞİ yüzde (%) değişimi incelendiğinde Grup I'de başlangıç ile 15. seans ve başlangıç ve 30. seanslarda elde edilen PAŞİ değişim oranları sırasıyla %45,82 ve % 76,94 iken Grup II'de ise sırasıyla %36,90 ve %72,98 idi (Tablo 2).

**Tablo 2:** Gruplar arasında PAŞİ sonuçlarının karşılaştırılması

	Grup I (n=25)	Grup II (n=20)	p
PAŞİ-Başlangıç	17,02±7,83	19,91±7,65	0,221
PAŞİ-15.seans (Değişim yüzdesi)	8,29±3,55 (45,82±21,10)	12,02±5,09 (36,90±15,98)	<b>0,005</b>
PAŞİ-30.seans (Değişim yüzdesi)	3,44±2,00 (76,94±19,60)	5,08±4,72 (72,98±21,96)	0,159
<b>p</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	

## PAŞİ: Psoriasis Alan ve Şiddet İndeksi

Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma olarak belirtilmiştir. Başlangıç ölçümüne göre 15. ve 30. seans ölçümlerin değişimlerinin tanımlayıcı istatistikleri de hesaplanmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalarda bağımsız örneklem t testi, grup içi karşılaştırmalarda tekrarlı ölçümlerin varyans analizi kullanılmıştır. Anlamlılık bulunan grup içi karşılaştırmalarda Bonferroni testi ile yapılan ikili karşılaştırma sonucunda tüm ölçüm zamanları arasında anlamlı farklılık bulunmuştur.

Grup I hastalarında klinik yanıt altı hastada 'mükemmel', 14 hastada 'iyi', üç hastada 'orta' ve bir hastada 'hafif' olarak gözlemlendi. Bir hastada klinik yanıt olmadı. Grup II'de 2 hastada 'tam yanıt', 3 hastada 'mükemmel' yanıt', 11 hastada 'iyi düzeyde yanıt', 1 hastada 'orta düzeyde yanıt' ve üç hastada 'hafif yanıt' elde edildi (Tablo 3) (Şekil 1-2).

**Tablo 3:** Grup I ve II hastalarında klinik yanıt ve PAŞİ değişimi

Klinik düzelme	PAŞİ skor değişimi (%)	Grup I (n=25) n (%)	Grup II (n=20) n (%)
Tam	%100	0 (0)	2 (10)
Mükemmel	%90-99	6 (24)	3 (15)
İyi	%70-89	14 (56)	11 (55)
Orta	%50-69	3 (12)	1 (5)
Hafif	%20-49	1 (4)	3 (15)
Yanıt yok	% 0-19	1 (4)	0 (0)

## PAŞİ: Psoriasis Alan ve Şiddet İndeksi



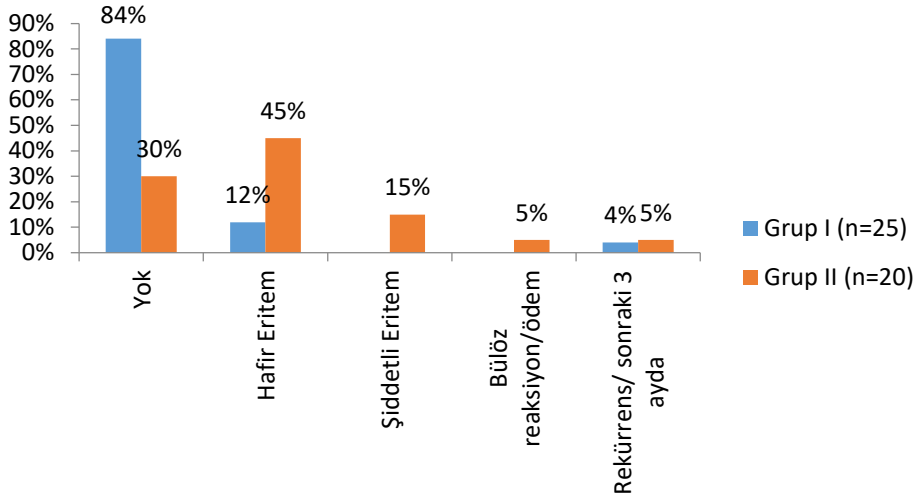


**Şekil 1.** Haftada 3 kez tedavi alan 31 yaşındaki kadın hasta a) tedavi öncesi b) tedavi sonrası



**Şekil 2.** Haftada 4 kez tedavi alan 20 yaşındaki erkek hasta a) tedavi öncesi b) tedavi sonrası

Grup I'deki hastalarda 30 seans 22 hastada 10 haftada, bir hastada 9 haftada ve iki hastada 8 haftada tamamlanabildi. Öte yandan, Grup II'de 16 hastada tedavinin tamamlanmasının hedeflendiği 7 haftalık sürede düzelme elde edilirken dört hastada yan etkiler nedeniyle bu süre uzadı. Grup I'de üç hastada ve Grup II'de 9 hastada hafif kaşıntı ve deskuamasyon, Grup II'de üç hastada şiddetli eritem ve ödem ve bir hastada ise büllöz reaksiyon gelişti. Bu hastalarda tedavi rejimine göre doz ayarlaması yapıldı. Her iki gruptan bir hastada izlem döneminde üç ay içinde rekürrens oldu. Bu hastalardan birinde emosyonel stres (annesinin ölümü) birinde ise araya giren idrar yolu enfeksiyonunun aktivasyona yol açmış olabileceği düşünüldü. Her iki hastaya da medikal tedavi başlandı (Şekil 3).



Şekil 3: Fototerapi sırasında Grup I ve II hastalarında gözlenen yan etkiler

### Tartışma

Dar band UVB (DB-UVB) (311 nm) immün sistemi baskılayan etkili bir tedavi yöntemidir ve T hücrelerini ve T hücre kökenli büyüme faktörlerini hedef alarak anti-inflamatuar etki gösterir (11,12). DB-UVB'nin PUVA'ya kıyasla birçok avantajı bulunmaktadır. Gebelik ve çocuklukta güvenlidir, oküler toksisitesi yoktur, 8-metoksiporsalen gibi bir fotoduyarlandırıcı ajan gerektirmediği için gastrointestinal ve sistemik yan etkiler göstermez (6,12,13). Geniş band UVB'ye kıyasla daha az kümülatif dozlarda etkili olduğu için karsinojenite riski daha düşüktür (14).

DB-UVB tedavisinin kutanöz immunolojik etkileri insan epidermal Langerhans hücrelerinin deplesyonu, keratinosit kaynaklı sitokinlerin üretim ve sekresyonunun indüksiyonu, IL-1 ekspresyonunun up-regulasyonu ve ICAM-1 ekspresyonunun supresyonu olarak sıralanabilir (15-18).

Psoriasisde DB-UVB tedavisi için ideal uygulanma sıklığı bilinmemektedir. Seans sıklığı artırılırsa lezyonlar daha hızla düzelişip daha az kümülatif dozla daha hızlı şekilde emosyonel strese yol açan deri lezyonlarından kurtulabilir. Ayrıca, hospitalize edilecekse, daha az hastanede kalma süreleri ile işe gidememe ve sosyal yaşamdan uzak kalma süresi de azalmış olur.

DB-UVB tedavi sıklığı konusunda yapılan az sayıda çalışmada çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (19-21)(Tablo 4).

Tablo 4. Çalışma sonuçlarımız ve literatürdeki verilerin kıyaslanması

	Dawe <sup>20</sup>		Leenutaphong <sup>21</sup>		Cameron <sup>19</sup>		Çalışmamız	
Seans/hafta	3	5	2	4	2	3	3	4
Hasta sayısı	21	21	44	25	58	55	27	22
PAŞİ (başlangıç)	25,5	25	12,6	14,6	-	-	17	19,9
PAŞİ değişim oranı (%)	76	76	75	60	69	76	76	72
Kümülatif doz (x MED)	64	94	12,5	39,7	125	95	67	60
Seans sayısı	17	23	16	32	24	23	30	30

PAŞİ: Psoriasis Alan ve Şiddet İndeksi , MED: Minimal Eritem Dozu

Cameron ve arkadaşları<sup>19</sup> psoriasis hastalarında haftada iki ve üç kez DB-UVB tedavisinin sonuçlarını karşılaştırmıştır. MED'in %70'i başlangıç dozu ve standart 20/10/0 doz artış rejimi ile yaptıkları çalışmada istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte tedavi sıklığının artması ile daha az kümülatif dozlarla lezyonlarda daha hızlı düzelme olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte haftada dört fototerapi haftada üç kez tedaviye kıyasla daha az kümülatif dozda etkili olmuştur (Grup I'de 16,9 j/cm<sup>2</sup>=67 x MED ve Grup II'de 15 j/cm<sup>2</sup>=60 x MED). Öte yandan, 15 ve 30. seanslarda elde edilen PAŞİ değişim oranları korele değildi. Bu nedenle, Grup II'deki bu kümülatif doz düşüklüğünün bu grupta gözlenen yan etkiler nedeniyle yapılan doz ayarlamaları sonucu olduğunu düşündük.

Randomize, tek-kör bir yarım-vücut çalışmasında Dawe ve arkadaşları<sup>20</sup> 21 psoriasis hastasında toplam 30 seans haftada üç ve beş kez DB-UVB tedavisinin etkilerini karşılaştırmıştır. Bu çalışmada istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte haftada beş kez uygulamanın daha hızlı etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Çalışmayı tamamlayan 16 hastadan 15'inde haftada beş verilen tarafta üç hastada ise haftada üç kez verilen tarafta şiddetli eritem gözlenmiştir. Yazarlar elde edilen daha hızlı yanıtın daha sık ve ciddi yan etki ve ekstra maruziyete değmeyeceği sonucuna varmıştır. Çalışmamızda Grup I hastalarında üç (%12) ve Grup II hastalarında dokuz hastada (%45) hafif kaşıntı, eritem ve kuruluk gelişti. Öte yandan, Grup II'de üç (%15) hastada şiddetli eritem, ödem, kaşıntı ve bir hastada büll formasyonu gözlemlendi. Yan etkilerin şiddetine göre standart 20/10/0 doz ayarlaması yapıldı. Bu yan etkiler hastalarımızı mümkün olduğunca hızla bu rahatsız edici lezyonlardan kurtarma amacımıza ulaşmamızı geciktirmiş oldu.

Seans sayısı arttıkça yan etki arttığı için tedaviye sık ara vermek durumunda kaldık. Grup II'de nispeten daha sık yaşanan bu yan etkiler nedeniyle daha sık ara vermemizin -tedavi sonunda aradaki fark kapanmış olsa da- 15. seans değerlendirmelerinde Grup I'de nispeten daha iyi klinik yanıt elde edilmesinde de bir etken olabileceğini düşündük.

Cameron ve arkadaşları<sup>19</sup> seans sayısı arttıkça daha şiddetli eritem ve kaşıntı gözlediklerini bildirmiştir (haftada üç seans ile %56; haftada iki seans ile %31). Bizim sonuçlarımız da aynı şekilde daha sık tedavi ile daha şiddetli ve sık yan etki gözlemlendiği yönündeydi.

DB-UVB tedavi sıklığının ele alındığı bir başka çalışmada da toplam 69 psoriasis hastasında haftada iki ve dört seans karşılaştırıldı (21). Her iki grupta PAŞİ düzelmesi birbirine yakındı, haftada dört verilen grupta total kümülatif doz ve toplam seans sayısı daha yüksekti (sırasıyla 16 ve 32 seans). Bu sonuçlar bizim elde ettiklerimizden oldukça farklıydı. Yazarlar haftada dört DB-UVB uygulamasının daha yüksek kümülatif doz ve daha fazla sayıda seans nedeniyle daha riskli olduğu sonucuna varmıştır. Seans sayısındaki bu yüksekliğin hasta grubunun koyu deri tipine sahip olması ile bağlantılı olabileceği vurgulanmıştır. Öte yandan, koyu deri tipinin olası katkısı konusunda daha geniş serilerle yapılacak çalışmalara gereksinim olduğunu düşünüyoruz.

Seans sıklığının artışı ile daha şiddetli ve sık yan etki geliştiği yönündeki gözlemimiz literatür verileri ile uyumluydu. Bu nedenle, haftada üç sıklık yerine dört kez DB-UVB uygulamasının etkinliği ve toplam kümülatif dozu anlamlı düzeyde arttırmadığı; daha şiddetli ve sık yan etkilere yol açtığı ve dolayısıyla tedavi süresini kısaltmadığı sonucuna vardık.

- Kaynaklar**
1. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. In: Fredberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB (eds). *Dermatology in General Medicine*. 5th edition. New York: Mc Graw Hill; 1999. 495-521.
  2. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, clinical presentation and treatment of psoriasis: a review. *JAMA* 2020 (May) 19;323(19):1945-1960. doi:10.1001/jama.2020.4006.
  3. Van de Kerkhof PCM. The management of psoriasis. *Netherlands J Med* 1998; 52: 40-45.
  4. Yanovsky RL, Huang KP, Buzney EA. Optimizing narrowband UVB phototherapy regimens for psoriasis. *Dermatol Clin* 2020 Jan;38(1):1-10. doi: 10.1016/j.det.2019.08.001. epub 2019 Oct 18.
  5. Lapolla W, Yentzer BA, Bagel J, Halvorson CR, Feldman SR. A review of phototherapy protocols for psoriasis treatment. *J Am Acad Dermatol* 2011 May;64(5):936-49. Doi:10.1016/j.jaad.2009.12.054. Epub 2011 Mar 22.
  6. Höningsmann H. Phototherapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 343-50.
  7. Linden KG, Weinstein GD. Psoriasis: current perspectives with an emphasis on treatment. *Am J Med* 1999; 107: 595-605.
  8. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 1. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 487-98.
  9. Karrer S, Eholzer C, Ackermann G, Landthaler M. Phototherapy of psoriasis: comparative experience of different phototherapeutic approaches. *Dermatology* 2001; 202:108-15.
  10. Stern RS. Narrowband UV-B and psoriasis. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1587-8.
  11. Ledo E, Ledo A. Phototherapy, photochemotherapy, and photodynamic therapy: unapproved uses or indications. *Clin Dermatol* 2000; 18: 77-86.
  12. Abel EA. Phototherapy: UVB and PUVA. *Cutis* 1999; 64: 339-42.
  13. Lauharanta J. Photochemotherapy. *Clin Dermatol* 1997; 15: 769-80.
  14. Young AR. Carcinogenicity of UVB phototherapy assessed. *Lancet* 1995; 345: 1431-2.
  15. Terui T, Funayama M, Terunuma A, Takahashi K, Tagami H. Ultraviolet B radiation exerts enhancing effects on the production of a complement component, C3, by interferon- $\gamma$ -stimulated cultured human epidermal keratinocytes, in contrast to photochemotherapy and ultraviolet A radiation that show suppressive effects. *Br J Dermatol* 2000; 142: 660-8.
  16. Duthie MS, Kimber I, Norval M. The effects of ultraviolet radiation on the human immune system. *Br J Dermatol* 1999; 140: 995-1009.
  17. El-Ghorr AA, Norval M. Biological effects of narrow-band (311 nm TL01) UVB irradiation: a review. *Photochem Photobiol* 1997; 38: 99-106.
  18. Murphy GM, Norris PG, Young AR, Corbett MF. Low-dose ultraviolet-B irradiation depletes human epidermal Langerhans cells. *Br J Dermatol* 1993; 129: 674-7.
  19. Cameron H, Dawe RS, Yule S, Murphy J, Ibbotson SH, Ferguson J. A randomized, observer-blinded trial of twice vs. three times weekly narrowband ultraviolet B phototherapy for chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2002; 147: 973-8.
  20. Dawe RS, Wainwright NJ, Cameron H, Ferguson J. Narrowband (TL-01) ultraviolet B phototherapy for chronic plaque psoriasis: three times or five times weekly treatment? *Br J Dermatol* 1998; 138: 833-9.
  21. Leenutaphong V, Nimkulrat P, Sudtim S. Comparison of phototherapy two times and four times a week with low doses of narrow-band ultraviolet B in Asian patients with psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000; 16: 202-6.

## *Faculty of Health Sciences and Medicine Applicants to the Family Medicine Polyclinic Evaluation of Hepatitis A, Hepatitis B Seroprevalence and Vaccination Status in Students*

### *Aile Hekimliği Polikliniğine Başvuran Sağlık Bilimleri ve Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Hepatit A, Hepatit B Seroprevalansının ve Aşılama Durumunun Değerlendirilmesi*

#### Öz

**Giriş:** Bu çalışmada sağlık bilimleri ve tıp fakültesindeki öğrencilerin hepatit A ve hepatit B enfeksiyonu ile ilgili seroprevalans ve aşılama durumlarının saptanması amaçlandı.

**Yöntem:** Kesitsel tanımlayıcı tipteki bu araştırma, 10.07.2023-10.10.2023 tarihleri arasında bir üniversite hastanesinin Aile Hekimliği polikliniğine hepatit markerlarına baktırmak için başvuran öğrencilerde yapıldı. Araştırmaya 18 yaş ve üzeri, 183 sağlık bilimleri ve tıp öğrencisi dahil edildi. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri, hepatit A ve hepatit B serolojileri ve aşılama durumları kaydedildi. Katılımcılardan tarama amacıyla rutinde bakılan kan örnekleri, serumları ayrıldıktan sonra çalışmaya alındı. Kan örnekleri, Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), anti-HBs ve anti-HAV IgG'yi test etmek için enzime bağlı immünosorbent tahlili (ELISA) yöntemi ile analiz edildi.

**Bulgular:** Katılımcıların %72,1'i tıp fakültesi, %27,9'u sağlık bilimleri fakültesi öğrencisiydi. %78,7'sinin anti-HBs antikor titresi pozitif %39,3'ünün anti-HAV IgG antikor titresi pozitif bulundu. Sağlık Bilimleri Fakültesi öğrencilerinde anti-HAV IgG pozitifliği oranı %54,9 olup, Tıp Fakültesi öğrencilerinde %33,3 olan pozitiflik oranından anlamlı düzeyde yüksekti ( $p=0,012$ ). Sağlık bilimleri fakültesi öğrencilerinden %56,8'i ebelik bölümünden, %43,1'i diğer bölümlerden. Ebeklik bölümü öğrencilerinin anti-HAV IgG pozitif oranı %62,1 olup, Tıp Fakültesi öğrencilerinin %33,3 olan pozitiflik oranından anlamlı düzeyde yüksekti ( $p=0,013$ ). Ebeklik bölümü öğrencilerinin anti-HBs pozitif oranlar %89,5 olup, diğer bölüm öğrencilerinin %59,1 olan pozitiflik oranından anlamlı düzeyde yüksekti ( $p=0,034$ ). Serum anti-HBs düzeyi pozitiflik oranı klinik sınıflarda %81,5, prelinik sınıflarda %61,1 saptanmış olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,041$ ).

**Sonuç:** Anti-HBs antikor pozitifliği %78,7, anti-HAV IgG antikor pozitifliği ise %39,3 olup antikor oranı oldukça düşük bulundu. Katılımcıların %61,2'sinin HAV aşısı yaptırdığı, %28,4'ünün hiç HAV aşısı yaptırmadığı belirlendi. Öğrencilerin %41,5'inin HBV aşısı yaptırdığı, %35,5'inin HBV aşısını yaptırmadığı belirlendi.

**Anahtar Kelimeler:** Hepatit A, Hepatit B, Tıp Öğrencileri

#### Abstract

**Introduction:** The aim of this study is to determine the seroprevalence and vaccination status of hepatitis A and hepatitis B infections among students of the Faculty of Health Sciences and Medicine.

Bahar ÜRÜN ÜNAL \* 0000-0001-5433-168X

Betül ERASLAN \*\* 0009-0006-8755-5712

\* Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi,  
Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Konya

\*\* Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi,  
Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Konya

**Yazışma Adresi:** Bahar ÜRÜN ÜNAL

Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi,

Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Konya

E-mail adresi: [urunbahar@gmail.com](mailto:urunbahar@gmail.com)

Geliş Tarihi: 05.03.2024

Kabul Tarihi: 12.05.2024

**Materials and Methods:** This cross-sectional descriptive study examined students who visited the Family Medicine outpatient clinic of a university hospital between 10.07.2023 and 10.10.2023 to have their hepatitis markers checked. The research included 183 students aged 18 and over studying health sciences and medicine. The study recorded the sociodemographic characteristics, hepatitis A and hepatitis B serologies, and vaccination status of the participants. The study included blood samples taken from the participants for routine screening purposes, after their serum had been separated. The blood samples of the participants were analysed using the Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) method to test for the presence of Hepatitis B surface antigen (HBsAg), anti-HBs, and anti-HAV IgG.

**Results:** 72.1% of the participants were students from the medical faculty, while 27.9% were from the health sciences faculty. 78.7% of the participants had a positive anti-HBs antibody titer, and 39.3% had a positive anti-HAV IgG antibody titer. The rate of anti-HAV IgG positivity was significantly higher in Faculty of Health Sciences students 54.9% compared to Faculty of Medicine students 33.3% ( $p=0.012$ ). Out of all the students in the health sciences faculty, 56.8% were from the midwifery department, while the remaining 43.1% were from other departments. The rate of anti-HAV IgG positivity among midwifery department students was 62.1%, which was significantly higher than the rate of 33.3% observed among Faculty of Medicine students ( $p=0.013$ ). The percentage of midwifery department students who tested positive for anti-HBs was 89.5%, which was significantly higher than the rate of 59.1% among students from other departments ( $p=0.034$ ). Serum anti-HBs levels were significantly higher in 81.5% of individuals with positive serum anti-HBs levels in the clinical classes compared to 61.1% in the preclinical classes ( $p=0.041$ ).

**Conclusions:** The positivity rate for anti-HBs antibodies was 78.7%, while the positivity rate for anti-HAV IgG antibodies was found to be quite low at 39.3%. The research found that 61.2% of the participating students had received the HAV vaccine, while 28.4% had not. It was determined that 41.5% of the students had received the HBV vaccine and 35.5% had not received the HBV vaccine.

**Keywords:** Hepatitis A, Hepatitis B, Medical students

## Introduction

Hepatitis is an inflammation of the liver caused by infectious viruses and non-infectious pathogens, sometimes leading to fatal disease. Hepatitis A and hepatitis B are the types of hepatitis that can be prevented by vaccination.<sup>1</sup> The main pathogens that put health care workers at risk are hepatitis A (HAV) and hepatitis B (HBV) viruses.<sup>2</sup> According to the World Health Organization (WHO), an estimated 66000 health care workers in Europe have been injured by an HBV infected sharps injury.<sup>3</sup>

Our country is one of the regions with medium endemicity of HBV infection, and it is estimated that approximately three million people are infected with HBV.<sup>4</sup> In our country, it is strongly recommended to evaluate the HBV serological tests of healthcare workers and to vaccinate susceptible individuals.<sup>5</sup> Hepatitis B is transmitted in four main ways. Sexual contact, parenteral transmission (mucosal, cutaneous contact with blood and blood products, blood and body fluids), vertical transmission (from an infected mother to the infant through breastfeeding) or horizontal transmission (close contact with infected persons). The region is considered to be moderately endemic for HAV infection. Vaccination is recommended for HAV seronegative healthcare workers working in high risk units.<sup>6</sup> HAV is transmitted from infected persons by the fecal oral route and by contact with contaminated food and water.<sup>6</sup>

Healthcare workers are at risk of infection through direct contact with infected blood and body fluids of patients. The main causes of infection are hepatitis A and hepatitis B viruses, which are recognised by the World Health Organisation as occupational diseases for healthcare workers. Factors such as hepatitis viruses and HIV represent a significant proportion of infections that pose a risk to healthcare workers.<sup>7,8,9,10</sup>

Doctors, dentists, laboratory workers, nurses and blood bank staff are most at risk. The period of education is the time when students are most at risk of contamination. Medical faculties, dental faculties, nursing and midwifery faculties, health vocational schools, etc. As students undertake hospital placements and healthcare services during their training, they are at high risk of exposure to infectious diseases, as are healthcare workers. Therefore, in order to reduce the risk of infection, the vaccination programme must be completed before the risk of transmission occurs due to the presence of high risk patients in the patient population served and the source risks of these patients.<sup>11</sup> The aim of this study is to determine the seroprevalence and vaccination status of hepatitis A and hepatitis B infections among students of the Faculty of Health Sciences and Medicine.

## Materials and Methods

This cross-sectional descriptive study was conducted at the Family Medicine Outpatient Clinic of a University Hospital between 10 July 2023 and 10 October 2023. To investigate the seroprevalence of hepatitis A and hepatitis B among students of the Faculty of Medicine and Health Sciences, 160 people were planned to be included in the study to perform Pearson correlation analysis with a significance level of 5%, statistical power of 95% and an effect size of 0.28. The study was completed with 183 participants.

Prior to the study, ethical approval was obtained from the local ethics committee for non-pharmaceutical and non-medical device research (ethics committee 2023/327).

The study included health sciences and medical students who were over 18 years old and had applied to the family medicine faculty of the medical school. Written and verbal informed consent was obtained in accordance with the tenets of the Declaration of Helsinki, and sociodemographic characteristics, hepatitis A and hepatitis B serologies, and vaccination status were recorded in a predesigned questionnaire. The study collected blood and serum samples from participants after obtaining their permission for screening purposes. Hepatitis B surface antigen (HBsAg), anti-HBs and anti-HAV IgG tests of the collected samples were performed in our laboratory using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. Those with a hepatitis B antibody titer of 10 or less were considered negative. Anti-HAV IgG 0-1 was considered negative.

### Statistical analysis

The statistical programme SPSS 22.0 (Statistical Package for the Social Sciences) was used to analyse the data. All collected data were transferred to SPSS 22.0 and analysed statistically. Descriptive data of the study participants; standard deviation, frequencies, mean were calculated and tabulated. Chi-square test was used to analyse categorical data. Values  $p < 0.05$  were considered statistically significant.

### Results

**Table 1.** Immune status of students from the faculties of medicine and health sciences.

		n	%
HBsAg (S/CO)	<1 Negative	183	100
	>1 Positive	0	0
Anti-HBs (mIU/ml)	Antibody titer 0-10	39	21.31
	negative	57	31.14
	Antibody titer 10-100	87	47.54
	Antibody titer 100 and over		
Anti-HAV IgG (S/CO)	Antibody titer <1	111	60.7
	negative	72	39.3
	Antibody titer >1		
	positive		

Of the 183 participants, 72.1% were medical students ( $n=132$ ) and 27.9% were health science students ( $n=51$ ). 60.7% of the participants were women ( $n=111$ ), 39.3% were men ( $n=72$ ), and their mean age was  $22.56 \pm 1.74$  years. When the blood results were evaluated, the HBsAg titre was found to be negative in all participants. The anti-HAV IgG antibody titer was positive in 39.3% of the participants and the anti-HBs antibody titer was positive in 78.7% (Table 1).

**Table 2.** Results of Anti-HAV IgG analysis categorized by faculty, department, gender, and class.

	Anti-HAV IgG positive		Anti-HAV IgG negative		Total		$\chi^2$	p	
	n	%	n	%	n	%			
<b>Faculty</b>									
Medicine Faculty	44	33.3	88	66.7	132	100	6.296	0.012	
Health Sciences Faculty	28	54.9	23	45.1	51	100			
<b>Gender</b>									
Female	48	43.2	63	56.8	111	100	1.797	0.180	
Male	24	33.3	48	66.7	72	100			
<b>Department</b>									
Medicine	44	33.3 <sup>a</sup>	88	66.7 <sup>a</sup>	132	100	8.618	0.013	
Midwifery	18	62.1 <sup>b</sup>	11	37.9 <sup>b</sup>	29	100			
Others <sup>1</sup>	10	45.5 <sup>ab</sup>	12	54.5 <sup>ab</sup>	22	100			
<b>Class</b>									
Preclinical <sup>2</sup> class	10	38.5	16	61.5	26	100	0	1.000	
Clinical <sup>3</sup> class	62	39.5	95	60.5	157	100			

\*Chi-square test was used in the table.

<sup>a,b,ab</sup> Indicates parameters for which significant differences have been detected

<sup>1</sup>Others: physiotherapy and rehabilitation, health management, audiology, nutrition and dietetics, anaesthetist, first aid and emergency care, medical laboratory.

<sup>2</sup> The study included first and second year students at the Faculty of Health Sciences and first, second and third year students at the Faculty of Medicine.

<sup>3</sup> The study included third and fourth year students at the Faculty of Health Sciences and fourth, fifth and sixth year students at the Faculty of Medicine.

The study found that the rate of anti-HAV IgG positivity was significantly higher among health sciences faculty students 54.9% compared to medical faculty students 33.3% ( $p=0.012$ ). There was no significant relationship between the gender of the participating students and serum anti-HAV IgG antibody titer ( $p>0.05$ ).

The study found that the rate of anti-HAV IgG positive students in the midwifery department 62.1% was significantly higher than that of medical faculty students 33.3% ( $p=0.013$ ). There was no significant relationship between the serum anti-HAV IgG antibody titer in the preclinical and clinical classes of the students who participated in the study ( $p>0.05$ ) (Table 2).

**Table 3.** Results of the Anti-HBs analysis are presented based on faculty, department, gender, and class.

	Anti-HBs positive		Anti-HBs negative		Total		$\chi^2$	p
	n	%	n	%	n	%		
<b>Faculty</b>								
Medicine Faculty	105	79.5	27	20.5	132	100	0.065	0.799
Health Sciences Faculty	39	76.5	12	23.5	51	100		
<b>Gender</b>								
Female	83	74.8	28	25.2	111	100	2.018	0.155
Male	61	84.7	11	15.3	72	100		
<b>Department</b>								
Medicine	105	79.5 <sup>ab</sup>	27	20.5 <sup>ab</sup>	132	100	6.622	<b>0.034</b>
Midwifery	26	89.7 <sup>b</sup>	3	10.3 <sup>b</sup>	29	100		
Others <sup>1</sup>	13	59.1 <sup>a</sup>	9	40.9 <sup>a</sup>	22	100		
<b>Class</b>								
Preclinical <sup>2</sup> class	16	61.5	10	38.5	26	100	4.190	<b>0.041</b>
Clinical <sup>3</sup> class	128	81.5	29	18.5	157	100		

\*Chi-square test was used in the table.

<sup>a,b,ab</sup> Indicates parameters for which significant differences have been detected

<sup>1</sup>Others: physiotherapy and rehabilitation, health management, audiology, nutrition and dietetics, anaesthetist, first aid and emergency care, medical laboratory.

<sup>2</sup>The study included first and second year students at the Faculty of Health Sciences and first, second and third year students at the Faculty of Medicine.

<sup>3</sup>The study included third and fourth year students at the Faculty of Health Sciences and fourth, fifth and sixth year students at the Faculty of Medicine.

There was no significant relationship found between the anti-HBs antibody titer in medical faculty students and health sciences faculty students ( $p>0.05$ ). Additionally, no significant relationship was detected between the gender of the participating students and their serum anti-HBs levels ( $p>0.05$ ). However, the percentage of anti-HBs positive students in the midwifery department 89.5% was found to be statistically significantly higher than that of students in other departments 59.1% ( $p=0.034$ ). The study found that the serum anti-HBs levels of students in clinical classes 81.5% were significantly higher than those in preclinical classes 61.1% ( $p=0.041$ ) (Table 3).



**Table 4.** Hepatitis A and Hepatitis B vaccination status (n=183)

Have you received the hepatitis A vaccine?	Number	%
Never done	52	28.4
A single dose was administered	80	43.7
Two doses were given	32	17.5
I can't remember	19	10.4
Total	183	100
Have you received the hepatitis B vaccine?	Number	%
Never done	65	35.5
Three doses were given	38	20.7
I can't remember	42	23
Other (1 or 2 doses)	38	20.8
Total	183	100

The study found that 112 out of the participating students (61.2%) had received the HAV vaccine, while 52 students (28.4%) had not. Additionally, 76 students (41.5%) had received the HBV vaccine, while 65 students (35.5%) had not (Table 4).

## Discussion

In this study conducted to determine the seroprevalence of hepatitis A and B in health sciences and medical faculty students, 78.7% of the participants had positive anti-HBs antibody titre and 39.3% had positive anti-HAV IgG antibody titer. Bekçibaşı and Üzelin (2016) conducted a study on healthcare workers and found that the Anti-HAV IgG positivity was 98%. In a separate study by Mermut et al. (2020), the Anti-HAV positivity value was 73%. Apaydın et al. (2021) reported a seroprevalence value of 58.8%.<sup>12,13,14</sup> Upon analysis of the aforementioned studies, it was observed that there was a general decrease in anti-HAV IgG positivity over the years compared to previous years. The positivity of anti-HAV IgG obtained in our study (39.3%) was found to be well below average values. As in the aforementioned studies, our research also found that compliance with hygiene conditions and access to clean and safe water sources were associated with a decrease in the positivity rate of HAV seroprevalence.

In studies conducted in our country, the prevalence of anti-HBS positivity among healthcare workers was found to be 68.3% in the study by Tekin et al. (2010), 62.7% in the study by İnci et al. (2009), and 63.0% in the study by Tekin Koruk et al. (2009).<sup>15,16,17</sup> A study conducted by Çetinkol et al. in 2012 found that 89% of health vocational high school students aged 15-21 years tested positive for anti-HBS. Similarly, Kutlu et al. (2020) reported an 87.5% anti-HBS positivity rate among dentistry faculty staff and students.<sup>18,19</sup>

The study found that the rate of anti-HBs positivity was 78.7%. It was observed that this rate has increased in our country compared to previous years. To safeguard healthcare workers from the disease, it is recommended to increase the positivity rate of HBV seroprevalence through periodic medical, dental, and health sciences faculty student examinations, as well as regular implementation of vaccination programmes.

When comparing the HAV seroprevalence levels between faculties, it was found that the rate of anti-HAV IgG positive students in the faculty of health sciences (54.9%) was significantly higher than that in the faculty of medicine (33.3%). The proportion of anti-HAV IgG positive students in the midwifery department (62.1%) was significantly higher than that of medical faculty students (33.3%). In a study conducted by Köse et al. in 2019, it was found that the immunity to HAV was 75% in doctors, 74% in nurses, and 84% in auxiliary health personnel. The study also revealed that susceptibility to HAV was significantly higher in doctors and nurses.<sup>20</sup> According to Apaydın et al. (2021), the prevalence of HAV immunity was 64.3% among doctors, 61.8% among nurses, and 54.7% among auxiliary health personnel.<sup>14</sup>

In the comparison between the students of the Faculty of Health Sciences and the Faculty of Medicine, it was found that the students of the Faculty of Midwifery had a significantly higher rate of anti-HBs positivity 89.5% than the students of the other faculties (Physical Therapy and Rehabilitation, Health Management, Audiology, Nutrition and Dietetics, Anaesthesia Technician, First Aid and Emergency, Medical Laboratory) 59.1%. Anti-HBs levels were higher in midwifery students (89.5%) than in medical students (79.5%). In İnci et al.'s study, 19 (95.0%) of physicians, 90 (76.3%) of midwives nurses, 28 (68.3%) of technicians, 25 (43.9%) of cleaning company employees, and 21 (37.5%) of other personnel among 292 healthcare workers tested positive for anti-HBs.<sup>17</sup> It was believed that the higher positivity rate among health sciences students compared to medical students was due to the former starting clinical education earlier and undergoing screening and immunisation at an earlier stage.

The study found that the serum anti-HBs levels of students were significantly higher in clinical classes (81.5%) compared to preclinical classes (61.1%). Kutlu et al. (2020) conducted a study among the staff and students of the Faculty of Dentistry. The results showed that the highest anti-HBs positivity was found in the third class (100%), followed by the second class (95.5%) and the first class (79.0%).<sup>19</sup> In this study, the seropositivity of anti-HBs increased from preclinical to clinical grade.

Out of the students who participated in the study, 112 (61.2%) had received HAV vaccination, while 52 (28.4%) had not. Sevil et al. conducted a study on medical faculty students and found that 27.2% of the students had an adequate immune response against HAV infection.<sup>21</sup>

Out of the students who participated in the study, 76 (41.5%) had received the HBV vaccine, while 65 (35.5%) had not. In a literature review, it was found that the hepatitis B vaccination rate among medical faculty students in Germany was 63.7%. Similarly, a study by Uzun et al. showed that 88.7% of research assistants working in a university hospital had received the hepatitis B vaccination, while Köse et al. reported that 96.5% of senior high school students had received the vaccine.<sup>22,23,24</sup> The study found that the rate of HBV vaccination among health sciences and medical faculty students was significantly lower compared to other studies. The differing results of studies on hepatitis B vaccination indicate a need for further multicentre studies involving larger populations. Our study found that protection against hepatitis A infection was low among students, highlighting the importance of vaccinating individuals with negative immunity results

#### **Limitations**

In our study, we were only able to reach a limited number of students at the outpatient clinic due to the 3 month time limit.

To prevent the spread of HAV and HBV infections in society, further studies should be conducted in various regions with more comprehensive samples. These studies should be repeated and updated in subsequent years.

#### **Conclusion**

All students who participated in the study were found to be negative for HBsAg. The positivity rate for anti-HBs antibodies was 78.7%, while the positivity rate for anti-HAV IgG antibodies was very low at 39.3%. As both HAV and HBV infections are preventable through vaccination, it is recommended to increase screening and vaccination of non-immune individuals. It is important to note that in our country, the Ministry of Health provides free HAV and HBV vaccines. As the vaccination rate among students increases, the risk of contracting and transmitting HAV and HBV infections will decrease. To achieve this goal, it is recommended to conduct yearly health screenings at occupational medicine and family medicine outpatient clinics in hospitals.

Organising awareness training programmes for hepatitis infections is recommended for public education in primary healthcare institutions. Vaccination should be provided to patients in identified risk groups, and the vaccination program for children should continue.

## References

- World Health Organization/Home/Healthy topics/Hepatitis. (serial online) 2023, August (cited 2023 August 22): Available from: URL:[https://www.who.int/health-topics/hepatitis#tab=tab\\_3](https://www.who.int/health-topics/hepatitis#tab=tab_3).
- Akın L, Güler Ç. Control of diseases transmitted by blood and blood products. Public Health Essentials. 1st edition. Ankara. Hacettepe University Publications, 2006, p. 940-943.
- Prüss-Üstün A, Rapiti E, Hutin Y. Sharps injuries: global burden of disease from sharps injuries to health-care workers. Geneva, World Health Organization. (WHO Environmental Burden of Disease Series, No 3.) (cited 2024 March 14): Available from: URL:<https://www.who.int/publications/i/item/sharps-injuries-assessing-the-burden-of-disease-from-sharps-injuries-to-health-care-workers-at-national-and-local-levels>.
- Akarca US. Chronic hepatitis B. A guideline to diagnosis, approach, management, and follow-up 2007. Turkish Association for the Study of Liver, Turk J Gastroenterol 2008;19(4):207-30.
- Dokuzoğuz B. Current vaccination recommendations for healthcare workers, ANKEM Derg 2014;28(Ek 2):199-206.
- Tosun S. Changing epidemiology of viral hepatitis in our country, Ankem Journal 2013;27(Supplement 2):128-34
- Korkmaz P, Çağlan FÇ, Aykın N, Alpay Y, Güldüren HM, Yaşar ZD et al. Seroprevalence of hepatitis A, B, C and HIV infection in healthcare workers in a public hospital. Sakarya Medical Journal 2013; 26(2): 64-70
- Kader Ç, Balcı M, Erdoğan Y, Göçmen AY, Meşe Üzümveren B, Ünsal G et al. Seroprevalences of hepatitis B, C, HIV and hepatitis B vaccination in healthcare workers in bozok university faculty of medicine. Flora 2012;17(3):126-131.
- Köse H, Temoçin F. Evaluation of hepatitis A, B and C serology in employees of a secondary level public hospital. Ortadoğu Medical Journal 2019; 11(2): 155-160.
- Şeref Y. Evaluation of the knowledge level of nurses working in some wards of a public hospital about hepatitis B and hepatitis C disease and ways of prevention. Ankara. Gazi University; 2007.
- T.R. Ministry of Health Türkiye. Required Vaccines and Application Schemes for Healthcare Workers. (serial online) 2023, August (cited 2023, August 22): Available from: URL: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/saglik-calisanlari-asilama.html>.
- Bekçibaşı, M., & Üzel, A. Seroprevalence of hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C and HIV infection in healthcare workers. Ankem Journal, 2016. 30(3), 97-101.
- Mermut, G., Erdem, H., Yıldırım, Ç., Yamazhan, T., Taşbakan, M., Altuğlu, İ. and Pullukçu, H. Evaluation of dentistry faculty employees in terms of hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C and HIV infection. Aegean Medical Journal, 2020. 22-27. 10.19161/etd.697946.
- Apaydın, H., Demir, Ş., & Karadeniz, A. Hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C seroprevalence and vaccination status in healthcare workers of a medical faculty hospital. Sakarya Medical Journal, 11(2), 360-365.
- Tekin A, Devenci Ö. HBV, HCV and HIV seroprevalence among employees of a public hospital. Journal of Clinical and Experimental Investigations. 2010;1(2):99-103.
- İnci M, Aksebzezi AT, Yağmur G, Kartal B, Emiroğlu M, Erdem Y. Investigation of HBV, HCV and HIV seropositivity in hospital employees. Turkish Journal of Hygiene and Experimental Biology. 2009;66(2):59-66.
- Tekin-Koruk S, Koruk İ, Şahin M, Duygu F. Evaluation of HBsAg, anti-HBs and anti-HCV positivity and risk factors in oral and dental health workers in Şanlıurfa. Clinical Journal. 2009;22(2):55-61.
- Çetinkol, Y., & AA, Y. Evaluation of HBsAg, anti-HBs, anti-HCV and anti-HAV IgG results in health vocational high school students. Journal of Viral Hepatitis. 2012; 18(1), 23-5.
- Kutlu, R., Terlemez, A., Demirbaş, N., & Hatır, A. E. Evaluation of hepatitis A and hepatitis B seroprevalence in dentistry faculty students and staff. Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care. 2020, 14(2), 246-251
- Köse H, Temoçin F. Evaluation of hepatitis A, B and C serology in employees of a secondary level public hospital. Middle East Medical Journal 2019; 11(2): 155-160.
- Alkan, Sevil, et al. Determining the knowledge levels and vaccination status of medical school students about Hepatitis A virus infection/vaccination. Troia Medical Journal. 2022: 33-37.
- Wicker S, Allwinn R, Gottschalk R, Rabenau HF. Reliability of medical students vaccination histories for immunisable diseases. BMC Public Health. 2008;8(1):1.
- Uzun E., Akçam F Z., Zengin E., Kisiöğlu A N., Yaylı G. S.D. Evaluation of the situations, knowledge levels and attitudes of medical faculty research assistants regarding hepatitis B. S. D. Faculty of Medicine Journal. 2005;15(1):22-7.
- Köse G, Sevil Ü. Examining the knowledge levels of high school senior students about hepatitis B. HIV/AIDS Medical Journal, 2003;6:52-54.

## İç Hastalıkları Kliniğinde Yatan Diyabetik Hastalarda FIB-4 Skoru ve Mortalite Arası İlişki

### Relationship Between FIB-4 Score and Mortality in Diabetic Patients Hospitalized in Internal Medicine Clinic

Betül ÇAVUŞOĞLU TÜRKER\* 0000-0002-8041-1904

Ece ÇİFTÇİ ÖZTÜRK\* 0000-0002-9223-4212

Atay Can KULA\*\* 0000-0002-1873-338X

\* Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

\*\*Balıkesir Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Balıkesir, Türkiye

**Yazışma Adresi:** Atay Can KULA

Balıkesir Üniversitesi Hastanesi, Balıkesir

**E-mail:** ataycankula@gmail.com

#### Öz

**Giriş:** Bu çalışmanın amacı İç hastalıkları kliniğinde yatarak tedavi gören diyabetik hastalarda, FIB-4 skoru ve mortalite gelişimi arası ilişkinin değerlendirilmesidir.

**Gereç ve Yöntem:** Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları kliniğinde, 1 Ocak- 31 Aralık 2019 tarihleri arasında herhangi bir nedenle hastaneye yatırılan ve taburcu edilen 798 Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) hastasının tıbbi sağlık ve klinik veri kayıtları kullanılarak gerçekleştirildi. 18 yaş altı hastalar, gebeler, kronik karaciğer hastalığı ve karaciğer sirozu olanlar, hastaneye yatışı geciken (>24 saat), hematolojik maligniteler ve bozuklukları olan, nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar, hepatotoksik ajanlar, antiinflamatuvarlar ve immünsüpresanlar (örn. steroidler) kullanan hastalar, tekrarlayan yatışları olan, verileri yetersiz olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Yaş, cinsiyet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kronik böbrek hastalığı, maligniteler (solid), glukoz, HbA1c, hemoglobin, trombosit (PLT), nötrofil, lenfosit, aspartat transaminaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gama glutamil transferaz (GGT), alkalın fosfataz (ALP), albümin, total kolesterol, trigliserit, kreatinin, INR, CRP gibi spesifik değişkenler kaydedildi. FIB-4 skoru tüm katılımcılar için hesaplandı. FIB-4 skoru ile T2DM hastalarında tüm nedenlere bağlı mortalite arası ilişki değerlendirildi.

**Bulgular:** Bu çalışmaya toplam 798 hasta dahil edildi. Hayatta kalan hastalarla karşılaştırıldığında, ölen hastalarda hipertansiyon, malignite, kronik böbrek hastalığı ve koroner arter hastalığı prevalansı daha yüksekti (sırasıyla p:0,001 ve p<0,001). Ölen hastalarda INR, kreatinin, CRP, nötrofil düzeylerinin yükseldiğini, ayrıca lenfosit, hemoglobin, albümin, trigliserit, glukoz ve HbA1c düzeylerinin azaldığı görüldü. Eksitus olarak kabul edilen hastalarda FIB-4 skoru hayatta kalan hastalara göre anlamlı derecede yüksekti.

**Sonuç:** Çalışmamızda FIB-4 skoru ne kadar yüksekse, T2DM bireylerde tüm nedenlere bağlı mortalite görülme sıklığı da o kadar yüksek olarak saptandı.

**Anahtar Kelimeler:** Diyabetes Mellitus, İç Hastalıkları, Mortalite

#### Abstract

**Introduction:** The purpose of this study was to evaluate the relationship between the FIB-4 score and mortality development in patients with diabetes receiving inpatient treatment in an internal medicine clinic.

**Materials and Method:** The study was conducted using the medical health and clinical data records of 798 patients with type 2 diabetes who were hospitalized and discharged for any reason between January 1 and December 31, 2019, at the Sultangazi Haseki Training and Research Hospital Internal Medicine Clinic. Discharged patients between 1 January and 31 December 2019. Patients who are under 18 years, pregnant, who has chronic liver diseases and cirrhosis, delay (>24 hours) in hospital admissions, hematological malignancies and disorders, patients using nonsteroidal anti-inflammatory agents, hepatotoxic agents anti-inflammatories and immunosuppressants (e.g. steroids), readmissions, patients with insufficient data were excluded. Specific variables of age, gender, hypertension, coronary artery disease, chronic kidney disease, malignancies (solid), glucose, HbA1c, haemoglobin, platelet (PLT), neutrophil, lymphocyte, aspartate transaminase (AST), alanine aminotransferase (ALT), gamma glutamyl transferase (GGT), alkaline phosphatase (ALP), albumin, total cholesterol, triglyceride, creatinine, INR, CRP were recorded. The FIB-4 score was calculated for all participants. The relationship between FIB-4 score and all-cause mortality in type 2 diabetes patients was evaluated.

**Results:** A total of 798 diabetic patients were included in this study. Compared with surviving patients, patients who died were had a higher prevalence of hypertension, malignancy, chronic kidney disease, and coronary artery disease (p:0.001 and p <0.001, respectively). We observed elevated INR, creatinine, CRP, neutrophil levels as well as decreased lymphocyte, haemoglobine, albumin, triglyceride, glucose and hbA1c level in the patients who died. FIB-4 score was significantly higher in patients who died.

**Conclusion:** In our study, it was determined that the higher the FIB 4 score, the higher the incidence of all-cause mortality in diabetic individuals.

**Keywords:** Diabetes mellitus, Internal Medicine, Mortality

## Giriş

Günümüz dünyasının en önemli temel halk sağlığı sorunlarından biri Tip 2 Diabetes Mellitus'tur (T2DM). Ülkemizde yapılan TURDEP 2 çalışmasına göre T2DM sıklığı %7,7'den, %13,7'e çıkmıştır. Gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek olan diyabetin görülme sıklığı buna paralel olarak dünya çapında %10,5'lara ulaşmıştır (1). Hızlı nüfus artışı, obezite, sanayileşme artışı, ortalama yaşam süresinde uzama ve artmış şehirleşme gibi nedenlerle diyabetin görülme sıklığı hızla yükselmektedir (2). 2045 yılına gelindiğinde tüm dünyada diyabetik birey sayısının 783 milyona çıkacağı öngörülmektedir.

Diyabet hastalığı olan bireylerde, diyabetik olmayanlara göre kardiyovasküler hastalık (KVH) ve ölüm riski 2 ila 4 kat daha fazladır (3). T2DM varlığı serebrovasküler olayların görülme sıklığını arttırmaktadır.

Diyabetik nefropati ve retinopati, T2DM'nin mikrovasküler komplikasyonlarıdır. T2DM aynı zamanda son dönem böbrek hastalığı (SDBY) vakalarının 1/4'ünün nedenidir (4). Bu nedenle diyabetik bireylerde, diyabetik komplikasyonları ve ölümü önleyebilecek öngördürücü prognostik faktörlerin belirlenmesi hastalığın seyri ve tedavisinde oldukça önemlidir.

FIB-4 skoru, ALT, AST, Plt ve hastanın yaşı ile hesaplanan basit bir puanlama indeksidir. İlk olarak hepatit C enfeksiyonunda ilerlemiş fibrozisi öngörmek amacıyla geliştirilmiştir (5). Daha sonra FIB-4 skoru ile çeşitli hastalıklarda mortalite arası ilişki olabileceği araştırılmış ve yapılan çalışmalar, COVID-19 prognozu ile FIB-4 skoru arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (6). Ayrıca FIB-4 skorunun alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı olan hastalarda kronik böbrek hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu, kalp yetersizliği olan hastalarda ise tüm ölüm nedenleri ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (7-8). Bir diğer çalışmada ise, mikroskobik polianjiit ve granümatöz polianjiit hastalarında tanı anında  $\geq 1,45$  olan FIB-4 skorunun, takip sırasında tüm nedenlere bağlı mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olduğunu gösterilmiştir (9). FIB-4 skorunun yüksekliği ile T2DM gelişimi arasında da ilişkinin olduğuna yönelik çalışmalar literatürde izlenmiştir (10).

