

ÇUKUROVA ANESTEZİ

ve

Cerrahi Bilimler Dergisi

JOURNAL OF ÇUKUROVA ANESTHESIA AND
SURGICAL SCIENCES

e-ISSN 2667-498X



Cilt 3 Sayı 3
Aralık 2020



Page'ts Disease Of The Breast: Clinical-Pathological Findings And Surveillance
Dr. Öğr. Üyesi Tevfik AVCI, Doç. Dr. Hakan YABANOĞLU, Uzm. Dr. Murathan ERKENT, Dr. Öğr. Üyesi Pelin BÖRCEK, Dr. Öğretim Görevlisi Murat KUŞ
Sayfalar : 230-238

Lokal ileri metastatik küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde tedavi sonuçları ve farklı kemoterapi rejimlerin karşılaştırılması
Uzm. Dr. Güzin ÖZDEN
Sayfalar : 239-253

Ultrason Eşliğinde Supraklaviküler Blok Deneyimimiz
Doç. Dr. Özlem ÖZMETE
Sayfalar : 254-260

Demir eksikliği anemisinde demir tedavisi sonrası B12 vitamini ve folik asit seviyeleri
Uzm. Dr. Didar YANARDAĞ AÇIK, Uzm. Dr. Bilal AYGUN
Sayfalar : 261-267

Can Fibulin-5 İndüce Gastrointestinal Stromal Tumor Development?
Uzm. Dr. Meryem İlkay EREN KARANIS, Prof. Dr. Hande KOKSAL
Sayfalar : 275-285

Safra Kesesinde İncidental Renal Hücreli Karsinom Metastazı: Olgu Sunumu
Uzm. Dr. Ramazan GÜNDOĞDU, Doç. Dr. Hakan YABANOĞLU, Uzm. Dr. Serkan ERKAN, Uzm. Dr. Murat KUŞ,
Uzm. Dr. Bernal HASBAY
Sayfalar : 123-127

Ampiyemin eşlik ettiği COVID-19 olgusunda akciğerin histopatolojik bulguları
Prof. Dr. Hidir ESME, Uzm. Dr. İlknur KÜÇÜKOSMANOĞLU
Sayfalar : 170-176

Tromboze Hemoroide Sekonder Gelişen, İntersfinkterik Nekrotizan Fasiit Olgusu Sunumu
Uzm. Dr. Ramazan GÜNDOĞDU, Dr. Öğr. Üyesi Kazım GEMİCİ, Uzm. Dr. Ufuk UYLAŞ
Sayfalar : 177-181

Lenf Nodu Metastazını Taklit Eden Schwannoma Olgusu Ve Klinik Deneyimlerimiz
Yrd. Doç. Dr. Ferdane Melike DURAN, Prof. Dr. Hidir ESME, Dr. Meryem İlkay EREN KARANIS
Sayfalar : 268-274

COVID-19 Pandemisi ve Kardiyovasküler Etkileri
Dr. Özge TURGAY YILDIRIM, Uzm. Dr. Ayşegül TURGAY, Dr. Öğr. Üyesi Demet LAFLI TUNAY
Sayfalar : 128-133

Ruxolitinib Clinical and Microbiological Implications and Possible Association with B Cell Lymphoma
Uzm. Dr. Müfide OKAY, Doç. Dr. Arzu SAĞLAM, Doç. Dr. Ümit Yavuz MALKAN, Prof. Dr. Yahya BÜYÜKAŞIK, Prof. Dr. Salih AKSU, Prof. Dr. Nilgün SAYINALP, Prof. Dr. İbrahim Celalettin HAZNEDAROĞLU
Sayfalar : 134-141

Comparison of Preeclampsia and Normal Placentas with Histopathological and Clinical Findings
Uzm. Dr. Ethem ÖMEROĞLU, Uzm. Dr. Zeynep BAYRAMOĞLU, Uzm. Dr. Ayşe Nur UĞUR KILINÇ, Dr. Öğr. Üyesi Öğuzhan GÜNENÇ, Uzm. Dr. Elif Nur YILDIRIM ÖZTÜRK, Doç. Dr. Yaşar ÖNLU
Sayfalar : 142-154

Although pharmacological treatment is successful in smoking cessation, what are the factors that reduce patients compliance to drugs
Uzm. Dr. Pelin DURU ÇETİNKAYA, Yüksek Lisans Perihan ÇETİNKAYA, Uzm. Dr. Kevser MELEK
Sayfalar : 155-161

Pandemide Sağlık Çalışanlarının Kişisel Koruyucu Ekipman Kullanımına Bağlı Olumsuz Cilt Reaksiyonlarının Belirlenmesi
Yüksek Lisans Ayşe TURAN, Uzm. Dr. Halil NACAR
Sayfalar : 162-169