Bu çalışmada FIB-4 skoru ile T2DM hastalarında tüm nedenlere bağlı mortalite arası ilişkinin araştırılması amaçlandı.

## Gereç Ve Yöntem

### Çalışma Katılımcıları ve Laboratuvar Ölçümleri

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından kabul edildi. Bu retrospektif kohort çalışması, iyi klinik uygulama ilkelerine ve Helsinki bildirgesine göre yönetildi. Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden (No 252-2023- 27.12.2023) etik kurul onayı alındı. Hastaların yatışları sırasında bilgilendirilmiş onamları alındı. Bu retrospektif kohort çalışması, Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğinde, 1 Ocak- 31 Aralık 2019 tarihleri arasında herhangi bir nedenle hastaneye yatırılan ve taburcu edilen 798 T2DM hastalarının tıbbi sağlık ve klinik veri kayıtları kullanılarak gerçekleştirildi. 18 yaş altı hastalar, gebeler, kronik karaciğer hastalığı ve karaciğer sirozu olanlar, hastaneye yatışı geciken (>24 saat) hastalar, hematolojik maligniteler ve bozuklukları olan, solid malignitesi olan hastalar, nonsteroidal antiinflamatuar ajanlar, hepatotoksik ajanlar, antiinflamatuarlar ve immünsüpresanlar (örn. steroidler) kullanan hastalar, tekrarlayan yatışları olan, verileri yetersiz olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Doğal olmayan ölümler (örn. kazalar, intiharlar veya cinayetler) dışında tüm nedenlere bağlı ölümleri dört yıllık takip süresi içinde olmayan hastalar da hariç tutuldu (Medyan 36 ay minimum 0 - maksimum 48 ay).

Tüm takip verileri Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi bilgi işlem sisteminden toplandı ve tüm mortalite verilerinin raporlarının doğrulanması ve tespiti için Ulusal Ölüm bildirim sistemi (ÖBS) kullanıldı. Çalışmaya ilişkin hastaların demografik bilgileri, tıbbi geçmişi, mortalite verileri ve laboratuvar muayeneleri Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin elektronik hastane yönetim sistemi dağıtım kayıtlarından ve veri tabanlarından alındı.

Yaş, cinsiyet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kronik böbrek hastalığı, maligniteler (solid), glukoz, HbA1c, hemoglobin, trombosit (Plt), nötrofil, lenfosit, aspartat transaminaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gama glutamil transferaz (GGT), alkalın fosfataz (ALP), albumin, total kolesterol, trigliserit, kreatinin, INR, CRP gibi spesifik değişkenler kaydedildi.

FIB-4 skoru tüm katılımcılar için şu formül kullanılarak hesaplandı: (yaş × AST) / trombosit değeri × karekök (ALT) . Skorun  $\geq 1,5$  olması fibrozis olmadığını,  $\geq 3,25$  olmasının ise anlamlı fibrozis varlığını gösterdiği kabul edildi. Hastalar skorlarına göre üç gruba ayrıldı (Grup 1 <1,45, Grup 2 1,45 – 3,25, Grup 3 >3,25).

Tüm laboratuvar testleri için rutin kan örnekleri, sabah 6 ile 7 arasında 12 saatlik açlık döneminden sonra alındı. İlaç tedavisine başlanmadan önce, hastaların hastaneye yatışlarının ilk gününde kan örnekleri alındı ve hemen analiz edildi. Laboratuvar bulguları hastaların elektronik tıbbi kayıtlarından elde edildi. Listelenen biyokimyasal parametreler tüm katılımcılar için ölçüldü. Takip döneminde 376 katılımcının eksitus olduğu tespit edildi.

#### İstatiksel Analiz

Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak belirtildi. İstatistiksel analiz SPSS 24.0 (SPSS IBM. Chicago, IL, ABD) programı kullanılarak gerçekleştirildi. Ortalamalar, standart sapmalar, aralıklar ve yüzdeler dahil olmak üzere temel tanımlayıcı istatistiksel parametreler uygulandı. Dağılımın normalliği Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. İki bağımsız grup arasındaki ortalama değerler, sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testiyle ve kategorik parametreler ki kare ( $\chi^2$ ) testiyle kontrol edildi; ikiden fazla alt grup arasındaki karşılaştırmalar ANOVA ve Kruskal-Wallis testleri ile yapıldı. İki değişkenli korelasyonlar Pearson (sürekli değişkenler) kullanılarak incelendi.  $p < 0,05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Değişkenlerin sağkalım üzerindeki etkilerini analiz etmek için Cox regresyon modeli kullanıldı. 0,05'in altındaki p değeri anlamlı kabul edildi. Olay- süre verilerinin analizini gerçekleştirmek için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı ve her grup arasındaki farkları karşılaştırmak için log-rank testi kullanıldı.

#### Bulgular

Bu çalışmaya toplam 798 hasta (458 kadın ve 340 erkek) dahil edildi. Hayatta kalan ve eksitus olan grupların temel bulguları tablo-1'de gösterildi. Hayatta kalan hastalarla karşılaştırıldığında ölen hastaların hipertansiyon, malignite, kronik böbrek hastalığı ve koroner arter hastalığı prevalansı daha yüksekti (sırasıyla  $p < 0,001$  ve  $p < 0,001$ ). Ölen hastalarda INR, kreatinin, CRP, nötrofil düzeylerinin yükseldiğini, ayrıca lenfosit, hemoglobin, albumin, trigliserit, glukoz ve hbA1c düzeylerinin azaldığı görüldü. Yine eksitus olan hastalarda, FIB-4 skoru yaşayanlara göre anlamlı derecede yüksekti (Tablo-1).

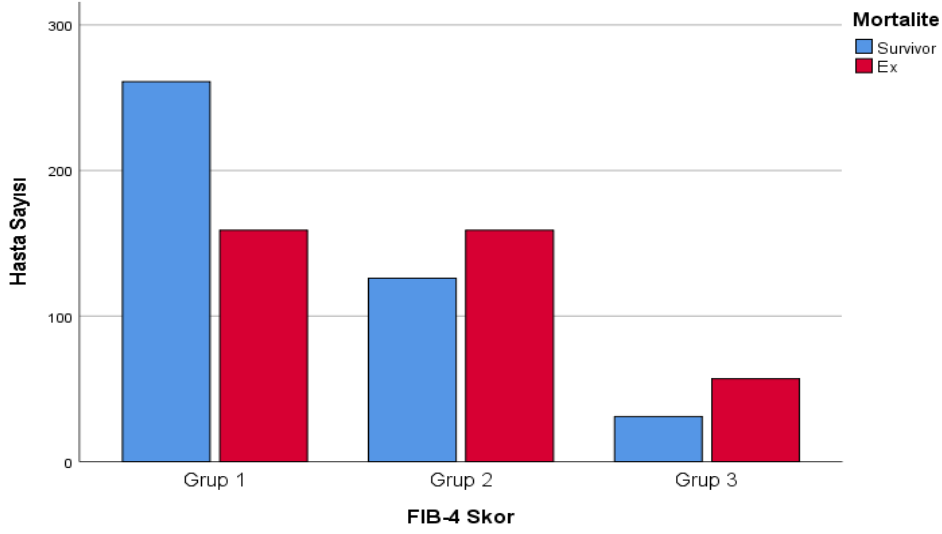
**Tablo 1.** Diyabetik Olgularda Yaşayan ve Eksitus Olan Grubun Temel Özellikleri, Klinik, Laboratuvar ve Demografik Verilerinin Karşılaştırılması

	Yaşayan(n:412)	Yaşamayan(n:376) (n:376)	p
Yaş	58.8 $\pm$ 14.6	70.2 $\pm$ 11.2	<b>0.001</b>
Kadın	247	211	0.519
Erkek	175	165	
Glukoz (mg/dL)	205.4 $\pm$ 106.5	184.5 $\pm$ 91.9	<b>0.004</b>
	8.7 $\pm$ 2.9		
Hba1c (%)		7.8 $\pm$ 2.3	<b>0.001</b>
Hemoglobin (g/dl)	11.2 $\pm$ 2.5	10.1 $\pm$ 2.2	<b>0.001</b>
Platelet ( $\times 1000/\text{mm}^3$ )	255.1 $\pm$ 89.4	257.5 $\pm$ 100.8	0.726
Nötrofil $\times 10^9/\text{L}$	6.1 $\pm$ 3.2	7.3 $\pm$ 4.3	<b>0.001</b>
Lenfosit $\times 10^9/\text{L}$	1.7 $\pm$ 0.8	1.3 $\pm$ 0.7	<b>0.001</b>
AST (U/L)	28.4 $\pm$ 34.3	29.4 $\pm$ 32.2	0.674
ALT (U/L)	25.1 $\pm$ 36.5	24.7 $\pm$ 48.6	0.861
GGT (U/L)	51.2 $\pm$ 84.2	66.5 $\pm$ 85.1	<b>0.012</b>
ALP (U/L)	101.1 $\pm$ 48.1	134.3 $\pm$ 147.1	<b>0.001</b>
Albumin (g/dL)	34.7 $\pm$ 5.2	30.8 $\pm$ 5.8	<b>0.001</b>
Total Kolesterol (mg/dl)	176.6 $\pm$ 80.4	166.1 $\pm$ 68.5	0.077
Trigliserid (mg/dL)	197.6 $\pm$ 212.4	162.1 $\pm$ 161.4	<b>0.018</b>
Kreatinin (mg/dL)	1.5 $\pm$ 1.7	1.9 $\pm$ 1.6	<b>0.001</b>
INR	1.1 $\pm$ 0.4	1.2 $\pm$ 0.7	<b>0.001</b>
CRP (mg/L)	43.3 $\pm$ 72.4	73.5 $\pm$ 83.4	<b>0.001</b>
Kronik Böbrek Hastalığı (n)	91	155	<b>0.001</b>
Hipertansiyon (n)	285	294	<b>0.001</b>
Koroner Arter Hastalığı (n)	140	180	<b>0.001</b>
Fib-4 skoru	1.51 $\pm$ 1.19	2.05 $\pm$ 1.49	<b>0.001</b>
Grup 1 (<1.45)	261	159	<b>0.001</b>
Grup 2 (1.45 - 3.25)	126	160	<b>0.001</b>
Grup 3 (>3.25)	31	57	<b>0.001</b>
		0.001	

\* ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, GGT: Gama Glutamil Transferaz, ALP: Alkalın Fosfataz, INR: Uluslararası Düzeltme Oranı, CRP: C reaktif Protein  $p < 0,05$ ; istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

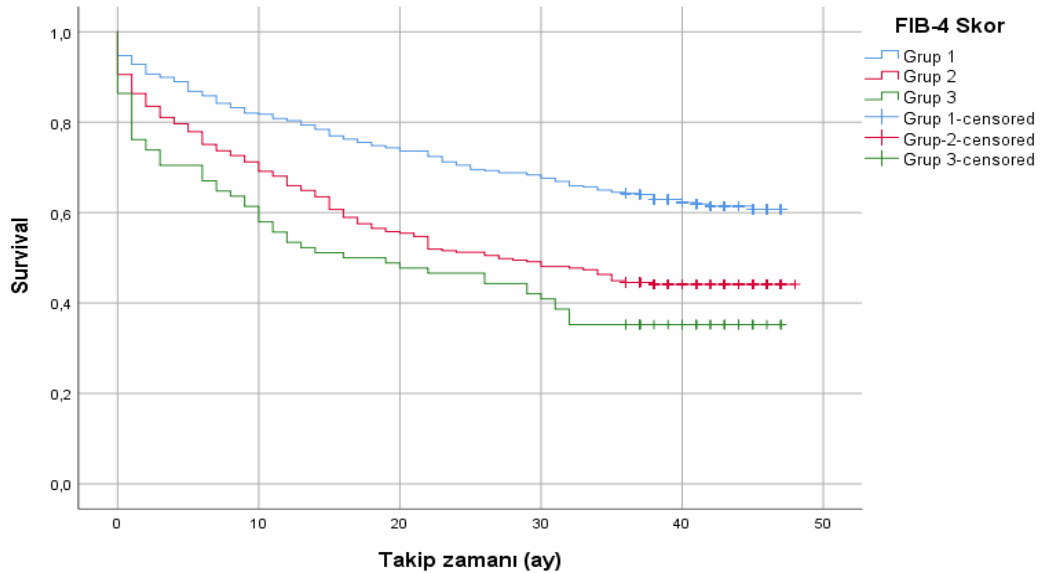
88 hastanın FIB-4 düzeyi 3,25 üzeri, 286 hastanın FIB-4 düzeyi 1,45 – 3,25 arası ve 420 hastanın FIB-4 düzeyi 1.45'in altındaydı. FIB-4 grup 2 ve 3'te ölen hasta sayısı, hayatta kalan hasta sayısından fazlaydı (Grafik-1).

**Grafik 1.** FIB-4 Gruplarına Göre Hayatta Kalan ve Hayatta Olmayanların Sayısı



Kaplan-Meier eğrileri, hastanede yatan diyabetik hastalarda FIB-4'e göre kategorize edilen tüm nedenlere bağlı ölümlerin görülme sıklığını göstermektedir. Tüm nedenlere bağlı ölümlerin kümülatif insidansı, FIB-4 skoru daha yüksek olan hastalarda anlamlı derecede yüksekti (Şekil-1).

**Şekil 1.** FIB-4 Skor Gruplarına Göre Mortalite ve Kaplan Meier Eğrisi



## **Tartışma Ve Sonuç**

Bu çalışmada T2DM tanılı hastalarda yüksek FIB-4 skorunun tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili olduğunu saptadık. Bu çalışma T2DM hastalarında mortalite öngördürücü faktör olarak FIB-4 skorunun ortaya konması ve literatüre katkıları açısından değerli bir çalışmadır. Yine bu çalışmada diyabetik hastalarda hipertansiyon, malignite, kronik böbrek hastalığı ve koroner arter hastalığı prevalansı mortalite grubunda beklenildiği gibi daha yüksek saptandı. T2DM ve ona eşlik eden kronik hastalıkların artmış mortaliteye neden olduğu bilinmektedir (11).

FIB-4 skoru ile tüm nedenlere bağlı mortalite arası ilişkiyi açıklayabilecek altta yatan mekanizmalar henüz açıkça belirlenmemiştir. Bildiğimiz gibi FIB-4 skoru, ileri karaciğer fibrozunu değerlendirmek için oldukça duyarlı bir biyobelirteçtir. Ancak son yıllarda FIB-4 skorunun kardiyovasküler hastalıklar (KVH) oluşumu ve prognozu üzerine etkisini araştıran çalışmalar yoğunlaşmaya başlamıştır. Lihua Guan ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada bizim çalışmamızı destekler biçimde diyabetik bireylerde artmış FIB-4 skorunun mortalite ile ilişkili olduğunu saptamıştır (12). Bizim çalışmamızın bu çalışmadan güçlü yanı, kronik karaciğer hasarı, alkol alımı gibi karaciğer veya hemogram parametrelerini etkileyen /bozan hastaları dışlayarak T2DM hastalarında FIB-4 skorunun gerçekten mortalite üzerine etkin olduğunu saptamış olmamızdır.

Artmış FIB-4 skoru düzeyinin tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkisini tartışacak olursak bunun ilk nedenlerinden biri diyabetiklerde artmış inflamasyon olarak gösterilebilir. İnflamasyon, çeşitli inflamatuvar sinyaller yoluyla sistemik fibrotik değişikliğe neden olabilir. Bu nedenle, karaciğer fibrozunun derecesi dolaylı olarak kardiyovasküler hastalıklar gibi karaciğer dışı hastalıklarda biriken inflamatuvar yükün derecesini gösterebilir. Bu nedenle yüksek FIB-4 skoru artmış KVH ve artmış mortalite ile ilişkilidir. Yine Park ve arkadaşları, tanı anında hesaplanan FIB-4 skorunun, mikroskobik polianjiit ve granüloamatöz polianjitis gibi vaskülitik hastalıklarda tüm nedenlere bağlı mortaliteyi benzer şekilde öngörebildiğini göstermiştir. Tüm bu sonuçlar ele alındığında FIB-4 skorunun diyabetik hastalarda mortalite üzerinde benzer bir etkiye sahip olabileceğini düşünebiliriz.

Hasta yaşı arttıkça FIB skoru ile mortalite arasındaki ilişki daha anlamlı olmaktadır. Yaş faktörü, FIB-4 skoru puanını oluşturan değişkenlerden biri olduğundan, FIB-4 skorunun diyabetik hastalarda artmış mortaliteyle ilişkilendirilmesinde önemli faktörlerden biri olabilir. Bildiğimiz gibi yaş arttıkça T2DM görülme sıklığı artmakta, diyabete bağlı akut ve kronik komplikasyon görülme oranları da buna paralel artmaktadır.

Üçüncü bir neden ise diyabetik hastalarda görülme oranının fazla olduğunu bildiğimiz alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) olabilir ve bu da FIB-4 skoru artışına neden olur. NAFLD, hepatik trigliserit birikimi ve buna eşlik eden artmış insülin direnci ile karakterizedir (13).

Hepatik steatozdan alkolsüz steatohepatite (NASH) kadar uzanan hastalıkları içeren geniş bir spektrumdur. NAFLD'nin ilerlemiş formu olan NASH, fibroza ilerleyebilir, karaciğer hasarı ve buna bağlı olabilen hepatoselüler karsinom (HCC) gelişme riski ile ilişkilidir. Ayrıca son çalışmalar ileri fibrozis ile karaciğer hasarı ve buna bağlı artmış mortalite oranlarını ortaya koymuştur (14). Evre 4 karaciğer fibrozu olan hastalarda mortalite riskinin beş kat arttığı gösterilmiştir (15).

FIB-4 skoru ve mortalite arası ilişkide dördüncü ve son neden ise trombosit sayısı olabilir. Vinholt ve arkadaşları trombosit sayısı ile mortalite arasında U şeklinde bir ilişki olduğunu göstermiştir. Normal aralıktaki yüksek trombosit sayısının artan kardiyovasküler hastalık riskiyle ilişkili olduğunu, düşük trombosit sayısının ise artan kanser riskiyle ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır (16).

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Laboratuvar verilerini baz alan retrospektif bir çalışmadır. Bulgularımızı doğrulamak için prospektif çalışmalara ihtiyaç olabilir.

Çalışmamızda Kaplan Meier eğrilerinin gösterdiği gibi, FIB-4 skoru ne kadar yüksekse, diyabetik bireylerde tüm nedenlere bağlı mortalite görülme sıklığı da o kadar yüksekti. Çalışmamız yüksek sayıda olgu içermesi nedeniyle oldukça önemli bir çalışmadır. Ayrıca Türkiye'de diyabetik hastalarda FIB-4 skoru ve mortalite arası ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışmalardan biridir.



## Kaynaklar

1. GBD 2019 Diabetes Mortality Collaborators. Diabetes mortality and trends before 25 years of age: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(3):177-192.
2. Hosseini Z, Whiting SJ, Vatanparast H. Type 2 diabetes prevalence among Canadian adults - dietary habits and sociodemographic risk factors. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2019;44(10):1099-1104
3. Wan Z, Guo J, Pan A, Chen C, Liu L, Liu G. Association of Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations With All-Cause and Cause-Specific Mortality Among Individuals With Diabetes. *Diabetes Care.* 2021;44(2):350-357
4. Gheith O, Farouk N, Nampoory N, Halim MA, Al-Otaibi T. Diabetic kidney disease: world wide difference of prevalence and risk factors. *J Nephroarmacol.* 2015;5(1):49-56
5. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology.* 2006;43(6):1317-1325
6. Li Y, Regan J, Fajnzylber J, et al. Liver Fibrosis Index FIB-4 Is Associated With Mortality in COVID-19. *Hepatal Commun.* 2021;5(3):434-445
7. Xu HW, Hsu YC, Chang CH, Wei KL, Lin CL. High FIB-4 index as an independent risk factor of prevalent chronic kidney disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatal Int.* 2016;10(2):340-346.
8. Sato Y, Yoshihisa A, Kanno Y, et al. Liver stiffness assessed by Fibrosis-4 index predicts mortality in patients with heart failure. *Open Heart.* 2017;4(1):e000598. Published 2017 Apr 28
9. Park HJ, Park JY, Jung SM, Song JJ, Park YB, Lee SW. Fibrosis-4 index at diagnosis is associated with all-cause mortality in patients with microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis. *BMC Gastroenterol.* 2019;19(1):90. Published 2019 Jun 13
10. Corbin KD, Pittas AG, Desouza C, Grdinovac KK, Herzig KH, Kashyap SR, Kim SH, Nelson J, Rasouli N, Vickery EM, Knowler WC, Pratley RE. Indices of hepatic steatosis and fibrosis in prediabetes and association with diabetes development in the vitamin D and type 2 diabetes study. *J Diabetes Complications.* 2023 Jun;37(6):108475. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2023.108475. Epub 2023 Apr 12. PMID: 37104979; PMCID: PMC10683797.
11. Ali MK, Pearson-Stuttard J, Selvin E, Gregg EW. Interpreting global trends in type 2 diabetes complications and mortality. *Diabetologia.* 2022;65(1):3-13
12. Guan L, Li L, Zou Y, Zhong J, Qiu L. Association between FIB-4, all-cause mortality, cardiovascular mortality, and cardiovascular disease risk among diabetic individuals: NHANES 1999-2008. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1172178. Published 2023 Sep
13. Kawano Y, Cohen DE. Mechanisms of hepatic triglyceride accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol.* 2013;48(4):434-441.
14. Sato Y, Yoshihisa A, Kanno Y, et al. Liver stiffness assessed by Fibrosis-4 index predicts mortality in patients with heart failure. *Open Heart.* 2017;4(1):e000598. Published 2017 Apr 28.
15. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective. *J Hepatol.* 2019;70(3):531-544
16. Vinholt PJ, Hvas AM, Frederiksen H, Bathum L, Jørgensen MK, Nybo M. Platelet count is associated with cardiovascular disease, cancer and mortality: A population-based cohort study. *Thromb Res.* 2016;148:136-142

## ***Kateter İlişkili Kan Dolaşımı Enfeksiyonlarında Etken Mikroorganizmalar, Gelişen Komplikasyonlar Ve Tedavi Sonuçlarının Analizi***

### ***Analysis Of Causing Microorganisms, Developing Complications And Treatment Results In Catheter-Related Blood Circulation Infections***

#### **Öz**

**Amaç:** Bu çalışmada hemodiyaliz hastalarında gelişen kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarının (KİKDE) epidemiyolojisi, etkenlerin dağılımı, klinik ve laboratuvar bulguları, gelişen komplikasyonlar ve tedaviler değerlendirilerek bulguların enfeksiyonların yönetiminde yol gösterici olması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmada üçüncü basamak eğitim ve araştırma hastanesinde 01.01.2016-01.12.2022 tarihleri arasında KİKDE tanısıyla enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji kliniğinde yatırılarak takip edilen veya diğer kliniklerden konsülte edilen 18 yaşından büyük hemodiyaliz hastaları değerlendirilmiştir. Kateterden ve periferden alınan kan kültüründe aynı mikroorganizma üreyen, klinik enfeksiyon bulguları olan ve kateter dışında başka bir enfeksiyon odağı olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. KİKDE'nin epidemiyolojisi, etkenlerin dağılımı, klinik ve laboratuvar bulguları, gelişen komplikasyonlar ve tedaviler değerlendirilmiş, mortalite ile ilişkili faktörler analiz edilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 105 hastanın yaş ortalaması  $64 \pm 15,1$  olup 42' si (%40) kadın, 63'ü (%60) erkekti. Hastaların %98,1'inde KİKDE ile ilişkili klinik bulgu saptandı. En sık gözlenen bulgu ateşti (%76,4). Etkenlerin dağılımına bakıldığında %87,6 ile en sık Gram pozitif mikroorganizmalar saptanırken tüm etkenler içinde en sık *S.aureus* gözlemlendi (%81). Hastaların %71,4'üne transtorasik ekokardiyografi (TTE) yapıldı, %13,3'ünde vejetasyon görüldü. *S.aureus* enfeksiyonlarında metisilin direnci %19,5 olarak saptandı. MRSA enfeksiyonu olanların ölüm oranı %37,5, MSSA enfeksiyonu olanların ölüm oranı %9,1 olup MRSA enfeksiyonunda mortalite oranı anlamlı derecede daha yüksek bulundu ( $p=0,01$ ). Genel lojistik regresyon analizinde mortalite ile ilişkili bulunan faktörler; etkenin MRSA olması ( $p=0,009$ ), kateter ilişkili komplikasyon varlığı ( $p=0,009$ ) ve kateterin yerinde bırakılması olarak belirlenmiştir ( $p=0,04$ ).

**Sonuç:** Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında KİKDE hala büyük bir problem olarak önemini korumaktadır. KİKDE'nin yüksek oranda komplikasyon ve mortalite riski taşıdığı, enfekte kateterin vakitlice uzaklaştırılmasının mortaliteyi belirgin olarak azaltabileceği öngörülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Hemodiyaliz, kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları, metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*

Yeliz ÖZDEMİR\* 0000-0002-5473-7775

Şebnem ÇALIK\* 0000-0003-3798-4819

Berk Leon HORASAN\* 0009-0009-9471-3717

Selma TOSUN\* 0000-0001-9844-9399

\*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği\*Health Sciences University, İzmir Bozyaka Training and Research Hospital, Infectious Diseases Clinic

#### **Yazışma Adresi: Yeliz ÖZDEMİR**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği

E-mail: dr.yelizozdemir@hotmail.com

## Abstract

**Objective:** In this study, the epidemiology, distribution of etiological microorganisms, clinical and laboratory findings, developing complications and treatments of catheter-related bloodstream infections (CRBSI) in hemodialysis patients were evaluated and the findings were intended to guide the management of infections.

**Methods:** In this study, hemodialysis patients over the age of 18, who were hospitalized in the infectious diseases and clinical microbiology clinic or consulted from other clinics with the diagnosis of CRBSI at a tertiary education and research hospital was conducted between 01.01.2016 and 01.12.2022, were evaluated. Patients who grew the same microorganism in culture taken from the catheter and peripheral blood, had clinical signs of infection (fever, chills, nausea-vomiting, hypotension), and did not have another focus of infection other than the catheter were included in the study. The epidemiology of CRBSI, distribution of the factors, clinical and laboratory findings, complications and treatments were evaluated, and factors associated with mortality were analyzed.

**Results:** The average age of 105 patients included in the study was 64±15,1, 42 (40%) were women and 63 (60%) were men. Clinical findings related to CRBSI were detected in 98,1% of the patients. The most common symptom was fever (76,4%). When we look at the distribution of the etiological agents, Gram-positive microorganisms were detected most frequently (87,6%), while *S.aureus* was the most common among all agents (81%). Transthoracic echocardiography (TTE) was performed in 71,4% of the patients, and vegetation was observed in 13,3%. Methicillin resistance was found to be 19,5% in *S.aureus* infections. The mortality rate of those with MRSA infection was 37,5%, the mortality rate of those with MSSA infection was 9,1%, and the mortality rate in MRSA infection was found to be significantly higher ( $p = 0,01$ ). Factors found to be associated with mortality in the general logistic regression analysis; the causative agent was MRSA ( $p=0,009$ ), the presence of catheter-related complications ( $p=0,009$ ), and the catheter was left in place ( $p=0,04$ ).

**Conclusion:** CRBSI still remain a major problem in patients with end-stage renal failure. It has been predicted that CRBSI carries a high risk of complications and mortality, and timely removal of the infected catheter can significantly reduce mortality.

**Keywords:** Hemodialysis, catheter-related bloodstream infections, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

## Giriş

Son dönem böbrek yetersizliği (SDBY), böbrek işlevlerinin tamamına yakınının kaybı olup yaşamın devam ettirebilmesi için alternatif bir tedavi yönteminin kullanılmasını gerektiren kronik bir hastalıktır. Hemodiyaliz, kronik böbrek yetmezliğinin tedavisinde en sık kullanılan renal replasman yöntemidir. Hemodiyalizin immunsupresif etkisi ve hastalara uygulanan sık kateterizasyon işlemleri enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Bu hasta grubunda gözlenen enfeksiyonlar sıklıkla vasküler giriş yeriyile ilgili olup kateter ilişkili bakteriyemi, septik tromboflebit, endokardit ve metastatik odaklar beklenen enfeksiyöz komplikasyonlar arasındadır (1). Hemodiyaliz hastalarındaki ölüm nedenleri arasında kardiyovasküler hastalıklar, maligniteler ve serebrovasküler olaylardan sonra dördüncü sırada enfeksiyonlar gelmektedir (2). Genel popülasyonla karşılaştırıldığında, diyaliz alan hastalarda enfeksiyona bağlı mortalitenin 100 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (3). Kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları (KİKDE), artan hasta morbidite ve mortalitesi yanında sağlık bütçesine getirdiği finansal yük nedeniyle de önemli bir hemodiyaliz komplikasyonudur. Etyoloji ve etken direnç profili merkezler arasında farklılık gösterebilmekte, her merkezin surveyans verilerini toplaması önem arz etmektedir. Bu çalışmada hemodiyaliz hastalarında gelişen KİKDE' nin epidemiyolojisi, etkenlerin dağılımı, klinik ve laboratuvar bulguları, gelişen komplikasyonlar ve tedaviler değerlendirilerek bulguların enfeksiyonların yönetiminde yol gösterici olması amaçlanmıştır.

## Yöntem

Bu çalışma, retrospektif tek merkezli gözlemsel araştırma özelliğindedir. Çalışmada üçüncü basamak eğitim ve araştırma hastanesinde 01.01.2016-01.12.2022 tarihleri arasında KİKDE tanısıyla enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji kliniğinde yatırılarak takip edilen veya diğer kliniklerden konsülte edilen 18 yaşından büyük hemodiyaliz hastaları değerlendirilmiştir. Periferik kan ve kateterden alınan kan kültüründe aynı mikroorganizma üreyen, klinik enfeksiyon bulguları (ateş, üşüme titreme, bulantı-kusma, hipotansiyon) olan ve kateter dışında başka bir enfeksiyon odağı olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların klinik özellikleri, demografik ve laboratuvar verileri hasta dosyaları, hemşire gözlemleri ve hastane bilgi sisteminden elde edilmiştir. KİKDE' nin epidemiyolojisi, etkenlerin dağılımı, klinik ve laboratuvar bulguları, gelişen komplikasyonlar ve tedaviler değerlendirilmiş, mortalite ile ilişkili faktörler analiz edilmiştir. Çalışmanın yürütülmesi için 12.04.2023 tarihli, 2023/51 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

## İstatistiksel analiz

Verilerin analizi IBM SPSS 27.0 programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normallik dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Tanımlayıcı verilerin aritmetik ortalama, standart sapma, en düşük ve en yüksek değerleri hesaplandı. Normal dağılıma sahip değişkenlerde iki grup arasındaki anlamlı farklılığa bakarken Bağımsız Gruplar t Testi; ikiden fazla grup arasındaki anlamlı farklılık incelemeleri yaparken ise Tek Yönlü Varyans Analiz (ANOVA) testi kullanıldı. Normal dağılımın olmadığı durumlarda ise iki grup ile Mann-Whitney U testi; ikiden fazla grup ile Kruskal-Wallis H testi uygulandı. Kategorik değişkenler için Fisher's Exact ve Kikare analizi ile değerlendirildi.  $P < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Mortalite ile ilişkili faktörler lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Modelde yaş, cinsiyet, etken mikroorganizma, komplikasyon varlığı ve kateterin çekilme durumu ile mortalite ilişkisi incelendi.

## Bulgular

Çalışmaya dâhil edilen 105 hastanın yaş ortalaması  $64 \pm 15,1$  olup 42' si (%40) kadın, 63'ü (%60) erkekti. Kronik böbrek yetmezliğine en sık eşlik eden kronik hastalıklar hipertansiyon (%55,2) ve diyabetes mellitus (%46,2) idi (Tablo-1).

**Tablo 1.** Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik ve klinik özellikleri

Hastaların özellikleri	N (%)
Hasta sayısı	105
Yaş ortalaması	$64 \pm 15,1$
Erkek	63 (60)
Kadın	42 (40)
Komorbid hastalıklar	
Hipertansiyon	58 (55,2)
Diyabetes mellitus	49 (46,2)
Serebrovasküler olay	15 (14,3)
Konjestif kalp yetmezliği	13 (12,4)
Kronik obstruktif akciğer hastalığı	7 (6,7)
Malignite	4 (3,8)
Solid organ transplantasyonu	2 (1,9)

Ellisekiz hastanın (%55,2) juguler, 28'inin (%26,7) subklavyen, 19'unun (%18,1) femoral kateteri vardı. Hastaların %98,1'inde KİKDE ile ilişkili klinik bulgu saptandı. En sık gözlenen bulgu ateş (%76,4) olup diğer bulgular sırasıyla çıkış yerinde eritem-akıntı (%30,4), bulantı-kusma (%24,5), hipotansiyon (%21,7), taşikardi (%10,4) ve kateter disfonksiyonuydu (%9,4). Etkenlerin dağılımına bakıldığında %87,6 ile en sık gram pozitif mikroorganizmalar saptanırken tüm etkenler içinde en sık *S.aureus* gözlendi (%81). Kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarında etkenlerin dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** Kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarında etkenlerin dağılımı

Etken mikroorganizma	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
<b>Gram pozitif</b>	92	87,6
<i>Staphylococcus aureus</i>	82	78,1
Koagülaz negatif stafilokok	5	4,8
<i>Enterococcus spp.</i>	5	4,8
<b>Gram negatif</b>	9	8,6
<i>Klebsiella spp.</i>	5	3,8
<i>Enterobacter spp.</i>	2	1,9
<i>Pseudomonas spp.</i>	1	1
<i>Stenotrophomonas spp.</i>	1	1
<i>Escherichia coli</i>	1	1
<b>Mantar</b>	4	3,8
<i>Candida spp.</i>	4	3,8
Toplam	105	100

Kateter tipi ile etken dağılımı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0,4$ )(Tablo 3).

**Tablo 3.** Kateter tipine göre etkenlerin dağılımı

	Gram pozitif (n)	Gram negatif (n)	Mantar (n)	Toplam (n)
Subklavyen kateter	23	3	2	28
Juguler kateter	50	6	2	58
Femoral kateter	19	0	0	19
Toplam	92	4	4	105

Hastaların %71,4'üne transtorasik ekokardiyografi (TTE) yapılmış, %86,7'inde patoloji saptanmazken, %13,3'ünde vejetasyon görülmüştür. Endokardit tanısı alan hastalarda etkenler değerlendirildiğinde %80 (n=8) *S.aureus*, %10 (n=1) koagülaz negatif stafilokok, %10 (n=1) *Candida spp.* saptanmıştır. Kan kültüründe *S.aureus* üreyen hastalarda TTE yapılma oranı %74,4' tür Bunların %13,1'ine endokardit tanısı koyulmuş olup sadece %6'sına transözefageal ekokardiyografi yapılabilmıştır. ( $p=0,4$ ).

Hastaların takibinde 63' ünün (%60) kateteri çekilmiş ve 36' sına (%73,5) yeni kateter takılmıştır (20 hastaya (%31,7) aynı gün, 17' sine (%27) iki gün sonra, 5' ine (%7,9) bir gün sonra, 2' sine (%3,2) üç gün sonra: ortalama kateter takılma süresi 1,36 gün).

Tedavide hastaların %27,6' sına tek antibiyotik, %72,4'üne kombinasyon tedavisi verilmiş olduğu görüldü. Monoterapiye en çok tercih edilen antibiyotikler piperasilin tazobaktam (%10,5) ve sefazolin (%9,5), en sık kullanılan antibiyotik kombinasyonu piperasilin tazobaktam-vankomisin (%55,2) ve meropenem-teikoplanin (%6,7) idi. Gram pozitif enfeksiyonlarda en sık kullanılan tedaviler piperasilin tazobaktam-vankomisin (%60,9), sefazolin (%10,9), piperasilin tazobaktam (%9,8) iken, gram negatif enfeksiyonlarda en sık verilen tedavi piperasilin tazobaktamdı. Mantar enfeksiyonlarında ise kaspofungin (%75) en sık kullanılan tedaviydi (Tablo 4). Monoterapi ve kombinasyon tedavisi arasında mortalite açısından fark bulunmadı .

**Tablo 4.** Enfeksiyonlarda etkenlere göre tedavi dağılımı

	Antibiyotik	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
<b>Gram pozitif</b>	Teikoplanin	2	2,2
	Piperasilin tazobaktam	9	9,8
	Piperasilin tazobaktam+vankomisin	56	60,9
	Seftriakson+vankomisin	6	6,5
	Sefazolin	10	10,9
	Meropenem+teikoplanin	6	6,5
	Ampisilin sulbaktam+seftriakson	1	1,1
<b>Gram negatif</b>	İmipenem+tigesiklin	1	11,1
	Piperasilin tazobaktam	2	22,2
	Meropenem+kolistin+tigesiklin	2	22,2
	Seftazisim avibaktam	1	11,1
	Piperasilin tazobaktam+vankomisin	1	11,1
	Meropenem+teikoplanin	1	11,1
	TMP-SXT+levofloksasin	1	11,1
<b>Mantar</b>	Kaspofungin	3	75
	Flukonazol	1	25

Hastaların yatışında bakılan lökosit, nötrofil %,platelet, hemoglobinin (Hb), C reaktif protein (CRP), total bilirubin, aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), üre, kreatinin düzeyleri değerlendirildi (Tablo 5).

**Tablo 5.** Hastaların yatış laboratuvar değerleri

	Gram pozitif (n=92)	Gram negatif (n=9)	Mantar (n=4)	p
<b>Lökosit (/µl) (ortanca,mi n-maks)</b>	13118 (4790-37600)	11956 (120-25030)	11810 (7680-15250)	0,7 <sup>a</sup>
<b>Nötrofil % (ortanca,mi n-maks)</b>	83,5 (51-96)	71,2 (0-93)	79,8 (68,5-92)	0,2 <sup>a</sup>
<b>Platelet (/µl) (ort±ss)</b>	172309±75812	251111±123857	228250±91339	<b>0,01<sup>b</sup></b>
<b>Hemoglobini (gr/dl) (ortanca,mi n-maks.)</b>	9,7 (6,7-14,3)	10,04 (8-13)	9,8 (7,8-11,2)	0,8 <sup>a</sup>
<b>CRP mg/L (ort±ss)</b>	202,3±118,8	115,5±68,5	102,5±50,1	<b>0,03<sup>b</sup></b>
<b>T.bilirubin (ortanca,mi n-maks)</b>	1,04 (0,1-29)	5,2 (0,3-43)	2,3 (0,5-7,4)	0,4 <sup>a</sup>
<b>AST (IU/L) (ortanca,mi n-maks)</b>	24,4 (5-97)	15,8 (9-49)	51,5 (12-160)	0,1 <sup>a</sup>
<b>ALT (IU/L) (ortanca,mi n-maks)</b>	18,6 (2-150)	14,6 (3-37)	47,2 (8-145)	0,4 <sup>a</sup>
<b>Üre mg/dl (ortanca,mi n-maks)</b>	112,9±49,9	83,6±27,6	75,5±38	0,08 <sup>b</sup>
<b>Kreatin mg/dl (ortanca,mi n-maks)</b>	6,1±2,3	6,01±1,64	5,5±1,75	0,8 <sup>b</sup>

Ortanca,min-maks: ortanca,minimum-maksimum, ort±ss: ortalama±standart sapma, CRP: C reaktif protein, T.bilirubin: total bilirubin, aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), <sup>a</sup> Kruskal-Wallis H testi uygulandı,<sup>b</sup> One-Way Anova

CRP düzeyi gram pozitif enfeksiyonlarda, gram negatif enfeksiyonlara göre anlamlı derecede daha yüksek bulunurken, plateletler anlamlı olarak daha düşük bulundu (Tablo-6).

Tablo-6: Enfeksiyon etkenlerine göre karşılaştırılan gruplarda p değerleri

	Gr(-)/mantar	Gr (+)/mantar	Gr (+)/Gr (-)
Lökosit	0,6 <sup>a</sup>	0,8 <sup>a</sup>	0,4 <sup>a</sup>
Nötrofil %	0,8 <sup>a</sup>	0,4 <sup>a</sup>	0,1 <sup>a</sup>
Platelet	0,6 <sup>b</sup>	0,1 <sup>b</sup>	0,006 <sup>b</sup>
Hemogloblin	0,9 <sup>a</sup>	0,5 <sup>a</sup>	0,9 <sup>a</sup>
CRP	0,4 <sup>b</sup>	0,09 <sup>b</sup>	0,033 <sup>b</sup>
T.bilirubin	0,1 <sup>a</sup>	0,3 <sup>a</sup>	0,4 <sup>a</sup>
AST	0,07 <sup>a</sup>	0,9 <sup>a</sup>	0,05 <sup>a</sup>
ALT	0,2 <sup>a</sup>	0,3 <sup>a</sup>	0,6 <sup>a</sup>
ÜRE	0,6 <sup>b</sup>	0,4 <sup>b</sup>	0,1 <sup>b</sup>
Kreatin	0,9 <sup>b</sup>	0,5 <sup>b</sup>	0,2 <sup>b</sup>

CRP: C reaktif protein, T.bilirubin: Total bilirubin, aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), <sup>a</sup>: Mann-Whitney U, <sup>b</sup>: Student T test

Metisilin dirençli *S.aureus* (MRSA) ve metisilin duyarlı *S.aureus* (MSSA) enfeksiyonlarında laboratuvar parametrelerinin değişimi analiz edildiğinde, MRSA enfeksiyonlarında üre daha yüksek saptandı (p=0,01). MRSA ve MSSA enfeksiyonlarında klinik bulgular arasında fark saptanmadı.

*S.aureus* enfeksiyonlarında metisilin direnci %19,5 olarak saptandı. MRSA enfeksiyonu olanların ölüm oranı %37,5, MSSA enfeksiyonu olanların ölüm oranı %9,1 olup MRSA enfeksiyonunda mortalite oranı anlamlı derecede daha yüksek bulundu (p=0,01). MSSA enfeksiyonlarında tedavi süresi ortalama 42±15 gün, MRSA enfeksiyonlarında 44±17 gündü. Her iki grup arasında tedavi süreleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,3).

Hastaların %83,8' i (n=88) taburcu oldu, %16,2'si (n=17) öldü. *S. aureus* enfeksiyonlarında kateteri çekilenlerde ölüm oranı %7 iken, çekilmeyenlerde %23,1 olarak saptandı. Kateterin çekilmesi ve sağkalım arasındaki ilişki *S. aureus* enfeksiyonları için anlamlıydı (p=0,03). Genel lojistik regresyon analizinde mortalite ile ilişkili bulunan faktörler; etkenin MRSA olması (p=0,009), kateter ilişkili komplikasyon varlığı (p=0,009) ve kateterin yerinde bırakılmasıydı (p=0,04).

### Tartışma

Hemodiyaliz uygulamaları ile SDBY hastalarının daha rahat ve uzun yaşaması amaçlanmaktadır. Vasküler giriş yolu olarak sıklıkla kullanılan santral venöz kateterler, morbidite ve mortalite üzerinde önemli etkileri olan enfeksiyonlar için odak oluşturmaktadır. İleri yaş, komorbidite varlığı, aşı yanıtının düşük olması, üremi, kullanılan kateterin tipi gibi birçok faktör enfeksiyona yatkınlığı arttıran diğer durumlardır.

SDBY' nde hasarlı olan immün sistem ve organ fonksiyonları, özellikle eşlik eden diyabetes mellitus (DM) varlığında daha da olumsuz etkilenmektedir. Son dönem böbrek yetmezliğinin etyolojisinde ilk sırada diyabetik nefropati yer almakta olup tüm ırk ve etnik kökenlerde sıralama değişmemektedir (4). DM ve SDBY birlikteliği tüm ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de benzer olup etyolojinin %63' ünden DM ve hipertansiyon sorumludur (5). Çalışmamızda da benzer şekilde en sık eşlik eden kronik hastalıkların hipertansiyon ve DM olduğu görülmüştür.

Enfeksiyonlar sıklıkla bütünlüğü bozulan derideki bakterilerin kateter giriş yerinden kateter lümeni boyunca ilerlemesi ve kateter ucunun kolonize olmasına bağlı olarak gelişir. Cilt florasında bulunan gram pozitif bakteriler, özellikle stafilkoklar kateter enfeksiyonlarına en sık neden olan mikroorganizmalardır (6). Çeşitli çalışmalarda, hemodiyaliz hastalarında KİKDE' nda en sık etkenin *S. aureus* olduğu rapor edilmiştir. Almirall ve arkadaşlarının çalışmasında *S.epidermidis* ve *S.aureus'* un hem en sık kolonize olan, hem de en sık enfeksiyona neden olan mikroorganizmalar olduğu gösterilmiştir (7). Martin Pena ve arkadaşlarının KİKDE saptanan 123 hemodiyaliz hastasını incelediği çalışmada etkenlerin %91,7' sinin gram pozitif mikroorganizmalar olduğu belirlenmiştir (8). Çalışmamızda %90' a varan oranla gram pozitif mikroorganizmalar en sık etken olarak saptanırken, tüm etkenler içinde de *S.aureus'* un ön planda olduğu görülmüştür.

*S.aureus* enfeksiyonları koagülaz negatif stafilkoklara göre daha ağır seyretmekte, metastatik komplikasyonlar (vertebra osteomyeliti, enfektif endokardit, septik artritis, epidural apse gibi) daha sık görülmektedir. Hemodiyaliz hastalarında *S.aureus'* un neden olduğu endokardit ölümüne en sık neden olan metastatik komplikasyon olarak bildirilmiştir (9). Hemodiyaliz hastalarında metastatik komplikasyonların değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %22'sinde gram pozitif bakteriyemiye eşlik eden osteomyelitis, septik artritis ve endokardit bildirilirken, etkenin *S.aureus* olduğu olgular ölümcül seyretmiştir (10). Metastatik komplikasyonların çok sık olup, ciddi seyir göstermesi nedeniyle *S. aureus* bakteriyemisi olan bütün hastalarda ekokardiyografi ile vejetasyon varlığı araştırılmalıdır. Farrington ve arkadaşlarının çalışmasında 250 hastanın %6' sında metastatik enfeksiyon gelişmiş, endokardit (%35,7) ve osteomyelitis (%35,7) en sık saptanan metastatik komplikasyonlar olarak bildirilmiştir. *S.aureus* enfeksiyonlarının %10' unda metastatik enfeksiyon geliştiği, bunların da %5' inin endokardit olduğu saptanmıştır (11). Çalışmamızda endokardit oranı %13,3 olup etken mikroorganizmalar *S.aureus* (%80), koagülaz negatif stafilkok (%10) ve *Candida spp.* (%10)' dir. Kan kültüründe *S.aureus* üreyen hastaların dörtte üçüne TTE yapılmış, %13,1'inde endokardit saptanmıştır. Kanada'da yapılan bir çalışmada kateter bağımlı hemodiyaliz hastalarında ölümlerin %2,3' ü kateter ilişkili komplikasyonlara bağlanmıştır (12). Çalışmamızda da kateter ilişkili septik komplikasyon varlığı mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur.

Yıllar içinde hemodiyaliz hastalarında gelişen enfeksiyonlarda MRSA sıklığı artmış olup mortalite oranı yüksektir. Sinclair ve arkadaşlarının çalışmasında *S.aureus* bakteriyemisi nedeniyle hastaneye yatırılan 453 hemodiyaliz hastasının verileri incelenmiş, 21 yıllık süreçte MRSA sıklığının giderek arttığı gözlenmiştir (3). Ulusal Sağlık Güvenliği Ağı Diyaliz Olay Denetim Raporu verilerine göre hemodiyaliz hastalarında MRSA oranları %40'ın üzerindedir (13). MRSA oranlarının değerlendirildiği büyük çaplı başka bir çalışmada sağlık bakımı ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarında (KDE) %41, nozokomiyal KDE' nda %52 ve toplum kökenli KDE'nda %26 olarak bildirilmiştir (14). *S.aureus* bakteriyemilerinin ele alındığı 1980-2000 yılları arasında yapılmış 31 kohort çalışmasının analizinde mortalite oranları MRSA enfeksiyonlarında daha yüksek bulunmuştur (15). Çalışmamızda benzer şekilde MRSA enfeksiyonlarında mortalite oranı anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Mortalite ile ilişkisi olduğu saptanan diğer bir faktör enfekte kateterin yerinde bırakılması olmuştur. *S.aureus* enfeksiyonlarında kateteri çekilenlerde ölüm oranının, çekilmeyenlere oranla belirgin olarak düşük (%7'ye %23) olduğu gözlenmiş, kateter çekilmesi ve sağkalım arasındaki ilişki de *S.aureus* enfeksiyonları için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Stafilokok biyofilmleri oluştuğunda, sadece sistemik antimikrobiyal tedavi şansının düşük olduğu bilindiğinden, mortalitedeki bu azalmanın kateterin çekilmesi ile enfeksiyon odağının ortadan kaldırılması ve tedavide kolaylık sağlanmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

**Sonuç:** SDBY hastalarında KİKDE hala büyük bir problem olarak önemini korumaktadır. KİKDE' nin yüksek oranda komplikasyon ve mortalite riski taşıdığı ve enfekte kateterin vakitlice uzaklaştırılmasının mortaliteyi belirgin olarak azaltabileceği öngörülmüştür.

**Çalışmanın kısıtlı yönleri:** Merkezimizde transözefageal EKO yapılamaması nedeniyle hastaların büyük çoğunluğunun sadece TTE ile değerlendirilmiş olması çalışmanın kısıtlılığı olarak değerlendirilmiştir. En sık metastatik enfeksiyona yol açan ve çalışmamızda da en sık etken olarak saptanan *S.aureus'* a bağlı gelişen komplikasyonlarının değerlendirilmesinde gözden kaçan noktalar olabileceği düşünülmektedir.

**Kaynaklar**

1. Tonbul HZ, Altintepe L. Hemodiyalizde kateter enfeksiyonları. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2003; 12 (2): 78-83., Tonbul HZ, Altintepe L. Hemodiyalizde kateter enfeksiyonları. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2003; 12 (2): 78-83.
2. Murtagh FE, Addington-Hall J, Higginson IJ. The prevalence of symptoms in end-stage renal disease: a systematic review. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2007;14(1):82-99.
3. Sinclair MR, Souli M, Ruffin F, et al. Staphylococcus aureus Bacteremia Among Patients Receiving Maintenance Hemodialysis: Trends in Clinical Characteristics and Outcomes. *Am J Kidney Dis.* 2022;79(3):393-403.
4. U. S. Renal Data System, USRDS 2016 Annual Data Report: Atlas of End Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, 2016.
5. [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kronik-hastaliklar-ve-yasli-sagligi-db/Dokumanlar/Kitaplar/Turkiye\\_Bobrek\\_Hastaliklari\\_Onleme\\_ve\\_Kontrol\\_Programi\\_2018-2023.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kronik-hastaliklar-ve-yasli-sagligi-db/Dokumanlar/Kitaplar/Turkiye_Bobrek_Hastaliklari_Onleme_ve_Kontrol_Programi_2018-2023.pdf)
6. Lugo LJ, Zapata NJ, Ramirez Ronda CH. Catheter related infections in Damas Hospital. *Bol Asoc Med P R.* 1994;86(4-6):37-41.
7. Almirall J, Gonzalez J, Rello J, et al. Infection of hemodialysis catheters: incidence and mechanisms. *Am J Nephrol.* 1989;9(6):454-459.
8. Martín-Peña A, Luque Márquez R, Guerrero MJ, et al. Tunneled hemodialysis catheter-related bloodstream infections: a prospective multicenter cohort study from Spain. *J Vasc Access.* 2012;13(2):239-245.
9. Saxena AK, Panhotra BR. Haemodialysis catheter-related bloodstream infections: current treatment options and strategies for prevention. *Swiss Med Wkly.* 2005;135(9-10):127-138
10. Marr KA, Sexton DJ, Conlon PJ, Corey GR, Schwab SJ, Kirkland KB. Catheter-related bacteremia and outcome of attempted catheter salvage in patients undergoing hemodialysis. *Ann Intern Med.* 1997;127(4):275-280.
11. Farrington, CA, Allon M. Complications of Hemodialysis Catheter Bloodstream Infections: Impact of Infecting Organism. *Am J Nephrol.* 2019;50(2):126-132.
12. Quinn RR, Oliver MJ, Devoe D, et al. The Effect of Predialysis Fistula Attempt on Risk of All-Cause and Access-Related Death. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(2):613-620.
13. Nguyen DB, Shugart A, Lines C, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) Dialysis Event Surveillance Report for 2014. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(7):1139-1146.
14. Shorr AF, Tabak YP, Killian AD, Gupta V, Liu LZ, Kollef MH. Healthcare-associated bloodstream infection: a distinct entity? Insights from a large U.S. database. *Crit Care Med.* 2006;34(10):2588-2595.
15. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2003;36(1):53-59.



## *Kliniğimizde Endometrial Biyopsi Sonucu Malign Olan Hastaların Frozen Ve Ana Patoloji Sonuçlarının Değerlendirilmesi*

### *Evaluation Of Frozen Section And Main Pathology Results Of Patients With Malignant Endometrial Biopsy Results In Our Clinic*

Mehmet ÖZTÜRK \*0009-0005-5579-1086  
Emel KIYAK ÇAĞLAYAN \*0000-0002-4290-6412  
Mehmet Baki ŞENTÜRK\*0000-0002-1915-163X  
Sevil KARABAĞ\*\*0000-0002-8855-3798  
Çetin ÇAM\*0000-0001-9543-0705

\*Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı  
Tekirdağ/ Türkiye  
\*\*Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Patoloji Anabilim Dalı Tekirdağ/Türkiye

**Sorumlu yazar:** Emel KIYAK ÇAYLAYAN  
Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi  
Araştırma ve Uygulama Hastanesi Süleymanpaşa /  
Tekirdağ  
E-mail: drekiyak@gmail.com

#### Öz

**Amaç:** Endometrium kanseri (EK) sık görülen jinekolojik kanserlerdendir. İlk tedavisi cerrahidir. Cerrahi evrelemede yüksek riskli olgularda lenfadenektomi genel kabul görülürken özellikle düşük ve orta riskli hastalarda pelvik-paraaortik lenf nodu disseksiyonu tartışmalıdır. Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada EK nedeniyle opere edilen hastalarda intraoperatif frozen incelemenin lenf nodu disseksiyonu kararı vermede etkisi araştırılmıştır.

**Materyal-Yöntem:** 2018-2022 tarihleri arasında Endometrial biyopsi sonucu EK tanısı ile opere edilen 81 hasta dahil edildi. Hastalara ait veriler hastane kayıt sisteminden elde edildi. Frozen incelemede histolojik tip, grade, myometrial invazyon, servikal tutulum verileri ile parafin inceleme sonuçları karşılaştırıldı. Parametreler arasındaki uyumun belirlenmesinde Kappa uyum katsayısı hesaplandı. Sonuçlar %95 güven aralığında ve anlamlılık  $p<0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

**Sonuçlar:** Olguların yaş ortalaması  $62,84\pm 8,024$  yıldır. Frozen ile endometrial biyopsi sonuçları arasındaki Kappa Uyum Düzeyi %62,6'dır. Biyopsi ile frozen patoloji arasında önemli düzeyde uyum saptandı. Frozen ile parafin inceleme tanı sonuçları arasındaki histolojik tip ve grade açısından kappa uyumu % 66.4 olarak hesaplandı ve önemli düzeyde uyum saptandı. Myometriyum invazyon derinliği ve servikal tutulum açısından frozen ile parafin inceleme sonuçları arasındaki uyum sırasıyla % 77.1 önemli derecede uyum ,ve %97.6 mükemmel uyum olarak saptandı. Tümör çapı açısından kappa uyumu %83 mükemmel derecede uyum olarak bulundu.

**Tartışma:** EK nedeniyle ameliyat edilen hastalarda intraoperatif frozen inceleme ile cerrahi genişliğine karar vermede histolojik grade, myometrial invazyon derinliği, servikal tutulum ve tümör çapını parametrelerini değerlendirme için güvenilir bir yöntemdir.

**Anahtar Kelimeler:** Endometrium kanseri, frozen inceleme, parafin sonuçlar

#### Abstract

**Background:** Endometrial cancer (EC) is one of the most common gynecologic cancer. The primary treatment is surgery. While lymphadenectomy is generally accepted in high risk cases for surgical staging, the necessity of pelvic-paraaortic lymph node dissection remains controversial, especially in low and intermediate risk patients.

This retrospective study aimed to investigate the impact of intraoperative frozen section examination on the decision-making process regarding lymph node dissection in patients undergoing surgery for EC.

**Material and Method:** A total of 81 patients who underwent surgery due to EC diagnosed by endometrial biopsy between 2018 and 2022 were included. Patient data were obtained from the hospital records. Histological type, grade, myometrial invasion, and cervical involvement from intraoperative frozen section examination were compared with the results of paraffin examination. The level of agreement between the parameters was determined using the Kappa agreement coefficient. Results were evaluated with a confidence interval of 95%, and significance was set at  $p < 0.05$ .

**Results:** The mean age of the patients was  $62.84 \pm 8.024$  years. The Kappa agreement level between endometrial biopsy and frozen pathology was 62.6 %. A moderate level of agreement was found between biopsy and frozen pathology. The Kappa agreement for histological type and grade between frozen and paraffin examination results was calculated as 66.4 %, indicating a moderate level of agreement. The agreement between frozen and paraffin examination results regarding tumor size, myometrial invasion, depth of myometrium, and cervical involvement was determined as 77.1 %. The agreement for tumor size was found to be 97.6 %.

**Conclusion:** In patients undergoing surgery for EC, intraoperative frozen section examination is a reliable method for determining the surgical extent based on parameters such as histological grade, depth of myometrial invasion, cervical involvement and tumor size.

**Keywords:** Endometrial cancer, frozen examination, paraffin results

## Giriş

Endometrium kanseri (EK) gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik malignitedir. Yüksek dereceli EK'ler tüm olguların yaklaşık % 15-20'sini oluşturur. EK olguların çoğunluğunda cerrahi ana tedavi yöntemidir (1). Kadınların yaklaşık % 70'inde tümör lokal evrede olmasına karşılık geri kalanında ilerlemiş evrede başvurmaktadır. EK'nin temel tedavisi histerektomi ve bilateral salpingooferektomidir (2). EK'de lenf nodu durumu cerrahi evreleme, adjuvan tedavide yol göstermesi ve prognoz hakkında fikir edinmesi açısından önemlidir. EK'de rutin lenfadenektominin survival üzerine etkisinin olmadığını ifade eden randomize çalışmalar mevcuttur (3). Adjuvan tedavi planlaması amacıyla cerrahi evrelemede sistemik lenfadenektomi cerrahinin bir parçası olarak kabul edilmektedir. Ancak geniş lenf nodu disseksiyonu uzamış ameliyat zamanı, artmış kan kaybı, transfüzyon ihtiyacının artması, uzun dönemde lenfödem, lenfösel gibi komplikasyonların artışı ile ilişkilidir. Bu nedenle gereksiz lenfadenektomiden kaçınmak, aynı zamanda optimal onkolojik sonuçları elde etmek amacıyla preoperatif lenf nodu negatif olgularda sentinel lenf örnekleme veya elektif lenfadenektomi gibi yöntemler geliştirilmiştir (4).

EK'de lenf nodu disseksiyonu endikasyonu ve genişliği ise halen tartışmalıdır. Ancak yüksek riskli olgularda lenf disseksiyonu konusunda görüş birliği varken düşük riskli olgularda bu tartışma daha belirgindir. Frozen inceleme myometrial invazyon, tümör boyutu ve yüksek grade gibi histopatolojik özellikleri belirleyerek yüksek riskli olgularda intraoperatif karar vermede yardımcı olmaktadır. Ancak bu konuda farklı yayınlar bulunmaktadır. Literatürde yapılan bazı çalışmalarda intraoperatif frozen incelemenin faydası koşununda farklı görüşler bulunmaktadır (2,5). Yukarıda da ifade edildiği gibi EK'de yapılacak cerrahinin genişliği konusu tartışmalıdır. Günümüzde ameliyat genişliği konusunda karar vermede en çok kullanılan yöntemlerden biri de intraoperative frozen incelemidir. Ancak frozen incelemenin etkinliği konusunda literatürde tam fikir birliği yoktur. Kliniğimizde EK nedeniyle ameliyat edilen ve intraoperatif frozen inceleme yapılan olgularda frozen inceleme ile parafin inceleme sonuçları karşılaştırılarak literatüre katkı sunmak amacıyla planlanmıştır.

Retrospektif olarak dizayn edilen bu çalışmada endometrial biyopsi sonucu EK tanısı ile opere edilen hastalarda intraoperatif frozen inceleme sonucuna göre myometrial invazyon, lenf nodu durumu, histolojik grade gibi parametrelere bakılması ile ameliyat genişliğine karar vermede etkinliği araştırılmıştır.

## Gereç- Yöntemler

### Çalışma Dizaynı

Retrospektif olarak yapılan bu çalışmaya 2018-2022 yılları arasında EK nedeniyle tarafımızda ameliyat edilen 81 olgu dahil edildi. Çalışma için Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı (Etik kurul no:2023.02.01.02). Hastalara ait bilgiler hastane kayıt sisteminden elde edildi. Toplanan veriler retrospektif olarak değerlendirildi.

### Hasta Seçimi

Çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul edenler

EK nedeniyle kliniğimizde opere edilen olgular

Endometrial biyopsi sonucu malign olarak rapor edilenler

İntraoperatif frozen inceleme yapılan olgular

Parafin inceleme sonucu yapılan hastalar

Yukarıda ifade edilen şartlara uymayan (örneğin nüks olgular/ primer ameliyatı dış merkezde olan olgular) hastalara çalışma dışı bırakıldı.

### Operasyon prosedürü

Tüm olgular genel anestezi altında laparotomi veya laparoskopi ile batına girildi. Eksplorasyon sonrası uterus, bilateral overler ve fallop tüpleri rezeke edildi. Çıkarılan piyes frozen inceleme amacıyla patoloji laboratuvarına gönderildi. Frozen inceleme de myometrial invazyon, tümör boyutu, lenfovasküler invazyon varlığı, servikal invazyon varlığı, ovarian ve tubal invazyon varlığı, lenf nodu metastazları açısından değerlendirildi.

Frozen sonucu endometroid karsinom, grade 1 - 2 , myometrial invazyon < %50 , servikal tutulumu olmayan ve tümör çapı 2cm düşük olan hastalara sadece pelvik lenf nodu disseksiyonu yapıldı. Yüksek grade, myometrial invazyon ≥ %50 , servikal tutulumu olan ve tümör çapı 2 cm'den büyük olanlara pelvik+ paraaortik lenf nodu disseksiyonu yapıldı. Çıkarılan lenf nodu disseksiyon parçaları parafin değerlendirme için patoloji laboratuvarına gönderildi.

#### Patolojik inceleme yöntemi:

##### Frozen inceleme

Histerektomi materyali makroskopik olarak incelendi. Boyutları kaydedilerek usulüne uygun olarak açıldı ve tümörün lokalizasyonu ve boyutları kaydedildi. Makroskopik olarak tümörün en derin görünen yerinden bir örnek alındı. Doku, -20 C°'de kriyostat ta jel matris içinde dondurularak kesilebilir hale getirildi. Mikrotom ile 4 mikronluk kesitler alındı ve standart bir protokol izlenerek Hematoksilen&Eozin ile boyandı. Slaytlar bir patolog tarafından Olympus BX51 marka mikroskop ile analiz edildi. Sonuç yazılı bir rapor yapılmadan önce cerraha telefonla sözlü olarak iletildi. Frozenda esas olarak tümör boyutu ve myometrial invazyon derinliği değerlendirildi.

##### Parafin inceleme

Frozenda değerlendirilen histerektomi materyalinden tümörü temsil eden çok sayıda örnek alındı, over ve tubaların tamamı örneklendi. Alınan örnekler uygulanan takip işlemi sonrası mikrotom cihazı ile 3 mikronluk kesitler alındı. Elde edilen slaytlar H&E ile boyanarak mikroskop altında bir patolog tarafından değerlendirildi. Patoloji raporunda tümör tipi, tümör boyutu, invazyon derinliği, serviks-over –tubalara invazyon varlığı, lenfovasküler invazyon varlığı, lenf nodlarının durumu belirtildi.

#### İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra niteliksel parametreler arasındaki uyumun belirlenmesinde Kappa uyum katsayısı hesaplandı. Sonuçlar %95 güven aralığında ve anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

#### Sonuçlar

Çalışmaya dahil edilen olguların demografik, yapılan ameliyat, endometrial biopsi, intraoperatif frozen inceleme ve patolojik parafin inceleme sonuçları Tablo-1'de verilmektedir. Buna göre olguların yaş ortalaması 62,84±8,024 (min:36- max:83) yıldır. Endometrial biopsi sonucu EK saptanan ve frozen inceleme sonucu ile birlikte değerlendirildiğinde 8 hastaya (%9.9) histerektomi+bilateral salpingooferektomi, 44 hastaya (%54.3) histerektomi+ bilateral salpingooferektomi+pelvik lenf nodu disseksiyonu, 25 hastaya (%30.9) histerektomi+ bilateral salpingooferektomi+pelvik-paraaortik lenf nodu disseksiyonu, 4 hastaya (%4.9) ise histerektomi+ bilateral salpingooferektomi+pelvik-paraaortik lenf nodu disseksiyonu+ omentektomi yapıldı.

#### Histopatolojik Özelliklerin incelenmesi

Endometrial biopsi yapılan 81 olgunun patoloji sonuçları şöyledir; FIGO 1,2,3 sırasıyla 35 hastada (%43.2), 40 hastada (%49.4), 4 olguda (%4.9) , 2 olguda (% 2.5) ise seröz karsinom saptanmıştır. İntraoperatif frozen inceleme sonuçları ise FIGO 1,2,3 ve seröz karsinom sonuçları sırasıyla şöyledir; olguların 34'ü (%42), 34'ü (%42), 6'sı (%7.5) ve 4'ü (4.8) olarak saptanmıştır. Patolojik parafin inceleme sonucu; 30 olguda (%37) FIGO Grade 1, 32 (%39.5) FIGO grade 2, 10 (%12.3), 10 (%12.3) FIGO Grade 3, 7 (8.6) Seröz Karsinom ve 2 olguda( %2.4) ise benign saptanmıştır. Olgulara ait demografik özellikler, endometrial biopsi, frozen ve parafin incelemeye ait histolojik özellikler tablo-1'de verilmiştir.

**Tablo-1:** Hastalara ait demografik, yapılan ameliyat ve patoloji sonuçlarına ait veriler

		Hasta sayısı	%	
Yaş ortalaması (yıl)		62,84±8,024		
		min:36- max:83		
Ameliyat genişliği	H+BSO	8	9.9	
	H+BSO+PLND	44	54.3	
	H+BSO+PPLND	25	30.9	
	H+BSO+PPLND+omentektomi	4	4.9	
Lenf disseksiyonu	PLND	44	54.3	
	PPLND	25	30.9	
Endometrial biopsi	FIGO Grade 1	35	43.2	
	FIGO Grade 2	40	49.4	
	FIGO Grade 3	4	4.9	
	Seröz Karsinom	2	2.5	
Frozen	FIGO Grade 1	34	42	
	FIGO Grade 2	34	42	
	FIGO Grade 3	6	7.5	
	Seröz Karsinom	4	4.8	
	Benign	3	3.7	
Parafin inceleme	FIGO grade 1	30	37	
	FIGO grade 2	32	39.5	
	FIGO grade 3	10	12.3	
	Seröz Karsinom	7	8.6	
	Benign	2	2.4	
Lenf nodu incelemesi	PLND sonucu metastaz	var	7	15.9
		Yok	37	84.1
	PPLND sonucu metastaz	var	1	4
		yok	24	96
Lenfovasküler alan invazyonu	var	27	66.7	
	yok	54	33.3	

PMK: Postmenapozal kanama, AUK:Anormal uterin kanama, PMEK:postmenapozal endometrial kalınlık, H:Histerektomi, BSO:Bilateral salpingooferektomi, PLND:Pelvik lenf nodu disseksiyonu, PPLND:Pelvik-paraaortik lenf nodu disseksiyonu

Toplam 44 kişide pelvik lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Yedi hastada metastaz tespit edilmiştir. Toplam 25 kişide pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapıldı. 1 hastada paraaortik lenf nodu metastazi tespit edilmiştir. Lenfovasküler alan invazyonu %66,7 hastada saptanmamış olup, % 33,3 hastada ise lenfovasküler invazyon izlenmiştir.

**Histolojik özelliklerine göre Endometrial biyopsi, frozen ve parafin sonuçlarının karşılaştırılması**

EK nedeniyle ameliyat edilen olgulara ait endometrial biyopsi, frozen ve parafin inceleme sonuçlarının karşılaştırılması tablo-2,3,4'de gösterilmektedir.

**Tablo-2:** Endometrial biyopsi ve frozen sonuçlarının histolojik özelliklerinin karşılaştırılması

	Endometrial Biyopsi (n/%)	Frozen(n/%)	P değeri	Kappa
Grade 1	35 (%43.2)	34 (%42)	0.000	0.626
Grade 2	40 (%49.4)	34(%42)		
Grade 3	4 (%4.9)	6 (%7.5)		
Seröz karsinom	2 (%2.5)	4 (%4.8)		
Benign	-	3 (%3.7)		
Total	81 (%100)	81 (%100)		

**Tablo-3:** Endometrial biyopsi ile parafin sonuçlarının karşılaştırılması

	Endometrial biyopsi (n/ %)	Parafin Sonucu (n/%)	P değeri	Kappa
Grade 1	35 ((%43.2)	30 (%37)	0.000	0.476
Grade 2	40 (%49.4)	32 (% 39.5)		
Grade 3	4 (%4.9)	10 (%12.4)		
Seröz Karsinom	2 (%2.5)	7 (%8.6)		
Benign	0	2 (%2.5)		
Total	81 %100	81 %100		

**Tablo-4:** Frozen ve Parafin sonuçlarının histolojik özelliklerinin karşılaştırılması

	Frozen (n/ %)	Parafin (n/ %)	P değeri	Kappa
Grade 1	34 (%42)	30 (%37)	0.000	0.664
Grade 2	34 (%42)	32 (%39.5)		
Grade 3	6 (%7.5)	10 (%12.4)		
Seröz karsinom	4 (%4.8)	7 (%8.6)		
Benign	3 (%3.7)	2 (%2.5)		
Total	81 (%100)	81 (%100)		

**Endometrial biyopsi-frozen inceleme sonuçlarının karşılaştırılması**

Endometrial biyopsi sonucu kanser tanısı konulan ve opere edilen 81 olgunun frozen inceleme sonucu 78 olgu (%96.3) malign, 3 olgu (%3.7) benign olarak değerlendirilmiştir. Frozen incelemede benign olarak değerlendirilen bu 3 olgunun endometrial biyopsi sonucunun iki olguda Grade 1 ve bir olgunun ise Grade 2 olduğu görüldü. Olguların grade oranlarında ise endometrial biyopsi ile frozen sonucunda grade 1,2 ve 3'de sırasıyla % 43.2'ye %42 ( %1.2 azalma), %49.4'e % 42 ( %7.4 azalma) , %4.9'a %7.5 (%2.6 artış) olarak değişiklik gösterdiği görüldü. Sonuç olarak frozen ile endometrial biyopsi sonuçları arasındaki Kappa uyum düzeyi %62,6'dır. Biyopsi ile frozen patoloji arasında önemli düzeyde uyum saptandı.

**Endometrial biyopsi-parafin inceleme sonuçlarının karşılaştırılması**

Parafin inceleme sonuçlarına göre olguların grade derecesine göre oransal olarak şu şekilde değişiklik göstermektedir; Grade 1' de % 6.3 azalma, grade 2' de % 9.9 azalma, grade 3' de ise % 7.5 artış göstermektedir. Seröz karsinom oranında ise %6.1 artış izlendi. Ayrıca parafin inceleme sonucunda 2 (%2.5) ise endometrial biyopsi malign olarak belirtilmesine rağmen benign olarak değerlendirildi. Karşılaştırma sonucunda endometrial biyopsilerde olguların grade 1 ve 2 de gerçek oranlardan daha yüksek olduğu, grade 3'ü ise daha düşük gösterdiği görülmüştür. Kappa değeri 0,476 olarak bulunmuştur. Biyopsi ile ana patoloji arasında orta düzeyde uyum saptandı.

**Frozen-parafin inceleme sonuçlarının karşılaştırılması**

Frozen inceleme ve parafin sonuçlarının histolojik özellikler karşılaştırma sonuçları tablo-4 ve olguların tümör yaygınlık açısından karşılaştırılması ise tablo-5 de verilmektedir.

**Tablo-5:** Frozen ve parafin sonuçlarının yaygınlık açısından karşılaştırılması

		Frozen (n/%)	Parafin (n/%)	P değeri	kappa
Myometrial invazyon (-)		3 (%3.6)	2 (% 2.5)	0.000	0.771
Mymetrial invazyon<50		56 (%69.1)	54(%66.7)		
Myometrial invazyon≥50		22 (%27.3)	25 (%30.8)		
Servikal tutulum	yok	81 (%100)	2 (%2.5)		0.976
	var	0 (%0)	79 (%97.5)		
Tümör çapı (Ort±SS) cm		2,52±1,42	2,52±1,42		0.834

Frozen incelemede grade 1 olarak değerlendirilen 34 hastanın parafin incelemesinde 30 hasta grade 1, 7 hastada grade 2, 1 hasta grade 3 ve 2 hasta ise benign olarak değerlendirilmiştir. Frozen'da grade 2 olarak değerlendirilen 34 hastadan 32'si parafin sonuçları uyumlu bulunmuştur. Frozen inceleme de grade 3 olarak değerlendirilen 6 hastada ise parafin inceleme sonuçlarında 10 hastada grade 3 saptanmıştır. Frozen inceleme sonuçları seröz karsinom olarak 4 hastada ise parafin inceleme sonucunda 7 olguda seröz karsinom saptanmıştır. Frozen ve parafin sonuçları oransal olarak karşılaştırıldığında grade 1 ve 2 olgularında hafif düşme, grade 3 ve seröz karsinomda ise yüksek olduğu görülmüştür. Frozen ile parafin inceleme tanı sonuçları arasındaki kappa uyumu % 66.4 olarak hesaplandı ve önemli düzeyde uyum saptandı.

### Tartışma

Bu çalışmada Endometrial biopsi sonucu kanser tanısı ile opere edilen hastalarda intraoperatif frozen histopatolojik parametre olarak myometrial invazyon, histolojik grade, lenf nodu açısından parafin inceleme ile karşılaştırıldığında frozen sonuçları ile parafin inceleme sonuçları orta derece uyumlu bulunmuştur.

EK'nin temel tedavisi cerrahi olmakla birlikte lenf nodu disseksiyonunun genişliği tartışmalıdır. Günümüzde high grade endometrioid kanser, derin myometrial invazyon, clear cell gibi yüksek riskli hastalarda pelvik ve paraaortik lenfadenektomi altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak grade 1 ve 2 endometrioid kanserler, tümör < 2 cm, myometrium invazyonu <50 olan olgularda ise lenf nodu metastazı riskinin çok düşük olması nedeniyle lenfadenektomiden fayda görmemektedirler(6). Daha önce yapılmış çalışmalarda rutin lenfadenektominin terapötik faydası gösterilememesi nedeniyle cerrahi uygulamalar farklılık göstermektedir. Diğer taraftan lenf nodlarındaki değerlendirmeler hem prognostik bilgi sağlamakta hem de adjuvan tedavinin belirlenmesinde yardımcı olmaktadır(7).

Teorik olarak lenf adenektominin lenfatik yayılımın olduğu hastaların tanımlanması, metastatik lenf nodlarının ortadan kaldırılması, postoperatif adjuvan tedaviye yol göstermesi ve gereksiz radyoterapinin komplikasyonlarından kaçınılması açısından avantajlı görülebilir. Sadece histerektomi+ bilateral salpingooferektomi geçiren hastalara göre pelvik ve paraaortik lenfadenektomi yapılan hastalarda ameliyat zamanının uzun olması, intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlara daha fazla maruz kalmaktadır(8). Ancak lenf durumunun belirlenmesi adjuvan tedavide yol gösterici olmakla birlikte rutin lenf adenektominin sağkalım üzerine etkisinin gösterilememesi ve lenf disseksiyonuna bağlı komplikasyonların gösterilmesi nedeniyle dikkatleri tekrar lenf adenektomiye çevirmiştir. Coronado ve ark.(9) yaptıkları çalışmada orta riskli EK'li olgularda lenf nodu metastaz oranının düşük olduğunu ve bu olgularda lenf adenektominin sağkalım üzerine etkisinin olmadığı, maliyet ve erken dönem komplikasyonlar açısından fark olmamakla birlikte lenf nodu disseksiyonu yapılan olgularda geç dönemde komplikasyonların daha yüksek olduğunu, dolayısıyla orta risk grubu hastalarda da sistemik lenfadenektominin önerilemeyeceğini ifade etmişlerdir(10). Kim HS ve ark.(11)'da yaptıkları meta analiz çalışmalarında lenfadenektominin düşük riskli endometrial kanserlerde sağkalım üzerine etkisinin sınırlı olduğunu, ancak orta ve yüksek riskli hastalarda ise sağkalımı arttırdığını ifade etmektedirler.

Endometrial biopsi sonucu EK tanısı ile opere edilen hastaların değerlendirildiği bu çalışmada endometrial biopsi ile frozen inceleme sonuçları karşılaştırıldığında endometrial biopsi sonuçları grade 1 ve 2 olgularının frozen incelemeleri benzer bulunmuştur. Bizim çalışmamızda biyopsi frozen incelemeleri arasındaki overall değeri %62.6 olup bu önemli derecede uyumu göstermektedir. Endometrial biopside grade 1 tümörde 35 hastanın 34'ü frozen incelemede tanınırken, grade 2 tümör için biyopside 40 hastada tanı konurken frozen doğrulamada bu sayı 34'tür. Grade 3 tümör için bu değerler biyopsi 4 frozen 6 ve seröz karsinomlar da biyopsi 2 frozen tanısı 4 olarak saptanmış olup özellikle düşük gradeli tümörlerin belirlenmesinde biyopsinin yeri frozen incelemeye benzer olarak değerlendirilmiştir. Daha yüksek gradeli biyopsi sonuçları olan hastaların frozen değerlendirilmesinde daha düşük gradeli sonuçlanabileceği için dikkatli değerlendirilmesi gereklidir. Bu şekilde bu hastalara gereksiz lenfadenektomiden kaçınılmış olunacaktır. Buna benzer olarak Kobayashi ve ark.(12) 106 EK'li hastalarda yaptıkları çalışmada preoperatif değerlendirmeye göre frozen incelemenin doğruluk oranlarının daha yüksek olduğunu, özellikle lenfadenektomi kararında etkili olan myometrial invazyonda önemli olduğunu ifade etmişlerdir. Bu durum bizim çalışmamız ile uyumlu olup myometrial invazyon belirlenmesinde overall değer %77.1'tir ve frozen ve ana patoloji arasında önemli derecede uyum olmayı göstermekte olup endometrium karsinomunda yayılımın belirlenmesinde önemli bir yol gösterici değerlendirmedir.

Preoperatif lenf nodu metastazlarını belirlemede tanısal amaçlı kullanılan Magnetik rezonans görüntüleme (MRI) sensitivite %46-56, spesivite ise %88-95 gibi düşük oranlarda ifade edilmektedir(6). Bu nedenle gereksiz sistemik lenf adenektomi komplikasyonlarını riskini minimize etmek amacıyla lenf düğümündeki ilk lenf noktası olan ve tümör bölgesinin lenf drenajında muhtemelen ilk metastaz yeri olan sentinel lenf nodu biopsisi (SLNB) uygulaması popülerite kazanmıştır(7). Fakat SLNB' nin sistemik lenf adenektomiye alternatif olarak güvenli ve efektif olduğu ifade edilmekle birlikte retroperitoneal boşluklar açılmadan ve palpasyon yapılmadan şüpheli lenf nodunun tespiti güvenilir değildir. Bu gibi durumlar endometrium karsinomu nedeniyle opere edilen hastaların tümör yaygınlıklarının belirlenmesinde frozen patoloji değerlendirmesinin önemini arttırmakta ve gereksiz geniş cerrahi uygulamaların ve buna bağlı postoperatif komplikasyonların önüne geçilmesi noktasında önemini arttırmaktadır (8).

EK'de düşük riskli hastalarda, gereksiz geniş cerrahiden, ancak yüksek riskli olgularda ise yetersiz cerrahiden kaçınmak için başka intraoperatif tanısal yöntemlere yönelme olmuştur. İntraoperatif frozen inceleme lenf adenektomiye karar vermek için kullanılan intraoperatif patolojik iyi bir diagnostik yöntemdir. Daha önceki çalışmalarda histopatolojik grade açısından frozen incelemenin parafin inceleme ile % 90 oranında benzer olduğunu ifade edilmiştir (13). Aynı şekilde Karabağlı ve ark. (14) çalışmasında da özellikle myometrial ve servikal invazyon açısından Kappa uyum değerleri %84 ve %100 olup bizim çalışmamızda bu değerler %77.1 ve %97.5 olarak saptanmıştır.

İntraoperatif frozen inceleme, histolojik alt tip, grade, tümör çapı, myometrial invazyon ve hatta lenfovasküler invazyon konusunda bilgi vererek uygun cerrahi tedavi yönteminin yapılmasına yardımcı olmaktadır (15). Sunulan bu çalışmada frozen ile ana patoloji sonuçları karşılaştırıldığında tümör grade'i, myometrial invazyon, tümör çapı ve servikal tutulum Kappa uyumu sırasıyla, %66,4, %77,1, %83,4 ve %97,6 ve olarak hesaplandı. Frozen inceleme ile parafin sonuçlarının karşılaştırıldığı çalışmalara bakıldığında Atallah K ve ark. (16) yaptıkları çalışmada frozen inceleme sonuçlarının final patolojiye göre tümör histolojik tipi için % 90.3, grade için %94.4, myometrial invazyon derinliği için % 90.3, serviks tutulumu içinse % 100 oranında, tüm parametreler için % 92.7 oranında doğru olduğunu ifade etmektedirler.

Çalışmanın sonunda ise frozen incelemenin erken EK'li hastalarda risk sınıflaması hakkında doğru bilgi sağladığı, cerrahiye yardımcı olması konusunda kullanılması gereken bir teşhis yöntemi olduğunu ifade etmişlerdir. Başka bir çalışmada ise frozen inceleme ile ameliyat sonrası parametreler karşılaştırıldığında ise % 76.13 oranında doğruluk gösterdiği, en iyi doğruluk oranının ise myometrial invazyonda görüldüğü belirtilmiştir (17).

Literatürde frozen incelemenin intraoperatif lenf nodu disseksiyonu konusunda fikir vermesinde güvenilir olduğunu ifade eden yayınlar olmasına karşılık bunun aksini belirten yayınlarda mevcuttur. Örneğin Pristauz ve ark. (18) 131 EK içeren çalışmalarında frozen inceleme lenf nodu değerlendirmenin % 59 civarında yanlış negatif olduğunu ve lenf adenektomi genişliğini frozen inceleme sonuçlarına göre karar vermenin uygun olmadığını ifade etmektedirler. Benzer olarak 179 hastayı içeren başka bir çalışmada da intraoperatif gross incelemenin myometrial invazyon derinliğini saptamada sensitivitenin %42.4, spesifitenin % 90.0, pozitif prediktif değer %67.6, negatif prediktif değer %76.1, overall doğruluğun ise %74.3 olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada servikal invazyon açısından incelemede ise sensitivitenin % 28.6, spesifitenin ise %97.5 olduğu bulunmuştur. Araştırmacılar çalışmanın sonunda ise intraoperatif gross incelemenin erken evre EK'da myometrial invazyon ve servikal invazyon araştırılmasında sensitivitenin çok düşük olduğunu ifade etmişlerdir (19).

Bu çalışmanın retrospektif olması, non randomize, hasta sayısının az olması ve hastaların homojen olmaması gibi bazı kısıtlamaları vardır.

Sonuç olarak, günümüzde EK'li olgularda temel tedavi yöntemi olarak cerrahi altın standart olarak kabul edilmekle birlikte sistemik lenf nodu disseksiyonu konusunda tam görüş birliği bulunmamaktadır. Bir taraftan yetersiz cerrahi, diğer yandan ise gereksiz fazla cerrahiden kaçınmak için risk faktörlerine göre doğru cerrahi evreleme için arayışlar devam etmektedir. Hem literatürde ifade edildiği gibi hem de bu çalışmanın sonucunda elde edilen verilere göre ameliyat esnasında lenf nodu disseksiyonuna karar vermede hastaya ait risk faktörlerini belirlemede frozen inceleme kabul edilebilir doğruluk oranlarıyla uygun bir intraoperatif tanısal yöntem olduğunu düşünmekteyiz.

## References

1. Jegatheeswaran K, Cormier B, Dube S, ve ark. Evaluating the diagnostic performance of the preoperative endometrial biopsies in patients diagnosed with high grade endometrial cancer: A study of the Society of Gynecologic Oncology (GOC) Community of Practice (CoP). *Gynecol Oncol.*2020;159(1):52-57. Doi:10.1016/j.ygyno.2020.06.510
2. Stephan JM, Hansen J, Samuelson M, ve ark. Intra-operative frozen section results reliably predict final pathology in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.*2014;133(3):499-505 doi:10.1016/j.ygyno.2014.03.569
3. Crosbie EJ, Kitson SJ, McAlpine JN, Mukhopadhyay A, Powell ME, Singh N. Endometrial cancer. *Lancet.*2022;399(10333):1412-1428. Doi:10.1016/S0140-6773(22)00323-3
4. Lai YL, Chang CS, Chang K, ve ark. Does para-aortic lymphadenectomy improve survival in pathologically diagnosed early-stage grade 3 endometrioid and non-endometrioid endometrial cancers? A retrospective cohort study in Korea and Taiwan. *Gynecol Oncol.*2022;167(1):65-72. Doi:10.1016/j.jgyno.2022.08.009
5. Özgen L, Özgen G. Comparison of frozen section accuracy with final pathology results in early clinical stage of endometrioid type endometrial cancer. *The European Research Journal.*2023;9(5):1034-1039. Doi:10.18621/eurj.1307265
6. Gitas G, Freytag D, Allaqoli L, ve ark. Lymphadenectomy in endometrial cancer-achieving more with less? *Minim Invasive Ther Allied Technol.*2022;31(4):531-539 Doi:10.1018/134570.2020.1868009
7. How JA, Frumovitz M, Stewart KI, Soliman PT. Lymphatic Mapping and Sentinel Node Biopsy in High-Grade Uterine Cancers. *Curr Oncol Rep.*2022;24(11):121-1529 Doi:10.1007/s11912-022-01294-0).
8. Bogani G, Dowdy SC, Cliby WA, Ghezzi F, Rosetti D, Mariani A. Role of pelvic and para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer: current evidence. *Obstet Gynaecol Res.*2014;40(2):301-11. Doi:10.1111/jog.12344
9. Doğan Durdag G, Alemdaroğlu S, Aka Polat F, Yılmaz Baran Ş, Yüksel Şimşek S, Çelik H. Accuracy of intra-operative frozen section in guiding surgical staging of endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet.*2021;304(3):72-732. Doi:10.1007/s00404-021-05979-y).
10. Coronado PJ, Rychlik A, Martinez-Maestre MA, ve ark. Role of lymphadenectomy in intermediate-risk endometrial cancer: a matched-pair study. *J Gynecol Oncol.*2018;29(1):e1. Doi:10.3802/jgo.2018.29.e1).
11. Kim HS, Suh DH, Kim MK, Chung HH, Park NH, Song YS. Systematic lymphadenectomy for survival in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol.*2012;42(1):40-12 Doi:10.1093/jcco/hys019).
12. Kobayashi H, Otsuki Y, Kato A, Kobayashi M, Adachi H. Is an Intraoperative Frozen Section Useful for Judging the Necessity of Lymphadenectomy in Patients With Endometrial Cancer? *J Clin Gynecol Obstet.* 2019;8(1):9-16)
13. Liu C, Zhao J, Liu S, Ma Y, Yang Y, Qu P. Effect of Pelvic Lymphadenectomy on Survival in Patients with Low-Risk Early-Stage Endometrial Cancer Diagnosed Intraoperatively Using Frozen Tissue Sections: A Retrospective Analysis. *Cancer Manag Res.*2020;29:10715-10723 Doi:10.2147/CMAR.S274992.eCollection2020)
14. Karabagli P, Ugras S, Yılmaz BS, Celik C. The evaluation of reliability and contribution of frozen section pathology to staging endometrioid adenocarcinomas *Arch Gynecol Obstet* 2015;292:391-97 Doi 10.1007/s00404-015-362-5
15. Ugaki H, Kimura T, Miyatake T, ve ark. Intraoperative frozen section assessment of myometrial invasion and histology of endometrial cancer using revised FIGO staging system. *Int J Gynecol Cancer.*2011;21(7):1180-4. Doi:10.1097/IGC.0b013e318221eb92).
16. Atallah K, Refky B, Hamdy O, ve ark. Frozen Section as an Intraoperative Guide to Tailor Surgical Staging in Early- Stage Endometrial Cancer. *Indian Journal of Gynecologic Oncology* (2022) 20:5 Doi:10.1007/s40944-021-00601-0).
17. Bandala-Jacques A, Cantu-de-Leon D, Perez- Montiel D, ve ark. Diagnostic performance of intraoperative assessment in grade 2 endometrioid endometrial carcinoma. *World J Surg Oncol.* 2020;18(1):284 Doi:10.118/s12957-020-0205-7)
18. Pristauz G, Bader AA, Regitnig P, Haas J, Winter R, Tamussino K. How accurate is frozen section histology of pelvic lymph nodes in patients with endometrial cancer? *Gynecol Oncol.*2009 ;115(1):12-17 Doi:10.101/.ygyno.2009.07.007).
19. Sethasathien P, Charoenkwan K, Siriaunkgul S. Accuracy of intraoperative gross examination of myometrial invasion in stage I-II endometrial cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.*2014;15(17):7061-4 doi:10.7314/apjcp.2014.1.17.7061)

## Long-Term Outcomes of Endovascular Intervention for Iliac Artery Stenosis: A Single-Center Experience

### İliak Arter Stenozu Nedeniyle Endovasküler Girişim Uygulanan Hastaların Uzun Dönem Sonuçları: Tek Merkez Deneyimi

Mehmet ALTUNOVA\* 0000-0001-5351-5022

Omer TASBULAK\* 0000-000263075136

Ali EVSEN\*\* 0000-00023780-7137

Nedim UZUN\*\*\* 0000-0001-9593-5869

Yusuf DEMİR\*\*\*\* 0000-00019167-493X

Cafer PANC\* 0000-0003-3692-1170

Sezgin ATMACA\* 0000-0002-0103-5905

Ahmet Anil SAHİN\*\*\*\*\* 0000-0003-1956-2348

Omer CELİK\* 0000-0003-4768-5417

\* University of Health Sciences, Mehmet Akif Ersoy Thoracic and Cardiovascular Surgery Training and Research Hospital, Department of Cardiology, Istanbul, Turkey

\*\* Dicle University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Diyarbakir, Turkey

\*\*\*Gaziosmanpaşa Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

\*\*\*\* Cigli Training and Research Hospital, Department of Cardiology, Izmir, Turkey

\*\*\*\*\* Marmara University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Istanbul, Turkey

**Corresponding Author:** Mehmet ALTUNOVA

Istasyon Mahallesi, Turgut Ozal Bulvarı, No: 11

Küçükçekmece / Istanbul,

E-mail: [dr.mehmetaltunova@gmail.com](mailto:dr.mehmetaltunova@gmail.com)

#### Abstract

**Objectives:** This study aims to evaluate the technical success, safety, and long-term outcomes of iliac artery endovascular procedures performed at our institution between 2017 and 2022 and to investigate potential risk factors associated with in-stent restenosis (ISR).

**Methods:** This single-center, observational, retrospective cohort study included 398 patients who underwent endovascular intervention for symptomatic iliac artery stenosis. Data were obtained from electronic records, and patients were followed up clinically and radiologically. Multivariate Cox regression analysis was used to identify independent predictors of ISR.

**Results:** ISR was observed in 11.3% of patients during a mean follow-up of 34.7 months. Atrial fibrillation (AF) ( $p=0.019$ ) and stent diameter ( $p=0.006$ ) emerged as independent determinants of ISR development. Kaplan-Meier analysis showed a significant difference in ISR between patients with and without AF (log-rank  $p = 0.022$ ).

**Conclusion:** This study highlights AF and stent diameter as independent predictors of ISR in long-term follow-ups after iliac artery stenting. Patients with AF may require closer monitoring, while appropriate stent selection is crucial in minimizing ISR risk. These findings contribute to optimizing patient management strategies in peripheral artery disease.

**Keywords:** Endovascular intervention, iliac artery stenosis, long-term restenosis

#### Öz

**Amaçlar:** Bu çalışmanın amacı, kurumumuzda 2017 ile 2022 yılları arasında gerçekleştirilen iliyak arter endovasküler işlemlerinin teknik başarısını, güvenliğini ve uzun vadeli sonuçlarını değerlendirmek ve stent içi restenoz (SIR) ile ilişkili potansiyel risk faktörlerini araştırmaktır.

**Yöntemler:** Tek merkezli, gözlemsel, retrospektif kohort çalışması olan bu çalışmaya, semptomatik iliyak arter darlığı nedeniyle endovasküler müdahale geçiren 398 hasta dahil edildi. Veriler, elektronik kayıtlardan elde edildi ve hastalar klinik ve radyolojik olarak izlendi. Bağımsız SIR belirleyicilerini belirlemek için çok değişkenli Cox regresyon analizi kullanıldı.

**Sonuçlar:** Ortalama 34,7 aylık takip süresi boyunca hastaların %11,3'ünde SIR gözlemlendi. Atriyal fibrilasyon (AF) ( $p=0,019$ ) ve stent çapı ( $p=0,006$ ), SIR gelişiminin bağımsız belirleyicileri olarak ortaya çıktı. Kaplan-Meier analizi, AF'si olan ve olmayan hastalar arasında SIR'de anlamlı bir fark gösterdi (log-rank  $p = 0,022$ ).

Geliş Tarihi: 02.05.2024

Kabul Tarihi: 17.07.2024



**Sonuç:** Bu çalışma, iliyak arter stentleme sonrası uzun vadeli takiplerde AF ve stent çapını bağımsız SIR belirleyicileri olarak vurgulamaktadır. AF'si olan hastaların daha yakın izlenmesi gerekebilir, stent seçiminin dikkatli yapılması ise SIR riskini azaltmada önemlidir. Bu bulgular, periferik arter hastalığında hasta yönetim stratejilerinin optimize edilmesine katkıda bulunmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Endovasküler müdahale, iliyak arter darlığı, uzun vadeli restenoz

## Introduction

Peripheral artery disease (PAD) is the most prevalent cardiovascular condition after coronary artery disease (CAD) and stroke, representing a significant cause of morbidity and mortality<sup>1</sup>. Globally, PAD affects over 200 million adults, with approximately one-third of symptomatic peripheral artery disease patients having iliac artery lesions<sup>2</sup>. The underlying pathology in iliac artery stenosis is typically atherosclerosis, a part of the systemic atherosclerotic process. However, peripheral emboli, trauma, radiation injury, malignancy, and arteritis can also be observed, albeit rarely<sup>3</sup>. In the treatment of iliac artery revascularization, two primary options exist: surgical bypass grafting and endovascular stenting. Given similar long-term success rates, the endovascular approach has become the most frequently applied revascularization option for iliac artery stenosis due to its minimally invasive nature<sup>4</sup>. Nevertheless, iliac artery in-stent restenosis (ISR) is not uncommon in long-term follow-ups. Various studies have identified factors such as poor distal flow, female gender, and treatment of external iliac artery, longer lesions, total occlusions, and stent length as predictors of poor prognosis in patients undergoing endovascular treatment for iliac artery lesions<sup>5</sup>. However, debates persist regarding the prediction of ISR in long-term follow-ups after revascularization of iliac artery disease.

We aim to evaluate the technical success, safety, and long-term outcomes of iliac artery endovascular procedures performed at our tertiary center and to investigate potential risk factors associated with ISR.

## Materials and Methods

### Study Population

Our study is a single-center, observational, retrospective cohort study. We investigated 458 patients aged 18 and older who underwent endovascular intervention with stent placement for symptomatic iliac artery stenosis at our hospital between January 2017 and January 2022. Patients with those without regular outpatient clinic follow-up (n=16), critical limb ischemia (n=8), those not using dual antiplatelet therapy post-procedure (n=10), those who underwent urgent endovascular intervention due to acute embolism (n=5), those with severe liver or kidney dysfunction (n=5),

Buerger's disease (n=4), cancer (n=3), familial hyperlipidemia (n=3), those with a history of aortic/iliac aneurysm or dissection (n=3), known systemic inflammatory disease (n=2), and patients with vasculitis (n=1) were not included. After applying the exclusion criteria, a total of 398 patients were included in the study. All clinical, demographic, and angiographic data were obtained from the hospital's electronic database. The study protocol received approval from the hospital's ethics and research committee, Ethics Committee Decision number: 2024:01-08, and it adhered to the principles outlined in the Helsinki Declaration.

### Definitions

PAD diagnosis was defined by clinical symptoms (intermittent claudication, rest pain, or gangrene), ankle-brachial index (ABI) <0.90, and >50% stenosis in the leg arteries confirmed by DUS or CT angiography. All angiograms were interpreted by two interventional cardiologists blinded to patients' clinical and laboratory data, and Fontaine stages were defined according to guideline recommendations<sup>6</sup>. The degree of lower extremity arterial calcifications was determined by reviewing all angiograms according to the peripheral arterial calcium scoring system<sup>7</sup>. Hypertension was defined as repeated measurements or documented blood pressure above 140/90 mmHg, and it was assumed to be present in patients receiving antihypertensive therapy. Diabetes mellitus (DM) included fasting blood glucose level  $\geq 126$  mg/dL, HbA1c  $\geq 6.5\%$ , or the use of prescribed antidiabetic drugs. Patients taking statins and/or fibrates or initially having total cholesterol >200 mg/dL and/or triglyceride levels >150 mg/dL were defined as having lipid disorders. Previous CAD was defined as the presence of stable angina, unstable angina, myocardial infarction, or a history of coronary angioplasty or bypass grafting episodes.

### Follow-up

Follow-up evaluations were performed at first, third, sixth months and first year including clinical assessment of symptoms and arterial pulses, with evaluation by CT angiography in case of symptom recurrence or decrease in ABI values. Subsequently, patients were followed annually. All patients received standard treatment including statins and a dual antiplatelet therapy (aspirin or clopidogrel). Dual antiplatelet therapy was continued for 4 weeks, followed by single antiplatelet therapy. Patients were strongly advised to adhere to adequate diabetes control and to quit smoking completely. Antihypertensive medications were initiated in cases of hypertension. LDL cholesterol testing was not performed routinely during follow-up.

The primary outcome was defined as primary patency evaluated by clinical examination and CT angiography during long-term follow-up and defined as <50% stenosis<sup>8</sup>. Patients were divided into two groups based on the development of ISR or not during long-term follow-up.

#### **Interventional Procedure**

Before the endovascular intervention, blood samples were taken from the antecubital vein after a 12-hour fasting period. All routine biochemical analyses were performed using an automated analyzer (Roche Diagnostic Modular Systems, Tokyo, Japan). Complete blood count, liver and kidney function tests, inflammatory parameters, and lipid profiles were evaluated. All procedures were performed by the same experienced interventional cardiology team using a portable C-arm fluoroscopy device in the angiography laboratory. All patients underwent adjusted dosage of heparinization (initially 5000 IU, followed by 70-100 IU /kg IV and following and aiming the activated clotting time as between 200 - 300 during the procedure) with placement sheaths (6 French [Fr] or 7 Fr) inserted into the femoral artery, and a 0.014-inch guidewire was used; additionally, a hydrophilic 0.035-inch guidewire was used if necessary. Isolated proximal lesions involving the main iliac artery were often treated using the same-side retrograde common femoral approach, as there is often insufficient space to park the contralateral sheath up and down for antegrade passage. In scenarios where widespread main and external iliac stenotic or occlusive disease is present, a retrograde femoral approach may not be technically feasible. In such cases, a transbrachial approach was preferred. However, isolated distal main iliac or external iliac lesions were typically accessed by crossover from the contralateral femoral artery. In cases where antegrade guidewire passage was not feasible, a retrograde approach was adopted. The choice of stent is a more nuanced decision.

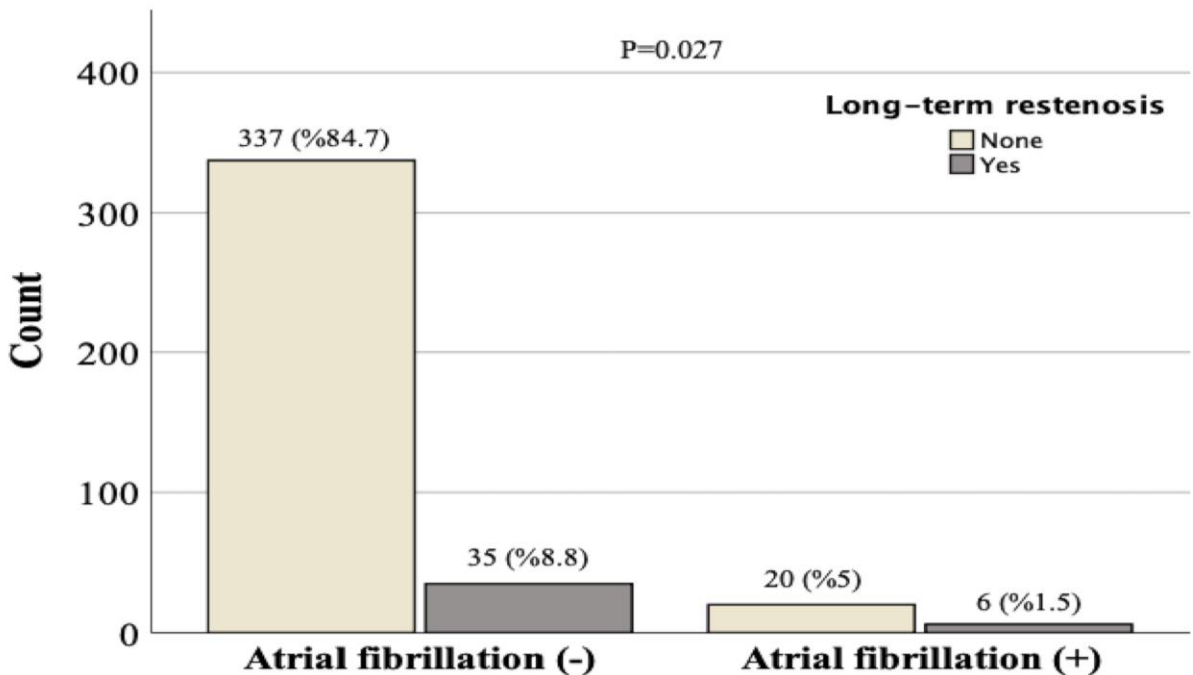
The most common iliac lesions encountered are calcified and are best dilated with stents that can be expanded with a balloon. Additionally, since the main iliac is often involved ostially, balloon-expandable stents can be delicately placed with a retrograde approach to "cage" the ostium and prevent compression of the contralateral common iliac artery. Balloon-expandable stents were often preferred for ostial lesions in our center. Since the distal main iliac and external iliac arteries are naturally more tortuous and mobile, self-expanding stents were most commonly used in this region. These areas are more prone to perforation during expansion. While our general approach was as described above, stent selection was left to the discretion of experienced operators; 159 patients (39.9%) received self-expanding stents, 194 patients (48.7%) received balloon-expandable stents, and 45 patients (11.3%) received both self-expanding and balloon-expandable stents. Technical success was defined as less than 30% residual stenosis on follow-up angiography. Clinical success was defined as improvement in more than one category in Fontaine classification and improvement in more than two categories in patients with ischemia. Hemodynamic improvement was defined as an increase of 0.15 or more in the ankle-brachial index<sup>9</sup>.

**Statistical analysis**

The statistical analysis of the study was conducted using Statistical Package for the Social Sciences version 26.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Visual methods such as histograms and probability plots, along with analytical methods like Kolmogorov-Smirnov or Shapiro-Wilk tests, were utilized to assess whether the variables exhibited normal distribution. Numerical variables conforming to normal distribution were presented as mean ± standard deviation, while those not conforming were presented as median (interquartile range). Categorical variables were expressed as percentages (%). Numerical variables were compared between two groups using Student's t-test and Mann-Whitney U test based on distribution. Categorical variables were compared using chi-square or Fisher exact test. Pearson and Spearman correlation analyses were conducted to evaluate relationships between other numerical variables. Both univariate and multivariate Cox proportional hazard models were employed to determine long-term iliac artery ISR determinants, and hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (95% CIs) were calculated. Survival curves using the Kaplan-Meier method were generated for patients with and without AF and compared using the log-rank test. Throughout the study, a significance level of less than 0.05 was considered.

**Results**

A total of 398 patients, with a mean age of 60.4 ± 8.6 years, were included in the study, with 354 (88.9%) being male. Patients were followed up for a mean of 34.7 ± 16.7 months, and ISR developed in 45 (11.3%) patients. Patients were divided into two groups based on the development of ISR. Table 1 presents the basic demographic, clinical, and laboratory data of the study group. ISR and non-ISR groups exhibited similar demographic, clinical, and laboratory characteristics. However, presence of atrial fibrillation (AF) [20 (5.6) vs. 6 (14.6), p = 0.031] was significantly higher in the group of patients with ISR (Figure 1).



**Figure 1.** Distribution of AF in groups with and without ISR development during long-term follow-up.

Additionally, C-reactive protein (CRP) value [7.6 (4.4 - 18.8) vs. 18.4 (5.4 - 50.1),  $p = 0.018$ ] and high density lipoprotein (HDL) value [36 (30 - 43) vs. 41.5 (34.5 - 47.3),  $p = 0.044$ ] were significantly higher in the group with ISR. However, Triglyceride [177 (115 - 264) vs. 141 (94.3 - 182.5),  $p = 0.043$ ] was significantly higher in the group without ISR.

**Table 1.** Basic demographic, clinical, and laboratory data of the study group.

Variable	All patient (n=398)	Non-Restenosis (n=353)	Restenosis (n=45)	P value
Age, year, mean (SD)	60.4 ± 8.6	60.4 ± 8.7	60.4 ± 8	0.990
Gender (male), n (%)	354 (88.9)	316 (88.5)	38 (92.7)	0.420
BMI, mean (SD)	26 ± 3.3	26 ± 3.2	26.1 ± 3.5	0.896
DM, n (%)	189 (47.5)	171 (47.9)	18 (43.9)	0.627
HT, n (%)	254 (63.8)	225 (63)	29 (70.7)	0.331
CKD, n (%)	73 (18.3)	69 (19.3)	4 (9.8)	0.134
COPD, n (%)	75 (18.8)	63 (17.6)	12 (29.3)	0.072
AF, n (%)	26 (6.5)	20 (5.6)	6 (14.6)	<b>0.027</b>
CAD, n (%)	232 (58.4)	207 (58)	25 (62.5)	0.583
Previous CVD, n (%)	43 (10.8)	38 (10.6)	5 (12.2)	0.762
Previous PAD, n (%)	86 (21.6)	76 (21.3)	10 (24.4)	0.648
Current smoking, n (%)	276 (69.5)	247 (69.4)	29 (70.7)	0.859
Former smoking, n (%)	101 (25.8)	92 (25.8)	9 (22)	0.588
Hbo treatment, n (%)	20 (5)	17 (4.8)	3 (7.3)	0.478
Statins, n (%)	263 (66.1)	234 (65.5)	29 (70.7)	0.507
Cilostazol, n (%)	254 (63.8)	225 (63)	29 (70.7)	0.331
Albumin, g/dl	4.1 ± 0.4	4.1 ± 0.4	4.2 ± 0.6	0.103
Creatinine, mg/dL	0.92 (0.77-1.12)	0.93 (0.78-1.13)	0.88 (0.75-1.06)	0.163
CRP, mg/L	7.9 (4.5-21.6)	7.6 (4.4-18.8)	18.4 (5.4-50.1)	<b>0.018</b>
Glucose, mg/dL	141.8 ± 70.3	141 ± 68.4	147.7 ± 83.8	0.600
Total cholesterol, mg/dL	185.6 ± 51.6	187.3 ± 50	172.3 ± 61.3	0.135
LDL, mg/dL	110 ± 44.8	110.9 ± 43.6	103.9 ± 52.9	0.431
HDL, mg/dL	36 (30-45)	36 (30-43)	41.5 (34.5-47.3)	<b>0.044</b>
Triglyceride, mg/dL	171 (114-261)	177 (115-264)	141 (94.3-182.5)	<b>0.043</b>
Neutrophil, 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	6 (4.7-8.8)	5.9 (4.7-8.5)	6.1 (4.5-10.6)	0.787
Lymphocyte, 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	2.51 ± 1.12	2.52 ± 1.13	2.45 ± 1.09	0.709
Platelets, 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	274.4 ± 91.9	274.7 ± 95.3	272 ± 58.2	0.860
MPV (fL)	10 ± 1.4	10 ± 1.4	9.9 ± 1.4	0.653
PCT	0.27 (0.21-0.33)	0.27 (0.21-0.33)	0.26 (0.23-0.30)	0.946
Monocyte, 10 <sup>9</sup> /L	0.73 (0.60-0.89)	0.73 (0.60-0.89)	0.70 (0.59-0.82)	0.277
Follow-up time, months	34.7 ± 16.7	36.8 ± 15.8	39.1 ± 15.4	0.411

Data are presented as percentage, mean standard deviation or median (interquartile range).

Abbreviation: AF: atrial fibrillation; BMI: body mass index; Hbo: hyperbaric oxygen; CAD: coronary artery disease; CKD: chronic kidney disease; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; CRP: C-reactive protein; CVD: cerebrovascular disease; DM: diabetes mellitus; HDL: high-density lipoprotein HT: hypertension; LDL: low-density lipoprotein; LVEF: left ventricular ejection fraction; MPV: mean platelet volume; PAD: peripheral artery disease; PCT: plateletcrit.

Table 2 summarizes the lesion characteristics of the study group. The groups with and without ISR were similar in terms of lesion characteristics. However, lesion length [133 (37.3) vs. 21 (51.2),  $p = 0.045$ ] and presence of totally occluded lesion [26 (63.4) vs. 143 (40.1),  $p = 0.004$ ] were significantly higher in the group of patients who developed ISR. No statistically significant difference was observed between the groups in terms of other lesion characteristics.

**Table 2.** Lesion characteristics of the study group

Variable	All patient (n=398)	Non-Restenosis (n=353)	Restenosis (n=45)	P value
Rutherford, n (%)				0.691
1	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0)	
2	98 (24.6)	91 (25.5)	7 (17.1)	
3	223 (56)	198 (55.5)	25 (61)	
4	47 (11.8)	40 (11.2)	7 (17.1)	
5	20 (5)	19 (5.3)	1 (2.4)	
6	9 (2.3)	8 (2.2)	1 (2.4)	
Fontaine, n (%)				0.684
2A	109 (26.9)	101 (28)	8 (17.1)	
2B	220 (55.3)	195 (54.6)	25 (61)	
3	48 (12.1)	41 (11.5)	7 (17.1)	
4	21 (5.3)	19 (5.3)	2 (4.9)	
Calcification, n (%)	200 (50.3)	182 (51)	18 (43.9)	0.197
No	65 (16.3)	59 (16.5)	6 (14.6)	
Mild	172 (43.2)	149 (41.7)	23 (56.1)	
Heavy	161 (40.5)	149 (41.7)	12 (29.3)	
Lesion length, n (%)				<b>0.045</b>
<5 cm	86 (21.6)	83 (23.2)	3 (7.3)	
5-10 cm	158 (39.7)	141 (39.5)	17 (41.5)	
>10 cm	154 (38.7)	133 (37.3)	21 (51.2)	
Totally occluded lesion, n (%)	169 (42.5)	143 (40.1)	26 (63.4)	<b>0.004</b>
Distal run-off before procedure, n (%)				0.353
0	5 (1.3)	4 (1.1)	1 (2.4)	
1	45 (11.3)	41 (11.5)	4 (9.8)	
2	87 (21.9)	82 (23)	5 (12.2)	
3	261 (65.6)	230 (64.4)	31 (75.6)	
Distal run-off after procedure, n (%)				0.313
0	4 (1)	3 (0.8)	1 (2.4)	
1	34 (8.5)	31 (8.7)	3 (7.3)	
2	87 (21.9)	82 (23)	5 (12.2)	
3	273 (68.6)	241 (67.5)	32 (78)	
Location of the lesions, n (%)				0.125
Aorto-iliac	43 (10.8)	37 (10.4)	6 (14.6)	
Common iliac	168 (42.2)	153 (42.9)	15 (36.6)	
External iliac	89 (22.4)	84 (23.5)	5 (12.2)	
Common+external iliac	98 (24.6)	83 (23.2)	15 (36.6)	
Diffuse disease, n (%)	200 (50.3)	182 (51)	18 (43.9)	0.391
Opposite iliac involvement, n (%)	149 (37.4)	128 (35.9)	21 (51.2)	0.054

Data are presented as percentage, mean standard deviation or median (interquartile range).

Table 3 summarizes stent- and procedure-related variables. The groups with and without ISR were similar in terms of these variables. However, stent length [60 (60 - 108) vs. 88 (59 - 124.5),  $p = 0.010$ ], Residual stenosis [9 (22) vs. 38 (10.6),  $p = 0.034$ ], and procedure time [31 (17 - 48) vs. 45 (29 - 58),  $p = 0.006$ ], were significantly higher in the group of patients who developed ISR. However, stent diameter ( $7.8 \pm 1.3$  vs.  $7.3 \pm 2.3$ ,  $p = 0.033$ ) was significantly higher in the group that did not develop ISR.

Table 3. Stent and procedural variables.

Variable	All patient (n=398)	Non-Restenosis (n=353)	Restenosis (n=45)	P value
Stent type, n (%)				0.774
Self-expandable stent	159 (39.9)	143 (40.1)	16 (39)	
Balloon-expandable stent	194 (48.7)	175 (49)	19 (46.3)	
Self- and balloon-expandable stent	45 (11.3)	39 (10.9)	6 (14.6)	
Stent diameter (mm), mean (SD)	7.8 ± 1.4	7.8 ± 1.3	7.3 ± 2.3	<b>0.033</b>
Stent length (mm)	68 (40-109)	60 (60-108)	88 (59-124.5)	<b>0.010</b>
Graft stent, n (%)	7 (1.8)	5 (1.4)	2 (4.9)	0.109
Intervention sided, n (%)				0.244
One sided	310 (77.9)	281 (78.7)	29 (70.7)	
Double-sided	88 (22.1)	76 (21.3)	12 (29.3)	
Antegrade + Retrograde approach, n (%)	39 (9.8)	34 (9.6)	5 (11.1)	0.932
CART technique, n (%)	6 (1.5)	5 (1.4)	1 (2.4)	0.605
Successful procedure, n (%)	395 (99.2)	355 (99.4)	40 (97.6)	0.188
No	338 (84.9)	303 (84.9)	35 (85.4)	
Dissection	35 (8.8)	31 (8.7)	4 (9.8)	
Rupture	3 (0.8)	2 (0.6)	1 (2.4)	
Distal embolization	3 (0.8)	3 (0.8)	0 (0)	
Others (stent jump, plaque shift, stent disunite)	19 (4.8)	18 (5)	1 (2.4)	
Residual stenosis, n (%)	47 (11.8)	38 (10.6)	9 (22)	<b>0.034</b>
Opaque quantity, ml	180.8 ± 90.9	180.2 ± 91.3	188.6 ± 90.3	0.741
Processing time, median	32 (18-51)	31 (17-48)	45 (29-58)	<b>0.006</b>

Data are presented as percentage, mean standard deviation or median (interquartile range).

Abbreviation: CART: Controlled antegrade and retrograde tracking.

To identify factors predicting ISR development in long-term follow-ups, all parameters were included in univariate Cox regression analysis. Among these parameters, AF ( $p=0.028$ ), Stent diameter ( $p=0.025$ ), Stent length ( $p=0.011$ ), Lesion length ( $p=0.023$ ), totally occluded lesion ( $p=0.005$ ), and residual stenosis ( $p=0.018$ ) reached a significant level.

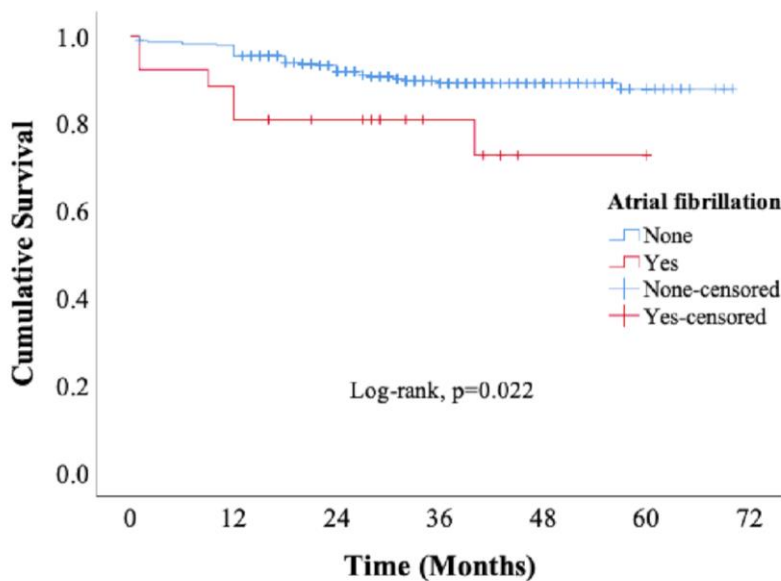
Subsequently, a multivariate Cox regression analysis was conducted using these variables. The results of the multivariate Cox regression analysis identified AF (HR, 2.868; 95% CI, 1.188-6.924;  $p=0.019$ ) and Stent diameter (HR, 0.764; 95% CI, 0.632-9.24;  $p=0.006$ ) as independent determinants for ISR (Table 4).

**Table 4.** Univariate and multivariate Cox regression analyses to identify long-term predictors of ISR.

Variables	Univariate Analyses			Multivariate Analyses		
	HR	95%CI (lower–upper)	P value	HR	95%CI (lower–upper)	P value
AF	2.642	1.111-6.282	<b>0.028</b>	2.868	1.188-6.924	<b>0.019</b>
Stent diameter	0.826	0.699-0.977	<b>0.025</b>	0.764	0.632-9.24	<b>0.006</b>
Stent length	1.007	1.002-1.012	<b>0.011</b>	1.005	0.999-1.012	0.101
Lesion length	1.677	1.072-2.621	<b>0.023</b>	1.049	0.614-1.792	0.861
Total lesion	2.469	1.308-4.663	<b>0.005</b>	1.951	0.944-4.032	0.071
Residual stenosis	2.446	1.166-5.128	<b>0.018</b>	1.911	0.898-4.067	0.093

Abbreviations: HR, hazard ratio; others, see Table 1.

The Kaplan-Meier method demonstrated a significant difference (log-rank  $p = 0.022$ ) between the groups (Figure 2), and the presence of AF was associated with ISR.



**Figure 2.** Kaplan–Meier survival curves for AF in ISR development

## Discussion

In this study, we investigated and analyzed our clinical experience and outcomes regarding predictors that may be associated with the development of ISR during long-term follow-up after endovascular treatment for symptomatic iliac artery stenosis. In our study, ISR was detected in 45 out of 398 patients (11.3%) during long-term follow-up. Among these patients, 16 underwent surgical intervention, 4 received restenting, 1 underwent drug-coated balloon angioplasty, 14 received plain balloon angioplasty, and 5 were managed medically. Regarding the development of ISR, it was found that AF ( $p=0.019$ ) and stent diameter ( $p=0.006$ ) emerged as independent determinants when investigating risk factors. Additionally, Kaplan-Meier analysis revealed a significant difference in the time to ISR between patients with and without AF.

Primary stent placement in iliac artery occlusion has become the preferred treatment option compared to balloon angioplasty due to its high technical success rate and low rates of major procedural complications. However, the development of ISR after iliac artery endovascular treatment is not uncommon. In the literature, a cohort study involving 937 patients showed an ISR rate of  $15\% \pm 1\%$  at 5 years<sup>10</sup>. Similarly, another study involving 676 patients reported an ISR rate of 14% at 3-year follow-ups<sup>4</sup>. Particularly, in patients who underwent preoperative planning with appropriate stent diameter and length, the incidence of ISR at 24 months was found to be around 10%<sup>11</sup>. In our study, patients were followed up for an average of  $34.7 \pm 16.7$  months, and ISR was observed in 45 (11.3%) patients, which is consistent with the existing literature.

In this study, one of the key determinants identified was presence of AF, which emerged as an independent predictor of long-term ISR. In patients with AF, it is known that the components of the coagulation cascade are found at higher levels in the blood independent of embolic events and are associated with significantly higher ischemic events compared to those with sinus rhythm<sup>12,13</sup>. The prevalence of PAD among patients diagnosed with AF has been reported to be 4-17%. Studies on the association between AF and PAD have shown that the presence of AF is associated with increased mortality and increased risk of major advance cardiovascular events (MACE) in symptomatic PAD<sup>14</sup>, while PAD is associated with increased all-cause mortality, cardiovascular mortality, and MACE risk in patients with AF<sup>15</sup>. Additionally, a recent study has shown that AF is independently associated with the development of ISR during follow-up in patients who undergo stent placement due to femoropopliteal lesions<sup>16</sup>. Consistent with the literature, our study also found AF to be an independent predictor for long-term ISR.

In this study, another key determinant identified was stent diameter, which emerged as an independent predictor of long-term ISR development.

Stent diameter and stent length are well-established risk factors for restenosis in long-term follow-ups after iliac artery stenting. In a study by Calık et al.<sup>17</sup>, it was demonstrated that as stent length increases, the risk of ISR in the iliac artery also increases. Kaladji et al.<sup>11</sup>, in their study, showed that stent length is associated with ISR in femoropopliteal lesions rather than in iliac arteries. Additionally, in the same study, it was demonstrated that stent diameter is directly associated with ISR. Moreover, Müller et al.<sup>4</sup>, in their study, identified stent diameter as the sole significant determinant of restenosis. In our study, although stent length was higher in the ISR group, it was not an independent predictor. Conversely, in the group where ISR developed, stent diameter was lower and was found to be an independent predictor.

Symptomatic PAD accounts for 20-40% of lesions treated, with total occlusions constituting a significant portion<sup>18</sup>. In our study, the rate of totally occluded iliac artery lesions were found to be 42.5%. While there are studies in the literature suggesting that totally occluded lesions may serve as predictors for ISR in long-term follow-ups<sup>5</sup>, endovascular treatment for total occlusions has been associated with high technical and clinical success rates regardless of lesion complexity in previous research<sup>4</sup>. In our study, we also achieved a success rate of 99.2%, and although univariate analysis showed an association between total occlusion and ISR, it was not identified as an independent variable in multivariate analysis.

Finally, residual stenosis and lesion length have emerged as determinants of poor prognosis in long-term follow-ups of patients undergoing endovascular treatment for iliac artery lesions. In a study by Koizuma et al.<sup>19</sup>, a low residual stenosis rate was significantly associated with long-term patency rates. Additionally, in a study by Revuelta et al.<sup>5</sup>, an increase in lesion length was shown to be associated with iliac artery restenosis. In our study, although both of these variables were found to be higher in the group where ISR developed, similar to the literature, they were not identified as independent predictors.

## Limitations

This study has several limitations. Firstly, the study was conducted at a single center and designed retrospectively. This may limit the generalizability of the results and could be dependent on the characteristics of a specific population. Secondly, the sample in our study was selected from a single hospital setting within a specific time frame. Therefore, the validity of the findings may be restricted to the general population. Additionally, the sample size could affect the power of certain subgroup analyses.



Thirdly, due to missing or lost demographic and clinical data in our study, it may not be possible to fully evaluate all potential effects. Especially during long-term follow-up, the lack of clinical assessments from patients could also influence the results. Finally, our study only focuses on endovascular stent placement treatment. Therefore, a more comprehensive analysis may be required to evaluate the long-term outcomes of other treatment options (such as balloon angioplasty or surgical bypass grafting). Considering these limitations is important in interpreting the results of the study and assessing its generalizability. Future research could use different methodological approaches to overcome these limitations and achieve more comprehensive results.

### **Conclusion**

This study highlights the importance of considering clinical factors and technical aspects in predicting ISR in patients with iliac artery stenting. Patients with AF may require more careful monitoring and specific management strategies to reduce the risk of ISR during iliac artery stenting. Additionally, the study emphasizes that stent diameter is another significant determinant of ISR, underscoring the importance of appropriate stent selection and procedure planning in minimizing long-term complications. This study contributes to optimizing patient management strategies and improving long-term outcomes in peripheral artery disease. However, further prospective studies with larger cohorts are needed to confirm these findings and effectively inform clinical practice.

## References

1. Jelani QU, Petrov M, Martinez SC, Holmvang L, Al-Shaibi K, Alasnag M. Peripheral Arterial Disease in Women: an Overview of Risk Factor Profile, Clinical Features, and Outcomes. *Curr Atheroscler Rep.* 2018 Jun 2;20(8):40. doi: 10.1007/s11883-018-0742-x.
2. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2000. *Circulation.* 2004;110:738–43
3. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 2007;45(suppl S):S5-S67
4. Müller AM, Langwieser N, Bradaric C, Haller B, Fusaro M, Ott I, et al. Endovascular Treatment of Steno-Occlusive Iliac Artery Disease: Safety and Long-Term Outcome. *Angiology.* 2018 Apr;69(4):308-315. doi: 10.1177/0003319717720052.
5. Revuelta Suero S, Martínez López I, Hernández Mateo M, Marqués de Marino P, Cernuda Artero I, Cabrero Fernández M, et al. Outcomes of the Endovascular Treatment of Stenotic Lesions versus Chronic Total Occlusions in the Iliac Sector. *Ann Vasc Surg.* 2016 Jul;34:157-63. doi: 10.1016/j.avsg.2015.11.040.
6. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018;55:305–68.
7. Singh KJ, Zeller T and Jaff MR. Peripheral arterial calcification: prevalence, mechanism, detection, and clinical implications. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014; 83: E212–E220.
8. Favaretto E, Pili C, Amato A, Conti E, Losinno F, Rossi C, et al. Analysis of agreement between Duplex ultrasound scanning and arteriography in patients with lower limb artery disease. *J Cardiovasc Med. (Hagerstown).* 2007;8:337–41.
9. Rutherford R. B., Baker J. D., Ernst C., Johnston K. W., Porter J. M., Ahn S, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischaemia : revised version. *J Vasc Surg,* 1997, 26 : 517-38.
10. Javed U, Balwanz CR, Armstrong EJ, Yeo KK, Singh GD, Singh S, et al. Mid-term outcomes following endovascular re-intervention for iliac artery in-stent restenosis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013 Dec 1;82(7):1176-84. doi: 10.1002/ccd.24975.
11. Kaladji A, Giovannetti M, Pascot R, Clochard E, Daoudal A, Lucas A, et al. Preoperative CT-scan-based sizing and in-stent restenosis in peripheral endovascular revascularizations. *Vascular.* 2017 Oct;25(5):504-513. doi: 10.1177/1708538117700764.
12. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr, Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology.* 1978 Oct;28(10):973-7. doi: 10.1212/wnl.28.10.973.
13. Kahn S. R., Solymoss S., Flegel K. M. Increased tissueplasminogen activator levels in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Canadian Medical Association Journal.* 1997;157(6):685–89.
14. Vrsalović M, Presečki AV. Atrial fibrillation and risk of cardiovascular events and mortality in patients with symptomatic peripheral artery disease: A meta-analysis of prospective studies. *Clin Cardiol.* 2017 Dec;40(12):1231-35. doi: 10.1002/clc.22813.
15. Zhu J, Tan X, Zhou JZ. Peripheral artery disease and clinical outcomes in patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2021 Aug;44(8):1050-57. doi: 10.1002/clc.23678.
16. Zhu J, Tan X, Zhou JZ. Peripheral artery disease and clinical outcomes in patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2021 Aug;44(8):1050-57. doi: 10.1002/clc.23678.
17. Çalık AN, İnan D, Karataş MB, Akdeniz E, Genç D, Çanga Y, et al. The association of preprocedural C-reactive protein/albumin ratio with in-stent restenosis in patients undergoing iliac artery stenting. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2020;12(3):179-84. doi: 10.34172/jcvtr.2020.31.
18. Rogers JH, Laird JR. Overview of new technologies for lower extremity revascularization. *Circulation* 2007;116:2072–85
19. Koizumi A, Kumakura H, Kanai H, Araki Y, Kasama S, Sumino H, et al. Ten-year patency and factors causing restenosis after endovascular treatment of iliac artery lesions. *Circ J.* 2009 May;73(5):860-6. doi: 10.1253/circj.cj-08-0765.

## *Analysis of Patients with or at Risk of Developing Drug Hypersensitivity Reactions After Iron Preparations*

### *Demir Preparatları Sonrası İlaç Hipersensitivite Reakşyonu Gelişen Veya Gelişme Riski Olan Hastaların Analizi*

Şeyma ÖZDEN\* 0000-0002-6646-9894

Fatma Merve TEPETAM\* 0000-0002-9794-5662

Özge ATIK\*\* 0000-0003-2219-0039

Bengü ŞAYLAN\*\*\* 0000-0002-5922-0847

\*University of Health Sciences, Süreyyapasa Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, Department of Immunology and Allergy, Istanbul, Türkiye.

\*\*University of Health Sciences, Van Training and Research Hospital, Department of Immunology and Allergy, Van, Türkiye

\*\*\*University of Health Sciences, Süreyyapasa Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, Department of Chest Diseases, Istanbul, Türkiye.

**Correspondence:** Şeyma ÖZDEN

University of Health Sciences Sureyyapasa Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, Department of Immunology and Allergy

E-mail:seymagln@hotmail.com.

#### **Abstract**

**Objective:** Iron deficiency anemia (IDA) is still the most common cause of anemia. The first treatment approach for iron deficiency anemia is usually oral iron replacement. However, the majority of patients do not tolerate oral iron formulations due to various side effects and abandon the treatment. Intravenous (IV) route is highly effective in the treatment of IDA. Desensitisation is a successful and safe method in patients with a history or risk for hypersensitivity reactions (HSRs) with iron formulations.

**Material and Methods:** This retrospective study included patients with a history of HSRs to IV or oral formulations and patients who were planned to receive IV iron replacement but were referred to the allergy clinic because of risk factors for HSRs such as atopic diseases, history of HSR to other drugs, high serum tryptase levels, etc. Before desensitization, some of the patients underwent skin tests (STs) with FCM, and the results were recorded. STs were not performed in patients with a history of drug use that affected the results of skin tests. The success rate was compared for two different desensitisation protocols; One Bag 8 steps and 3 dilutions 12 steps, which were performed randomly.

**Results and Conclusion:** 28 patients with a mean age of 42,14±9,86 years were grouped according to a previous history for HSRs with iron formulations. 15 of the patients were desensitised with 500 mg FCM with One Bag 8 steps and 13 of the patients were desensitised with 500 mg FCM with 3 dilution 12 steps protocol. HSRs did not develop during or after desensitisation in any of the patients. 'One Bag 8 steps' and '3 dilutions 12 steps' protocols for FCM desensitisation were both successful. One Bag 8 steps protocol can be preferred as it is more practical.

**Keywords:** Hypersensitivity reactions, anaphylaxis, drug allergy, desensitization, iron.

#### **Öz**

**Amaç:** Demir eksikliği anemisi (DEA) halen en yaygın anemi nedenidir. Demir eksikliği anemisinde ilk tedavi yaklaşımı genellikle oral demir replasmanıdır. Ancak hastaların çoğu çeşitli yan etkiler nedeniyle oral replasmanı tolere edememekte ve tedaviyi tamamlayamamaktadır. İntravenöz (IV) demir replasmanı DEA tedavisinde oldukça etkilidir. Demir preparatları ile HSR öyküsü veya riski olan hastalarda duyarsızlaştırma başarılı ve güvenli bir yöntemdir.

**Geliş Tarihi:** 08.05.2024

**Kabul Tarihi:** 18.06.2024

**Materyal ve Metod:** Bu retrospektif çalışmaya, IV veya oral demir replasmanına karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu (HSR) öyküsü olan hastalar ile IV demir replasmanı alması planlanan ancak HSR için risk faktörleri (atopik hastalıklar, diğer ilaçlara karşı HSR öyküsü, yüksek serum triptaz seviyeleri, vb) nedeniyle alerji kliniğine yönlendirilen hastalar dahil edilmiştir. Desensitizasyon öncesinde hastaların bir kısmına FCM ile deri testleri yapılmış ve sonuçlar kaydedilmiştir. Deri testlerinin sonuçlarını etkileyen ilaç kullanım öyküsü olan hastalara deri testleri yapılmamıştır. Hastalar rastgele gruplandırılmış ve bir kısmına tek dilüsyon 8 basamak, bir kısmına ise 3 dilüsyon 12 basamak desensitizasyon protokolü uygulanmıştır.

**Bulgular ve Sonuç:** Yaş ortalaması 42,14±9,86 olan 28 hasta demir preparatları ile HSR öyküsü olup olmamasına göre gruplandırıldı. Hastaların 15'i 500 mg FCM ile One Bag 8 basamak ve 13'ü 500 mg FCM ile 3 dilüsyon 12 basamak protokolü ile desensitize edildi. Tüm hastalarda desensitizasyon sırasında veya sonrasında HSR gelişmedi. FCM desensitizasyonu için tek şişe 8 basamak ve 3 dilüsyon 12 basamak protokollerinin her ikisi de başarılı olmuştur. Tek şişe 8 basamak protokolü daha kısa sürede tamamlandığı ve daha uygun maliyetli olduğu için klinik uygulamada daha çok tercih edilebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Hipersensitivite reaksiyonları, anafilaksi, ilaç alerjisi, desensitizasyon, demir.

## **Introduction**

According to the Global Burden of diseases study 2021, anaemia is a serious health problem affecting 24.3 % of the World (1). Iron deficiency anemia (IDA) is still the most common cause of anemia and the first treatment of choice is usually oral iron repletion (2). However, the intolerance to oral formulations is frequent and may result in interruption of the treatment in many patients due to various side effects such as poor taste in the mouth, gastrointestinal side effects such as constipation or diarrhea, etc. Parenteral [intravenous (IV) or intramuscular (IM)] replacement is preferred as an alternative to (peroral) p.o. replacement in cases where treatment cannot be continued due to side effects or in case of a need for rapid iron repletion (e.g. preoperative period). IM iron repletion may be difficult to tolerate as it usually requires multiple doses, is a painful procedure, and is associated with gluteal sarcomas at the injection site (3). IV iron replacement is highly effective in the treatment of IDA in cases of poor compliance with oral iron replacement or in cases where iron stores need to be replenished rapidly (4).

## **Mechanisms of HRSs to IV Infusion**

The mechanisms by which IV iron compounds cause adverse reactions may vary according to the iron formulation used and the pre-existing morbidity of the recipient. IV high molecular weight iron dextran (HMWID) formulations have been withdrawn from the market due to an association with serious immediate hypersensitivity reactions (HSRs) (5).

Two main mechanisms are recognised in the pathogenesis: immunological IgE-mediated responses to the dextran component of IV iron preparations containing this molecule and pseudo-allergy associated with complement activation (CARPA). However, there is no data to support that IgE-mediated hypersensitisation commonly explains reactions to current IV iron formulations. CARPA is considered the most common mechanism of acute HSRs triggered by any infusion containing nanoparticles contained in all available IV iron preparations (6). Therefore, preparations with lower labile free iron content have been shown to be safer in terms of HSRs. Therefore, ferric carboxymaltose (FCM) (0.6% labile iron), one of the parenteral iron forms available in our country, is more reliable in terms of HSRs as it contains less labile iron radicals compared to iron sucrose (3.5% labile iron) (7,8).

## **Clinical manifestations and management of HRSs caused by intravenous iron infusion**

Acute HSRs in IV iron administration usually occur within the first 10 minutes of infusion or 1 hour after the infusion is completed. However, delayed HSRs may also occur, although less frequently. According to the European Medicines Agency (EMA), patients with a history of HSRs with IV iron compounds, rapid iron infusion rate, mastocytosis, presence of severe asthma, and old age are considered to be the risk factors for HSRs after iron infusion (Table 1) (9). In these patients, great care should be taken when giving IV iron infusion. A detailed medical history and skin tests (intradermal test and skin prick test) may be useful for diagnosing HSRs (10). Although there are various desensitisation protocols with FCM, there is no standardised protocol. In this study, we aimed to contribute to the literature with the comparison of two different desensitisation protocols (one dilution 8-step protocol and 3 dilution 12-step protocol) we applied in patients with a history of HSR with iron preparations or at risk of HSR development after IV iron preparations.

**Table 1:** Factors increasing risk and/or severity of hypersensitivity reactions (HSRs) in patients given iron infusions

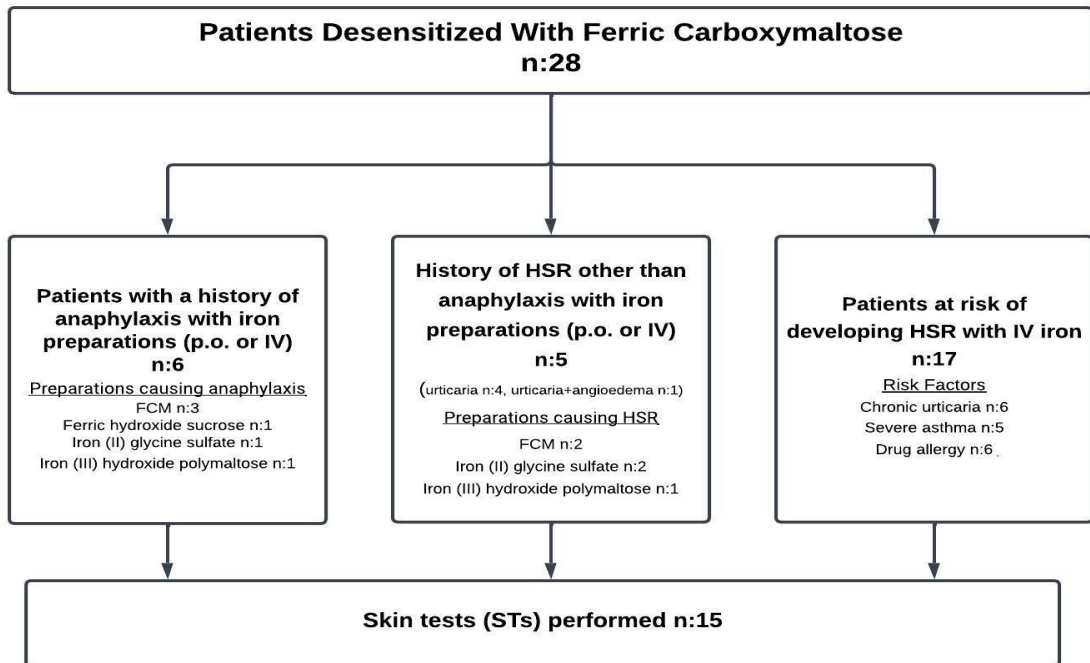
Previous reaction to intravenous iron
Fast iron infusion rate
History of other drug allergies
Severe asthma or eczema
Mastocytosis
Severe respiratory or cardiac disease
Old age
Treatment with beta-blockers, ACE inhibitors
Pregnancy (first trimester)*
Systemic inflammatory disease (e.g. rheumatoid arthritis, lupus erythematosus)**
Anxiety (patient or staff)

\*: IV iron is contraindicated in early pregnancy. \*\*Evidence equivocal with current IV iron preparations.  
ACE: angiotensin converting enzyme.

**Materials And Methods**

Clinical and demographic characteristics of a total of 28 patients who underwent desensitisation with IV FCM preparations in our clinic between January 2018 and December 2023 were recorded from the hospital data system. Patients who had previously received iron replacement and developed allergic reactions and patients who had no history of HSR with iron preparations but were planned to receive IV iron replacement with desensitization due to existing comorbidities were analyzed (Figure 1). Some of the patients underwent skin tests (prick and intradermal) with FCM before desensitization. Skin tests (STs) could not be performed in patients with drug use (omalizumab, systemic steroid, antihistamines, etc.) that would affect the results of STs.

Skin prick test (SPT) was performed with 1:1 dilution FCM and intradermal test (IDT) with 1:100 and 1:10 dilution FCM, respectively. In patients with a history of anaphylaxis with FCM; SPT was performed at a dilution of 1:10,1:1 and IDT was performed at a dilution of 1:1000,1:100,1:10 respectively. Patients with a history of severe type 4 drug HSRs were excluded. One Bag 8-step desensitisation protocol was randomly performed in some of the patients, while the 3 dilutions 12-step desensitisation protocol were again randomly performed in the rest. All patients were observed for 2 hours following desensitization in order to observe if any allergic reaction developed.



**Figure 1:** Evaluation of patients who underwent desensitisation with FCM according to their clinical history

**Desensitisation protocols**

**Our self-created Onebag 8-steps desensitization protocol:** FCM solution was prepared at a concentration of 5 mg/mL ( 1vial of 500 mg/10 mL) FCM (Ferinject®, Abdi İbrahim-Türkiye and Inferject®, Abdi İbrahim-Türkiye) + 90 mL 0.9% sodium chloride solution) (Table 2).

**Table 2:** One Bag 8-Steps Ferric Carboxymaltose Desensitization Protocol

Step	Concentration (mg/mL)	Speed (ml/h)	Time (min.)	Volume per step (mL)	Dose per step(mg)	Total dose (mg)
1	5	1	15	0.25	1.25	1.125
2	5	2	15	0.50	2.50	3.375
3	5	4	15	1	5	7.875
4	5	8	15	2	10	16.875
5	5	16	15	4	20	34.875
6	5	32	15	8	40	70.875
7	5	64	15	16	80	142.875
8	5	128	31.99	68.25	341.25	500
Observation 2 hours						

**3 Dilutions 12 Steps desensitization protocol according to Castells:** FCM solution was prepared in 3 dilutions of 0.02 mg/mL (solution C), 0.2 mg/mL (solution B) and 2 mg/mL (solution A), respectively (Table 3) (11).

Solution A (1/1): 1 vial of 500 mg/10 mL FCM (Ferinject®, Abdi İbrahim-Türkiye and Inferject®, Abdi İbrahim-Türkiye)+ 250 mL 0.9% sodium chloride solution)

Solution B (1/10): 1 cc solution A + 250 mL 0.9% sodium chloride solution

Solution C (1/100):1 cc solution B +250 mL 0.9% sodium chloride solution

**Table 3:** Dilutions 12 Steps FCM Desensitization Protocol According To Castells (11)

Step	Concentration (mg/mL)	Time (min.)	Drops <sup>a</sup> /min	Drops, n	mL	Dose, mg
1	0.02	20	2	40	2	0.04
2	0.02	20	4	80	4	0.08
3	0.2	20	1	20	1	0.2
4	0.2	20	2	40	2	0.4
5	2	20	1/2	10	0.5	1
6	2	20	1	20	1	2
7	2	20	2	40	2	4
8	2	20	4	80	4	8
9	2	20	8	160	8	16
10	2	20	16	320	16	32
11	2	20	32	640	32	64
12	2	58	64	3,730	186.5	373
<b>Total</b>		<b>278</b>		<b>5,180</b>	<b>259</b>	<b>500</b>
Observation 2 hours						

**Statistical Analyses**

Statistical analyzes of the study were performed using the trial version of the SPSS 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) package program. Descriptive statistics of quantitative variables conforming to normal distribution were shown as mean±standard deviation. Descriptive statistics for the variables were expressed as frequency (%).

**Statement of Ethics**

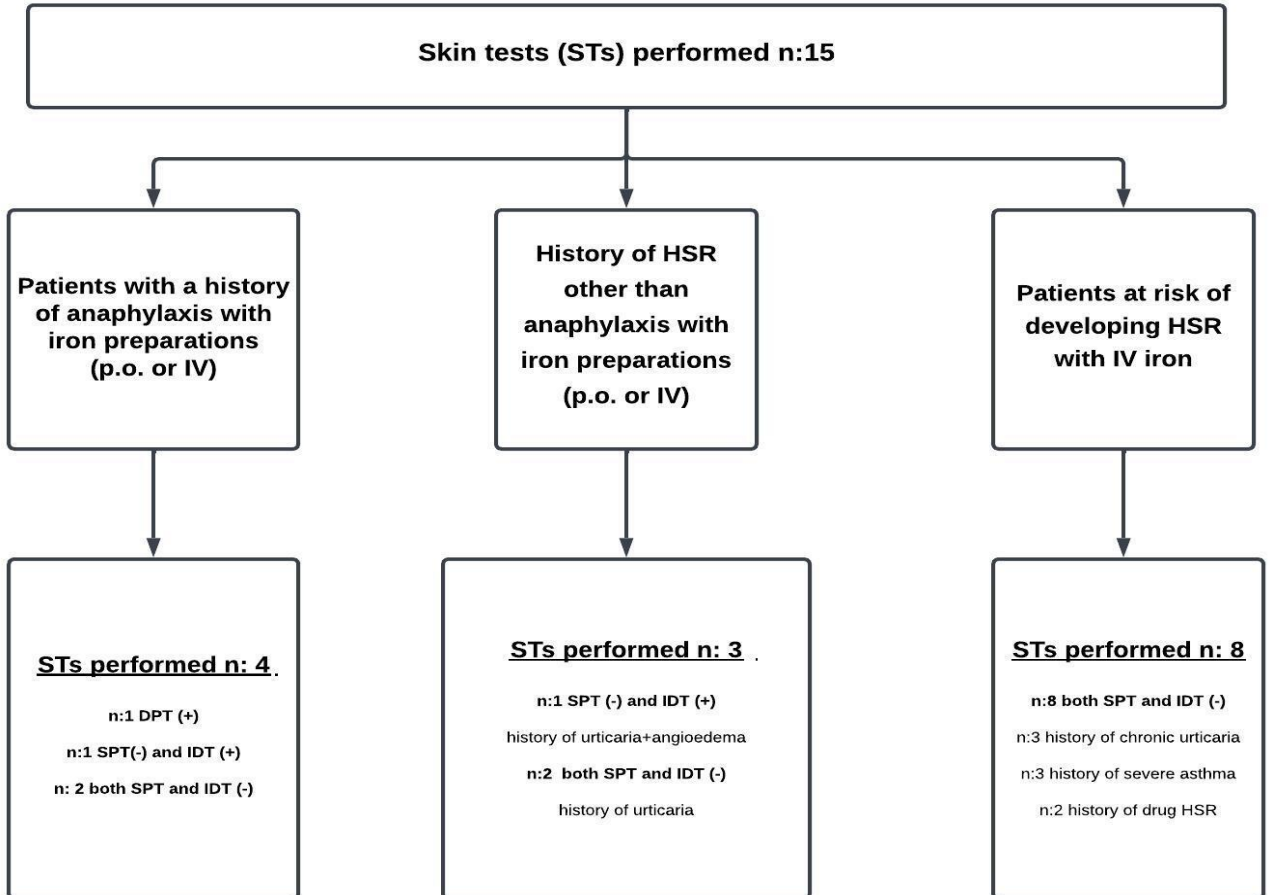
This study protocol was reviewed and approved by [XXX Hospital ethical comitee], approval number [116.2017.R-301]. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. A consent form was obtained from the patients who participated in the study.

**Results**

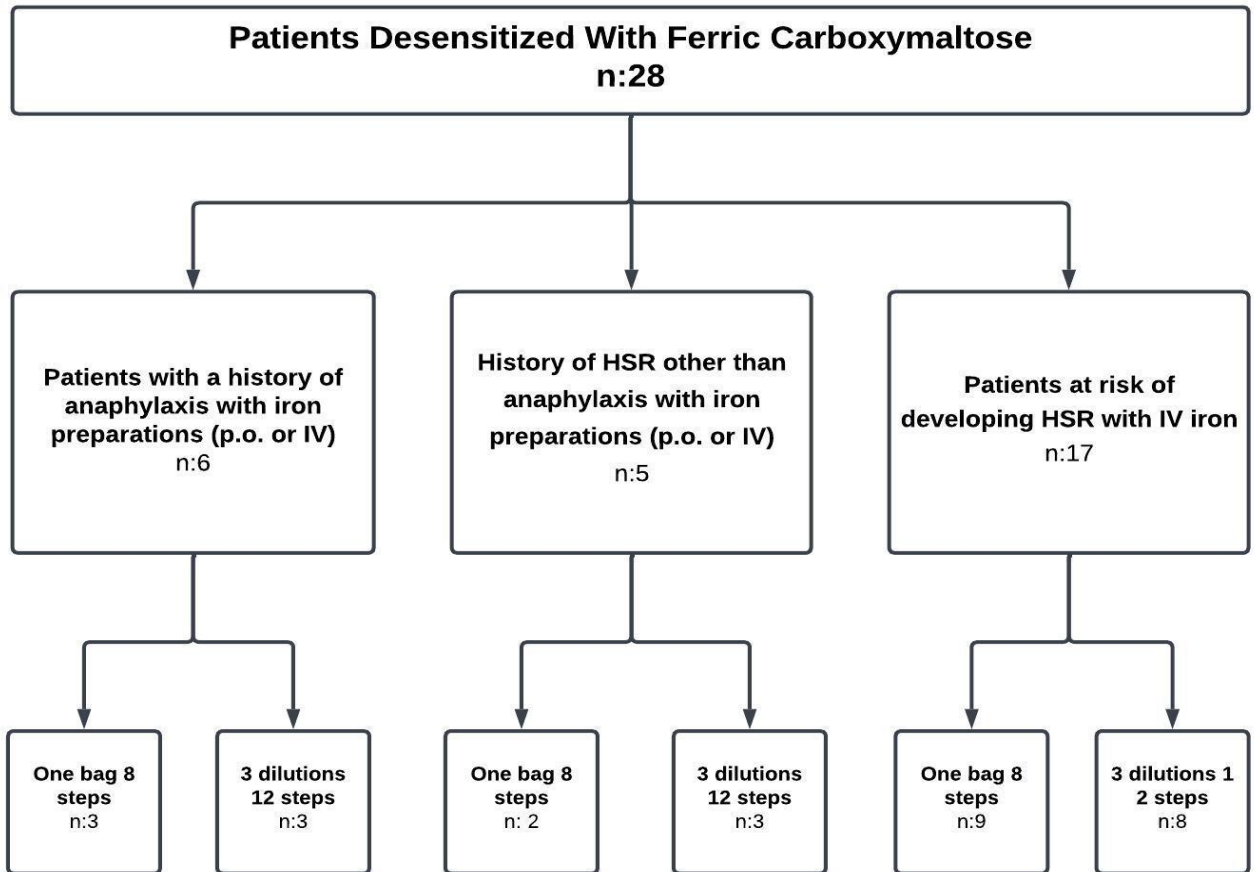
A total of 28 patients (27 females, 96.4%; mean age:42.14±9.86 years) were analyzed for this study. Of these patients, 11 had a history of HSRs with iron preparations (anaphylaxis:6 cases, urticaria:4 cases, urticaria+angioedema:1 case).

In 17 patients, although there was no previous history of HSR with iron preparations, IV iron replacement with desensitization was deemed appropriate due to existing comorbidities (drug allergy n:6, chronic urticaria n:6, severe asthma n:5) (Figure1).SPT with FCM and IDT were performed in 15 patients. SPT was positive in only 1 patient (who had a history of anaphylaxis with FCM). IDT was not performed in the patient with positive DPT. IDT was positive in 2 patients (one of them had a history of anaphylaxis with Ferric hydroxide sucrose while the other had a history of urticaria and angioedema with Iron (II) glycine sulfate) (Figure 2). Physical examination and vital signs of all of these patients were recorded before starting desensitisation. None of the patients were premedicated before desensitisation. HSR did not occur during or after desensitization (Figure 3)

**Figure 2:** Analysis of patients who underwent desensitisation with FCM according to STs results



**Figure 3:** Analysis of patients categorised according to their clinical history according to the desensitisation protocol applied



### Discussion

In patients who had a history of iron HSRs or risk factors for HSRs, a number of preventive measures can be taken to minimize the risk of HSR following IV iron administration. Premedication combined with slow infusion rate and/or low reactogenic protocols (LRPs) may reduce the risk of HSR. The recommended initial dose in LRP is between 0.001% and 0.01% of the dose and is administered in approximately 5-15 minutes. The target dose can be reached by increasing the dose in the following days. Although LRPs are safe, they are not cost and time efficient (12). In both immunological mechanisms, desensitization has proven to be effective and safe for completion of treatment (13). According to the EMA 2013 report, the use of IV iron products is not approved in patients who have previously developed HSR against one of the IV iron preparations. In the same report, it was stated that iron infusion may increase the risk of HSRs in patients with certain comorbidities such as severe asthma or eczema, mastocytosis, severe respiratory or cardiac disease, systemic inflammatory disease (e.g. rheumatoid arthritis, lupus erythematosus) (9).

However, oral replacement is ineffective in patients who cannot tolerate oral iron preparations or have gastrointestinal malabsorption. In addition, in severe iron deficiency anemia in which iron stores need to be filled rapidly, IV route favors oral replacement as it has a shorter duration of treatment. IV DD is the most practical and effective treatment approach in these patients.

Although there is no standard desensitisation protocol for iron, there are successful desensitisation protocols reported as cases in the literature. In 2017, Chapman et al.<sup>(14)</sup> successfully applied their 10-step desensitization protocol for IV iron sucrose in 2 patients. In 2019, Girolama et al.<sup>(15)</sup> performed successful iron desensitisation in 3 cases (2 oral and 1 IV). In the case of IV desensitisation, FCM desensitisation protocol (3 dilutions, 12 steps) was prepared and successfully applied according to Castells' method. The long duration of desensitisation in both of these two case reports (165 minutes and 278 minutes, respectively), the premedication before the procedure in the first case and the implementation of desensitisation in the intensive care unit are the disadvantages of this protocol which unfavors its use in daily clinical practice.



In addition, if FCM is diluted to concentrations lower than 2 mg/mL, its stabilisation is impaired (16). Therefore, in the protocol defined by Castell (3 dilutions 12 steps), FCM stabilisation is impaired in the doses given in the first 4 steps.

Desensitisation protocols are usually performed with increasing concentrations of iron infusion solutions, such as 3 dilutions 12 steps or 4 dilutions 16 steps methods; in cases where even greater caution is required. Moreover, the One Bag protocol has been shown to be cost- and time-effective, as expected, and to have similar efficacy, safety and tolerability (17). The One Bag protocol, which was first developed for cetuximab in 2012 and successfully completed, was also applied for chemotherapeutic drugs in the following years (18). In these studies, no difference was found between the One bag protocol and desensitisation protocols with 3 or 4 dilutions in terms of efficacy and success rate.

In this study, we applied both One bag and 3 dilution desensitisation protocols without premedication in patients with a history of HRS (including severe HRSs such as anaphylaxis) and in patients at risk of developing HSR due to existing comorbidities and successfully completed desensitisation in all patients. One bag protocol is more preferable in clinical practice because it is more effective in terms of both time and cost. FCM stabilisation was also maintained in the One bag protocol as the concentration was 5 mg/mL.

The classical view that premedication should be given to every patient before desensitisation has been abandoned, and even in chemotherapeutic agents, it has been found that premedication before only taxanes is effective, while it has been emphasized that the effect of premedication for other agents is not clear (19). In addition, it was emphasized that caution should be exercised in terms of the fact that various agents used for premedication may cause HSRs.

Moreover, there is no evidence that premedication is effective in preventing CARPA reactions (the most important cause of iron-related HSRs) (20).

#### **Study Limitations**

This study has some limitations, such as its retrospective and single-center nature, which may limit the generalizability of the findings. Furthermore, STs could not be performed with FCM in all patients. In this study, a provocation test with the responsible drug was not performed to confirm the diagnosis in patients. It was preferred to proceed directly with desensitization and replacement therapy, as the provocation test would not be time- or cost-effective. This study was designed to emphasize the efficacy of FCM desensitisation in patients with a history of HSRs with iron preparations who should be given IV iron or who are at risk of HSRs with IV iron due to existing comorbidities and to provide a basis for further studies to standardize the desensitisation protocol.

#### **Conclusion**

Desensitization is a highly effective method for administering the responsible drug to patients with a history of drug HSRs or at risk of developing drug HSRs. It should always be kept in mind, especially in situations where there are no alternative agents to continue treatment after severe HSRs. One bag 8 step and 3 dilutions 12 step protocols may be safe and successful for desensitization with FCM. One bag 8 step protocol may be preferred as it is more practical. We believe that with larger-scale studies, a standard and safe protocol for FCM desensitization could be developed.

References

1. GBD 2021 Anaemia Collaborators. Prevalence, years lived with disability, and trends in anaemia burden by severity and cause, 1990-2021: findings from the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Haematol.* 2023 Sep;10(9):e713-e734. doi: 10.1016/S2352-3026(23)00160-6. Epub 2023 Jul 31. Erratum in: *Lancet Haematol.* 2023 Oct;10(10):e796. Erratum in: *Lancet Haematol.* 2024 Jan;11(1):e10.
2. Kaur T, Upadhyay J, Nandave M, Alsayari A, Alshehri SA, Pukale S, et al. Exploring progress in iron supplement formulation approaches for treating iron deficiency anemia through bibliometric and thematic analysis. *Heliyon.* 2024 Apr 4;10(7):e29058
3. Auerbach M, Gafter Gvili A, Mac Dougall I.C, Intravenous iron: A framework for changing the management of iron deficiency. *Lancet Hematol.* 2020, 7, e342–e350.
4. Jimenez K, Kulnigg-Dabsch S, Gasche C. Management of iron deficiency anemia. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2015 Apr;11(4): 241–50.
5. Chertow GM, Mason PD, Vaage Nilsen O, Ahlmen J. Update on adverse drug events associated with parenteral iron. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006, 21, 378–382.
6. Rampton D, Folkersen J, Fishbane S, Hedenus M, Howaldt S, Locatelli F, et al. Hypersensitivity reactions to intravenous iron: guidance for risk minimization and management. *Haematologica.* 2014 Nov;99(11):1671-6.
7. Szebeni J. Complement activation-related pseudoallergy: a new class of drug-induced acute immune toxicity. *Toxicology.* 2005 Dec 15;216(2-3):106-21.
8. Caimmi S, Crisafulli G, Franceschini F, Liotti L, Bianchi A, Bottau P, et al. Hypersensitivity to Intravenous Iron Preparations. *Children (Basel).* 2022 Sep 27;9(10):1473
9. European Medicines Agency. New Recommendations to Manage Risk of Allergic Reactions with Intravenous Iron-Containing Medicines. Available online: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/new-recommendations-manage-risk-allergic-reactions-intravenous-iron-containing-medicines\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/new-recommendations-manage-risk-allergic-reactions-intravenous-iron-containing-medicines_en.pdf) (accessed on 30 June 2022).
10. Caglayan Sozmen S, Santoro A, Cipriani F, Mastrorilli C, Ricci G, Caffarelli C. Hazardous medications in children with egg, red meat, gelatin, fish, and cow's milk allergy. *Medicina* 2019, 55, 501
11. Castells M. Rapid desensitization for hyper-sensitivity reactions to medications. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2009 Aug;29(3): 585–606.
12. Szebeni J, Fishbane S, Hedenus M, Howaldt S, Locatelli F, Patni S et al. Hypersensitivity to intravenous iron: Classification, terminology, mechanisms and management. *Br. J. Pharmacol.* 2015, 172, 5025–5036.
13. Demir S, Olgac M, Unal D, Gelincik A, Colakoglu B, Buyukozturk S. A practical and successful desensitization protocol for immediate hypersensitivity reactions to iron salts. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2014, 165, 100–103.
14. Chapman E, Leal D, Alvarez L, Duarte M, García E. Two case reports of desensitization in patients with hypersensitivity to iron. *World Allergy Organ J* 2017;10(1):38. [SEP]
15. Di Girolamo A, Albanesi M, Loconte F, Di Bona D, Caiaffa MF, Macchia L. Desensitization in Iron Product Allergy. *Acta Haematol.* 2020;143(5):496-499.
16. Özdedeoğlu Ö, Aksu K, Aydoğan B, Ateş H, Buhari G, Kalkan İ, et al. Successful desensitization with ferric carboxymaltose. *Asthma Allergy Immunol.* 2020;18(1):51–3.
17. Vetter MH, Khan A, Backes FJ, Bixel K, Cohn DE, Copeland LJ, et al. Outpatient desensitization of patients with moderate (high-risk) to severe platinum hypersensitivity reactions. *Gynecol Oncol.* 2019;152(2):316–21.
18. Hong D, Bankova L, Cahill K, Kyin T, Castells M. Allergy to monoclonal antibodies: cutting-edge desensitization methods for cutting-edge therapies. *Expert Rev Clin Immunol.* 2012;8(1):43–52; quiz 53-4
19. Pagani M, Bavbek S, Alvarez-Cuesta E, Berna Dursun A, Bonadonna P, Castells M, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: an EAAACI position paper. *Allergy.* 2022;77(2):388–403.
20. Szebeni J. Complement activation-related pseudoallergy: a stress reaction in blood triggered by nanomedicines and biologicals. *Mol Immunol.* 2014;61(2):163–73

## Analysis Of Patients Diagnosed With Facial Paralysis in The Emergency Department

### Acil Serviste Fasial Paralizi Tanısı Alan Hastaların Analizi

Yeliz ŞİMŞEK \* 0000-0003-2362-2112

Gonca KÖKSALDI ŞAHİN\* 0000-0002-0550-3606

\*Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Adana

Yazışma Adresi: Yeliz ŞİMŞEK

Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Acil Tıp Kliniği, Adana

E-mail adresi: ylzberk@yahoo.com

Geliş Tarihi: 21.12.2023

Kabul Tarihi: 02.02.2024

#### Öz

**Amaç:** Acil servise başvuran fasial paralizi tanısı alan hastaların demografik ve klinik özelliklerini sunmayı amaçladık. Bu bilgiler, risk sınıflaması ve prognostik faktörlerin belirlenmesi için literatüre katkı sağlayabilir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız retrospektiftir. Acil serviste, 1 Kasım 2020 ile 30 Ekim 2021 tarihleri arasında yüz felci tanısı alan hastaların demografik özellikleri, başvuru tarihleri, hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM) gibi altta yatan hastalıkları hasta dosyalarından kaydedildi. House-Brackmann (H-B) derecelendirme sistemini kullanarak yüz felcinin şiddeti ölçüldü. İstatistiksel analizde tanımlayıcı istatistik ve ki-kare testi kullanıldı.

**Bulgular:** Çalışmamıza 212 hastayı dahil ettik. Hastaların 125'i (%59) erkekti. 49'unda (%23,1) HT, 31'inde (%14,6) DM vardı. Yaş ortalaması  $43.93 \pm 15.25$  idi. En fazla hasta sayısı 18-45 yaş arasında (%53,3) ve sonbahardaydı (%30,7). Fasiyal paralizi şiddeti ile mevsim ( $p=0,095$ ), cinsiyet ( $p=0,584$ ), yaş ( $p=0,821$ ), HT ( $p=0,189$ ), DM ( $p=0,996$ ) arasında istatistiksel olarak fark yoktu. DM'li hastalarda ise yaş grupları arasında anlamlı fark bulundu ( $p=0,003$ ).

**Sonuç:** Hastaların cinsiyet oranları neredeyse birbirine eşitti. En fazla hastalar 18-45 yaş arasında idi. DM'li hastalarda ise BP insidansı en yüksek 45-65 yaş arasındaydı. En çok Grade 2 paralizi görüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Acil, Bell's paralizi, Diabetes mellitus, House-Brackmann derecelendirme sistemi, Periferik yüz felci.

#### Abstract

**Objective:** We aimed to present the demographic and clinical characteristics of patients with facial paralysis who admitted to the emergency department. This information can be contribute to the literature for risk classification and determination of prognostic factors.

**Methods:** Our study is retrospective. We included patients diagnosed with facial paralysis in the ED between 1 November 2020 and 30 October 2021. The following data were recorded: Demographic data, date of hospital admission, comorbid disease such as hypertension (HT), diabetes mellitus (DM). We measured the severity of facial paralysis using the House-Brackmann (H-B) grading system. We used the descriptive statistics and chi-square test in statistical analysis.

**Results:** We included 212 patients with in our study. 125 (59%) of patients were male. 49 (23.1%) had HT and 31 (14.6%) had DM. The mean of age was  $43.93 \pm 15.25$ . The highest number of patients were found in the 1st group, which consisted of patients between the ages of 18-45 (53.3%).

Most of patients was observed in the autumn (30.7%). The highest number of patients was observed in the Grade 2 (49.5%). There were no statistically difference among severity of facial paralysis and season (p=0.095), gender (p=0.584), age (p=0.821), presence of HT (p=0.189), DM (p=0.996). Age groups was compared in patients with DM and a significant difference was found (p=0.003).

**Conclusion:** The ratio of men to women was almost equal. Most patients were between the ages of 18-45. In patients with DM, BP incidence was the highest between 45-65 years. Most of the patients were in the H-B Grade 2.

**Keywords:** Bell's Palsy, Diabetes mellitus, Emergency, House-Brackmann grading system, Peripheral facial paralysis.

**Main Text**

**Introduction**

Peripheral facial nerve paralysis is a condition related to the inability to use the ipsilateral facial muscles (1). Bell's palsy (BP) is the idiopathic form of peripheral facial nerve paralysis (2). Most patients with facial paralysis are diagnosed with BP (3). BP usually has a good prognosis and is easily diagnosed. However, the patient may experience severe mental stress due to functional and physiological disorders during the recovery process (4,5). Early and differential diagnosis, risk classification and identification of prognostic factors are important in improving the patient's treatment process and quality of life. BP is usually diagnosed and treated in the emergency department (ED). Patients who are treated and discharged from the ED must be given appropriate guidance.

Specific risk classification and the factors affecting the outcome have not been defined yet for BP (4). Epidemiological studies are important in determining of these. In our study, we aimed to present the demographic and clinical characteristics of patients with facial paralysis who admitted to the emergency department. This information may be supported by other studies to be conducted in the future and may contribute to the literature in risk classification and determining prognostic factors in BP patients.

**Materials and Methods**

This study is retrospective. Patients who over 18 years old and diagnosed with facial paralysis in the emergency department (ED) between 1 November 2020 and 30 October 2021 were collected from the computerised database of hospital. Patients who had trauma history, any other neurological finding, malignancy and infection disease were excluded from study.

There were 218 patients diagnosed with peripheral facial nerve paralysis. All of them were examined by an emergency medicine specialist and otolaryngologist. A total of six patients were excluded from the study.

Four of them had chronic otitis media, 1 had Rumsay-Hunt, 1 had malignancy. We included 212 patients diagnosed with BP in our study. The following parameters of patients were recorded from patients' files:

1. Demographic data (gender and age): Patients were categorised in 3 groups according to their ages as 18 to 45 years, 46 to 65 years and over 65 years.
2. Comorbid diseases: Hypertension (HT), Diabetes mellitus (DM)
3. Date of hospital admission (Season)
4. Patients' House-Brackmann (H-B) grade: We measured the severity of facial paralysis using the H-B grading system which was explained in Table 1 (6). That is a system for grading facial function in 6 steps, from normal total paralysis.
5. Cranial computed tomography (CT) and Diffusion magnetic resonance (MRI) results.

This study obtained the approval from the local ethics committee. Decision No:1764, Date:27.01.2022

**Table 1:** House-Brackmann scale ranges between I (normal) and VI (no movement) Grade Explanation (6).

Grade	Symptom
I	Normal symmetrical function
II	Slight weakness noticeable only on close inspection Complete eye closure with minimal effort Slight asymmetry of smile with maximal effort Synkinesis barely noticeable, contracture, or spasm absent
III	Obvious weakness, but not disfigurement May not be able to lift eyebrows Complete eye closure and strong but asymmetrical mouth movement Obvious, but not disfiguring synkinesis, mass movement, or spasm
IV	Obvious disfiguring weakness Inability to lift eyebrows Incomplete eye closure and asymmetry of mouth with maximal effort Severe synkinesis, mass movement, or spasm
V	Motion barely perceptible Incomplete eye closure, slight movement at mouth corner Synkinesis, contracture, and spasm usually absent
VI	No movement, loss of tone, no synkinesis, contracture, or spasm

### Statistical Analyses

All the statistical analyses were carried out using SPSS 21.0 (Statistical Package for the Social Sciences–IBM®) software. A Kolmogorov-Smirnov test was performed for the normality of the sample data, and the continuous variables were defined by the mean  $\pm$  standard deviation, while the categorical variables were expressed as frequency and percent. Chi Square test was used for categorical variables.  $p \leq 0.05$  was set as the statistical significance level.

### Results

We included 212 patients with BP in our study. Patients' otoscopic findings and neurological examination of the central nervous system were normal. All of the patients included in the study underwent routine cranial CT and diffusion MRI. No patient had an abnormal result. 125 (59%) of patients were male. Patients' ages were minimum 18, maximum 86 and the mean of age was  $43.93 \pm 15.25$ . 113 (53.3%) of the patients were between the ages of 18-45, 81 (38.2%) of them were between the ages of 46-65 and 18 (8.5%) were over the age of 65. Most of patients was observed in the autumn (30.7%), the least number was observed in the summer (20.8%). 49 (23.1%) patients had HT and 31 (14.6%) had DM, while 155 (73.1%) of the patients did not have any medical problems. We used the H-B grading system to measure the severity of facial paralysis and divided into 6 groups. The distribution of patients is summarized in Table 2. Most of the patients were the Grade 2 (49.5%) group.

**Table 2:** Distribution of patients according to H-B grade system

H-B grade system	Number of patients (n)	%
1	25	11.8
2	105	49.5
3	47	22.2
4	20	9.4
5	15	7.1
6	0	0
Total	212	100

The categorical data were compared with the chi-square test. The severity of facial paralysis was compared with the presence of HT, DM, season, gender, age groups. No significant relationship was found between the severity of the facial injury and HT ( $p=0.189$ ), DM ( $p=0.996$ ), season ( $p=0.095$ ), gender ( $p=0.584$ ), age group ( $p=0.821$ ).

DM disease was compared among age groups. There was significant difference ( $p=0.003$ ). The number of DM patients was higher in the 45-65 age group. This result was summarized in Table 3.

**Table 3:** Diabetes mellitus distribution according to age groups

Age groups	Number of patients without Diabetes mellitus (n)	Number of patients with Diabetes mellitus (n)
18-45	105	8
46-64	62	19
65+	14	4
Total	181	31

### Discussion

Peripheral facial paralysis is congenital or acquired neuron lesion of the facial nerve. Most commonly seen as the idiopathic form called Bell's Palsy. For BP diagnosis; there must be no other identifiable causes and, in general, patients should present with unilateral facial nerve paresis or paralysis (1,7,8).

Routine diagnostic imaging in patients diagnosed with BP is recommended by The American Academy of Neurology (AAN) and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNSF) (2). The Canadian guidelines recommend imaging for patients who do not improve or have progressive weakness after treatment (9). In our study, cranial CT and diffusion MRI were performed in all patients. No abnormality was detected in any of them.

In similar studies, the male and female gender ratio of the patients is almost equal and the average age of the patients is in the fourth decade of their lives (4,10-15). In our study, the gender ratio of patients was nearly equal and the most of patients was in the 1<sup>st</sup> group, between the ages of 18-45. BP patients with DM were most common in the second group which between the age of 46-65.

Many studies have investigated whether comorbid diseases are risk factors for BP, but there is no definite information yet. In study of Ferreira-Peneda et al., HT rate was found 36.1% and DM was 17.2%. In the same study, no significant relationship was found between HT and BP, but the incidence of DM in BP patients was found to be statistically different from the general population (14).

In study of Savadi-Oskouei et al., they found that no independent role for hypertension in patients younger than 40 years, and only a mild association in older patient. DM was found to be a risk factor for BP in the same study (15). In study of Baugh et al., DM was also found to be a risk factor for BP (1). According to study of Akcan et al., DM and advanced age were poor prognostic factors for BP (7). Study of Yoo et al. found that the absence of DM and controlled HT are important in BP recovery (4). We investigated the presence of HT and DM, which are two of the most common comorbid diseases in societies. Our study is retrospective designed and we responded to the incidence of HT and DM in BP patients. In our study, 49 (23.1%) of the patients had HT and 31 (14.6%) had DM. No statistically significant differences were found among the severity of facial paralysis and the presence of HT or DM.

The answer to the question of whether seasons affect BP disease has been examined in many studies. According to the study of Zhang et al., cold exposure and extreme temperature changes may be a risk factor for facial nerve palsy (16). Some studies found the highest incidence of BP in autumn and winter months (11,17). In the study of Zohrevandi et al., BP was observed more frequently in summer and autumn months (10). Study of Narci et al. found the incidence of BP to be higher in spring than other seasons (18). In study of Kim et al., it was found that the incidence of BP to be higher in autumn, which is the season when the temperature change is felt the most in Korea (19). In the study by Danielides et al., no relationship was found between BP and season in Northwestern Greece which has the Mediterranean climate (20). Our study included the patient population in a region of Turkey where Mediterranean climate prevails. According to our study, BP patients were more common in the autumn.

Although the recommendations in recent studies suggest that Sunnybrook facial grading system and eFACE classifications can be used to measure the severity of facial paralysis, the most widely used grading system today is the "H-B grading system" (21,22). In our study, the severity of facial paralysis was classified according to the H-B grading system. In the study of Ferreira-Penêda et al., 72.6% of the patients had HB <4 (15). In the study of Yoo et al., 77.2% of patients had moderate facial dysfunction (H-B grade III or IV) (10). Psillas et al. found a significant relationship among H-B grade severity and DM and HT in their study (23). According to our study, the most common patients were in the Grade 2 group and no significant correlation were found among the severity of facial paralysis and age, gender, seasons, comorbid diseases such as HT and DM.

#### **Limitation**

Our study was retrospective. It wasn't designed as a case-control study. There was no information about the outcomes of the patients after discharge.

#### **Conclusion**

According to our study, the gender ratio of the patients was almost equal and the highest incidence of BP patients was in the 18-45 age range. The majority of patients were observed in the autumn. Grade 2 was the most frequently observed. There was no significant relationship among the severity of facial paralysis and HT, DM, season, gender, age. In the presence of DM, a significant difference was found in the age groups. The number of DM patients was higher in the 45-65 age group than other groups.

## References

1. Baugh RF, Basura GJ, Ishii LE, et al. Clinical practice guideline: Bell's Palsy executive summary. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;149(5):656-63.
2. Hohman MH, Hadlock TA. Etiology, diagnosis, and management of facial palsy: 2000 patients at a facial nerve center. *The Laryngoscope* 2014;124(7):E283-93.
3. Tiemstra JD, Khatkhate N. Bell's palsy: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2007;1;76(7):997-1002.
4. Yoo MC, Soh Y, Chon J, et al. Evaluation of Factors Associated With Favorable Outcomes in Adults With Bell Palsy. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2020;1;146(3):256-63.
5. Butler DP, Morales DR, Johnson K, Nduka C. Facial palsy: when and why to refer for specialist care. *Br J Gen Pract* 2019;31;69(688):579-80.
6. House JW, Brackmann DE. Facial Nerve Grading System. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1985;93(2):146-7.
7. Akcan FA, Dundar Y, Uluat A, Korkmaz H, OzdekA. Clinical prognostic factors in patients with idiopathic peripheral facial nerve paralysis (Bell's palsy). *Eur Res J* 2017;3(2):170-4.
8. Newadkar UR, Chaudhari L, Khalekar YK. Facial palsy, a disorder belonging to influential neurological dynasty: Review of literature. *N Am J Med Sci* 2016;8(7):263-7.
9. de Almeida JR, Guyatt GH, Sud S, et al. Management of Bell palsy: clinical practice guideline. *CMAJ* 2014;2;186(12):917-22.
10. Zohrevandi B, Kasmaee VM, Asadi P, Tajik H. Report of 121 Cases of Bell's Palsy Referred to the Emergency Department. *Emerg (Tehran)* 2014;2(2):66-70.
11. Movahedian B, Ghafoornia M, Saadatnia M, Falahzadeh A, Fateh A. Epidemiology of Bell's palsy in Isfahan, Iran. *Neurosciences (Riyadh)*. 2009;14(2):186-7.
12. Eviston TJ, Croxson GR, Kennedy PGE, Hadlock T, Krishnan AV. Bell's palsy: aetiology, clinical features and multidisciplinary care. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(12):1356-61.
13. Baugh RF, Basura GJ, Ishii LE, et al. Clinical Practice Guideline: Bell's Palsy. *Otolaryngology Head and Neck Surg* 2013;149(3S):S1-S27.
14. Ferreira-Penêda J, Robles R, Gomes-Pinto I, Valente P, Barros-Lima N, Condé A. Peripheral Facial Palsy in Emergency Department. *Iran J Otorhinolaryngol* 2018;30(98):145-52.
15. Savadi-Oskouei D, Abedi A, Sadeghi-Bazargani H. Independent role of hypertension in Bell's palsy: A case-control study. *Eur Neurol* 2008;60(5):253-7.
16. Zhang W, Xu L, Luo T, Wu F, Zhao B, Li X. The etiology of Bell's palsy: a review. *J Neurol* 2020;267(7):1896-905.
17. Oskoui DS, Abedi A, Rostami K. Environmental Factors in Incidence of Bell's Palsy in Ardabil. *J Ardabil Univ Med Sci* 2004;4(1):18-23.
18. Narci H, Horasanlı B, Uğur M. Seasonal Effects on Bell's Palsy: Four-Year Study and Review of the Literature. *Iran Red Crescent Med J* 2012;14(8):505-6.
19. Kim MH, Park SY. Population-based study and a scoping review for the epidemiology and seasonality in and effect of weather on Bell's palsy. *Sci Rep* 2021;20;11(1):16941.
20. Danielides V, Patrikakos G, Nousia CS, et al. Weather conditions and Bell's palsy: five-year study and review of the literature. *BMC Neurol* 2001;18;1:7.
21. Banks CA, Bhamra PK, Park J, Hadlock CR, Hadlock TA. Clinician-Graded Electronic Facial Paralysis Assessment: The eFACE. *Plast Reconstr Surg* 2015;136(2):223e-230e.
22. Kim SJ, Lee HY. Acute Peripheral Facial Palsy: Recent Guidelines and a Systematic Review of the Literature. *J Korean Med Sci* 2020;3;35(30):e245.
23. Psillas G, Dimas GG, Sarafidou A, et al. Evaluation of Effects of Diabetes Mellitus, Hypercholesterolemia and Hypertension on Bell's Palsy. *J Clin Med* 2021;27;10(11):2357.

## *Distal Radius Kırıklarında İki Farklı Volar Plak Uygulaması*

## *Two Different Volar Plate Applications in Distal Radius Fractures*

Mahmut TUNÇEZ\* 0000-0002-4985-5021

Hüseyin Tamer URSAVAŞ\*\* 0000-0002-3539-0972

Hülya ÇETİN TUNÇEZ\*\*\* 0000-0002-0830-0070

Mesut TAHTA\*\*\*\* 0000-0001-9660-1350

İbrahim Muhittin ŞENER\*\*\*\*\*0000-0003-0751-5982

\*Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir, Türkiye.

\*\*Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Silifke Devlet Hastanesi, Mersin, Türkiye.

\*\*\*Radyoloji Kliniği, İzmir Şehir Hastanesi, İzmir, Türkiye.

\*\*\*\*Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Şehir Hastanesi, İzmir, Türkiye.

\*\*\*\*\*Özel Muayene, İzmir, Türkiye.

**Yazışma Adresi:** Mahmut TUNÇEZ

Ataturk Egitim ve Arastirma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Klinigi, Karabağlar, İzmir, Türkiye.

E-mail: [drmahmuttuncez@gmail.com](mailto:drmahmuttuncez@gmail.com)

### Öz

**Amaç:** Distal radius kırığı nedeniyle farklı dizayn edilmiş iki volar plak ile tedavi uygulanan hastaların klinik ve radyolojik olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

**Materyal Metod:** Radius distal uç kırığı olan 77 hasta açık redüksiyon ve volar kilitli plak ile tedavi edildi. 39 hastaya yeni geliştirilen radius distal kilitli volar plak (CMP), 38 hastada da farklı dizayn radius distal volar plak (ACUP) kullanıldı. Hastalar yaş, cinsiyet, dominant taraf, takip süresi ve direk grafileri ile değerlendirildi. Klinik sonuçlar Quick DASH anketi, el bileği eklem hareket açıklıkları, kavrama (grip) gücü ile değerlendirilirken, radyolojik sonuçları değerlendirmek için Stewart Skorlama Formu kullanıldı.

**Bulgular:** CMP grubundaki hastaların QDASH skorları, fleksiyon, ekstansiyon, pronasyon farkları ve supinasyon farkı ACUP kullanılan hastalardan istatistiksel olarak yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). CMP grubunda takip süreleri ACUP grubuna göre istatistiksel olarak düşük bulundu ( $p<0,05$ ). Diğer eklem hareket açıklıkları, kavrama güçleri ve radyolojik ölçümlerde gruplar arası anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ( $p> 0,05$ ).

**Sonuç:** Yeni geliştirilen kilitli volar plağın klinik ve radyolojik sonuçlarının iyi olması distal radius kırığında güvenle kullanılabileceğini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Distal radius kırığı, kilitli plak, volar plak

### Abstract

**Aim:** This study aimed to clinically and radiologically examine patients treated with two different volar plates for distal radius fractures.

**Material Method:** Seventy-seven patients with distal radius fractures were treated with open reduction and volar locking plate. The newly developed radius distal volar plate (CMP) was used in 39 patients, and the differently designed radius distal volar plate (ACUP) was used in 38 patients. Patients were evaluated according to age, gender, dominant side, follow-up period and plain radiographs. Clinical results were evaluated with the Quick DASH questionnaire, wrist joint range of motion, and grip strength, while the Stewart Scoring Form was used to evaluate radiological results.

**Results:** QDASH scores, flexion, extension, pronation differences and supination differences of the patients in the CMP group were found to be statistically higher than the patients using ACUP ( $p<0.05$ ). Follow-up times in the CMP group were found to be statistically lower than the ACUP group ( $p<0.05$ ). No significant statistical difference was detected between the groups in other joint ranges of motion, grip strength and radiological measurements ( $p> 0,05$ ).



**Conclusion:** The good clinical and radiological results of the newly developed volar locking plate show that it can be used safely in distal radius fractures.

**Keywords:** Distal radius fracture, locking plate, volar plate

### **Giriş**

Distal radius kırıkları acil servislere en sık rastlanılan kırık tiplerindendir (1). Özellikle çocuk yaşta ve ileri yaşlarda insidansı artmıştır. Bu kırıkların çoğunluğu acil serviste yapılan ilk müdahale ile kapalı redüksiyon ve alçı atel ile tedavi edilmektedir (2-3). Fakat yaklaşık %20'si eklem uzanan ve redükte olmayan instabil kırık olması nedeniyle cerrahi olarak tedavi edilmektedir (4-5). Eksternal fiksasyon, kilitli plaklar, intramedüller çiviler ve perkütan pinleme gibi seçenekler cerrahi tedavide kullanılmaktadır (2).

Gelişen teknoloji ile birlikte kilitli plaklar son yıllarda distal radius kırıklarında popüler hale gelmiştir (6). Kilitli plaklar diğer cerrahilerden erken hareket, daha iyi rehabilitasyon ve daha az komplikasyon oranı gibi avantajlara sahiptir (6).

Distal radiusun anatomisinin daha iyi anlaşılması ile birlikte son yıllarda birçok distal radius volar plağı dizayn edilmiştir. Biz de bu çalışmamızda yeni dizayn edilen volar anatomik kilitli bir plak ile yaygın olarak kullanılan farklı dizayn volar kilitli plağın klinik ve radyolojik sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık.

### **Gereç ve Yöntem**

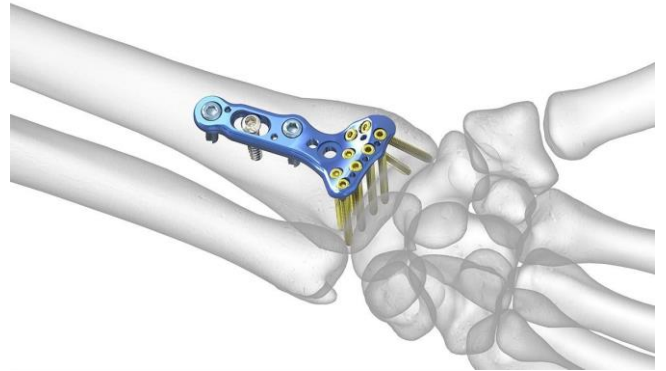
Çalışmamız için kurumumuz etik kurulundan onay alınmıştır. Distal radius kırığı nedeniyle opere edilen Ocak 2014 ve Aralık 2015 arasındaki 197 hasta retrospektif olarak incelendi. 27 hastaya K teli ile tespit, 10 hastaya dorsal plak ile tespit, 4 hastaya eksternal fiksasyon ile tespit, 5 hasta bilateral radius distal uç kırığı nedeniyle opere edildiğinden ve 74 hasta son kontrolüne gelmediğinden çalışma dışı bırakıldı. Volar plakla osteosentez yapılan distal radius kırığı olan 77 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil olma kriterleri arasında: (1) 18-76 yaş arası, (2) üst ekstremitelerinde izole kapalı distal radius kırığı, (3) yalnız volar radius plağı ile opere edilenlerdi. Çalışma dışı bırakma kriterleri ise: (1) her iki üst ekstremitesinde eşlik eden herhangi bir kırık, (2) beraberinde nörovasküler yaralanma ya da herhangi bir nörolojik hastalık, (3) K (Kirschner) teli ya da eksternal fiksasyon kullanılan kırıklar olarak belirlendi.

Klinik değerlendirmede Quick DASH (The Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand Score = kol, omuz ve el engelliliği) anketi, radyolojik sonuçları değerlendirmek için Stewart Skoring Formu kullanıldı. Bunlarla birlikte demografik veriler, AO sınıflaması, Frykman sınıflaması, son kontroldeki el bileği ekleme hareket açıklıkları (sağlam taraf ile kırık arasındaki açı farkı), kavrama (grip) gücü kayıtları alındı.

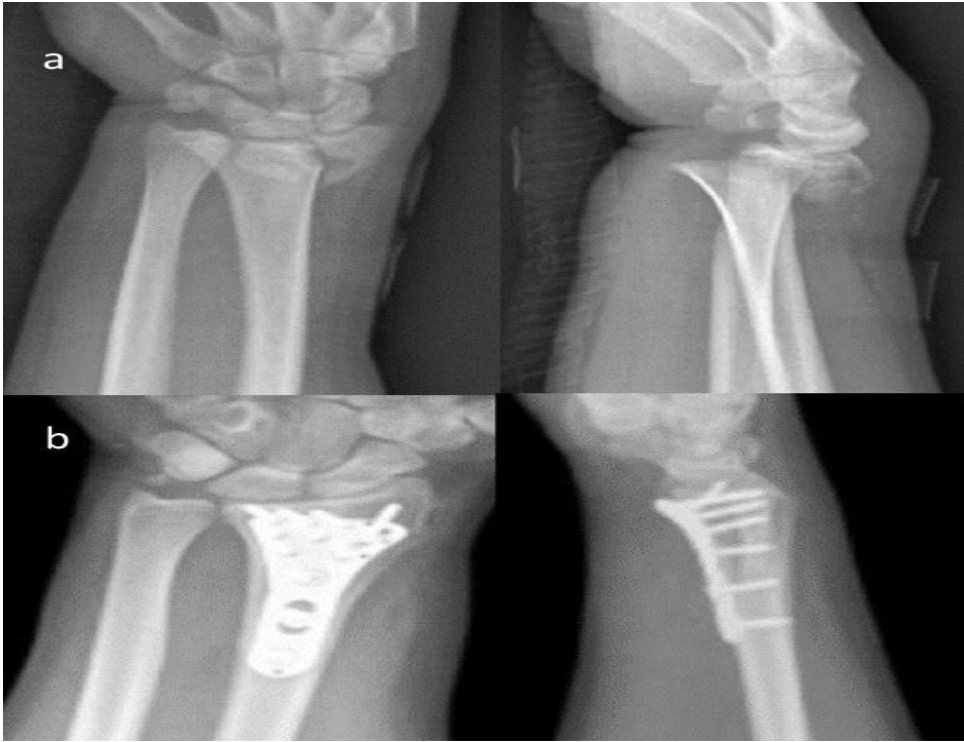
Opere edilen hastaların 39'unda (%51) Hipokrat kilitli distal radius volar plağı (CMP) (2,7 mm distal vidalı ve 3,5 mm proksimal vidalı LCP kilitli distal radius volar plağı, CM-Smart, Hipokrat Medikal, Türkiye) (Şekil 1-3), 38'inde (%49) ise Acu-loc sabit açılı volar radius distal plağı (ACUP) (2,7 mm distal vidalı ve 3,5 mm proksimal vidalı LCP sabit açılı distal radius volar plağı, Acu-loc, Acumed, Hillsboro, OR, USA) (Şekil 2-4) kullanıldı. Plak tercihinde herhangi bir kriter belirlenmedi.



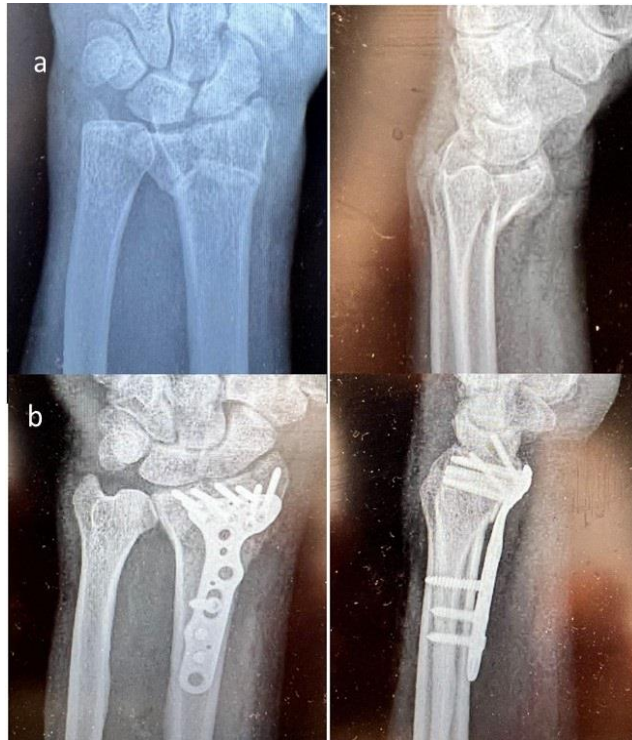
**Şekil 1:** 2,7 mm distal vidalı ve 3,5 mm proksimal vidalı LCP kilitli distal radius volar plağı (CMP)



**Şekil 2:** 2,7 mm distal vidalı ve 3,5 mm proksimal vidalı LCP sabit açılı Acu-loc volar radius distal plağı (ACUP)



**Şekil 3:** 57 yaşında erkek hastanın distal radius kırığı (a) ve 15 aylık (b) takip direkt grafileri (CMP)



**Şekil 4:** 46 yaşında erkek hastanın distal radius kırığı (a) ve 24 aylık (b) takip direkt grafileri (ACUP)

**Cerrahi teknik ve rehabilitasyon**

Tüm hastalar aynı cerrahi ekip tarafından supin pozisyonda pnömatrik turnike eşliğinde opere edildi. El bileği volardan fleksör karpi radialis (FKR) tendonu palpe edilerek 6-8 cm'lik longitudinal insizyonla girildi. FKR tendon kılıfı radial tarafından açılarak tendon ulnar tarafa çekildi ve pronator quadratus (PQ) kasına ulaşıldı. PQ distal ve radial tarafından "ters L" şeklinde kesilip flep tarzında subperiosteal kaldırılarak ulnar tarafa çekildi. Daha sonra distal radiusdaki kırık hattına ulaşıldı ve reduksiyonu takiben volar anatomik kilitli distal radius plağı ile fiske edildi. Plak distalinin subkondral kemikten 2 mm uzakta olmasına ve Water-sheed hattını geçmemesine dikkat edildi. Pnömatrik turnikenin basıncı indirildikten sonra kanama kontrolünü takiben PQ tamiri ile birlikte cilt kapatıldı.

Ameliyat sonrasında pansumanı takiben tüm hastalara metakarpofalangeal eklem açıkta kalacak şekilde kısa kol atel uygulandı. Postop 1. gün elevasyon ve parmak hareketlerine izin verildi ve 12-14. gün dikişler alınarak aktif ve pasif el bileği ve parmak egzersizlerine izin verildi. Ortalama 6. haftada kaynama görüldükten sonra güçlendirme egzersizlerine başlandı ve 3-6-12. ay poliklinik kontrolü yapıldı. Uygulanan ek girişimler ve komplikasyonlar not edildi.

**İstatiksel Analiz**

Olguların demografik verileri için Independent Sample T testi kullanıldı. Kullanılan plak çeşidine göre kategorik değişkenlerin dağılımı Pearson Chi-Square, ki-kare trend analizi ile incelendi. İkili değişkenlerin analizinde ise Mann Whitney U analizi kullanıldı.

**Bulgular**

Çalışmaya dahil olan 77 hastanın 41'i erkek (%53.2), 36'sı kadını (%46,8). Hastalarımız yaş olarak incelendiğinde en küçük yaş 18, en büyük yaş 76'ydı. Kadınların ortalama yaşı 55,14±10,84, erkeklerin 43,78±13,81 iken toplamda ortalama yaş 49,09±13,67 olarak bulundu. Tüm hastaların takip süresi ortalama 18,89±8,52 ay olarak tespit edildi. 50 hastanın (%64,9) sağ radius distal uç kırığı var iken 27 hastanın (%35,1) sol tarafında kırık mevcuttu. 47 hasta (%61) dominant taraf kırılmışken 30 hastada (%39) ise nondominant taraf kırığı mevcuttu.

Travma mekanizması olarak 55 hasta basit düşme (düz zeminde düşme, basit yaralanma gibi), 6 hasta yüksekte düşme (2 metreden daha yüksek zeminden düşme), 12 hasta trafik kazası (araç içi+araç dışı) ve 4 hastanın spor yaralanması öyküsü mevcuttu. Ek travma olarak 4 hastada femur kırığı, 3 hastada kosta kırığı, 2 hastada tibia kırığı, 1 hastada kalkaneus kırığı, 1 hastada ise epidural kanama eşlik etmekteydi.

Hastaların el kavrama güçleri dinamometre (Baseline Hydraulic Hand Dinamometer, NY,USA) yardımı ile dirsek 90 derece dik, el bileği ve önkol nötral pozisyonda iken kırık ve sağlam taraf karşılaştırmalı olarak ölçüldü. Sağlam taraf kavrama gücü ortalaması 28,4 kg iken kırık taraf kavrama gücü ortalaması 19,2 kg olarak bulundu. Kırık tarafta ortalama %32,3 güç kaybı olduğu görüldü. Son klinik başvurusunda yapılan QDASH skor ortalaması ise 8,6 puan olarak bulundu.

Tüm hastaların sağlam taraf ve kırık taraf arasındaki eklem hareket açıklık farklarına bakıldı. Fleksiyon farkı 4,09°, ekstansiyon farkı 5,06°, pronasyon farkı 2,21°, supinasyon farkı 4,55°, radial deviasyon farkı 0,71°, ulnar deviasyon farkı 0,58° olarak bulundu. Son direkt grafilerdeki ölçümlerde ise sağlam taraf ve kırık taraf arasındaki açı farkları incelendi. Radial tilt farkı 4,75°, radial inklınasyon farkı 1,29°, radial yükseklik farkı ise 0,78° olarak ölçüldü.

**Tablo 1:** Kullanılan kilitli plağa göre klinik ve radyolojik değişkenlerin dağılımı

	PLAK TÜRÜ		p
	CMP (39)	ACUP (38)	
	Ort.±SS	Ort.±SS	
YAŞ	52,69±13,68	45,39±12,81	<b>0,014</b>
TAKİP SÜRESİ	14,44±5,79	21,55±8,83	<b>0,000</b>
KAVRAMA GÜCÜ	8,15±5,78	10,26±7,47	0,173
QDASH	10,89±11,59	6,28±8,52	<b>0,026</b>
FLEKSİYON FARKI	5,26±6,88	2,89±8,02	<b>0,011</b>
EKSTANSİYON FARKI	6,54±7,96	3,55±8,29	<b>0,016</b>
PRONASYON FARKI	2,69±3,95	1,71±5,61	<b>0,033</b>
SUPINASYON FARKI	6,54±8,12	2,5±6,34	<b>0,004</b>
R. DEVİASYON FARKI	0,9±3,01	0,53±2,26	0,430
U. DEVİASYON FARKI	0,64±2,35	0,53±2,26	0,685
R. TİLT SAĞLAM-KIRIK FARKI	3,87±7,85	5,66±7,94	0,099
R. İNKLİNASYON SAĞLAM-KIRIK	0,9±2,12	1,68±3,34	0,366
R. YÜKSEKLİK SAĞLAM-KIRIK	0,72±1,7	0,84±1,91	0,894

CMP grubunda QDASH skorları, fleksiyon, ekstansiyon, pronasyon ve supinasyon farkı ACUP grubuna göre istatistiksel olarak yüksek; CMP grubunda takip süreleri ACUP grubuna göre istatistiksel olarak düşük bulundu (Tablo1) (p<0,05). Diğer değişkenlerde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Bu eklem hareket açıklığındaki farkın CMP ile opere edilen hastaların ortalama takip süresinin ACUP grubu olgulara göre daha kısa olmasıyla ve AO sınıflamasına göre C grubu kırık oranının CMP'de daha fazla olmasıyla bağlantılı olabilir (Tablo 2). Ayrıca her iki plak uygulanan hastaların stewart skoru dağılımında anlamlı fark saptamadık (Tablo 3).

**Tablo 2:** Kullanılan kilitli plağa göre kategorik değişkenlerin dağılımı

		PLAK TÜRÜ				p
		CMP (n=39)		ACUP (n=38)		
		n	%	n	%	
CİNSİYET	Erkek	20	51,3	21	55,3	0,726
	Kadın	19	48,7	17	44,7	
KIRIK TARAF= DOMİNANT	Evet	27	69,2	20	52,6	0,135
	Hayır	12	30,8	18	47,4	
AO	A2-A3	6	15,4	12	31,6	0,083
	B1-B2-B3	8	20,5	8	21,1	
	C1-C2-C3	25	64,1	18	47,4	

**Tablo 3:** Kullanılan kilitli plağa göre radyolojik sonuçların dağılımı

STEWART SKORU	CMP	ACUP
Mükemmel	15 (%38,4)	16 (%42,2)
İyi	19 (%48,7)	14 (%36,8)
Orta	5 (%12,9)	8 (%21)
Kötü	0 (%0)	0 (%0)

### Tartışma

Geçmişten günümüze pek çok cerrahi tedavi uygulanmakla birlikte son yıllarda gelişen anatomik, biyolojik ve biyomekanik bilgiler ışığında radius distal uç kırıklarında kilitli plak kullanımı popüler olmuştur. Çalışmamızda 77 hastaya volar kilitli plak uyguladık. Eklem hareket açıklıkları, radial yükseklik ve radial inklinasyonda sağlam taraf ile kırık taraf arasında anlamlı fark saptanmadı. Radial tilt de ise sağlam tarafa göre kırık tarafta ortalama 4,61 derecelik kayıp mevcuttu. Radial tiltteki 4 derecelik farkın fonksiyonel sonuçlara anlamlı değişiklik yapmadığı kanısındayız. Hastalarımızda ortalama takip süresi 18,9 aydı. Bu birçok çalışmadaki 1 yıllık takip süresinden daha uzundur. QDASH skoru ortalama 8.6 puan iken hastaların %83,2'sinde radyolojik olarak iyi ve mükemmel sonuca ulaşıldı. Bu bakımdan çalışmamız literatürdeki diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir (7-9). Çalışmamızda ayrıca yeni geliştirilen bir distal radius anatomik kilitli plağının (CMP) başka bir kilitli plak (ACUP) ile radyolojik ve klinik sonuçlarını karşılaştırdık. Her iki plakta volar anatomik kilitli plak olarak tasarlanmış, sabit açılı olarak 2,7 mm distal, 3,5 mm proksimal vidaları olan birbirine temelde benzeyen plaklardır. CMP'nin ACUP'tan pronator quadratus için hazır dikiş delikleri olması ile ayrılmakta iken ACUP'ın gövdesinde kırık hattının greftlenmesi için ayrılmış bir pencere bulunmaktadır.

CMP grubunda QDASH skorları, fleksiyon, ekstansiyon, pronasyon farkları ve supinasyon farkı ACUP grubuna göre istatistiksel olarak yüksek; CMP'nin takip süreleri ACUP grubundan istatistiksel olarak düşük bulduk ( $p<0,05$ ). Diğer değişkenlerde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık ( $p>0,05$ ). Bu eklem hareket açıklığındaki farkın CMP grubundaki ortalama takip süresinin ACUP grubuna göre daha kısa olmasıyla ve AO sınıflamasına göre C grubu kırık oranının CMP'de daha fazla olmasıyla bağlantılı olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca her iki plak uygulanan hastaların Stewart skoru dağılımında anlamlı fark saptamadık. Her iki plağında distal radius kırıklarında başarılı olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Birçok çalışmada volar kilitli plak ile distal radius uç kırığı tedavisinde iyi ve mükemmel sonuç alınmıştır (10-14). Chung ve arkadaşları; 87 hastalık prospektif vaka serisinde Michigan El Sonuçları Anketi skorlarının postop altıncı ayda normale yaklaştığı ve birinci yılda daha da iyileştiğini göstermişlerdir (12).

Radius distal uç kırıklarının konservatif tedavi ile cerrahi tedavinin karşılaştırıldığı bir meta-analizde toplam 523 hasta dahil edilmiştir (15). 269 konservatif tedavi uygulanan ve 253 hasta cerrahi uygulanan hasta verileri radyolojik ve klinik olarak karşılaştırılmıştır. Cerrahi uygulanan grupta radyolojik düzelenin anlamlı derece daha iyi olduğu ( $P<0,05$ ) fakat fonksiyonel ve komplikasyon gelişmesi olarak 2 grupta istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir. Ying-Ho Chan ve arkadaşları; kapalı redüksiyon ve alçı ile tedavi ettikleri 35 hasta ile volar plak ile tedavi ettikleri 40 hastayı; 3,6 ve 12. aylarda radyolojik ve klinik olarak karşılaştırdıkları çalışmada cerrahi yapılan hastaların eklem hareketlerini ve kavrama güçlerini daha erken kazandığını ortaya koydular. Fakat altıncı aydan sonra klinik ve radyolojik olarak iki grup arasında fark bulmadılar (16). Kapalı redüksiyon ve K teli ile tespit ve volar kilitli plağın intra-artiküler basamaklanma açısından 359 hasta Johnson ve arkadaşları tarafından değerlendirilmiştir. Hastaların son direk grafilerinde K teli ile tedavi edilenlerin %23'ünde, plak uygulananların %28'inde eklemde 1 mm veya daha fazla basamaklanma tespit etmişlerdir. Her iki tedavi metodunda eklem basamaklanması ve restorasyonunda açısından anlamlı fark yaratmadığı sonucunu göstermişlerdir. Kırığı ilk gelişteki deplasmanının sonraki tedavi metoduna bakılmaksızın eklem basamaklanması üzerinde etkili olduğu vurgulanmıştır (17). Bizim çalışmamızda kullanılan her iki kilitli plak operasyon sırasında uygulanabilirliği açısından uyumlu olup radyolojik olarak eklem basamaklanması ve restorasyonu açısından aynı sonucu vermiştir.

Distal radius kırıklarında çalışmalarını kısıtlayan önemli bir faktör hastaların el dominansıdır. El dominansı hastaların hem klinik sonuçlarını hem de kas gücü ölçümlerini etkileyerek çalışma gruplarının sayılarını kısıtlamaktadır. Ok ve arkadaşlarının 89 sağlıklı gönüllü yetişkinde yaptığı dominant ve non-dominant taraf pronator quadratus kalınlığı ve kavrama gücünün incelendiği çalışmada dominant taraf pronator quadratus kalınlığı ve kavrama gücünde istatistiksel olarak anlamlı fark saptamışlardır (18). Dominant tarafın daha kalın olduğu (19) ve kavrama gücünün daha yüksek olduğu vurgulanmıştır (18). Çalışmamızda da dominant taraf kırık olan hastalar ile non-dominant taraf kırığı olan hastalar karşılaştırıldığında dominant tarafı kırık olanların kavrama gücü daha yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Diğer klinik değişkenlerde anlamlı fark izlenmedi.

Çalışmamızın eksiklikleri arasında retrospektif olması, operasyonların farklı cerrahlar tarafından yapılması ve hasta sayısının az olması yer almaktadır.

#### **Sonuç**

Her iki plağında distal radius kırıklarında başarılı olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Prospektif olarak tasarlanmış daha sayıca fazla olgu içeren ve daha dar endikasyonları konu alan bir çalışma ile iki plak arasındaki hafif farklar göz önüne serilebilir.

**Referanslar**

1. Nellans KW, Kowalski E, Chung KC. The epidemiology of distal Radius fractures. *Hand Clin* 2012;28:113-25.
2. Chen NC, Jupiter JB. Management of distal radial fractures. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89(9):2051-62.
3. Mauck BM, Swigler CW. Evidence-Based Review of Distal Radius Fractures. *Orthop Clin North Am.* 2018 Apr;49(2):211-222. doi: 10.1016/j.ocl.2017.12.001. PMID: 29499822.
4. Orbay JL, Fernandez DL. Volar fixation for dorsally displaced fractures of the distal radius: a preliminary report. *J Hand Surg [Am]* 2002;27:205-15.
5. Rozenenthal TD, Blazar PE. Functional outcome and complications after volar plating for dorsally displaced, unstable fractures of the distal radius. *J Hand Surg [Am]* 2006;31:359-65.
6. Chung KC, Watt AJ, Kotsis SV, et al. Treatment of unstable distal radial fractures with the volar locking plating system. *J Bone Joint Surg [Am]* 2006;88-A:2687-94.
7. Huh, Jung Kyu et al. Isokinetic evaluation of pronation after volar plating of a distal radius fracture *Injury* 2012 , Volume 43 , Issue 2 , 200 – 204
8. Mignemi ME, Byram IR, Wolfe CC, et al. Radiographic Outcomes of Volar Locked Plating for Distal Radius Fractures. *The Journal of hand surgery.* 2013;38(1):40-48. doi:10.1016/j.jhssa.2012.10.007.
9. Khan MS, Noordin S, Hashmi PM. Intra-articular distal radius fractures: Postoperative roentgenographic and functional outcomes. *J Pak Med Assoc.* 2016 Mar;66(3):275-9
10. Orbay JL, Fernandez DL. Volar fixation for dorsally displaced fractures of the distal radius: a preliminary report. *J Hand Surg [Am]* 2002;27:205-15.
11. Rozenenthal TD, Blazar PE. Functional outcome and complications after volar plating for dorsally displaced, unstable fractures of the distal radius. *J Hand Surg [Am]* 2006;31:359-65.
12. Chung KC, Watt AJ, Kotsis SV, et al. Treatment of unstable distal radial fractures with the volar locking plating system. *J Bone Joint Surg [Am]* 2006;88-A:2687-94.
13. Orbay JL, Fernandez DL. Volar fixed-angle plate fixation for unstable distal radius fractures in the elderly patient. *J Hand Surg [Am]* 2004;29:96-102.
14. Musgrave DS, Idler RS. Volar fixation of dorsally displaced distal radius fractures using the 2.4- mm locking compression plates. *J Hand Surg [Am]* 2005;30:743-9.
15. Jian Song, Ai-Xi Yu, Zong-Huan Li. Comparison of conservative and operative treatment for distal radius fracture: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8(10): 17023–17035.
16. Chan YH, Foo TL, Yeo CJ, Chew WY. Comparison between cast immobilization versus volar locking plate fixation of distal radius fractures in active elderly patients, the Asian perspective. *Hand Surg.* 2014;19(1):19-23. doi: 10.1142/S021881041450004X.
17. Johnson NA, Dias JJ, Wildin CJ, Cutler L, Bhowal B, Ullah AS. Comparison of distal radius fracture intra-articular step reduction with volar locking plates and K wires: a retrospective review of quality and maintenance of fracture reduction. *J Hand Surg Eur Vol.* 2016 Oct 3. pii: 1753193416669502.
18. Nusret Ok , Kadir Agladioglu , Harun R. Gungor , Ali Kitis , Semih Akkaya , Nuran Sabir Akkoyunlu , Fahir Demirkan. Relationship of side dominance and ultrasonographic measurements of pronator quadratus muscle along with hand and pinch strength *Med Ultrason* 2016, Vol. 18, no. 2, 170-176 DOI: 10.11152/mu.2013.2066.182.qa.
19. Gungor HR, Agladioglu K . Clarification of terminology: sonographic appearance of the pronator quadratus muscle in healthy volunteers. *J Ultrasound Med.* 2015 Jan;34(1):174. doi: 10.7863/ultra.34.1.174.

## *Can Adult Patients with a History of Anaphylaxis Have Primary Antibody Deficiency?*

### *Anafilaksi Öyküsü Olan Erişkin Hastalarda Primer Antikor Eksikliği Olabilir mi?*

Özge ATİK\* 0000-0003-2219-0039

Fatma Merve TEPETAM\* 0000-0002-9794-5662

Şeyma ÖZDEN\* 0000-0002-6646-9894

Sinan ARSLAN\*\* 0009-0007-4986-0844

Bengü ŞAYLAN \*\*\* 0000-0002-5922-0847

\*University of Health Sciences Süreyyapaşa Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, Allergy and Immunology Clinic Istanbul Turkey

\*\* Derince Training and Research Hospital, Chest Diseases Clinic Kocaeli Turkey

\*\*\*University of Health Sciences Süreyyapaşa Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, Chest Diseases Clinic Istanbul Turkey

**Corresponding Author:** Özge ATİK

University of Health Sciences Süreyyapaşa Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, Allergy and Immunology Clinic Istanbul Turkey

E-mail: [drozgeatik@gmail.com](mailto:drozgeatik@gmail.com)

Geliş Tarihi: 08.01.2024

Kabul Tarihi: 20.03.2024

#### **Abstract**

**Background:** Anaphylaxis is a rapid-onset, life-threatening, systemic hypersensitivity reaction. Inborn Errors of Immunity (IEI) are diseases caused by defects in the functioning of the immune system and characterized by a predisposition to infections, allergic or autoimmune diseases. Anaphylaxis and IEI can coexist, simulate or worsen each other. In the literature, it has been observed that anaphylaxis rates are higher in patients with selective IgA deficiency (SIgAD) and selective IgM deficiency (SIgMD) compared to the normal population. However, no study investigating primary antibody deficiency in anaphylaxis patients was found in the literature. The aim of this study was to investigate immunoglobulin levels in patients with a history of anaphylaxis and to determine the rate of primary antibody deficiency in these patients.

**Material and methods:** In this retrospective study, 232 patients aged 18 years and older who were examined in our outpatient clinic between 2017 and 2022 and diagnosed with T78.0: Anaphylactic shock, due to adverse food reactions, T78.2: Anaphylactic shock, unspecified, T80.5: Anaphylactic shock due to serum, T88.6: Anaphylactic shock developing after proper administration of the correct drug or tablet according to the ICD-10 coding system and given adrenaline auto-injector report were included in the study. The etiology of anaphylaxis and demographic data of the patients were analyzed. The immune system of the patients was determined by complete blood count, serum immunoglobulin (IgG, IgA, IgM, IgE) levels with nephelometric method and the values were compared with normal limits according to age.

**Results:** The mean age of the patients was  $45.22 \pm 15.37$  years and 59.1% (n: 137) were female. In etiology, 36.6% (n: 85) were food-induced, 25% (n: 58) venom-induced, 19.8% (n: 46) idiopathic anaphylaxis, 7.2% (n: 18) mixed type anaphylaxis 6% (n: 14) drug-induced anaphylaxis, 3% (n: 7) latex-induced, 1.7% (n: 4) cold-induced. Additional atopic diseases were present in 68.1% (n:158) of the patients. Chronic spontaneous urticaria was most common in 34.1% (n:79), followed by allergic rhinitis in 17.7% (n:41) and asthma in 16.4% (n:38). Of 232 patients, 3.01% (n:7) had selective IgM deficiency, 0.86% (n:2) had selective IgA deficiency and 0.43% (n:1) had selective IgG deficiency. The rates of antibody deficiency according to the etiology of anaphylaxis were reported as food-induced anaphylaxis (2/85), drug-induced anaphylaxis (3/14), venom-induced anaphylaxis (5/58), respectively.

**Conclusion:** It is important to examine the history of patients with a diagnosis of anaphylaxis in terms of immunodeficiency and to subject the patients to further immunological examination in case of clinical suspicion in order not to overlook these patients.

**Keywords:** Anaphylaxis, Inborn Errors of Immunity (IEI), Primary antibody deficiency,

## Öz

**Giriş ve amaç:** Anafilaksi; hızlı başlangıçlı, yaşamı tehdit edici, sistemik bir aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Doğuştan Bağışıklık Hataları (DBH) immün sistemin işleyişinde bozukluklar nedeni ile ortaya çıkan, enfeksiyonlar, alerjik veya otoimmün hastalık oluşumuna yakınlıkla karakterize hastalıklardır. Anafilaksi ve DBH bir arada olabilir, birbirini taklit edebilir veya klinik bulguları kötüleştirir. Literatüre bakıldığında selektif IgA eksikliği (SIgAD) olan ve selektif IgM eksikliği (SIgMD) olan hastalarda anafilaksi oranlarının normal popülasyona göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Ancak anafilaksi hastalarında primer antikor eksikliğini araştıran bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Bu çalışmanın amacı, anafilaksi öyküsü olan hastalarda immunglobulin düzeylerini inceleyerek bu hastalarda primer antikor eksiklik oranını saptamaktır.

**Materyal ve Metod:** Bu retrospektif çalışmada polikliniğimizde 2017-2022 yılları arasında muayene edilen ve ICD-10 kodlama sistemine göre T78.0: Anafilaktik şok, ters gıda reaksiyonlarına bağlı, T78.2: Anafilaktik şok, tanımlanmamış, T80.5: Serumdan dolayı anafilaktik şok, T88.6: Doğru ilaç veya tabletin uygun şekilde verilmesinden sonra gelişen anafilaktik şok tanılarını girilen ve adrenalin oto enjektör rapor verilen 18 yaş ve üzeri 232 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların anafilaksi etiyolojisi, demografik verileri değerlendirildi. Hastaların immün sistem değerlendirmesinde; tam kan sayımı, serum immunglobulin (IgG, IgA, IgM, IgE) düzeyleri, nefelometrik yöntemle çalışılmış ve değerler yaşa göre normal sınırlarla karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Hastaların; yaş ortalaması 45.22 ±15.37 olup; %59.1 (n: 137)'i kadın idi. Etiyolojide %36,6 (n: 85) besine bağlı, % 25 (n: 58) venoma bağlı, %19,8 (n: 46) idiyopatik anafilaksi, %6 (n:14) ilaca bağlı anafilaksi, %3 (n:7) latekse bağlı, %1,7 (n:4) soğuga bağlı, %7,2 (n:18) mikst tipte anafilaksi olduğu görüldü. Ek atopik hastalıklar hastaların %68.1 (n:158)' inde mevcuttu. En sık kronik spontan ürtiker %34.1 (n:79), sonrasında alerjik rinit %17.7 (n:41) ve astım %16,4 (n:38)'ine eşlik ediyordu. 232 hastanın % 3,01 (n:7)'ünde izole IgM eksikliği, % 0,86 (n:2)'inde izole IgA eksikliği, % 0,43 (n:1)'ünde izole IgG eksikliği görüldü. Anafilaksi etiyolojisine göre antikor eksikliği görülme oranları sırasıyla besine bağlı anafilakside (2/85), ilaca bağlı anafilakside (3/14), venoma bağlı anafilakside (5/58) rapor edildi.

**Sonuç:** Anafilaksi tanısı bulunan hastaların öyküsünün immün yetmezlik açısından irdelenmesi ve klinik şüphe duyulması halinde hastaların ileri immunolojik incelemeye tabi tutulması bu hastaların gözden kaçmaması adına önem arz etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Anafilaksi, Doğuştan Bağışıklık Hataları (DBH), Primer antikor eksikliği,

## Introduction

Anaphylaxis is defined as "a sudden onset, rapidly progressive, life-threatening reaction that can lead to death". The prevalence of anaphylaxis is increasing worldwide (1,2).

The most common etiologies of anaphylaxis have been reported as food, bee stings and drugs. The anaphylaxis reaction and its severity depend on endogenous and exogenous cofactors other than etiology. While physical exercise, infections, psychological load, sleep deprivation, alcohol intake and drugs are exogenous cofactors, endogenous cofactors include systemic mastocytosis, uncontrolled asthma, hormonal causes and immunodysregulation (3).

Inborn Errors of Immunity (IEI) are diseases characterized by susceptibility to infections, allergic or autoimmune diseases that occur due to disorders in the functioning of the immune system (4). Primary antibody deficiencies are the most common (65%) among IEI (5).

The most common immunodeficiency among primary antibody deficiencies is selective Ig A deficiency. Ig A plays a major role in the body's immune defense against external factors. IgA has been reported to prevent colonization of bacteria, inhibit the effects of their toxins and prevent food allergies. In the absence of secretory Ig A, the passage of antigens into the systemic circulation increases and the amount of antibody to bind with antigen decreases due to Ig A deficiency in serum (6). Thus, increased antigen exposure may cause Ig E-related reactions such as rhinitis, chronic spontaneous urticaria, angioedema and anaphylaxis, which are reflected in the clinic as increased allergic symptoms (7). Many mechanisms have been proposed for the pathogenesis of atopic diseases. Frequent findings of atopy in primary immunodeficiencies such as selective Ig A deficiency and Wiskott-Aldrich syndrome provide an opportunity to examine the immune mechanisms underlying the formation of atopy (8-10). In addition, a study in the literature showed that the frequency of idiopathic anaphylaxis increased with selective Ig M deficiency (11). Some immunologic features found in primary immunodeficiencies associated with atopic disorders suggest that impaired homeostatic mechanisms regulating reactive responses may play an important role in pathogenesis (12). A comprehensive analysis of these disease combinations may help to generate new working hypotheses regarding the immune pathogenesis of atopic diseases.

Allergic diseases and IEI are both fundamentally based on immune mechanisms, in the background both conditions can coexist, simulate or worsen each other. Physicians in different specialties have sub-optimal awareness of IEI, which can simulate allergic diseases. This situation; prevents early diagnosis, treatment and exacerbation of the disease. Therefore, patients followed up in the allergy department should be analyzed in detail with clinical and laboratory findings and immune dysregulation, if any, should be diagnosed and treated early.



The aim of this study was to retrospectively analyze immunoglobulin levels in patients with a history of anaphylaxis and to determine the frequency and type of antibody deficiency in these patients.

### Material Method

According to the ICD-10 coding system, 232 patients aged 18 years and older who were examined in the allergy and immunology outpatient clinic between 2017 and 2022 and diagnosed with T78.0: Anaphylactic shock, due to adverse food reactions, T78.2: Anaphylactic shock, unspecified, T80.5: Anaphylactic shock due to serum, T88.6: Anaphylactic shock developing after proper administration of the correct drug or tablet and who were given an adrenaline auto-injector report were included in the study. Patients that using immunosuppressive drugs were not included in the study. The study protocol was approved by the local ethics committee of our hospital with decision number 317. The study was conducted in accordance with good clinical practice standards and the Declaration of Helsinki.

Demographic data, age at diagnosis, etiology of anaphylaxis, concomitant atopic diseases, laboratory findings including complete blood count, serum immunoglobulin (IgG, IgA, IgM, IgE) levels were recorded.

### Determined of the etiology of anaphylaxis

The main etiology reported in the adrenaline auto-injector report is as follows. In our clinic, if the allergen in the history is food, latex or venom, it is confirmed by skin prick test (also prick to prick test for food) and/or specific IgE and/or component-based methods. In drug allergy, reliable history was taken as the basis and diagnostic provocation test could not be performed because it was unethical. Test for alternative reliable drug selection 6 weeks after the reaction has been proposed. In the ice test of cold urticaria, if an ice cube is applied to the forearm for 5 minutes and urticaria plaque develops after 10 minutes, it is considered positive. Anaphylaxis whose cause could not be fully identified was defined as idiopathic anaphylaxis, while anaphylaxis with more than one etiology was defined as mixed anaphylaxis.

### Additional Atopic Diseases

**Asthma:** According to the Global Initiative for Asthma guidelines (GINA), variable respiratory symptoms (cough, wheezing, shortness of breath, feeling of pressure in the chest) and variable airflow limitation (FEV1/FVC <80%; >200 mL and >12% increase/variability in FEV1 after short-acting bronchodilator or 4-week anti-inflammatory treatment or between visits) are considered asthma (13).

**Allergic rhinitis (AR):** Atopic disease characterized by nasal or nasal discharge, sneezing, nasal itching and congestion (14).

**Chronic Spontaneous Urticaria:** The presence of pruritic lesions with a pale center and reddened skin with a pale center that fade within 24-48 hours and persist for more than 6 weeks has been defined as chronic spontaneous urticaria (15).

### Assessment of immune dysregulation

Immune system assessment included complete blood count, serum immunoglobulin (IgG, IgA, IgM, IgE). Serum immunoglobulin levels were determined by nephelometric method and values were compared with normal limits according to age. Patients with a lymphocyte count <1500/μL were considered lymphopenic and patients with a neutrophil count <1500/μL were considered neutropenic (16,17). Patients with Ig G levels below 700 mg/dL and normal Ig M and Ig A levels were diagnosed with selective IgG deficiency, patients with IgA levels below 70 mg/d L and normal Ig G and Ig M levels were were diagnosed with selective IgA deficiency, and patients with IgM levels below 40 mg/dL normal Ig G and Ig A levels were according to age were diagnosed with selective IgM deficiency (18). Demographic, laboratory and clinical data of the patients diagnosed with antibody deficiency among the patients we retrospectively examined with anaphylaxis diagnosis code were analyzed and these patients were followed up in our clinic every 6 months in terms of immunodeficiency.

### Results

In our allergy and immunology outpatient clinic, 232 patients were diagnosed with anaphylaxis and adrenaline auto-injector prescription were issued between 2017 and 2022. According to ICD-10 codes, 85 patients were diagnosed with T78.0, 132 patients with T78.2, 1 patient with T80.5, and 14 patients with T88.6. The mean age of the patients was 45.22 ± 15.37 years and 59.1% (n: 137) were female. The mean age of the patients was 45.22 ± 15.37 years and 59.1% (n: 137) were female. In etiology, 36.6% (n: 85) were food-induced, 25% (n: 58) venom-induced, 19.8% (n: 46) idiopathic anaphylaxis, 7.2% (n: 18) mixed type (Food+venom, Food+drug, Venom+drug, Latex+food, Latex+drug) anaphylaxis, 6% (n: 14) drug-induced anaphylaxis, 3% (n: 7) latex-induced, 1.7% (n: 4) cold-induced. Additional atopic diseases were present in 68.1% (n:158) of the patients. Chronic spontaneous urticaria was most common in 34.1% (n:79), followed by allergic rhinitis in 17.7% (n:41) and asthma in 16.4% (n:38) (Table 1).

**Table 1:** Demographic, clinical and laboratory characteristics of the all patients

	All anaphylaxis patients n:232	Patients with selective IgM deficiency n:7	Patients with selective IgA deficiency n:2	Patients with selective IgG deficiency n:1
<b>Age, mean±SD</b>	45.22±15.37	55.42±14.48	29,5	41*
<b>Reason for adrenaline auto-injector prescription, n(%)</b>				
1. Food	85 (36,6)	1 (14)	1 (50)	1 (100)
2. Drug	14 (6,0)	1 (14)	1 (50)	
3. Venom	58 (25,0)	5 (72)		
4. Latex	7 (3,0)			
5. Cold	4 (1,7)			
6. Idiopathic	46 (19,8)			
7. Mixed	18 (7,7)			
Food+venom	3 (1,3)			
Food+drug	8 (3,4)			
Venom+drug	4 (1,7)			
Latex+food	2 (0,9)			
Latex+drug	1 (0,4)			
<b>Additional atopic disease, n (%)</b>	158 (68,1)	4 (56)	1 (50)	
1. Asthma	38 (16,4)	1 (14)		1 (%100)
2. Allergic rhinitis	41 (17,7)	1 (14)		
3. Chronic Spontaneous Urticaria	79 (34,1)	2 (28)	1 (%50)	
<b>IgG, mean±SD</b>	1229.00±916.16			
<b>IgM, mean±SD</b>	119.97±73.26			
<b>IgA, mean±SD</b>	208.76±80.84			
<b>IgE, median (Q1-Q3)</b>	101.50 (42.25-284.50)			
<b>Lymphocyte /µL</b>	2297.098 ±713.23	2465.71±442.56	1915.00±615.18	1950.00
<b>Neutrophil /µL</b>	4847.15±2067.18	3610.00±1200.41	3380.00±523.25	4440.00
<b>Eosinophil /µL</b>	199.07±175.03	155.71±88.66	30.00±28.28	110.00
<b>Tryptase</b>	7.03±3.77	5.75±3.74	-	3.64

\* The result of a single patient is given.

When antibody deficiency was analyzed according to immunoglobulin levels, selective IgM deficiency was observed in 3.01% (n:7), selective IgA deficiency in 0.86% (n:2), and selective Ig G deficiency in 0.43% (n:1) of 232 patients (Figure 1). The rates of antibody deficiency according to the etiology of anaphylaxis were reported as food-induced anaphylaxis (2/85), drug-induced anaphylaxis (3/14), venom-induced anaphylaxis (5/58), respectively (Figure 1).

When the 10 patients with anaphylaxis and antibody deficiency were analyzed according to the type of antibody found to be low; selective Ig M deficiency was found in 5 of 5 patients with anaphylaxis due to venom allergy, selective Ig M deficiency was found in 1 and selective Ig A deficiency was found in 1 of 2 patients with anaphylaxis due to food allergy, selective Ig M deficiency was found in 1 of 3 patients with a history of anaphylaxis due to drug allergy, selective Ig M deficiency was found in 1, Ig A deficiency was found in 1 and Ig G deficiency was found in 1 patient (Table 2).

Figure1: Classification of patients with immunodeficiency in anaphylaxis patients

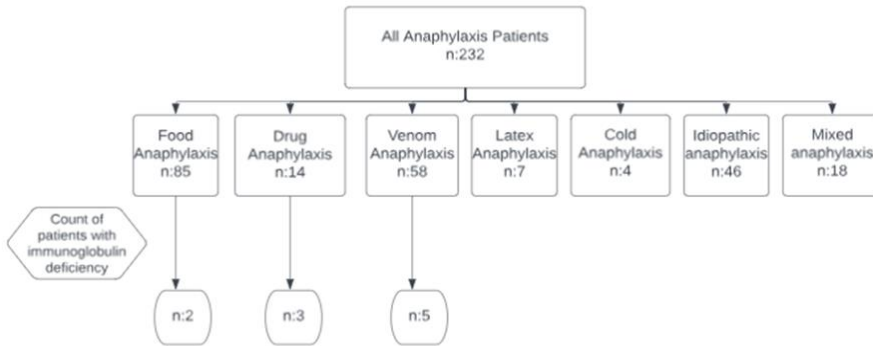


Table 2: Demographic characteristics, clinical features and laboratory data of patients with immunoglobulin deficiency

	Age	Gender	Cause of anaphylaxis	Additional atopic disease	Lymphocyte / $\mu$ L	Neutrophil / $\mu$ L	Eosinophil / $\mu$ L	Tryptase $\mu$ g/L	Immunodeficiencies
Patient 1	82	Female	Venom	Asthma	1900	6100	300	-	Selective IgM deficiency
Patient 2	61	Female	Venom	-	2500	2700	100	-	Selective IgM deficiency
Patient 3	40	Female	Venom	Chronic Spontaneous Urticaria	2170	3130	40	-	Selective IgM deficiency
Patient 4	62	Female	Venom	Allergic rhinitis	2500	2700	100	-	Selective IgM deficiency
Patient 5	53	Male	Venom	Chronic Spontaneous Urticaria	2280	3220	130	8.4	Selective IgM deficiency
Patient 6	42	Male	Food	-	3310	3270	200	-	Selective IgM deficiency
Patient 7	48	Male	Drug	-	2600	4150	220	3.1	Selective IgM deficiency
Patient 8	41	Female	Drug	-	1480	3010	10	-	Selective IgA deficiency
Patient 9	18	Male	Food	Chronic Spontaneous Urticaria	2350	3750	50	-	Selective IgA deficiency
Patient 10	41	Female	Idiopathic	Chronic Spontaneous Urticaria	1950	4440	110	3.64	Selective IgG deficiency

## Discussion

In our retrospective cross-sectional study, neutropenia was not detected in 232 patients included in the study with a history of anaphylaxis, while one patient with lymphopenia was accompanied by selective IgA deficiency. Of the 10 patients (4.31%) with antibody deficiency, the majority had selective IgM deficiency (3.01%), followed by selective IgA deficiency (0.86%). There was only 1 patient with selective IgG deficiency (0.43%). None of these patients had a clinical history of recurrent infections and known autoimmune diseases. The most common etiology of anaphylaxis in patients with antibody deficiency was venom allergy (50%) and the most common comorbidity was chronic spontaneous urticaria (40%).

The prevalence of allergic diseases is increasing worldwide. Allergic diseases and immunodeficiencies may cause similar complaints or they may occur together. For this reason, studies have been conducted on immunodeficiency screening in patients admitted to allergy clinics. There are no studies in adults on this subject. In a study performed by Yorulmaz et al. in Konya, they found that approximately 1% of the patients admitted to general outpatient clinics were children with primary immunodeficiency and 92.8% of these patients were immunodeficient due to antibody deficiency (19). In another study, immunodeficiency was found in 2.1% of those presenting to the allergy clinic (20). In the literature, there are many studies showing the relationship between immunodeficiencies and allergic diseases such as asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis and chronic spontaneous urticaria, but there are not enough studies showing the relationship between anaphylaxis and immunodeficiency. In this study, we first classified the patients admitted to the allergy outpatient clinic according to the etiology of anaphylaxis and evaluated immunoglobulin levels in these patients. In our study, antibody deficiency was found in 10 (4.31%) of 232 patients diagnosed with anaphylaxis and the majority of them were selective Ig M deficiency (SIgMD).

While the prevalence of SIgMD was 0.001-0.003% in the community, it was 0.008% more frequent in patients with a diagnosis of anaphylaxis (4). Patients with SIgMD have been reported to present with frequent recurrent infections as well as increased allergic and autoimmune disease (21). In the study by Goldstein et al. the frequency of symptoms in patients with SIgMD was as follows: recurrent upper respiratory tract infections, 77%; asthma, 47%; allergic rhinitis, 36%; vasomotor rhinitis, 19%; angioedema, 14%; and anaphylaxis, 11%. In addition, in this study, the incidence of idiopathic anaphylaxis in SIgMD patients was calculated as 0.029% (4/13,700) and this rate was found to be approximately 14 times higher compared to the normal population (11). The results of our study also support an association between SIgMD and anaphylaxis.

Selective Ig A deficiency (SIgAD) has also been associated with asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis (AD) and anaphylaxis (22-24). In its pathophysiology; deficiency of IgA leads to failure in preventing general environmental antigens from reaching the immune system and causes allergy. It has also been reported that IgA antibodies have a suppressive role in mediator release and its elimination in deficiency leads to mediator release (5). In addition, the association of antibody deficiencies (IgG4, IgG2 and IgA) with asthma has been frequently reported (25). In our study, SIgAD was observed with the second frequency in patients with a history of anaphylaxis. However, IgG subgroup analysis could not be performed in our study.

While the prevalence of isolated IgG deficiency was 0.0001% in the community, it was found at a higher rate (0.004%) in patients diagnosed with anaphylaxis (26). In our study, differential diagnoses could not be excluded for IgG deficiency, which was detected at a much higher rate of 0.43%. The weakness of our study is that third-line immunological tests such as lymphocyte subgroup analysis, vaccine responses and isohemagglutinin could not be performed. However, these patients do not have clinical features of immunodeficiency and do not have any comorbidities that may cause secondary loss of IgG via the intestinal or renal tract.

Some immunologic features found in primary immunodeficiencies associated with atopic disorders suggest that impaired homeostatic mechanisms regulating reactive responses may play an important role in pathogenesis (27). To the best of our knowledge, this is the first study showing a strong association between antibody deficiency and anaphylaxis in adult patients. Clinicians should be aware that patients with a history of anaphylaxis due to many causes such as venom, food or drug allergy may have a pathology related to immunoregulation and should refer these patients to the immunology and allergy clinic for further investigation.

## References

1. Bilò MB, Martini M, Tontini C, Corsi A, Antonicelli L. Anaphylaxis. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2021;53(1):4-17.
2. Simons FER, Arduzzo LRF, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World Allergy Organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2011; 127:587-93
3. Cardona, V., Ansotegui, I. J., Ebisawa, M., El-Gamal, Y., Rivas, M. F., Fineman, S., ... & Worm, M. . World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World allergy organization journal*, 2020;13(10), 100472.
4. Buckley RB. Primary Immunodeficiency Diseases. In: Adkinson NF, Holgate ST, Bochner BS, Lemanske RF, Buse W, Simons FE (eds). *Middleton's Allergy Principles and Practice*. 7th ed. China, Elsevier, 2009:801-829.
5. Camcıoğlu Y. Allergy in the child with primary immunodeficiency. *Current Paediatrics* 2005;3:124-125
6. Buckley RH. Clinical and immunologic features of selective IgA deficiency. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1975;11(1):13442
7. Aytekin C, Tuygun N, Gokce S, et al. Selective IgA deficiency: clinical and laboratory features of 118 children in Turkey. *J Clin Immunol* 2012;32(5):9616
8. Aghamohammadi, A., Moghaddam, Z. G., Abolhassani, H., Hallaji, Z., Mortazavi, H., Pourhamdi, et al. Investigation of underlying primary immunodeficiencies in patients with severe atopic dermatitis. *Allergologia et immunopathologia*, 2014; 42(4), 336-341.
9. Chu EY, Freeman AF, Jing H, et al. Cutaneous manifestations of DOCK8 deficiency syndrome. *Arch Dermatol* 2012; 148: 79-84.
10. Özcan, C., Metin, A., Erkocoglu, M., & Kocabas, C. N. . Allergic diseases in children with primary immunodeficiencies. *The Turkish Journal of Pediatrics*, 2014; 56(1), 41.
11. Goldstein, M. F., Goldstein, A. L., Dunskey, E. H., Dvorin, D. J., Belecanech, G. A., et al. Selective IgM immunodeficiency: retrospective analysis of 36 adult patients with review of the literature. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 2006; 97(6), 717-730.
12. Al-Herz W, Nanda A. Skin manifestations in primary immunodeficient children. *Pediatr Dermatol* 2011; 28: 494-501.
13. Chipps, B. E., Murphy, K. R., & Oppenheimer, J. . 2020 NAEPP guidelines update and GINA 2021—asthma care differences, overlap, and challenges. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2022; 10(1), S19-S30.
14. Bousquet, J., Schünemann, H. J., Togias, A., Bachert, C., Erhola, M., Hellings, P. et al. Its Impact on Asthma Working Group.. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2020; 145(1), 70-80.
15. Kocatürk Göncü, E., Aktan, Ş., Atakan, N., Bülbül Başkan, E., Erdem, T., Koca, R., et al., A. A. H. C. O.. Turkey urticaria diagnosis and treatment guideline-2016.
16. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94(5 Suppl 1):S1-63.
17. Oliveira JB, Fleisher TA. Laboratory evaluation of primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2 Suppl 2):S297-305.
18. Aksu G, Genel F, Koturoğlu G, Kurugöl Z, Kütükçüler N. Serum immunoglobulin (IgG, IgM, IgA) and IgG subclass concentrations in healthy children: a study using nephelometric technique. *Turk J Pediatr*. 2006; 48:19-24
19. Yorulmaz A, Artaç H, Kara R, Reisli İ. Retrospective evaluation of 1054 cases with primary immunodeficiency. *Asthma Allergy Immunology* 2008; 6: 127-134
20. Mısırlıoğlu Dibeke, E., Giniş, T., Doğru, M., Duman, H., Özmen, S., Aytekin, C., et al. Primary antibody deficiencies in patients followed up in allergy clinic. *Turkish Journal of Paediatrics*, 2010; 4(4), 219-223.
21. Louis AG, Gupta S. Selective IgM deficiency: an ignored primary immunodeficiency disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2014; 46:104–11. 10.1007/s12016-013-8375-x
22. Stiehm RE. The four most common pediatric immunodeficiencies. *Adv Exp Med Biol*. 2007; 601:15-26
23. Ağralı, N., Asilsoy, S., Anal, Ö., & Köse, S. Ş. Frequency of Atopic Diseases in Immunoglobulin A Deficiency. *Journal of Izmir Dr Behçet Uz Children's Hospital*, 2020; 10(1), 15-21.
24. Aghamohammadi A, Cheraghi T, Gharagozlou M, Movahedi M, Rezaei N, Yeganeh M, Parvaneh N, Abolhassani H, Pourpak Z, M. IgA deficiency: correlation between clinical and immunological phenotypes. *J Clin Immunol* 2009;29: 130-13
25. Roxo Júnior, P. . Primary immunodeficiency diseases: relevant aspects for pulmonologists. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2009; 35, 1008-1017.
26. Jefferis, R., & Kumararatne, D. S. . Selective IgG subclass deficiency: quantification and clinical relevance. *Clinical & Experimental Immunology*, 1990; 81(3), 357-367.
27. Costagliola G, Cappelli S, Consolini R. Autoimmunity in Primary Immunodeficiency Disorders: An Updated Review on Pathogenic and Clinical Implications. *J Clin Med*. 2021; 15;10(20):4729.

## *The Effect of Hemodiafiltration During Cardiopulmonary Bypass on Perioperative and Postoperative Outcomes in Isolated Coronary Bypass Surgery Patients*

### *Kardiyopulmoner Bypass Esnasında Hemodiyafiltrasyon Kullanımının İzole Koroner Bypass Cerrahisi Hastalarında Perioperatif ve Postoperatif Sonuçlara Etkisi*

Mustafa GÜRBÜZ\* 0000-0002-9506-5661  
Nihan KARAKAŞ YEŞİLKAYA\*\* 0000-0003-1756-0402  
Tahsin Murat TELLİOĞLU\*\*\* 0000-0002-9788-3799  
Hidayet Onur SELÇUK\*\*\*\*0000-0001-6985-1450  
Hasan İNER\*\*\*\*\* 0000-0002-3015-9448  
Yüksel BEŞİR\*\*\*\*\* 0000-0003-2059-5155  
Orhan GÖKALP\*\*\*\*\* 0000-0003-0389-8808  
Levent YILIK\*\*\*\*\* 0000-0002-3533-3732

\*Izmir Katip Celebi University Graduate School of Health Sciences Department of Cardiovascular Surgery, Izmir, Turkey

\*\*St George's University Hospitals NHS Foundation Trust Department of Adult Cardiac Surgery, London, UK

\*\*\*Hatay Training and Research Hospital Department of Cardiovascular Surgery, Hatay, Turkey

\*\*\*\*Izmir Atatürk Training and Research Hospital Department of Cardiovascular Surgery, Izmir, Turkey

\*\*\*\*\*Izmir Katip Celebi University Faculty of Medicine Department of Cardiovascular Surgery, Izmir, Turkey

\*\*Corresponding author: Tahsin Murat TELLİOĞLU

Hatay Training and Research Hospital

Department of Cardiovascular Surgery, Hatay, Turkey.

E-mail: tmurattellioglu@gmail.com

Geliş Tarihi: 14.06.2024

Kabul Tarihi: 20.07.2024

#### Öz

**Giriş:** Açık kalp cerrahisi sırasında kardiyopulmoner bypassın da etkisiyle çeşitli derecelerde volüm yükü meydana gelmektedir. Meydana gelen volüm yükü ise tabii ki renal yoldan düzeltilmeye çalışılır. Ancak renal fonksiyonların çok da iyi olmadığı bazı hastalarda bu yükten kurtulmak için akla gelen ilk tedavi seçeneği ise kolaylıkla kardiyopulmoner bypassa entegre edilebilen hemofiltrasyondur. Çeşitli fizyopatolojik etkileri olan hemofiltrasyonun koroner bypass yapılan hastalar üzerindeki etkilerini araştırdık.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2015-Ocak 2020 yılları arasında kliniğimizde izole koroner bypass ameliyatı yapılan 198 hasta çalışmaya dahil edildi. Hemofiltrasyon yapılmayanlar (99 hasta) kontrol grubu, hemofiltrasyon yapılanlar (99 hasta) ise çalışma grubu olarak ayrıldı. Hastalar preoperatif, operatif ve postoperatif veriler açısından karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Her iki grup arasında preoperatif ve operatif veriler açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Gruplar kan parametreleri açısından karşılaştırıldığında ise hem postoperatif kreatinin, kan üre azotu seviyeleri hem de kreatinin-kan üre azotu preop-postop değişimi hemofiltrasyon grubunda daha yüksek olduğu görüldü ( $p<0.05$ ). Ayrıca postoperatif hemoglobin ve trombosit düşüşü de hemofiltrasyon grubunda istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Benzer şekilde postoperatif nörolojik komplikasyon görülme oranı, diyaliz ihtiyacı, ventilatörden ayrılma süresi ve taburculuk süresi de hemofiltrasyon grubunda daha yüksekti.

**Sonuç:** Açık kalp cerrahisinde hemofiltrasyon kullanımı mevcut sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda son derece dikkatli bir şekilde kullanılması gereken bir prosedürdür.

**Anahtar Kelimeler:** Koroner arter bypass greft cerrahisi, hemofiltrasyon, kardiyopulmoner bypass, hemodilüzyon.

#### Abstract

**Introduction:** During open heart surgery, various degrees of volume load occur with the effect of cardiopulmonary bypass. The resulting volume load is of course tried to be corrected renally. However, in some patients whose renal functions are not optimal, the first treatment option that comes to mind to get rid of this burden is hemofiltration, which can be easily integrated into cardiopulmonary bypass. We investigated the effects of hemofiltration, which has various physiopathological effects, on patients who underwent coronary bypass surgery.

**Material and Method:** 198 patients who underwent isolated coronary bypass surgery in our clinic between January 2015 and January 2020 were included in the study.

Those who did not undergo hemofiltration (99 patients) were divided into the control group, and those who underwent hemofiltration (99 patients) were divided into the study group. The patients were compared in terms of preoperative, operative and postoperative data.

**Results:** There was no statistical difference between the two groups in terms of preoperative and operative data ( $p>0.05$ ). When the groups were compared in terms of blood parameters, it was seen that both postoperative creatinine and blood urea nitrogen levels and creatinine-blood urea nitrogen preop-postop change were higher in the hemofiltration group ( $p<0.05$ ). Additionally, postoperative hemoglobin and platelet decreases were found to be statistically higher in the hemofiltration group ( $p<0.05$ ). Similarly, the rate of postoperative neurological complications, need for dialysis, duration of weaning from the ventilator, and time to discharge were also higher in the hemofiltration group.

**Conclusion:** The use of hemofiltration in open heart surgery is a procedure that should be used with extreme caution considering the current results.

**Keywords:** Coronary artery bypass grafting surgery, hemofiltration, cardiopulmonary bypass, hemodilution.

## **Introduction**

During open heart surgery, various degrees of volume overload occur with the effect of cardiopulmonary bypass (CPB). The resulting volume load is of course tried to be corrected renally. However, it is known that postoperative renal dysfunction continues to be seen with a considerable frequency after open heart surgery, as reported in recent publications (1,2). In addition, dilution of the patient's blood due to the prime solution during CPB increases the necessity for blood and blood products and causes serious decreases in the concentrations of coagulation factors and fibrinolytic proteins (3,4). For this reason alone, the practice of open heart surgery is in need of various strategies to reduce blood loss and blood transfusion as a result of hemodilution (5,6).

One of these strategies, often the first one that comes to mind, is intraoperative ultrafiltration. Although ultrafiltration is an effective procedure to overcome the effects of hemodilution, its effects on intraoperative and postoperative diuresis and renal function are still open to debate. There are few studies on this subject in the literature.

In this study, we investigated the effects of hemofiltration, which has various physiopathologic effects, on patients undergoing isolated coronary bypass surgery.

## **Materials And Methods**

A total of 198 patients (146 males and 52 females) aged  $\geq 18$  years who underwent isolated coronary bypass between January 2015 and January 2020 in the Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Medicine, İzmir Katip Çelebi University, were included in the study. The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of İzmir Kâtip Celebi University Atatürk Training and Research Hospital on 23 December 2021, with approval number 0592 ensuring compliance with ethical standards and the Declaration of Helsinki.

All patients were operated by the same cardiac surgery team (including anesthesia team and perfusionists). Patients with preoperative chronic renal failure (CRF), patients undergoing complex cardiac surgical procedures, off-pump CABG patients were excluded. CRF was defined as the presence of evidence of renal damage regardless of cause (albuminuria  $\geq 30$  mg/day or equivalent) or decreased renal function (estimated glomerular filtration rate (eGFR)  $< 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) for more than 3 months (7).

Patients were divided into 2 groups: patients who underwent hemofiltration under CPB (99 patients) and patients who did not receive hemofiltration (control group) (99 patients). Preoperative, intraoperative and early postoperative data, all in-hospital data, were obtained retrospectively by reviewing the data processing software and patient files. Preoperative variables of the patients were recorded. In this context, age, gender, body surface area, diabetes mellitus (DM), hypertension (HT), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), smoking, preoperative antiaggregant use, EuroScore score and ejection fraction (EF) were retrospectively obtained from the file data. Intraoperative data included total CPB duration and cross-clamp duration.

Postoperative data including duration of mechanical ventilation, amount of blood products used (ERT and TDP), IABP (Intraaortic balloon pump) requirement, total drainage, bleeding revision, presence of neurologic complications, hemodialysis requirement, intensive care unit and hospital stay, in-hospital mortality were recorded. The definition of neurological complication included seizure, encephalopathy, intracerebral hemorrhage and ischemic stroke in the early postoperative period. Transient neuropsychological disorders were excluded from neurologic complications.

Hemofiltration under CPB was performed according to the indications previously reported in the literature and our own clinical procedure (8). Accordingly, ultrafiltration under CPB was performed in patients with very high pump reservoir volume, patients with hematocrit  $< 18\%$ , or patients with clinical evidence of hypervolemia to avoid further volume overload.

A hemofilter was placed in the CPB circuit. The inlet of the hemofilter was connected to the venous reservoir and the outlet to the oxygenator. Blood was drawn from the venous reservoir to be filtered through the hemofilter at a rate of 100 to 200 ml/min and then the concentrated blood was returned to the oxygenator. Approximately 1 to 2 L/h of blood was hemofiltered with this technique.

#### Statistical Analysis

Mean, standard deviation, median minimum, maximum, frequency and ratio values were used in descriptive statistics of the data. The distribution of variables was measured by Kolmogorov Smirnov test. Independent sample t test, Mann-whitney u test, Wilcoxon test were used to analyze quantitative independent data.

Chi-square test was used in the analysis of qualitative independent data, and fisher test was used when chi-square test conditions were not met. SPSS 28.0 program was used in the analysis. A p-value <0.05 was accepted as statistically significant.

#### Results

The mean age of the patients included in the study was  $64.1 \pm 11.8$  years and 73.7% (n=146) of the patients were male. There was no statistically significant difference between the groups in terms of age and gender. When the patient groups were evaluated in terms of other preoperative demographic data, no statistically significant difference was found between the groups (p>0.05). (Table 1)

Table 1. Preoperative demographic data of patients

		Control group			UF group				p		
		Mean±sd /n-%		Median	Mean±sd /n-%		Median				
Age		65,2	±	11,7	66,0	63,0	±	11,9	64,0	0,114	<sup>m</sup>
Gender	Female	20		20,2%		32		32,3%		0,053	<sup>x<sup>2</sup></sup>
	Male	79		79,8%		67		67,7%			
Smoker		39		39,4%		37		37,4%		0,770	<sup>x<sup>2</sup></sup>
DM		64		64,6%		52		52,5%		0,083	<sup>x<sup>2</sup></sup>
COPD		23		23,2%		18		18,2%		0,381	<sup>x<sup>2</sup></sup>
HT		73		73,7%		70		70,7%		0,634	<sup>x<sup>2</sup></sup>
Preop use of Antiagregan		97		98,0%		95		96,0%		0,407	<sup>x<sup>2</sup></sup>
Re-do		5		5,1%		2		2,0%		0,248	<sup>x<sup>2</sup></sup>
EuroSCORE II		2,3	±	2,0	2,0	2,5	±	1,9	2,0	0,183	<sup>m</sup>
EF		52,4	±	9,9	55,0	50,3	±	9,9	50,0	0,076	<sup>m</sup>
BSA		1,8	±	0,2	1,9	1,9	±	0,2	1,9	0,267	<sup>t</sup>

<sup>t</sup>Independent sample t test / <sup>m</sup>Mann-whitney u test / <sup>x<sup>2</sup></sup> Chi-square test

DM: Diabetes Mellitus, COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Diseases, HT: Hypertension, EF: Ejection Fraction, BSA: Body Surface Area



**The Effect of Hemodiafiltration During Cardiopulmonary Bypass on Perioperative and Postoperative Outcomes in Isolated Coronary Bypass Surgery Patients**

**Kardiyopulmoner Bypass Esnasında Hemodiyafiltrasyon Kullanımının İzole Koroner Bypass Cerrahisi Hastalarında Perioperatif ve Postoperatif Sonuçlara Etkisi**

Postoperative BUN and creatinine values were significantly ( $p<0.05$ ) higher in the HF group than in the control group. In both groups, postoperative BUN and creatinine values were significantly ( $p<0.05$ ) higher than preoperative creatinine values. While the creatinine elevation value in the HF group was statistically significantly ( $p<0.05$ ) higher than the control group, there was no statistically significant difference between the groups in terms of BUN elevation ( $p>0.05$ ). The postoperative GFR value in the HF group was significantly ( $p<0.05$ ) lower than the control group.

When compared in terms of GFR decrease, the decrease in the HF group was significantly ( $p<0.05$ ) higher than the control group.

Postoperative Hb and PLT values showed a significant decrease in both groups compared to preoperative values ( $p<0.05$ ). When the groups were compared in terms of the decrease in these values, there was no statistically significant difference between the groups in terms of Hb ( $p>0.05$ ), while the platelet decrease value in the HF group was significantly ( $p<0.05$ ) higher than the control group. (**Table 2**)

**Table 2.** Laboratory findings

	Control group		UF group		p
	Mean±sd	Median	Mean±sd	Median	
<b>Creatinin</b>					
Preop	1,03 ± 0,58	0,90	1,56 ± 1,55	1,00	0,148 <sup>m</sup>
Postop	1,20 ± 0,73	0,90	1,87 ± 1,57	1,20	<b>0,002</b> <sup>m</sup>
Preop/Postop difference	0,17 ± 0,36	0,10	0,31 ± 0,77	0,10	<b>0,011</b> <sup>m</sup>
Change within the group p	<b>0,000</b> <sup>w</sup>		<b>0,000</b> <sup>w</sup>		
<b>BUN</b>					
Preop	20,3 ± 11,3	16,0	23,4 ± 13,8	17,0	0,119 <sup>m</sup>
Postop	23,9 ± 13,3	20,0	29,3 ± 15,0	25,0	<b>0,007</b> <sup>m</sup>
Preop/Postop difference	3,61 ± 6,49	3,00	5,82 ± 10,10	5,00	0,079 <sup>m</sup>
Change within the group p	<b>0,000</b> <sup>w</sup>		<b>0,000</b> <sup>w</sup>		
<b>GFR</b>					
Preop	79,5 ± 21,5	82,0	70,6 ± 29,4	82,0	0,197 <sup>m</sup>
Postop	73,8 ± 26,6	80,0	60,9 ± 30,0	68,0	<b>0,002</b> <sup>m</sup>
Preop/Postop difference	-5,70 ± 17,81	-2,00	-9,76 ± 16,93	-4,00	<b>0,044</b> <sup>m</sup>
Change within the group p	<b>0,013</b> <sup>w</sup>		<b>0,000</b> <sup>w</sup>		
<b>HB</b>					
Preop	12,3 ± 2,1	12,0	11,7 ± 1,9	12,0	0,075 <sup>m</sup>
Postop	9,53 ± 1,96	9,00	9,08 ± 1,37	9,00	0,062 <sup>m</sup>
Preop/Postop difference	-2,77 ± 2,54	-2,50	-2,65 ± 2,02	-3,00	0,763 <sup>m</sup>
Change within the group p	<b>0,000</b> <sup>w</sup>		<b>0,000</b> <sup>w</sup>		
<b>Platelet</b>					
Preop	238,2 ± 70,1	232,0	269,4 ± 103,6	245,0	0,095 <sup>m</sup>
Postop	195,3 ± 65,7	190,0	182,1 ± 93,4	170,0	0,101 <sup>m</sup>
Preop/Postop difference	-42,9 ± 74,5	-40,0	-87,3 ± 82,2	-73,0	<b>0,000</b> <sup>m</sup>
Change within the group p	<b>0,000</b> <sup>w</sup>		<b>0,000</b> <sup>w</sup>		

<sup>w</sup> Wilcoxon test / <sup>m</sup> Mann-whitney u test

BUN: Blood Urea Nitrogen, GFR: Glomerulus Filtration Rate, Hb: Hemoglobine

When the patient groups were evaluated in terms of operative variables, there was no significant ( $p>0.05$ ) difference between the groups in terms of total CPB time and X-clamp time in both groups.

Patient groups were evaluated in terms of postoperative variables. There was no statistically significant ( $p>0.05$ ) difference between the groups in terms of the amount of drainage, postoperative revision and the number of blood products used.

However, weaning time, intensive care unit stay, total hospital stay, IABP requirement, development of neurologic complications and postoperative dialysis requirement were significantly ( $p<0.05$ ) higher in the HF group than in the control group. There was no statistically significant difference in mortality rates between the groups ( $p>0.05$ ).

(Table 3)

Table 3. Postoperative data

	Control group			UF group			p			
	Mean±sd /n-%	Median		Mean±sd /n-%	Median					
IABP	14		14,1%		26		26,3%	<b>0,034</b>	$\chi^2$	
Blood Product Used	85		85,9%		90		90,9%	0,267	$\chi^2$	
ERT usage	85		85,9%		87		87,9%	0,674	$\chi^2$	
FFP usage	34		34,3%		47		47,5%	0,060	$\chi^2$	
Revision	11		11,1%		19		19,2%	0,113	$\chi^2$	
Neurological Complication	1		1,0%		11		11,1%	<b>0,003</b>	$\chi^2$	
Need of Postoperative Dialysis	5		5,1%		21		21,2%	<b>0,001</b>	$\chi^2$	
Drainage (ml)	825,3	±	307,7	750,0	905,6	±	372,5	850,0	0,217	<sup>m</sup>
Weaning Time(Hour)	15,7	±	21,3	12,0	18,3	±	15,6	12,0	<b>0,028</b>	<sup>m</sup>
Length of Stay in the ICU(Day)	3,0	±	1,2	3,0	6,0	±	6,2	4,0	<b>0,000</b>	<sup>m</sup>
Number of discharge days	8,0	±	2,9	8,0	11,7	±	16,1	9,0	<b>0,010</b>	<sup>m</sup>
Mortality	2		2,0%		7		7,1%	0,088	$\chi^2$	
<sup>t</sup> Independent sample t test / <sup>m</sup> Mann-whitney u test / $\chi^2$ Chi-square test										

IABP: Intra Aortic Balloon Pump, ERT: Erythrocyte Replacement Treatment, FFP: Fresh Frozen Plasma, ICU: Intensive Care Unit

## **Discussion**

Due to the nature of open heart surgery, CPB is associated with various inflammatory processes and many postoperative morbidities and mortalities (9,10). Hypervolemia is one of the other factors that further complicates this process that occurs with the use of CPB. In this case, the first application that comes to mind is hemofiltration, the effects of which are highly controversial.

One of the main parameters affecting the results of open heart surgery is undoubtedly the preoperative clinical characteristics of the patients. Many studies have shown that demographic and clinical characteristics and laboratory findings of preoperative patients directly affect the results of surgery (11,12). There are many publications showing that operative data have a direct effect on postoperative findings, which we also analyzed (13-15). In the light of all this information, it is important that the groups to be compared in studies related with open heart surgery should be homogeneous in terms of the mentioned parameters. In this context, we can say that the postoperative results of our study can be evaluated more safely because our groups were homogeneous.

We examined the effects of intraoperative HF use on postoperative laboratory and clinical outcomes. We found that both creatinine and BUN levels were statistically increased after surgery in both groups compared to preoperative values. In relation to this, postoperative GFR was found to be low in both groups. It is known that CPB alone affects these parameters. However, what was remarkable was that these changes were statistically much higher in the HF group compared to the control group. When the literature on this subject is examined, it is seen that there is no consensus on the effects of HF on renal function.

Some studies suggest that hypervolemia and decreased blood demand eliminated by HF may improve renal function by regulating the systemic inflammatory response through inflammatory mediators likely to be removed by HF(16). Similar to this view, Kuntz et al. stated that more fluid was removed from the body with HF when the overall balance was taken into consideration, although more urine output was observed in the patient group not using HF compared to those using HF after surgery (17). However, in the same study, they also stated that they could not detect a positive or negative effect of HF on renal functions.

In our study, the rate of postoperative neurologic complications, the need for postoperative dialysis, and the duration of intensive care unit stay were found to be higher in patients with HF. We think that these data may be related to the proinflammatory markers that occur with the use of HF. However, of course, this assumption should be taken into consideration when evaluating this hypothesis since there was no data on inflammatory markers in our study.

In contrast to all these views, another study emphasized the rate and amount of HF rather than the effects of HF in general(18). In this study, Manning et al. showed that renal function was affected much more as the amount of HF increased. Especially when the volume removed with HF exceeded approximately 2000 ml, renal damage was observed in 40% of patients. They stated that they thought that the main reason for this may be hypovolemia caused by high volume HF.

Considering that hemofiltration was performed at these values on average in our study, the results we obtained overlap with the studies of Manning et al. On the other hand, another controversial issue is the status of hematocrit levels expected as a natural result of HF. Because hemoconcentration resulting from HF will naturally cause an increase in hematocrit levels. Although Manning et al. did not give very clear data on postoperative blood hematocrit levels, they stated that postoperative blood product use increased significantly with the increase in the amount of HF(19). In our study, no postoperative hematocrit elevation was found with the use of HF, which is inconsistent with the current literature. However, blood product use did not increase with the use of HF as in Manning's study. We think that the main reason for this is the presence of many known or unknown factors affecting postoperative blood product use.

When we examined the effects of HF use on postoperative outcomes, it is seen that there is no consensus on this issue in the literature. In discussions about the postoperative effects of HF, the main argument focuses on whether HF reduces systemic inflammatory mediators. Many studies claim that HF reduces morbidities associated with systemic inflammation with the use of HF based on the fact that HF removes inflammatory mediators circulating in the system in relation to the membranes used (20,21). However, some recent publications have reported that HF has no effect on postoperative mortality and morbidity (22,23).

Our study has some advantages and disadvantages because it was designed retrospectively. Thanks to its retrospective design, a much larger patient pool was examined and two more homogeneous patient groups could be obtained, especially in terms of preoperative and operative data. However, due to our retrospective study plan, we did not obtain data on inflammatory mediators, which we consider to be the main element of the effects of HF.

## **Conclusion**

The use of HF during CPB, which continues to be a controversial issue, should be very careful. In the light of the recent literature, we think that especially the membranes used during HF and the duration and amount of HF should be considered. We believe that randomized controlled studies on this subject will clarify the issue.

## References

1. Ostermann ME, Taube D, Morgan CJ, Evans TW Acute renal failure following cardiopulmonary bypass: a changing picture. *Intensive Care Med* 2000;26:565–71.
2. Corwin HL, Sprague SM, DeLaria GA, Norusis MJ Acute renal failure associated with cardiac operations. A case-control study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;98:1107–12.
3. Shann KG, Likosky DS, Murkin JM et al. An evidence-based review of the practice of cardiopulmonary bypass in adults: a focus on neurologic injury, glycemic control, hemodilution, and the inflammatory response. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006 Aug;132(2):283-90. doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.03.027. PMID: 16872951.
4. Chandler W Effects of hemodilution, blood loss and consumption on hemostatic factor levels during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005;19:459–67.
5. Willcox TW Vacuum-assisted venous drainage: To air or not to air, that is the question. Has the bubble burst? *J Extra Corpor Technol* 2002;34:24–8.
6. Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C; Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group; Ischemia Research and Education Foundation. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 2006 Jan 26;354(4):353-65. doi: 10.1056/NEJMoa051379. PMID: 16436767.
7. Levey AS, Becker C, Inker LA Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review. *JAMA* 2015 Feb 24;313(8):837-46. doi: 10.1001/jama.2015.0602. PMID: 25710660; PMCID: PMC4410363.
8. Magilligan DJ Jr. Indications for ultrafiltration in the cardiac surgical patient. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985 Feb;89(2):183-9. PMID: 3968903.
9. Hachenberg T, Tenling A, Nyström SO, Tyden H, Hedenstierna G Ventilation-perfusion inequality in patients undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 1994 Mar;80(3):509-19. doi: 11097/00000542-199403000-00006. PMID: 8141447.
10. Dyhr T, Laursen N, Larsson A: Effects of lung recruitment maneuver and positive end-expiratory pressure on lung volume, respiratory mechanics and alveolar gas mixing in patients ventilated after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 46:717-725, 2002
11. Bauer A, Korten I, Juchem G, Kiesewetter I, Kilger E, Heyn J EuroScore and IL-6 predict the course in ICU after cardiac surgery. *Eur J Med Res* 2021 Mar 26;26(1):29. doi: 10.1186/s40001-021-00501-1.
12. Kumar S, Khurana NK, Awan I et al. The Effect of Preoperative Hematocrit Levels on Early Outcomes After Coronary Artery Bypass Graft. *Cureus* 2021 Jan 16;13(1):e12733. doi: 10.7759/cureus.12733.
13. Samanidis G, Kanakis M, Balanika M, Khoury M Analysis of risk factors for in-hospital mortality in 177 patients who underwent isolated coronary bypass grafting and received intra aortic balloon pump. *J Card Surg* 2021 Apr;36(4):1460-1465.
14. F Filsoufi, PB Rahmanian, JG Castillo, D Bronster, DH Adams, Incidence, topography, predictors and long- term survival after stroke in patients undergoing coronary artery bypass grafting, *Ann Thorac Surg* 85 (2008) 862–870
15. Mao Z, Zhong X, Yin J, Zhao Z, Hu X, Hackett ML. Predictors associated with stroke after coronary artery bypass grafting: a systematic review. *J Neurol Sci* 2015 Oct 15;357(1-2):1-7. doi: 10.1016/j.jns.2015.07.006. Epub 2015 Jul 4.
16. Ranucci M, Romitti F, Isgrò G et al. Oxygen delivery during cardiopulmonary bypass and acute renal failure after coronary operations. *Ann Thorac Surg* 2005 Dec;80(6):2213-20. doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.05.069. PMID: 16305874.
17. Kuntz RA, Holt DW, Turner S, Stichka L, Thacker B. Effects of conventional ultrafiltration on renal performance during adult cardiopulmonary bypass procedures. *J Extra Corpor Technol* 2006;38(2):144-153.
18. Manning MW, Li YJ, Linder D et al. Conventional Ultrafiltration During Elective Cardiac Surgery and Postoperative Acute Kidney Injury. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2021 May;35(5):1310-1318.
19. Warren OJ, Watret AL, de Wit KL et al. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 2- -anti-inflammatory therapeutic strategies. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009 Jun;23(3):384-93. doi: 10.1053/j.jvca.2008.09.007. Epub 2008 Dec 3. PMID: 19054695.
20. Kiziltepe U, Uysalel A, Corapcioglu T, Dalva K, Akan H, Akalin H. Effects of combined conventional and modified ultrafiltration in adult patients. *Ann Thorac Surg* 2001 Feb;71(2):684-93. doi: 10.1016/s0003-4975(00)02518-2. PMID: 11235728.
21. Nakamura Y, Masuda M, Toshima Y: Comparative study of cell saver and ultrafiltration nontransfusion in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 49:973-978, 1990
22. Kosour C, Dragosavac D, Antunes N, Almeida de Oliveira RA, Martins Oliveira PP, Wilson Vieira R. Effect of Ultrafiltration on Pulmonary Function and Interleukins in Patients Undergoing Cardiopulmonary Bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2016 Aug;30(4):884-90.
23. Torina AG, Petrucci O, Oliveira PP et al. The effects of modified ultrafiltration on pulmonary function and transfusion requirements in patients underwent coronary artery bypass graft surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2010 Jan- Mar;25(1):59-65.

## İkinci ve Üçüncü Basamak Erişkin Yoğun Bakım Ünitelerindeki Kan Dolaşımı Enfeksiyonları, Çok Merkezli Araştırma

### Blood-Stream Infections in the Second and Third Stage Adult Intensive Care Units, Multicenter Research

Nurbanu SEZAK\* 0000-0001-9472-1340

Özge EREN KORKMAZ\*\* 0000-0002-9476-4938

Hatice Burcu AÇIKALIN ARIKAN\*\* 0000-0002-4955-0789

\*İzmir Demokrasi Üniversitesi Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik

Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

\*\*T.C.Sağlık Bakanlığı Soma Devlet Hastanesi Enfeksiyon

Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

**Yazışma Adresi:** Nurbanu SEZAK

İzmir Demokrasi Üniversitesi Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik

Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Buca / İZMİR

E-posta: [drsezak@yahoo.com](mailto:drsezak@yahoo.com)

#### Öz

**Amaç:** Sağlık hizmeti ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları (SHİ-KDE), yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) mortalite ve morbidite riskini arttıran bir durumdur. Risk faktörlerinin tanınması ve etkili antibiyotik tedavisi ile mortalitenin önüne geçilmesi önemlidir. Bu çalışmada, SHİ-KDE gelişim riskini ve mortaliteyi etkileyen faktörlerin tanımlanması, etken mikroorganizmaların ve antibiyotik direnç paternlerinin irdelenmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Ocak 2022-Ocak 2024 tarihleri arasında YBÜ'nde SHİ-KDE tanısı alan hastalar geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastaların demografik verileri, klinik özellikleri, risk faktörleri ve kan kültürü sonuçları kaydedildi. Mortaliteyi etkileyen faktörler regresyon modeli ile belirlendi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 144 hastanın 78'si (%54,2) 2. basamak YBÜ (2-YBÜ), 66'sı (%45,8) 3. basamak YBÜ'nde (3-YBÜ) takip edildi. SHİ-KDE'nin ortaya çıkmasına kadar geçen süre 2-YBÜ'de ortalama 11,5 gün ve 3-YBÜ'de ortalama 24 gündü. SHİ-KDE'ye bağlı 14 günlük mortalite oranı 2-YBÜ'de %53,8, 3-YBÜ'de %37,9 saptandı, 28 günlük mortalite oranları ise sırasıyla %78,2 ve %71,2 saptandı. Kan kültürü izolatlarından en sık izole edilen mikroorganizmalar *Klebsiella spp.*, *Acinetobacter spp.* ve *Candida spp.* olarak belirlendi. Entübasyon ( $p=0,000$ ) ve nazogastik sonda ( $p=0,040$ ) varlığının 28 günlük mortalite riskini istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırdığı saptandı. Mortalite riski artışının, entübasyon uygulamasıyla 10,845 kat, nazogastrik sonda uygulamasıyla 5,570 kat arttığı hesaplandı.

**Sonuç:** Hastanelerin kendi sürveyans sistemlerindeki verileri doğru yorumlaması, SHİ-KDE gelişmesine neden olan durumları ve risk faktörlerini saptayarak erken müdahale etmesi, mortalite ve morbiditeyi azaltma açısından önemlidir. Ayrıca her hastanenin SHİ-KDE gelişimine neden olan mikroorganizma türlerini ve direnç parametrelerini belirlemesi, zamanında ve doğru ampirik antimikrobiyal tedavinin başlanabilmesi açısından önemlidir. Bu sayede uzun süreli gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçilerek mikroorganizmaların direnç oranlarında azalma sağlanması mümkün olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Kan dolaşımı enfeksiyonu, Mortalite, Yoğun Bakım Ünitesi

## Abstract

**Introduction:** Health care associated blood-stream infection (HCA-BSI) is a significant condition that increases the risk of mortality and morbidity in intensive care units (ICU). It is crucial to recognize risk factors and prevent mortality by utilizing effective antibiotic treatment. The purpose of this study was to determine factors that impact the probability of developing HCA-BSI and mortality, investigate causative microorganisms, and analyze antibiotic resistance patterns.

**Methods:** Patients diagnosed with HCA-BSI in ICU between January 2022-January 2024 were evaluated retrospectively. Demographic data, clinical features, risk factors and blood culture results were recorded. Factors affecting mortality were determined by the regression model.

**Results:** Of the 144 patients included in the study, 78 (54.2%) were in second-level ICU (2-ICU) and 66 (44.5%) were in third-level ICU (3-ICU). The median time to the emergence of HCA-BSI was 11.5 days in the 2-ICU and 24 days in the 3-ICU. The 14-days mortality rate due to HCA-BSI was found to be 53.8% in 2-ICU and 37.9% in 3-ICU. The 28-day mortality rates were 78.2% and 71.2%, respectively. The microorganisms most often isolated from blood cultures were *Klebsiella spp.*, *Acinetobacter spp.* and *Candida spp.* The presence of intubation ( $p=0.000$ ) and nasogastric probe ( $p=0.040$ ) increased the risk of 28 days of mortality statistically significantly. It was calculated that the increase in mortality risk increased by 10,845 times with intubation and 5,570 times with nasogastric probe application.

**Conclusion:** It is important to interpret properly the data in their surveillance systems and to detect the conditions and risk factors rising the risk of HCA-BSI for every hospital in order to reduce mortality and morbidity. In addition, it is important for each hospital to determine the types of causative microorganisms and their resistance parameters to initiate timely and accurate empirical antimicrobial treatment. In this way, it will be possible to reduce the resistance rates of microorganisms by preventing unnecessary long-term use of antibiotics.

**Keywords:** Blood-stream infection, Mortality, Intensive Care Unit

## Giriş

Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar (SHİE), sağlık kurumuna başvuru sırasında var olmayan ve herhangi bir enfeksiyonun kuluçka döneminde olmayan, hastaneye yatışının üçüncü günü ve sonrasında ortaya çıkan enfeksiyonlardır. Mortalitesinin yüksek olması, antibiyotik direncini artırması, iş gücü kaybı, sağlıkta maliyet artışı gibi birçok sebepten ötürü küresel bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü 2022 yılı verilerinde, gelişmekte olan ülkelerde her 100 hastadan 15'inde SHİE geliştiği, 10 hastadan 1'inin de bu sebeple öldüğü belirtilmiştir. Yoğun bakım üniteleri (YBÜ), SHİE'lerin en sık görüldüğü yerlerdir. Bu sebeple YBÜ'lerinde enfeksiyon kontrol komiteleri tarafından düzenli sürveyans yapılması, etkenlerin tayin edilmesi son derece önemlidir (1). SHİE içinde en sık görülen enfeksiyon, kan dolaşımı enfeksiyonudur.

Ülkemiz de de Sağlık Bakanlığı tarafından oluşturulmuş bir sürveyans rehberi doğrultusunda, kan dolaşımı enfeksiyonları, laboratuvar tarafından doğrulanmış (LTD-KDE), santral venöz kateter ilişkili (SVK-KDE) ve sekonder kan dolaşımı enfeksiyonları olmak üzere üçe ayrılmıştır (2). YBÜ'lerinde gelişen LTD-KDE ve SVK-KDE'lerin ampirik antimikrobiyal tedavisinin kültür sonucu çıkmadan erken dönemde başlanması mortalite ve morbiditenin azalması açısından oldukça önemlidir. Bu nedenle ampirik tedaviye yol gösterici olması bakımından sürveyans kayıtlarının tutulması hayati öneme sahiptir (1,2). Bu çalışmada, 70 YBÜ yatağı bulunan üniversiteye afiliye bir eğitim ve araştırma hastanesi ve 35 YBÜ yatağı bulunan ikinci basamak devlet hastanesinde izlenen, LTD-KDE ve SVK-KDE tanısı alan hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizma türlerinin değerlendirilerek verilerin güncel literatür ışığında irdelenmesi ve mortaliteye etki eden risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntemler

Çalışmanın etik kurul onayı İzmir Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan alındı (Karar No: 2023/214, Karar Tarih: 27/12/2023). Sözü geçen iki merkez in Ocak 2022- Ocak 2024 tarihleri arasında ikinci ve üçüncü basamak YBÜ'nde yatan, LTD-KDE ve SVK-KDE tanısı alan hastaların genel özellikleri, kan kültürü üremeleri, 28 günlük mortalite ile ilişkili risk faktörleri geriye dönük olarak incelendi. Hastalara ait veriler hastane veri kayıt sisteminden elde edildi. KDE tanıları, ulusal rehber doğrultusunda kondu (2). Bu tanımlar doğrultusunda hem LTD-KDE ve hem de SVK-KDE tanısını almış olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

İkinci basamak YBÜ, hemşirelik bakımının verildiği, gerektiğinde uzun süreli solunum desteğinin verilebildiği, sürekli değıl, gerektiğinde çağrılabilen yoğun bakım uzmanının bulunduğu YBÜ'dir. Üçüncü basamak YBÜ ise yirmi dört saat boyunca uzman doktor bulunan, laboratuvar ve radyoloji hizmeti verilen, ileri invaziv monitörizasyonun uygulandığı servislerdir. İkinci basamak YBÜ'sinde, yaşamsal destek ve yakın doktor gözlemi gereken hastalar izlenirken 3. basamak YBÜ'nde ise şok, çoklu organ işlev bozukluğu gibi karmaşık sağlık sorunları olan, ileri yaşam desteğı sağlanması gerekebilen hastalar takip edilmektedir.

Veriler SPSS 26.0 paket programına girilerek analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk, Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistikler için ortalama +/- Standart Sapma ve yüzde dağılımı kullanıldı. Grupların karşılaştırılmalarında bağımsız değışkenler t testi, Pearson Ki-Kare testi ve Fisher Exact Test kullanıldı. Önceki analizlerde belirlenen olası faktörlerin çok değışkenli lojistik regresyon analizi ile mortalite öngörücü bağımsız prediktörler irdelendi. Model uyumu için Hosmer-Lemeshow testi kullanıldı. Tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olan durumlar istatistiksel anlamlı olarak yorumlandı.

**Bulgular**

Çalışmaya 144 hasta dahil edildi. Hastaların 78'si (%54,2) 2-YBÜ, 66'sı (%45,8) 3-YBÜ'nde takip edildi.

Takip edilen hastaların yaş ortalaması 73,35 ± 15,25 olarak saptandı. LTD-KDE grubunun yaş ortalaması (ort±SS; 75,59 ± 14,6 yıl), SVK-KDE grubunun yaş ortalamasından (ort±SS; 69,82 ±15,5) anlamlı farklılıkla daha büyük saptandı (p=0.026).

SHİ-KDE'nin ortaya çıkmasına kadar geçen süre 17 gün (3-139 gün) olarak saptandı. LTD-KDE grubunda 28 günlük mortalite oranı SVK-KDE grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla %56,5 ve %43,5, p=0,048).

Alet kullanım oranları bakıldığında, 2-YBÜ'nde SVK kullanım oranı %21, 3-YBÜ'nde SVK kullanım oranı %46 olarak hesaplandı.

SHİ-KDE bağlı 28 günlük mortalite oranı %75 olarak hesaplandı.

Enfeksiyon etkenleri değerlendirildiğinde, kan kültüründe en sık izole edilen mikroorganizmalar *Klebsiella spp.* (%33,3), *Acinetobacter spp.* (%19,4) ve *Candida spp.* (%13,2) olarak belirlendi. *Klebsiella spp.* izolatlarında meropenem direnç oranının %77,1 olduğu saptandı (Tablo 1).

**Tablo 1.** Hastaların genel özellikleri ve kan kültüründen izole edilen mikroorganizmaların dağılımı (n=144)

Parametre	[n (%)]
Yaş (ort ±SS)	73,35 ± 15,25 yıl
Cinsiyet	
Kadın	70 (%48,6)
Erkek	74 (%51,4)
SHİ-KDE ortaya çıkmasına kadar geçen süre (ortanca (min - max))	17 gün (3-139 gün)
Hasta Dağılımı	
2-YBÜ	78 (%54,2)
3-YBÜ	66 (%45,8)
28 günlük mortalite	
Ölenler	108 (%75,0)
Sağ kalanlar	36 (%25,0)
Tanı [n (%)]	
LTD-KDE	88 (%61,1)
SVK-KDE	56 (%38,9)
SVK kullanım oranları (2 yıllık) (%)	
2-YBÜ	%21
3-YBÜ	%46
Enfeksiyon etkenleri [n (%)]	
Gram negatif bakteriler	
<i>Klebsiella spp.</i>	48 (%33,3)
<i>Acinetobacter spp.</i>	28 (%19,4)
<i>Pseudomonas spp.</i>	7 (%4,9)
<i>Escherichia coli</i>	5 (%3,5)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (%0,7)
<i>Serratia spp.</i>	1 (%0,7)
<i>Enterobacter spp.</i>	2 (%1,4)
Gram pozitif bakteriler	
<i>Enterococcus spp.</i>	17 (%11,8)
Koagülaz negatif stafilokoklar	14 (%9,7)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (%1,4)
Mantarlar	
<i>Candida spp.</i>	19 (%13,2)
<i>Klebsiella spp.</i> (n=48)	
Karbapenem [n (%)]	
Duyarlı	11 (%22,9)
Dirençli	37 (%77,1)
Seftazidim avibaktam [n (%)]	
Duyarlı	41 (%85,4)
Dirençli	7 (%14,6)

Ort:ortalama ; SS: standart sapma; YBÜ:Yoğun bakım ünitesi; LTD-KDE: laboratuvar tarafından doğrulanmış kan dolaşımı enfeksiyonu; SVK-KDE: santral venöz kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu

Uzun süreli yatış, entübasyon, santral venöz kateter varlığı, nazogastrik sonda varlığı ve periferik venöz kateter varlığı, 28 günlük mortalite için anlamlı risk faktörleri olarak bulundu (sırasıyla  $p=0.010$ ,  $p=0.000$ ,  $p=0.002$ ,  $p=0.003$ ,  $p=0.012$ ).

Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre, entübasyon ( $p=0.000$ ) ve nazogastrik sonda ( $p=0.040$ ) uygulamasının mortalite üzerinde önemli etkiye sahip olduğu bulundu. Entübasyonun mortalite riskini 10,845 kat, nazogastrik sondanın ise mortalite riskini 5,570 kat arttırdığı hesaplandı (Tablo 2).

**Tablo 2.** SHİ-KDE ile takip edilen hastaların 28 günlük mortalite risk faktörleri

Parametre	Ölenler (n=108)	Sağ Kalanlar (n=36)	p*	Çok Değişkenli Analiz OR (%95 GA)	p**
Yaş	72,91 ±15,38	74,67 ±14,99	0.551		
Cinsiyet					
Kadın	52 (%74,3)	18 (%25,7)	0.847		
Erkek	56 (%75,7)	18 (%24,3)			
Uzun süreli yatış (>14gün)	93 (%79,5)	24 (%20,5)	<b>0.010</b>	1.774 (0.581- 5.418)	0.314
Malignite	6 (%85,7)	1 (%14,3)	0.680		
Kronik renal hastalık	7 (%70,0)	3 (%30,0)	0.711		
Serebrovasküler hastalık	25 (%73,5)	9 (%26,5)	0.821		
Kardiyovasküler hastalık	19 (%79,2)	5 (%20,8)	0.606		
Kronik akciğer hastalığı	19 (%86,4)	3 (%13,6)	0.181		
Diabetes mellitus	16 (%76,2)	5 (%23,8)	0.892		
Hipertansiyon	33 (%80,5)	8 (%19,5)	0.337		
Hemodiyaliz	7 (%87,5)	1 (%12,5)	0.680		
Total parenteral nutrisyon	2 (%66,7)	1 (%33,3)	1.000		
Trakeostomi	18 (%81,8)	4 (%18,2)	0.422		
Entübasyon	79 (%91,9)	7 (%8,1)	<b>0.000</b>	10.845 (4.099-28.691)	0.000
Santral venöz kateter	71 (%84,5)	13 (%15,5)	<b>0.002</b>	1.776 (0.592-5.331)	0.306
Nazogastrik sonda	32 (%94,1)	2 (%5,9)	<b>0.003</b>	5.570 (1.082-28.681)	0.040
Üriner kateter	95 (%75,4)	31 (%24,6)	0.771		
Periferik venöz kateter	55 (%67,1)	27 (%32,9)	<b>0.012</b>	0.917 (0.282-2.985)	0.886

\*Pearson Ki-Kare testi p değeri,  $p<0.05$  istatistiksel olarak anlamlı

\*\*Çok Değişkenli Lojistik Regresyon analizinin p değeri,  $p<0.05$  istatistiksel olarak anlamlı

OR: odds ratio; GA: güven aralığı

SHİ-KDE Sağlık Hizmet İlişkili Kan Dolaşımı Enfeksiyonu

Hastalar tanılara göre risk faktörleri ve komorbid durumlar açısından kıyaslandığında uzun süreli yatış (>14 gün,  $p=0.049$ ), kronik akciğer hastalığı ( $p= 0.030$ ) ve periferik venöz kateter varlığı ( $p= 0.000$ ) LTD-KDE grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.

SVK-KDE grubunda santral venöz kateter varlığı anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p=0.000$ ). Santral venöz kateteri olan hastaların %66,7'sinde ( $n= 56/84$ ) SVK-KDE saptandı (Tablo 3).



Tablo 3. Hastaların komorbid durumlarının ve risk faktörlerinin karşılaştırılması

PARAMETRE	LTD-KDE (n=88)	SVK-KDE (n=56)	p*
Yaş	75,59 ± 14,68	69,82 ± 15,58	<b>0.026</b>
Cinsiyet			
Kadın	39 (%55,7)	31 (%44,3)	0.196
Erkek	49 (%66,2)	25 (%33,8)	
28 günlük mortalite	61 (%56,5)	47 (%43,5)	<b>0.048</b>
Uzun süreli yatış (>14 gün)	67 (%57,3)	50 (%42,7)	<b>0.049</b>
Malignite	3 (%42,9)	4 (%57,1)	0.431
Kronik renal hastalık	4 (%40,0)	6 (%60,0)	0.187
Serebrovasküler hastalık	20 (%58,8)	14 (%41,2)	0.754
Kardiyovasküler hastalık	13 (%54,2)	11 (%45,8)	0.445
Kronik akciğer hastalığı	18 (%81,8)	4 (%18,2)	<b>0.030</b>
Diabetes mellitus	16 (%76,2)	5 (%23,8)	0.125
Hipertansiyon	26 (%63,4)	15 (%36,6)	0.721
Hemodiyaliz	4 (%50,0)	4 (%50,0)	0.711
Total parenteral nutrisyon	2 (%66,7)	1 (%33,3)	1.000
Trakeostomi	10 (%45,5)	12 (%54,5)	0.102
Entübasyon	51 (%59,3)	25 (%40,7)	0.588
Santral venöz kateter	28 (%33,3)	56 (%66,7)	<b>0.000</b>
Nazogastrik sonda	19 (%55,9)	15 (%44,1)	0.474
Üriner kateter	76 (%60,3)	50 (%39,7)	0.605
Periferik venöz kateter	63 (%76,8)	19 (%23,2)	<b>0.000</b>

LTD-KDE: laboratuvar tarafından doğrulanmış kan dolaşımı enfeksiyonu; SVK-KDE: santral venöz kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu

\*pearson ki-kare, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

## Tartışma

YBÜ'nde gelişen SHİ-KDE ciddi mortalite ve morbiditeyle sonuçlanan önemli bir klinik tablodur. Gelişmesini önlemek, erken müdahale etmek ve etkili ampirik tedaviyi planlayabilmek YBÜ'sinde mortaliteyi azaltabilmek için çok önemlidir. Çalışmamızda, LTD-KDE ve SVK-KDE gelişmesini kolaylaştıran ve mortaliteye sebep olan risk faktörleri tanımlanmış, etken mikroorganizmalar değerlendirilmiş, en sık KDE etkeninin *Klebsiella spp.* olduğu bulunmuş ve karbapenem direnç oranının yüksek (%77,1) olduğu görülmüştür. Çalışmamızın SHİ-KDE'lerini önleme ve ampirik tedaviyi planlarken doğru antibiyotik seçmede yardımcı olma adına önemli sonuçlar içerdiğini düşünmekteyiz.

Hastanede yatış süresi uzadıkça SHİE görülme sıklığı anlamlı bir şekilde artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) yayınladığı raporda, hastaneye yatış ile kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu gelişmesi arasındaki süre 4 ila 14 gün arasında değişmektedir (3). Çalışmamızda SHİ-KDE ortaya çıkmasına kadar geçen ortalama süre 17 gün olarak saptanmış olup DSÖ verileri ile uyumludur.

Erken tanı yöntemlerinin gelişmesi ve güncel antimikrobiyal tedavilere hızlı ulaşılabilir olunmasına rağmen YBÜ'lerinde SHİ-KDE nedenli mortalite oranı yüksektir. Bunun nedeni yaygın antibiyotik kullanımı sonrası hastalarda dirençli mikroorganizmalarla kolonizasyon ve enfeksiyon oluşması, YBÜ hastalarında altta yatan faktörlere bağlı olarak komorbidite oranlarının yüksek olmasıdır (4-6).

Ülkemizde, Ankara'da yapılan bir çalışmada YBÜ'lerinde genel mortalite oranı %34,7 olarak bildirilmiştir (7). Çalışmamızda da 28 günlük mortalite oranı %75 saptandı. Mortalite oranının yüksek saptanmasının nedeni, hastaların yaş ortalamasının yüksek olması, komorbiditelerinin fazla olması ve yatış sürelerinin uzun olması ile açıklanabilir. Ayrıca çalışmamızda KDE'ye atfedilen mortalite oranları hesaplanmamış olup, 28 günlük genel mortalite oranları hesaplanmıştır. Bulduğumuz değerlerin bu sebeple yüksek olduğunu düşünüyoruz.

Sağlık Bakanlığı tarafından Temmuz 2023 yılında yayınlanan Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı (USHİESA) etken dağılımı ve antibiyotik direnç raporuna göre LTD-KDE saptanan hastalarda en sık izole edilen bakteri türleri sırasıyla *Acinetobacter spp* (%21,8), *Pseudomonas spp* (%21,6) ve *Klebsiella spp* (%17,1) olarak belirlenmiştir. SVK-KDE saptanan hastalarda en sık izole edilen bakteri türleri ise sırasıyla *Pseudomonas spp* (%22,0), *Acinetobacter spp* (%21,5) ve *Klebsiella spp* (%19) olarak belirlenmiştir (8). Son yıllarda, YBÜ'lerinde en sık saptanan KDİ etkenlerinin Enterobacterales türleri ve nonfermentatif Gram Negatif basiller olduğu bildirilmektedir (9,10). Çalışmamızın bulguları da güncel literatürle büyük ölçüde uyumludur.

Erken ve uygun ampirik tedavi başlanması konusundaki en doğru yaklaşım, her birimin kendi süreyans verileri doğrultusunda olası etkene yönelik etkin tedavi planlaması olmalıdır. Karbapeneme dirençli *Klebsiella pneumoniae* (KDKP) türlerinin neden olduğu salgınlar ve sporadik olgular son yıllarda dünyada ve ülkemizde giderek artan sıklıkta bildirilmeye başlanmıştır (11). Ülkemizde, *Klebsiella* türlerinde meropenem direnç oranı, LTD-KDE için %52,8, SVK-KDE için %67,2 olarak bildirilmiştir (8). Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR) çalışmasının 2020 raporuna göre ülkemizde *K. pneumoniae* suşlarında karbapenem direnç oranı %39'dur (12). Çalışmamızda *Klebsiella* türlerinde karbapenem direnci %77,1 saptandı. Bu oran, ülkemiz geneli ile karşılaştırıldığında yüksek görünmektedir. Karbapenem direnci genellikle çoklu antibiyotik direnci ile birlikte olduğundan ampirik antimikrobiyal tedavi planlanırken yerel direnç paterninin iyi bilinmesinin önemi bir kez daha ortaya çıkmaktadır (13). KDKP'lerin güncel tedavi seçeneklerinden birisi de seftazidim/avibaktam kombinasyonudur. Ülkemizde yapılan çalışmalarda çeşitli KDKP izolatlarında seftazidim/avibaktam direnç oranlarının %11,1-%22,5 aralığında olduğu bildirilmiştir (14). Çalışmamızda saptanan KDKP suşlarının seftazidim/avibaktam direnç oranı, bu veriyle uyumludur.

Literatürde, ileri yaş, diabetes mellitus, önceden antibiyotik kullanımı, entübasyon ve ventilatör desteği, santral venöz kateter, üretral kateter ve nazogastrik sonda uygulamasının YBÜ hastalarında KDE gelişim riskini ve mortaliteyi arttırdığı bildirilmiştir (15,16). Çalışmamızda da benzer şekilde, uzun süreli yatış, entübasyon, santral venöz kateter varlığı, nazogastrik sonda varlığı ve periferik venöz kateter mortalite için anlamlı risk faktörleri olarak bulundu. Çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre, entübasyon ve nazogastrik sonda varlığı, SHİ-KDE'ye bağlı mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak bulundu. Entübasyon uygulamasının mortalite riskini 10,845 kat, nazogastrik sondanın ise mortalite riskini 5,570 kat arttırdığı saptandı. Yatış süresinin uzaması, endojen ve ekzojen dirençli bakteri kolonizasyonu nedeniyle enfeksiyon gelişim riskini arttırmaktadır (17-19). Çalışmamızda uzun süreli yatışın (>14 gün) LTD-KDE gelişimi için risk faktörü olduğu saptanmıştır. YBÜ hastalarında erken enteral beslenmenin barsak bütünlüğünü sağlayarak bağımsızlık fonksiyonlarını desteklediği ve enfeksiyon riskini azaltabildiğine dair bir görüş de mevcuttur. Çalışmamızda nazogastrik sonda ile takip edilen hasta sayısının yüksek olması nedeniyle, mortalite artışıyla ilişkili saptandığını düşünüyoruz. Santral venöz kateter kullanımının SVK-KDE tanılı hastalar için ve periferik venöz kateter kullanımının LTD-KDE tanılı hastalar için risk faktörü olduğu saptandı.

Astım ve kronik tıkayıcı akciğer hastalığı (KOAH) olan kişilerde tedavi amacıyla yaygın olarak kullanılan inhaler ve parenteral steroidin yarattığı immunsupresyonun enfeksiyon riskini arttırdığı bildirilmiştir (20).

Çalışmamızda astım ve KOAH tanılı hastaların hepsi kronik akciğer hastalığı olarak incelenmiş olup LTD-KDE gelişiminin daha yüksek oranda olduğu saptandı.

Literatür taramasında LTD-KDE ve SVK-KDE gelişmesini etkileyen risk faktörlerini karşılaştıran veya ayrı ayrı tanımlayan herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda LTD-KDE tanılı hastaların yaş ortalaması SVK-KDE tanılı hastaların yaş ortalamasından istatistik olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. SVK takılma işlemi, deneyimli uzman hekim tarafından, deneyimli bir ekip desteği ile maksimum bariyer önlemleri uygulanarak yapılmalıdır. Komplikasyon gelişme riski periferik venöz kateterlere (PVK) göre daha fazladır. LTD-KDE tanısı alan hastaların yaş ortalamasının daha yüksek çıkmasının nedeni, PVK'nın yatan her hastaya takılması ve yaşlı hastaların daha sık hastane başvurusu ve bakım gerektiren komorbid durumlarının olması nedeniyle dirençli bakteri kolonizasyon riskinin artmasına bağlı olabilir. Çalışmamızda LTD-KDE ve SVK-KDE tanısı alan hastaların dağılımı bu durumu doğrular niteliktedir (%61.1'e karşı %38.9). PVK'ların acil durumlar haricinde 72-96 saatte bir değiştirilmesi gerekmektedir ve hastalar 3 güne bir invaziv bir işleme maruz kalmaktadır. Çalışmamızda LTD-KDE gelişmesi açısından PVK kullanımı risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Bulgumuzun literatürden farklı olmasının nedeni, çalışma dizaynımızın farklı olmasıdır.

Çalışmamızda SHİ-KDE gelişmesi ve mortalite artışına neden olan risk faktörleri değerlendirildi. Özellikle, LTD-KDE ve SVK-KDE tanılarında göre farklılık olup olmadığı değerlendirildi. Etkenlere yönelik risk faktörü analizinin yapılmamış olması ve mortalite açısından önemli bir faktör olduğu bilinen antibiyotik başlanmasına kadar geçen sürenin değerlendirilmemiş olması bir kısıtlılık olarak görülebilir ancak LTD-KDE ve SVK-KDE tanılarında göre risk faktörlerinin değerlendirilmiş olmasını bu çalışmanın güçlü yönü olarak belirtebiliriz.

## **Sonuç**

Yoğun bakımda izlenen hastalarda gelişen SHİ-KDE, yüksek mortalite ve morbiditesi, yatış süresini uzatması ve tedavi maliyetini artırması nedeniyle önemli bir sorundur. Enfeksiyon gelişimini engelleyecek tedbirlerle uyulması ve enfeksiyon geliştiğinde de erken fark edilmesi ve doğru tedavinin ivedilikle başlanması mortalite riskini azaltabilmek için çok önemlidir. Bu amaçla, risk faktörlerinin bilinmesi ve enfeksiyon gelişimi açısından yüksek riskli hastaların yakın takibi önem kazanmaktadır. Ayrıca, her hastanenin kendi etken dağılımını ve antibiyotik direnç paternini bilerek ampirik tedavi yaklaşımını belirlemesi gereklidir.

## Kaynaklar

1. Global report on infection prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Erişim tarihi: 04.04.2024
2. Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Rehberi, T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2017, s.8-13, 1. Baskı, Ankara
3. World Health Organization. Report on the Burden of Endemic Health Care-Associated Infection Worldwide. World Health Organization; 2011. Erişim tarihi 04.04.2024. (<https://iris.who.int/handle/10665/80135>)
4. Akin A, Günay Canpolat D, Alp E, Çoruh EA. Anestezi yoğun bakım ünitesinde beş yıl içerisinde gelişen nozokomiyal enfeksiyonlar ve antibiyotik direncinin değerlendirilmesi. Erciyes Tıp Derg. 2011;33(1):7-16.
5. Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. Mayo Clin Proc. 2006;81(9):1159-1171.
6. Vallés J, Ferrer R. Bloodstream Infection in the ICU. Infect Dis Clin North Am. 2009;23(3):557-569.
7. Çakır E, Kocabeyoğlu G, Gürbüz Ö, Özen S, Mutlu N, Işıl ÖT. Yoğun Bakım Ünitesinde Mortalite Sıklığı ve Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi. Ank Eğitim Ve Araşt Hastan Tıp Derg. 2020;53:20-24.
8. Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı (USHİESA) Etken Dağılımı ve Antibiyotik Direnç Raporu 2022. Erişim Tarihi 06.04.2024
9. ([https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/bulasici-hastaliklar-ve-erken-uyari-db/Dokumanlar/Raporlar/ETKEN\\_DAGILIM\\_VE\\_DIRENC\\_2022\\_RAPOR\\_v2.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/bulasici-hastaliklar-ve-erken-uyari-db/Dokumanlar/Raporlar/ETKEN_DAGILIM_VE_DIRENC_2022_RAPOR_v2.pdf))
10. Çekin ZK, Behçet M, Avcıoğlu F, Afşar Y, Şentürk E, Kurtoğlu M. Kan Kültürü Örneklerinden İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerin Antibiyotik Direnç Profillerinin İncelenmesi. Sağlık Bilim Değer. 2023;13(1):80-86.
11. İlgar T, Kostakoğlu U, Yıldız İE, ve ark. Yoğun Bakım Ünitelerindeki Sağlık Hizmetiyle İlişkili Enfeksiyonlar Ve Antimikrobiyal Direnç: İkinci Ve Üçüncü Basamak Hastanenin Karşılaştırılması. ANKEM Derg. 2023;37(2):49-56.
12. Pan H, Lou Y, Zeng L, ve ark. Infections Caused by Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*: Microbiological Characteristics and Risk Factors. *Microb Drug Resist*. 2019;25(2):287-296.
13. WHO Regional Office for Europe and European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe, 2020 data. Executive Summary. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2021. Erişim tarihi 06.04.2024
14. Oruç O, Aygan A, Çömlekcioğlu N, Çelik İS. Kan Kültürlerinde Üreyen Gram Negatif Bakteriler ve Antibiyotik Duyarlılık Profilleri. *Türkiye Sağlık Araştırmaları Derg*. 2022;3(2):11-19.
15. Koca Ö, Tıgılı GA, Özen HN, Çekin Y, Seyman D. Evaluation of ceftazidime-avibactam susceptibility in carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *J Med Palliat Care*. 2023;4(6):625-629.
16. Karakoc C, Tekin R, Yeşilbaş Z, Cagatay A. Risk factors for mortality in patients with nosocomial Gram-negative rod bacteremia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(7):951-957.
17. Sevim E, Çelik İ, Karlıdağ GE. Fırat Üniversitesi Hastanesi Yoğun Bakım Ünitelerinde Gelişen Nozokomiyal Sepsiste Mortalite İçin Risk Faktörleri. *Fırat Tıp Derg*. 2011;16(2):71-77.
18. Tanrıverdi Z, Yiğitaslan O, Nemli SA. Evaluation of Central Venous Catheter-Related Blood Circulation Infections in Neurology Intensive Care Unit. *J Immunol Clin Microbiol*. 2021;6(3):97-108.
19. Erbay H, Yalcin AN, Serin S, ve ark. Nosocomial infections in intensive care unit in a Turkish university hospital: a 2-year survey. *Intensive Care Med*. 2003;29(9):1482-1488.
20. Hugonnet S, Sax H, Eggimann P, Chevrolet JC, Pittet D. Nosocomial bloodstream infection and clinical sepsis. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(1):76-81.
21. Appelgren P, Hellström I, Weitzberg E, Söderlund V, Bindslev L, Ransjö U. Risk factors for nosocomial intensive care infection: a long-term prospective analysis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001;45(6):710-719.

## ***Akut Lösemi için Kemoterapi Sonrası Nötropeni Gelişmiş Hastalarda Bakteriyel Kan Dolaşımı Enfeksiyonlarının Geriye Yönelik Değerlendirilmesi***

## ***Retrospective Evaluation of Bacterial Bloodstream Infections in Patients Who Developed Neutropenia Following Chemotherapy for Acute Leukemia***

Şebnem ÇALIK\* 0000-0003-3798-4819

Oktay BİLGİR\*\* 0000-0001-9579-0583

İsmail DEMİR\*\*\* 0000-0001-7787-1443

\*Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

\*\* Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir

\*\*\* Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

**Yazışma Adresi: Şebnem ÇALIK**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

E-mail: sebnemozkoren@yahoo.com

### **Öz**

**Giriş:** Bu çalışmada 2011-2022 yılları arasında üçüncü basamak bir hastanede akut lösemi tanısı ile kemoterapi alan hastalarda gelişen bakteriyel kan dolaşımı enfeksiyonlarının etkenleri, antibiyotikler direnç durumları ve mortalite oranı değerlendirilmiştir.

**Gereç ve Yöntemler:** Etik kurul onayı alındıktan sonra akut lösemi tanısı alan ve febril nötropeni gelişen hastaların verileri geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizler SPSS 26 ile yapılmıştır. Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için Pearson veya Fisher'in kesin ki-kare testleri kullanılmıştır. Mortalite risk parametrelerini belirlemek için lojistik regresyon analizi ile geliştirilmiştir.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

**Results:** Dokuz yüz on iki akut lösemi hastasında 1417 febril nötropeni atağı gelişmiştir. Bunların 233'ünde kan dolaşımı enfeksiyonu (%16.4) tespit edilmiştir. Kan dolaşımı enfeksiyonu gelişen hastaların sayısı 189 olup yaş ortalaması  $52.4 \pm 16$  (18-88 yaş aralığı)'dır. En sık enfeksiyon odakları sırasıyla primer bakteriyemi (%42.9), pnömoni (%19.3) ve santral venöz kateter ilişkili kan dolaşımı (%16.3) enfeksiyonudur. Kültürlerin 56'sında (%23.3) Gram pozitif, 184'ünde (%76.7) Gram negatif bakteri izole edilmiştir. Yedi (%2.9) enfeksiyon ise polimikrobiyaldir. Gram pozitif bakterilerin 34 (%60.7)' ü uygun ampirik tedavi alırken, Gram negatif bakterilerin 117 (%63.6)' si uygun tedavi almıştır Erken dönem mortalite oranı %28.8, genel mortalite oranı %41.2' dir. Genel mortalite için pnömoni ( $p:0.001$ ), santral venöz kateter varlığı ( $p=0.002$ ), ampirik tedavinin uygunluğu ( $p=0.014$ ) ve septik şok gelişmesidir ( $p=0.000$ ).

**Sonuç:** Akut lösemi tanısı almış hastalara hizmet veren sağlık kuruluşlarında düzenli olarak lokal sürveyans verilerinin izlenmesi, antimikrobiyal yönetim rehberlerinin güncellenmesi hastaların izleminde yararlı olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Akut lösemi, kan dolaşımı enfeksiyonu, antimikrobiyal direnç, mortalite

### **Abstract**

**Introduction:** In this study, the factors of bacterial bloodstream infections, antibiotic resistance status and mortality rate in patients diagnosed with acute leukemia and receiving chemotherapy in a tertiary hospital between 2011 and 2022 were evaluated.

**Geliş Tarihi: 18.01.2024**

**Kabul Tarihi: 20.04.2024**

**Material and Methods:** After ethics committee approval was obtained, the data of patients diagnosed with acute leukemia and who developed febrile neutropenia were evaluated retrospectively. Statistical analyzes were performed with SPSS 26. Pearson or Fisher's exact chi-square tests were used to compare categorical variables. It was developed with logistic regression analysis to determine mortality risk parameters. A value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

**Results:** 1417 episodes of febrile neutropenia developed in nine hundred and twelve acute leukemia patients. Bloodstream infection was detected in 233 of them (16.4%). The number of patients who developed bloodstream infections was 189 and the average age was  $52.4 \pm 16$  (range 18-88). The most common infection foci are primary bacteremia (42.9%), pneumonia (19.3%) and central venous catheter-related bloodstream infection (16.3%), respectively. Gram positive bacteria were isolated in 56 (23.3%) and Gram negative bacteria in 184 (76.7%) of the cultures. Seven (2.9%) infections were polymicrobial. While 34 (60.7%) of Gram-positive bacteria received appropriate empirical treatment, 117 (63.6%) of Gram-negative bacteria received appropriate treatment. The early mortality rate is 28.8% and the overall mortality rate is 41.2%. The factors for overall mortality are pneumonia ( $p < 0.001$ ), presence of central venous catheter ( $p = 0.002$ ), suitability of empirical treatment ( $p = 0.014$ ) and development of septic shock ( $p = 0.000$ ).

**Conclusion:** Regularly monitoring local surveillance data and updating antimicrobial management guidelines in healthcare institutions serving patients diagnosed with acute leukemia may be useful in monitoring patients.

**Keywords:** Acute leukemia, bloodstream infection, antimicrobial resistance, mortality

## **Giriş**

Akut lösemiler kemik iliğinde immatür progenitor hücrelerin klonal büyümesi ile karakterize son derece kötü seyirli bir hastalık grubudur ve hızlı bir şekilde tedavi edilmezse ölümcüldür. Hematolojik malignitesi olan hastalar arasında akut lösemilerde uzun süreli ve yoğun kemoterapi kürleri uygulanmasına bağlı uzamış ve derin nötropeni süreleri beklenmektedir. Bu hastalarda mukozit denilen gastrointestinal mukoza bütünlüğünün bozulması sık görülen bir durumdur. Gastrointestinal sistem mikroorganizma girişi için kaynak oluşturur. Hastalara daha iyi tedavi hizmeti sunmak için santral venöz kateter ve üriner kateter gibi invaziv girişimler sık uygulanmaktadır (1-3). Ayrıca uzun hastane yatışı, geniş spektrumlu antibiyotik tedavileri almaları nedeniyle çoklu ilaç direnci (ÇİD) olan bakterilerle kolonizasyon gelişmektedir. Bu etkenler biraraya geldiğinde enfeksiyona yüksek derecede yakınlık oluşur. Nötropenik hastalarda gelişen enfeksiyonlar en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Bakteriyel, viral ve fungal olmak üzere hemen her tür etkene bağlı enfeksiyon görülmektedir. Ancak bakteriyel enfeksiyonlar diğer mikroorganizmalara göre daha erken dönemde ve daha sık görülür.

Enfeksiyon odağı olarak kan dolaşımı enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonu, pnömoni, başta olmak üzere her türlü enfeksiyon görülmele birlikte enflamasyon bulguları silik olabilir(1-3). Febril nötropeni tıbbi bir acil olup hastanın kan, idrar ve verebilirse balgam kültürü örnekleri alındıktan sonra damar yoluyla geniş spektrumlu ampirik antibiyotik tedavisi başlamak standart yaklaşımdır. Akut lösemi hastalarında bakteriyel kan dolaşımı enfeksiyonlarının insidansı ve mortalite oranı daha yüksektir. Bu nedenle hızlı ve doğru yönetimi önemlidir (2-7).

Literatürde spesifik bir grup olarak akut lösemi hastalarında gelişen kan dolaşımı enfeksiyonları sıklığı, etkenleri ve çeşitli antibiyotiklere direnç durumları ile ilgili az veri bulunmaktadır. Hematolojik malignitesi olan tüm hastaları kapsayan çalışmalara daha sık rastlanmaktadır. Bu hastalarda kan dolaşımı enfeksiyonlarında izole edilen etkenlerin profili, sağlık kuruluşunun antimikrobiyal profilaksi stratejileri ve antimikrobiyal kullanım protokollerine bağlı olarak değişiklik göstermektedir (2-9). Akut lösemi hastalarına hizmet veren sağlık kuruluşlarında çalışan hekimlerin, hastanenin sürveyans verilerini düzenli izlemesi, ampirik tedavi protokollerinin bu verilere göre güncellenmesi hayat kurtarıcıdır. Bu çalışmada on iki yıllık zaman diliminde üçüncü basamak bir hastanede akut lösemi tanısı ile kemoterapi alan hastalarda gelişen bakteriyel kan dolaşımı enfeksiyonlarının sıklığı ve etkenleri, çeşitli antibiyotiklere direnç durumları, mortalite oranı ve mortalite ile ilişkili etkenler değerlendirilmiştir.

## **Gereç ve Yöntem**

### **Çalışmanın dizaynı**

Bu çalışma S.B.Ü. İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onay alındıktan sonra (Karar no: 2022/134, Tarih: 14.09.2022) üçüncü basamak bir eğitim ve araştırma hastanesinin Hematoloji kliniğinde yürütülmüştür. 2011-2022 yılları arasında akut lösemi tanısı alan hastalarda febril nötropeni ve kan dolaşımı enfeksiyonlarına ait kaydedilmiş olan veriler geriye yönelik olarak değerlendirilmiştir.

Dahil olma kriterleri:

- 1.Akut myelositer ve akut lenfositler lösemi tanısı ile kemoterapi almış olmak
- 2.Febril nötropeni atağı sırasında bakteriyel kan dolaşımı enfeksiyonu tanısıyla antibiyoterapi başlanmış olması

Dışlama kriterleri:

- 1.Dış merkezde yoğun bakıma gönderilme nedeni ile yeterli klinik ve laboratuvar verilerine ulaşamayan hastalar
  - 2.Kan kültüründe fungus üreyen hastalar
- Hematolojik malignite tanısı klinik bulgular, tam kan sayımı, periferik yayma, kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi, histokimyasal boyamalar, akım sitometri ve sitogenetik değerlendirmeler ile yapılmıştır.

Mutlak nötrofil sayısının  $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olması veya  $500-1000/\text{mm}^3$  arasında olup takip eden 24-48 saat içinde  $500 \text{ mm}^3$ 'ün altına düşmesi nötropeni, mutlak nötrofil sayısının  $<100/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi ise ciddi nötropeni olarak tanımlanmıştır (1).

Oral veya aksiller yolla ölçülen ateşin >38.3 °C'in üzerinde olması veya bir saatten uzun süre >38°C olması ateş olarak tanımlanmıştır (1).

Febril nötropeni gelişen her hastadan biri periferik ven diğeri santral venöz kateter den olmak üzere eş zamanlı birer set kan kültürü alındı. Hastada santral venöz kateter yok ise 20 dakika ara ile iki farklı periferik venden birer set kan kültürü alınmıştır. Hastanede rutin bakteriyolojik kültür için yarı otomatize kan kültürü sistemi (Phoenix, Amerika Birleşik Devletleri) kullanılmıştır. Koagülaz negatif stafilokok ve *Corynebacterium spp.*'nin iki veya daha fazla kan kültürü şişesinde üremesi, intravenöz kateter veya hipoetermi bulgularından biri olması durumunda etken kabul edilmiştir.

Hastanemizde florokinolon profilaksisi, florokinolon direnci ve genişlemiş spektrumlu betalaktamaz (GSBL) olan *Enterobacteriaceae* suşlarını potansiyel olarak seçme riski olduğu için febril nötropeni protokolünde yer almamaktadır. Aynı protokolda febril nötropeni atağı gelişen hastalarda kliniği stabil ise, santral venöz kateter enfeksiyonu, pnömoni ve cilt yumuşak doku enfeksiyonu gibi belirgin enfeksiyon odağı yok ise monoterapi önerilmektedir. İlk seçenek antibiyotik piperasilin-tazobaktam, ikinci seçenek ise sefepimdir. Hastanın klinik durumu stabil değilse, hipotansiyon ve belirgin enfeksiyon odağı var ise enfeksiyon hastalıkları hekimi tarafından konsülte edilerek ampirik tedavide karbapenem ve glikopeptid gruplarından birer antibiyotik verilmektedir. Kültür antibiyogramın sonuçlanması ile gerekli görülürse tedavi tekrar düzenlenmektedir.

Febril nötropeni ve kan dolaşımı enfeksiyonu gelişen hastaların yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalıkları, nötrofil değeri, ve nötropeni süresi, ciddi mukozit (≥ grade 2), santral venöz kateter, enfeksiyon odağı, kültürde izole edilen bakteri, kültür antibiyogram sonucu, septik şok gelişme ve yoğun bakıma alınma durumu, ampirik tedavinin uygunluğu, klinik izleminin 7. Gününde (erken dönem) ve 21. gününde (geç dönem) sağ kalım durumuna ilişkin veriler hasta izlem formundan elde edilmiştir.

### **İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analizler IBM® SPSS® 26 (SPSS Inc., Chicago, IL, Amerika Birleşik Devletleri) ile yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelenmiştir. Sürekli veriler için tanımlayıcı analizler ortalama±standart sapma, ortanca, çeyrekler arası açıklığı( IQR) ve minimum-maksimum olarak verilmiştir. Sosyodemografik ve klinik bilgilerden elde edilen kategorik değişkenlerin frekans ve yüzde değerleri verilerek tanımlayıcı istatistikler yapılmıştır. Sürekli verilerde (nötropeni süresi vb.) bağımsız gruplar için normal dağılım gösterdiğinde t-testi, parametrik olmayan dağılım olduğunda ikili grupları karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için Pearson veya Fisher'in kesin ki-kare testleri kullanılmıştır. Mortalite risk parametrelerini belirlemek için lojistik regresyon (giriş ve geriye doğru yöntemler kullanılarak) analizi ile geliştirilmiştir. 0.05' in altındaki bir p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

### **Sonuçlar**

Dokuz yüz on iki akut lösemi hastasında 1417 febril nötropeni atağı gelişmiştir. Bunların 233'ünde mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış kan dolaşımı enfeksiyonu (%16.4) saptanmıştır. Kan dolaşımı enfeksiyonu gelişen hastaların sayısı 189 olup yaş ortalaması 52.4±16 (18-88 yaş aralığı)' dir. Yüz yedisi (%56.6) erkek, 82'si (%43.4) kadındır. Yüz elli beşi (%82) akut myelositer lösemi, 34 (%18)'ü akut lenfositer lösemidir. Hastaların 34 (%18)' ünde eşlik eden kronik hastalık bulunmaktadır. Bunların 18 (%53)' i diabetes mellitus, 4 (%11.8)' ü konjestif kalp yetmezliği, 4 (%11.8)' ü koroner arter hastalığı, 3(%8.8)' ü kronik böbrek yetmezliği, 1(%2.9)' i serebrovasküler olay, 1 (%2.9)' i, siroz, 1 (%2.9)' i motor nöron hastalığıdır. Kan dolaşımı atak sayısına göre hastaların demografik ve klinik özelliklerinin mortalite ile ilişkisi Tablo 1' de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Kan dolaşımı atak sayısına göre hastaların özellikleri ile mortalite ilişkisi

Değişken	Erken dönem			Geç dönem			Toplam
	Sağ kalan/ (n%)	Kaybedilen (n%)	P	Sağ kalan (n%)	Kaybedilen (n%)	P	
Yaş (ortalama ± ss)	54.1 ± 16.2	50.46 ± 16.2	0.128	53.8 ± 16.1	52 ± 16.1	0.633	-
Erkek	91	38	0.792	71	58	0.194	233
Akut myelositer lösemi	138	55	0.848	111	82	0.381	193 (%82.8)
Akut lenfositer lösemi	28	12		26	14		40 (%17.2)
Eşlik eden hastalık varlığı	31	11	0.685	27	15	0.425	42 (%18)
<b>Hematolojik malignitenin durumu</b>							
Yeni tanı almış	67	32	0.645	51	48	0.230	99 (%42.4)
Remisyonda	77	26		66	37		103 (%44.2)
Relaps/refakter	22/9	9		20	11		31 (%13.4)
<b>Nötropeni süresi (gün)</b>							
<7 gün	99	22	0.000	83	38	0.001	121 (%51.9)
7-14 gün	45	20		36	29		65 (%27.9)
>14 gün	22	25		18	29		47 (%20.2)
Derin nötropeni (<100 mm <sup>3</sup> )	115	57	0.013	95	77	0.063	172 (%73.8)
Ciddi mukozit	26	16	0.140	21	21	0.201	42 (%18)
Santral venöz kateter	70	38	0.044	51	57	0.001	108 (%46.4)
<b>Enfeksiyon odağı</b>							
Primer bakteriyemi	82	18	0.002	73	27	0.0001	100 (%42.9)
Pnömoni	21	24	0.0001	13	32	0.00001	45 (%19.3)
Kateter ile ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu	23	15	0.111	16	22	0.022	38 (%16.3)
Cilt (rektal abse dahil)	21	3	0.063	18	6	0.089	24 (%10.3)
Gastrointestinal sistem	10	6	0.423	9	7	0.830	16 (%6.9)
İdrar yolu enfeksiyonu	9	1	0.180	8	2	0.164	10 (%4.3)
Septik şok	11	21	0.000	4	28	0.000	32 (%13.7)
Yoğun bakıma alınma	25	52	0.000	6	71	0.000	77 (%33)
Polimikrobiyal enfeksiyon	5	2	0.991	5	2	0.491	7 (%3)

İki yüz kırk bakteri izole edilmiştir. Bunların 56 (%23.3)' sı Gram pozitif, 184 (%76.7)' ü Gram negatif bakteridir. Yedi (%2.9) enfeksiyon polimikrobiyaldir. Febril nötropeni ataklarının 151/233 (%64.8)' ü uygun ampirik antibiyotik tedavisi almıştır. Gram pozitif bakterilerin 34 (%60.7)' ü uygun ampirik tedavi alırken, gram negatiflerin 117 (%63.6)' si uygun tedavi almıştır.

Erken dönem mortalite oranı %28.8 (67/233), iken geç dönem mortalite oranı %41.2 (96/233)' dir.

Dönemlere göre kan kültürlerinde üreyen bakteriler ve çeşitli antibiyotiklere direnç durumları Tablo 2' de gösterilmiştir.

Tablo 2. Dönemlere göre kan kültürlerinde üreyen bakteriler ve çeşitli antibiyotiklere direnç durumları

Bakteri	2011-2013 (n)	2014-2016	2017-2019 (n)	2020-2022	Toplam	P
<i>Escherichia coli</i>	19	16	20	24	79 (%32.9)	0.580
<i>Klebsiella pneumonia</i>	7	14	15	14	50 (%20.8)	0.385
KNS	2	5	5	<b>18</b>	30 (%12.5)	<b>0.0003</b>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7	10	5	3	25 (%10.4)	0.159
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	<b>9</b>	2	3	15 (%6.3)	<b>0.018</b>
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	1	4	2	13 (%5.4)	0.105
Enterokok	5	2	2	0	9 (%3.8)	0.067
Diğer gram negatifler*	2	2	2	1	7 (%2.9)	>0.05
<i>Enterobacter cloacae</i>	3	1	0	1	5 (%2.1)	0.204
Streptokok	1	1	2	0	4 (%1.7)	0.521
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	1	0	0	3 (%1.2)	0.234
<b>Antibiyotik direnci</b>						
GSBL direnci**	11	14	15	<b>28</b>	68/181 (%37.6)	<b>0.001</b>
Piperasilin-tazobaktam direnci	11	26	19	20	76/181 (%42)	0.254
Sefepim direnci	6	24	17	<b>28</b>	75/181 (%41.4)	<b>0.000</b>
Karbapenem direnci	3	17	12	11	43/181 (%23.8)	0.077
Kolistin direnci	1	1	1	<b>6</b>	9/176 (%5.1)	<b>0.038</b>
Metisilin direnci	2	1	4	<b>14</b>	21/43 (%48.8)	<b>0.047</b>
Vankomisin direnci	2	1	0	0	3/54 (%5.6)	0.199
Teikoplanin direnci	2	1	0	0	3/54 (%5.6)	0.183

\*Bu grupta yeralan bakteriler: *Morganella morganii* (n: 2), *Citrobacter freundii* (n: 2), *Proteus mirabilis* (n: 1), *Aeromonas caviae* (n:2)

\*\*GSBL direnci: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz direnci



Erken dönem ve genel mortalite ile ilgili ileri analiz sonuçları Tablo 3' te gösterilmiştir.

**Tablo 3.** Erken dönem ve genel mortalite ile ilgili ileri analiz sonuçları

Değişken	P	Odds oranı	%95 güven aralığı
<b>Erken dönem mortalite</b>			
Nötropeni süresi	<b>0.005</b>	3,548	1.461-8.616
Pnömoni	<b>0.002</b>	9.523	0.020-0.546
Uygun ampirik tedavi	<b>0.044</b>	2.096	1.021-4.304
Gram pozitif bakteri	<b>0.031</b>	2,949	0.126-0.907
Septik şok	<b>0.000</b>	8,333	0.046-0.312
<b>Geç dönem mortalite</b>			
Pnömoni	<b>0.001</b>	10,526	0.024-0.367
Santral venöz kateter varlığı	<b>0.002</b>	3.494	1.572-7.766
Uygun ampirik tedavi	<b>0.014</b>	2.398	1.191-4.827
Septik şok	<b>0.000</b>	21.276	0.014-0.165

### Tartışma

Akut lösemi tanılı hastalarda, hastalığın kendisine veya uygulanan kemoteraplere bağlı olarak enfeksiyonlara yatkınlık artar. Uygulanan kemoteraplere bağlı nötropeni gelişen hastalarda inflamatuvar yanıtın azalması nedeniyle klasik enfeksiyon bulguları görülmeyebilir (1). Febril nötropenik hastalarda özellikle enfeksiyonun erken döneminde patojen mikroorganizmalar çoğunlukla bakterilerden oluşur. Bunun yanı sıra, febril nötropenik hastalarda enfeksiyonlara bağlı ölümlerde etken çoğunlukla bakterilerdir (2-9). Bu nedenle febril nötropeni olgularının yönetilmesinde ilgili rehberlerin önerilerine uyulmasının yanı sıra her merkezin kendi ampirik antibiyotik tedavi protokolünü belirlemesi önemli bir konudur. Bu çalışmada amaçlarımızdan biri takip edilen akut miyeloid lösemi hastalarında febril nötropeni atakları sırasında kan dolaşımı enfeksiyonları sıklığını belirlemek ve saptamaktır. Kan dolaşımı enfeksiyonu, nötropeni ataklarının %16.4'ünde görülmüştür.

Ancak çeşitli çalışmalarda febril nötropeni atakları sırasında bakteriyemi oranlarının %11-38 arasında değiştiği bildirilmiştir (1).

Febril nötropenik hastalarda ampirik antibiyoterapi öncesi mortalite oranları %75 civarındaydı; günümüzde tanı ve tedavi yöntemlerinin gelişmesi ve standart yaklaşımların gelişmesi nedeniyle %10'a kadar azaldığı bildirilmektedir (10).

Çalışmamızda erken dönem mortalite oranı %28.8 iken geç dönem mortalite oranı %41.2'dir. Benzeri çalışmalar ile karşılaştırıldığında mortalitenin daha yüksek olduğu dikkati çekmektedir (2-9). Bu sonuçların çalışmamızın daha uzun ve yoğun kemoterapi alan, uzun nötropeni süresi beklenen ve vücut savunma mekanizmalarının daha zayıf olduğu düşünülen akut lösemi hastalarını kapsamaya ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

"Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA)" ve "Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Kurumu (EORTC)" verilerine göre, 1970'lerde Gram negatif bakteriler sıklıkla izole edilirken, 1990'larda %60-70 gibi yüksek oranlar ile Gram pozitif bakteriler ilk sırayı almıştır (11). Ancak bu çalışmada kan dolaşımı enfeksiyonu gelişen akut lösemi hastalarında en sık etken mikroorganizmalar Gram negatif bakterilerdir. Bu veriler son zamanlarda nötropenik hastalarda bildirilen etkenlerin Gram-pozitif bakterilerden Gram-negatif bakterilere kayması ile uyumludur (2-9). Nötropenik hastalarda sitotoksik kemoterapiler ve radyoteraplere bağlı olarak mukozal bariyerler zedelenir ve kan dolaşımı enfeksiyonu gelişebilir. Gastrointestinal sistemde endojen floranın elemanlarından olan *Enterobacteriaceae* suşları ile kan dolaşımı enfeksiyonu meydana gelebilir. Gastrointestinal sistem fırsatçı mikroorganizmalarla kolonize ise bunlara bağlı enfeksiyon da gelişebilir. Beta laktam grubu antibiyotikler başta olmak üzere geniş spektrumlu antibiyotikleri kullanılması ve uzun hastane yatışı dirençli bakterilerin intestinal kolonizasyonunu kolaylaştırmaktadır (1,10).

Literatürde febril nötropenik hastalarda gelişen kan dolaşımı enfeksiyonlarında etkenin Gram pozitif veya negatif olmasının mortalite üzerine etkili olduğu bildirilmektedir (4-7). Çalışmamızda Gram pozitif bakterilerin erken dönem mortalitede önemli olduğunu bulduk. Daha önce yapılmış çalışmalar, nötropenik ateşi olan hastalarda Gram negatif bakterilerin daha yüksek mortalite oranları ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Alcalde ve ark. hematopoetik kök hücre nakli yapılan 293 hastada gelişen 402 etkeni değerlendirmişlerdir (12). Bu çalışmada etkenlerin %56.7'sini Gram pozitif, %42'sini Gram negatif bakteriler oluşturmaktadır. Otuz gün mortalite oranı %19.2 olup çoklu ilaç direnci olan *Pseudomonas aeruginosa* kan dolaşımı enfeksiyonu, gram negatif bakterileri anlamlı bulmuşlardır. Kern ve ark 1426 febril nötropenik kan dolaşımı enfeksiyonunda 7 ve 30. günde mortalite oranını sırasıyla %2.5 ve %5.1 bulmuşlardır (7). En yüksek mortalite oranı *P. aeruginosa* enfeksiyonunda, en düşük mortalite oranı ise KNS ve Streptokok enfeksiyonlarında görülmüştür.

Ülkemizde yapılmış 950 febril nötropeni ve kan dolaşımı enfeksiyonunda 1016 etkeni inceleyen bir çalışmada ise GSBL salgılayan ( $p=0.001$ ,) %42.4' ü Gram negatif bakterilerdir (3). Otuz günlük mortalite oranı Gram pozitif bakteriler için %12 iken Gram negatifler için %21.5' tir. Bu çalışmada GSBL salgılayan ( $p=0.001$ ) karbapenem dirençli ( $p=0.001$ ) ve kolistin dirençli ( $p=0.001$ ) gram negatif bakteriler etken olduğunda mortalite riski yüksektir. Son yıllarda tüm dünyada antibiyotiklere antibiyotiklere dirençli Gram negatif bakterilere bağlı enfeksiyon hastalıkları ciddi bir sağlık sorunudur.

Antibakteriyel direnç oranlarını izlemek bu nedenle önem taşımaktadır. Araştırmamızın sonuçlarına göre febril nötropeni gelişen akut lösemi hastalarında damar yoluyla antibiyotik tedavisinin gecikmeden başlanması, nötropeni süresinin kontrol edilmesi tedavi sonuçlarını önemli ölçüde iyileştirebilir. Nötropenik hastalarda alta yatan hastalığın kontrol altında olması ve nötropenin iyileşmesi de prognozu olumlu yönde etkilemektedir. Bu nedenle hastaların alta yatan hastalıkları uygun şekilde tedavi edilmeli, ateş ve enfeksiyon varlığı primer hastalığın tedavisini geciktirmemelidir (13).

Çalışmamızda santral venöz kateter varlığını mortalite açısından anlamlıdır. Santral venöz kateterler lösemi hastalarının tedavisinde en gerekli tıbbi araçlardan biri olsa da manipülasyon sayısı ile doğru orantılı olarak kontamine olmakta ve kan dolaşımı enfeksiyonu riskini artırmaktadır (1).

Literatür ile uyumlu olarak pnömoni ve septik şoku mortalite için anlamlıdır (14-17). Akut lösemi tanılı hastalarda immatür hücrelerin anormal olgunlaşma ve işlev bozukluğu hastayı invaziv enfeksiyonlara yatkın yapar. Antijene spesifik T hücre yanıtı bozuktur. Hastaların birçoğunda başta IgM ve IgG olmak üzere immünglobulin eksikliği vardır (1).

Bu nedenlerle septik komplikasyonlar gelişmesinde oldukça yatkındırlar. Septik komplikasyonları önlemek için erken tanıya yardımcı olan klinik ve laboratuvar bulgular yakından izlenmelidir.

Çalışmanın kısıtlı yönü retrospektif olması ve tek merkez deneyiminin değerlendirilmesidir. Sosyal, genetik ve çevresel etkenler, sonuçları etkilemiş olabilir. Ancak 12 yıl gibi uzun bir zaman periyodunda, spesifik bir grubu olarak akut lösemi hastalarına ait olan veriler analiz edilmiştir.

Sonuç olarak akut lösemi hastalarında yüksek mortalite nedeni olan kan dolaşımı enfeksiyonları hızlı ve doğru tedavi edilmelidir. Ancak bu hastalarda klinik ve mikrobiyolojik verilerin yetersiz olması tanısal yaklaşımda büyük sorunlar oluşturmaktadır. Bu endikasyonlar nedeniyle, febril nötropeni gelişen hastaların geniş spektrumlu antibiyoterapi ile tedavisi standart bir yaklaşım olmuştur. Ancak bilindiği üzere bu yaklaşım direnç gelişimi, ikincil enfeksiyonlar, harcamaların artması ve toksisite gibi problemlere yol açmaktadır. Her merkez sürveyans verilerini yakından takip etmeli, febril nötropeni sürecinin daha iyi yönetilmesine olumlu katkı sağlayabilecek ampirik antibiyoterapi politikalarını belirlemelidir.

**Kaynaklar**

1. Hansen BA, Wendelbo Ø, Bruserud Ø, Hemsing AL, Mosevoll KA, Reikvam H. [Febrile Neutropenia in Acute Leukemia. Epidemiology, Etiology, Pathophysiology and Treatment.](#) *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2020; 12(1): e2020009.
2. Vidal CG, Espinola CC, Alcalde PP, et al. Risk factors for mortality in patients with acute leukemia and bloodstream infections in the era of multiresistance. *PLoS One.* 2018 28; 13(6): e0199531.
3. Ali RK, Surme S, Balkan II, Salihoğlu A, Ozdemir MS, Ozdemir Y. An eleven-year cohort of bloodstream infections in 552 febrile neutropenic patients: resistance profiles of Gram-negative bacteria as a predictor of mortality. *Ann Hematol.* 2020; 99(8): 1925-1932.
4. Kato H, Fujita H, Akiyama N, et al. Infectious complications in adults undergoing intensive chemotherapy for acute myeloid leukemia in 2001-2005 using the Japan Adult Leukemia Study Group AML201 protocols. *Support Care Cancer.* 2018; 26(12): 4187-4198.
5. Horasan ES, Ersoz G, Tombak A, Tiftik N, Kaya A. Bloodstream infections and mortality related factors in febrile neutropenic cancer patients. *Med Sci Monit.* 2011; 17(5): CR304-9.
6. Widmer AF, Kern WV, Roth JA, et al. Early versus late onset bloodstream infection during neutropenia after high-dose chemotherapy for hematologic malignancy. *Infection.* 2019; 47(5): 837-845.
7. Kern WV, Roth JA, Bertz H, et al. Contribution of specific pathogens to bloodstream infection mortality in neutropenic patients with hematologic malignancies: Results from a multicentric surveillance cohort study. *Transpl Infect Dis.* 2019; 21(6): e13186.
8. Meng H, Han L, Niu M, et al. Risk factors for mortality and outcomes in hematological malignancy patients with carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Infect Drug Resist.* 2022; 15: 4241-4251.
9. Liu J, Wang H, Huang Z, et al. Risk factors and outcomes for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in oncohematological patients. *J Infect Dev Ctries.* 2019; 13(5): 357-364.

10. Young SD, Feld R. Fever associated with chemotherapy-induced neutropenia: a review of current therapeutic approaches. *Curr Opin Infect Dis.* 1998; 11(4): 401-9.
11. Akova M, Paesmans M, Calandra T, Viscoli C; International Antimicrobial Therapy Group of the European Organization for research and treatment of cancer. A European Organization for Research and Treatment of Cancer-International Antimicrobial Therapy Group Study of secondary infections in febrile, neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 239-245.
12. Alcalde PP, Chumbita M, Charry P, et al. Risk factors for mortality in hematopoietic stem cell transplantation recipients with bloodstream infection: Points To Be Addressed by Future Guidelines. *Transplant Cell Ther.* 2021; 27(6): 501.e1-501.e6.
13. Pizzo PA. Management of patients with fever and neutropenia through the arc of time: a narrative review. *Ann Intern Med.* 2019; 170(6): 389-397.
14. Nadal GM, Alcade PP, Guidol C, Cardazo C, Puig AA, Marco F. Inappropriate empirical antibiotic treatment in high-risk neutropenic patients with bacteremia in the era of multidrug resistance. *Clin Infect Dis.* 2020; 70(6): 1068-1074.
15. Alcalde PP, Chumbita M, Charry P, et al. Risk factors for mortality in hematopoietic stem cell transplantation recipients with bloodstream infection: Points to be addressed by future guidelines. *Transplant Cell Ther.* 2021; 27(6): 501.e1-501.e6.
16. Cattaneo C, Zappasodi P, Mancini V, et al. Emerging resistant bacteria strains in bloodstream infections of acute leukaemia patients: results of a prospective study by the Rete Ematologica Lombarda (Rel). *Ann Hematol.* 2016; 95(12): 1955-1963.
17. Wanitpongpan C, Teawtrakul N, Lanamtieng T, et al. Clinical factors predictive of mortality in acute leukemia patients with febrile neutropenia. *Am J Blood Res.* 2021; 11(1): 59-65.

## Hipoglisemiden Hipernefromaya; Bir Vaka Takdimi

### From Hypoglycemia To Hypernephroma; A Case Presentation

Ece YİĞİT\* 0000-0002-8293-3554

\* İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İstanbul

#### Öz

Hipernefroma üriner sistem tümörleri arasında mortalite oranı en yüksek olan olandır. Tipik triadı yan ağrısı, hematüri ve ele gelen kitledir ancak hastalık uzun süre asemptomatik seyretmektedir. Bu nedenle tanı konulduğunda hastaların çoğunda metastaz vardır. Hipernefroma paraneoplastik tümörlerin sıklıkla eşlik ettiği bir tümördür. Tümörden ilk evreden son evreye kadar hipertansiyon, ateş, hiperkalsemi, karaciğer enzim yüksekliği, nöropati ve hipoglisemi gibi semptom ve bulgulara yol açan psöдохormonlar ve psöдохitokinler salgılanabilir. Bu vaka takdiminde iç hastalıkları polikliniğimize hipoglisemi nedeni ile başvuran, bu nedenle tetkik edilirken sağ böbreğinde solid kitle tespit ettiğimiz ve nefrektomi sonrası patoloji sonucu berrak hücreli renal karsinom olarak gelen 58 yaşındaki kadın hastamız ele alınmıştır. Hastalığın erken dönemde yakalanması prognozu belirleyici faktördür. Metastaz yapmamış hipernefromanın cerrahi ile tam kür şansı vardır. Hastalığın kendisi ile ilgili tipik semptomlar uzun süre ortaya çıkmadığı için hastalığın klinik seyrini ve sebep olduğu paraneoplastik sendromları biliyor olmak erken dönemde tanı konulmasını sağlayabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Hipernefroma, Hipoglisemi, Paraneoplastik Sendromlar

#### Abstract

Hypernephroma has the highest mortality rate among urinary system tumors. Its typical triad is flank pain, hematuria and a palpable mass, but the disease remains asymptomatic for a long time. Therefore, most patients have metastases when diagnosed. Hypernephroma is a tumor that is frequently accompanied by paraneoplastic tumors. From the first to the last stages, pseudohormones and pseudocytokines may be secreted from the tumor, causing symptoms and findings such as hypertension, fever, hypercalcemia, elevated liver enzymes, neuropathy and hypoglycemia. In this case report, a 58-year-old female patient who applied to our internal medicine outpatient clinic due to hypoglycemia, for which we detected a solid mass in her right kidney during examination, and whose pathology result after nephrectomy was diagnosed as clear cell renal carcinoma, is discussed. Detecting the disease early is the determining factor in prognosis. Hypernephroma that has not metastasized has a chance of complete cure with surgery. Since typical symptoms of the disease itself do not appear for a long time, knowing the clinical course of the disease and the paraneoplastic syndromes it causes may enable early diagnosis.

**Keywords:** Hypernephroma, Hypoglycemia, Paraneoplastic Syndromes

**Yazışma Adresi:** Ece YİĞİT

Medipol Üniversitesi Pendik Hastanesi

Bahçelievler Mahallesi, Adnan Menderes Bulvarı,

No: 31-33, Pendik / İstanbul

E-mail adresi: drece-89@hotmail.com

Geliş Tarihi: 20.11.2023

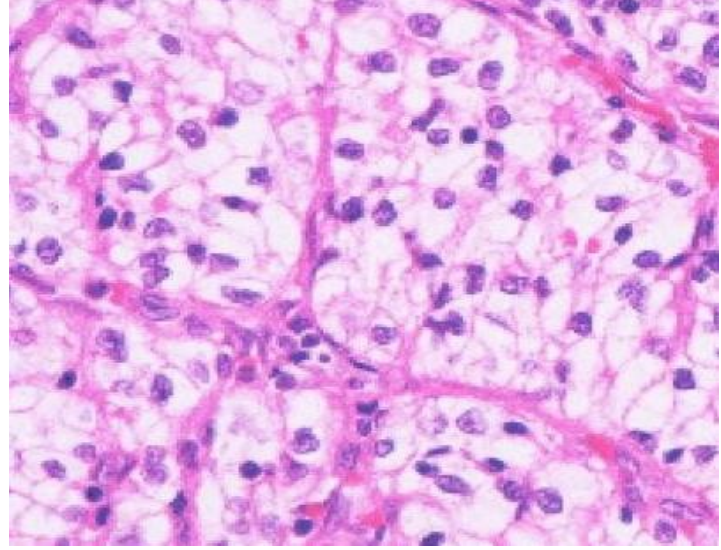
Kabul Tarihi: 15.01.2024

### **Giriş**

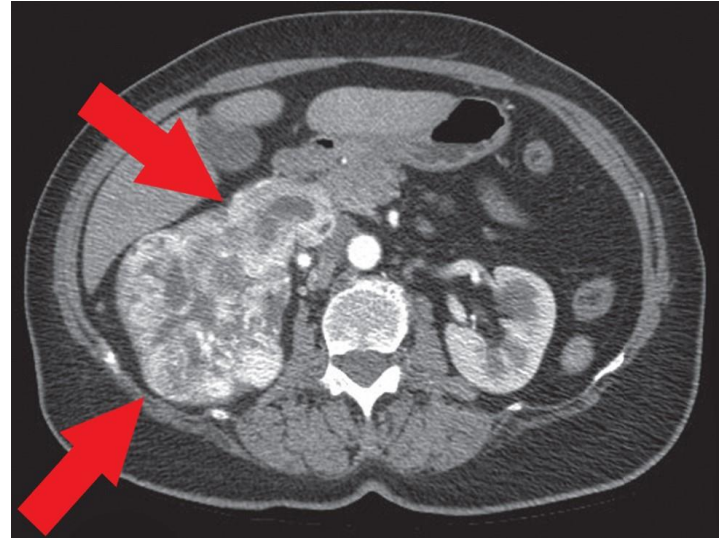
Hipernefroma erişkinlerde bulunan böbrek tümörlerinin en yaygın formudur ve tüm malignitelerin yaklaşık %3'ünü oluşturmaktadır. Hastalığın tipik triadı yan ağrısı, hematüri ve ele gelen kitledir. Ek olarak ateş, karın ağrısı, kilo kaybı, anemi, aneminin neden olduğu halsizlik ve yorgunluk görülebilir. Üriner sistem kanserleri arasında en yüksek ölüm oranına sahip olmaktadır ve görülme sıklığı giderek artmaktadır. Vakaların çoğuna tesadüfen tanı konulur çünkü hastalığın tipik triadı %15 gibi düşük bir oranda görülür. Hastalar çok uzun süre asemptomatik kaldıkları için tanı anında birçok vakada metastaz vardır. Başlıca metastaz bölgeleri lenf nodları, kemik, karaciğer, karşı böbrek, adrenaller ve beyindir. Hipogliseminin de içerisinde yer aldığı paraneoplastik sendromlar, hipernefromaya %10-40 oranında eşlik etmektedir (1). Bu vakada olduğu gibi bazen hipoglisemi gibi bir paraneoplastik sendrom komponenti malignitenin ilk ortaya çıkış semptomu olabilir. Erken evrede tanı konulması prognozu belirleyici faktördür. Bu nedenle hastalığın klinik seyri iyi biliyor olmak önemlidir. Bu yazıda hipoglisemi semptomları ile başvuran ve bu nedenle tetkik edilirken malignite tanısı alan bir vaka sunulmuştur. Hastamız vaka takdimi hakkında bilgilendirilmiştir ve kendisinden onam alınmıştır.

### **Vaka**

58 yaşında kadın hasta iç hastalıkları polikliniğimize yemek yedikten yaklaşık 5-6 saat sonra ortaya çıkan terleme, titreme, baş dönmesi, baş ağrısı nedeni ile başvurdu. Bir gün önce iş yerinde baş dönmesi sonrası bayılmış, iş yeri hekimi tarafından değerlendirilmiş, parmak ucu kan şekeri 63 mg/dL tespit edilmiş, bunun üzerine iç hastalıkları uzmanına yönlendirilmişti. Şikayetleri hemen hemen 3 aydır mevcuttu ve yaklaşık 15-20 gündür sağ taraflı yan ağrısı ve idrar renginde koyulaşma da olmaya başlamıştı. Hastanın ağrısı şiddetli değildi. Birkaç kez kas ağrısı olduğunu düşünerek analjezik kullanmıştı ve ağrısı gerilemişti. İdrar rengindeki koyulaşmanın yeterli miktarda su içmediği için olduğunu düşünmüştü ve önemsememişti. Hastanın hipotiroidi ve fibromiyalji sendromu tanıları vardı. Düzenli olarak levotiroksin sodyum 50 mikrogram 1x1 ve ağrısı olduğunda deksketoprofen kullanmaktaydı. Alkol kullanımı yoktu. 25 paket/yıl sigara kullanımı öyküsü mevcuttu. Hastanın açlık kan şekeri, açlık insülini, glikolize hemoglobin, böbrek, karaciğer ve tiroid fonksiyonları, tam kan sayımı, C-reaktif protein düzeyi ve tam idrar tahlili yapıldı. Yapılan tetkikler arasında patolojik olarak açlık kan şekeri 67 mg/dL (N: 70-100 mg/dL), Hgb: 10.8 g/dL (N: 12-15,5 mg/dL), CRP: 107 mg/L (N: 0-5 mg/dL), TİT: 2+ hemoglobin bulundu, diğer tetkikleri normal sınırlardaydı. Hematüri nedeni ile yapılan ultrasonografide sağ böbrekte hipervasküler, hiperekoik bir kitle olduğu görüldü. Bilgisayarlı tomografi planlandı. Bilgisayarlı tomografide sağ böbrek üst polden kaynaklanan 131x82x96 mm boyutlarında ölçülen kitle tespit edildi (Şekil 1). Ürolojiye yönlendirildi. Üroloji ön planda malignite düşünerek radikal nefrektomi planlandı. Operasyon sonrası alınan kitlenin histopatoloji sonucu berrak hücreli karsinom olarak geldi (Şekil 2).



**Şekil 1.** Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinom – Histopatolojik Görüntü



**Şekil 2.** Sağ Böbrek Üst Polden Kaynaklanan Kitle – Bilgisayarlı Tomografi Görüntüsü

## Tartışma

Hipogliseminin ayırıcı tanısı geniştir. En yaygın nedenler arasında insülin direnci, insülin, sülfonilüre gibi ilaçların kullanımı, gastrik bypass cerrahisi, alkolizm ve insülinoma sayılabilir. İnsülinoma dışı tümörler hipogliseminin nadir nedenlerindedir. Retroperitoneal fibrosarkom, hepatoselüler karsinom, adrenokortikal karsinom ve hipernefroma paraneoplastik hipoglisemiye sebep olabilen tümörlerdir. Önceki zamanlarda bu tümörlerden kaynaklanan hipogliseminin tümörün aşırı glukoz tüketimi ve hastalığın ilerlemesine bağlı malnütrisyon gibi sebepler olduğu düşünülse de günümüzde asıl sebebin tümör hücrelerinden salgılanan insülin benzeri büyüme faktörü-2 (IGF-2) olduğu bilinmektedir (2). Tümör hücrelerinden salgılanan IGF-2 hücrelerde insülin reseptörüne bağlanarak karaciğerden glikoz üretiminin azalmasına, kaslar ve diğer periferik dokuların sistemik dolaşımdan glikoz alımının artmasına sebep olur. Sonuç olarak hipoglisemi gelişir. Hipoglisemiye hipoinsülinemi eşlik eder. Tipik olarak IGF-1 düzeyi düşüktür ve IGF2:IGF1 oranının 10 ve üzerinde olması tanısaldır (3). IGF-2 salgılayan tümörler vakamızda olduğu gibi hipogliseminin adrenarjik ve nöroglikopenik belirtileri ile prezente olurlar. Hipoglisemi semptomları sıklıkla açlıkta ortaya çıksa da postprandiyal hipoglisemi ile seyreden vakalar da bildirilmiştir. Bilinmesi gereken önemli bir nokta hipogliseminin sıklığı ve şiddetinin tümörün boyu, malign potansiyeli ve hastalık prognozu ile ilişkili olmadığıdır. Yani hipoglisemi ile başvuran bir hasta tetkik edilirken erken evre malign bir tümörü tespit etmek mümkün olabilir. Hipernefromada ilk evreden son evreye kadar hipertansiyon, ateş, hiperkalsemi, karaciğer enzim yüksekliği, nöropati ve hipoglisemi gibi semptom ve bulgulara yol açan metastaz ile hiçbir ilişkisi olmayan psödohormonlar ve psödotokinler salgılanabilir (4).

Hipernefroma gelişmiş ülkelerde gelişmekte olan ülkelere göre daha yaygındır. Sıklıkla proksimal tübülde kaynaklanır ve 50-70 yaşında erkeklerde görülür (5). En önemli risk faktörleri yaş ve cinsiyettir. Diğer risk faktörleri arasında etnik köken, tütün ürünlerinin kullanımı ve hipertansiyon sayılabilir. Son yıllarda görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ve kullanımlarının yaygınlaşması sayesinde hastalığa erken evrelerde tanı konulabilmektedir. Hipernefroma histopatolojiye göre berrak hücreli renal karsinom, papiller renal hücreli karsinom ve kromofob renal hücreli karsinom olarak üçe ayrılır ve görülme sıklıkları sırası ile 70-90%, 10-15%, 3-5% olarak sıralanabilir. Sıklıkla sporadiktir, %5 oranında von Hippel-Lindau sendromu ve tüberoskleroz gibi herediter sendromların bir parçası olabilir.

Görüntüleme malignite şüphesi olan lezyonlar saptandığında histopatolojik doğrulama yapılması gerekir. Nefrektomi hem primer lezyonlar hem de metastatik lezyonlarda ilk tedavi seçeneği olduğundan sıklıkla peruktan iğne biyopsisine gerek kalmaz.

Nefrektomi yapılmayacak hastalarda biyopsi planlanabilir. Biyopsinin kanama, enfeksiyon, arteriyovenöz fistül gelişimi gibi komplikasyonları olabilir ancak %3-3.5 gibi düşük bir orandadır. Biyopsi esnasında tümör ekimi de yine gelişmiş biyopsi teknikleri sayesinde bir risk oluşturmamaktadır (6).

Hastamızın insülin direnci ve diyabeti olmaması hipoglisemiye sebep olacak herhangi bir ilaç kullanmaması, gastrik bypass, alkol kullanımı gibi hipoglisemiye eğilim yaratacak herhangi bir ilaç kullanımı olmaması bizi farklı bir etioloji aramaya yönlendirdi. Hipoglisemiye en sık neden olan tümör insülinoma olmakla birlikte açık insülininin normal sınırlarda olması bizi bu tanıdan uzaklaştırdı. Kan tahlillerinde tespit edilen 20 kat üzeri CRP yüksekliği, bu yüksekliği açıklayacak bir enfeksiyonun bulunmaması maligniteyi düşündürmekteydi. Aneminin hematüri nedeni ile olabileceği düşünüldü ve hematüri bizi renal bir patolojiye yönlendirdi. Üriner ultrasonografide sağ böbrekte kitle saptanması üzerine kitle hakkında daha net bir fikir sahibi olmak için bilgisayarlı tomografi istendi. Laboratuvar ve tomografi sonuçları ile ürolojiye yönlendirilen hasta malignite düşünülerek opere edildi. Histopatoloji sonucu renal hücreli karsinomun en sık tipi olan berrak renal hücreli karsinom olarak geldi. Hastanın hipoglisemiye ait semptomları 3 aydır mevcutken, sağ yan ağrısı, idrar renginde koyulaşma gibi renal kitle ile ilgili semptomları son 15-20 gündür vardı ve hasta tarafından önemsenecek boyutta değildi. Hastayı hastaneye getiren hipoglisemiye bağlı baş dönmesi ve bayılma olmuştu.

Hipernefromanın mortalite oranı mesane, prostat gibi diğer üriner kanserlere göre çok daha yüksektir ve bunun en önemli sebebi hastalığın uzun süre asemptomatik kalmasıdır. Vakamızda olduğu gibi bazı hastalarda malignitenin ilk prezentasyonu sebep olduğu paraneoplastik sendrom olabilir. Paraneoplastik sendromların hangi malignitelere eşlik edebileceklerinin ve sebep olabilecekleri tabloların bilinmesi mortalite oranı çok yüksek tümörlerde bile erken tanı konularak tam kür elde edilmesini sağlayabilir.

**Kaynaklar**

1. Palapattu GS, Kristo B, Rajfer J. Paraneoplastic syndromes in urologic malignancy: the many faces of renal cell carcinoma. *Reviews in urology*. 2002;4(4):163.
2. Maki RG. Small is beautiful: insulin-like growth factors and their role in growth, development, and cancer. *Journal of clinical oncology*. 2010 Nov 11;28(33):4985.
3. Dynkevich Y, Rother KI, Whitford I et al. Tumors, IGF-2, and hypoglycemia: insights from the clinic, the laboratory, and the historical archive. *Endocrine Reviews*. 2013 Dec 1;34(6):798-826.
4. Ikurowo SO, Ojewuyi OO, Omisanjo OA, Abolarinwa AA, Bioku MJ, Doherty AF. Paraneoplastic syndromes and oncological outcomes in renal cancer. *Nigerian Journal of Clinical Practice*. 2019 Sep 1;22(9):1271-5.
5. Kotak A, Merrick G. Presentation of metastatic renal cell carcinoma as a lip lesion. *Journal of Surgical Case Reports*. 2014 Sep 1;2014(9):rju083.
6. Tøndel C, Vikse BE, Bostad L, Svarstad E. Safety and complications of percutaneous kidney biopsies in 715 children and 8573 adults in Norway 1988–2010. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. 2012 Oct 10;7(10):1591.