Investigation of the anxiety level of parents of pediatric patients planned to undergo an elective operation
Yrd. Doç. Dr. Resul YILMAZ, Prof. Dr. Selmin ÖKESLİ, Dr. Öğr. Üyesi Şule ARICAN, Dr. Öğr. Üyesi Gülçin HACİBEYOĞLU, Prof. Dr. Sema TUNCER
Sayfalar : 182-190

Anestezî yoğun bakım ünitesinde görülün enfeksiyonların görülme yeri ve sıklıklarının değerlendirilmesi
Uzm. Dr. Ahmet AYDIN, Prof. Dr. Mustafa BAYAR
Sayfalar : 191-200

The Effect of Patellofemoral Osteoarthritis on Fixed Bearing Medial Unicompartmental Knee Arthroplasty
Doç. Dr. Sabriye ERCAN, Uzm. Dr. Ahsen OĞUL, Doç. Dr. Meric UNAL, Yrd. Doç. Dr. Aydın BUDEYRI, Uzm. Dr. Yurdagül BAYGÜL, Cem ÇETİN
Sayfalar : 201-211

Ameliyat Sonrası Derlenme Ünitesinde Görülen Erken Dönem Komplikasyonlarının Değerlendirilmesi
Dr. Öğr. Üyesi Kezban KORAS SÖZEN
Sayfalar : 212-222

Operative Outcomes of Percutaneous Nephrolithotomy in Different Chronic Kidney Disease Stages
Dr. Öğretim Görevlisi Nebil AKDOĞAN, Yrd. Doç. Dr. Mutlu DEGER, Prof. Dr. Volkan İZOL, Prof. Dr. Yıldırım BAYAZIT, Prof. Dr. İbrahim Atilla ARIDOGAN
Sayfalar : 223-229

ÇUKUROVA ANESTEZİ VE CERRAHİ BİLİMLER DERGİSİ

Cilt 3 Sayı 3 Yıl 2020

E-ISSN 2667-498X

Journal of Cukurova Anesthesia and Surgical Sciences

AMAÇ

Türkiye'de ve yurtdışında anestezi, algoloji, yoğun bakım ve cerrahi bilimler alanlarında yapılan nitelikli araştırma çalışmalarını, vaka sunumlarını ve derlemeleri ulusal ve uluslararası bilim ortamına sunarak duyurmak ve paylaşmak; ayrıca sürekli bir eğitim platformu oluşturarak bilimsel iletişimin gelişimine katkıda bulunmaktadır.

KAPSAM

Çukurova Anestezi ve Cerrahi Bilimler Dergisi (J Cukurova Anesth Surg) dergisi yılda üç kez (nisan, ağustos, aralık ayları) online olarak yayınlanır. Gerekli durumlarda özel ya da ek sayılar da yayınlanabilir. Dergiye gönderilen makaleler bağımsız hakemler tarafından çift kör hakemlik değerlendirme sistemine göre değerlendirilmektedir. Hakem değerlendirmesinden geçmiş bilimsel yazılara, internet aracılığıyla finansal, yasal ve teknik engeller olmaksızın serbestçe erişilebilir. Bu yazılar okunabilir, indirilebilir, kopyalanabilir, dağıtılabilir, basılabilir, taranabilir, tam metinlere bağlantı verilebilir, dizinlenebilir, yazılıma veri olarak aktarılabilir ve her türlü yasal amaç için kullanılabilir. Yazarlar ve telif hakkı sahipleri, bütün kullanıcıların ücretsiz olarak erişim olanağına sahip olduğunu kabul ederler. Çukurova Anestezi ve Cerrahi Bilimler Dergisine gönderilen tüm bilimsel yazılarda, ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) tavsiyeleri ile COPE(Committee on Publication Ethics)'un Editör ve Yazarlar için Uluslararası Standartları dikkate alınmalıdır.

AIM

The aim of the journal is to announce offering of national and international scientific environment and share high quality research studies, case studies and reviews conducted in the field of anesthesia, pain medicine, intensive care and surgical sciences both in Turkey and abroad; and to contribute to the development of scientific communication by establishing a continuous educational platform.

SCOPE

Journal of Cukurova Anesthesia and Surgical Sciences (J Cukurova Anesth Surg) is published online three times a year (April, August, December). Special or supplement series may also be published where necessary. Manuscripts submitted to the journal are evaluated by independent peer reviews according to double blind peer review system. Scientifically reviewed manuscripts can be freely accessed through the internet without financial, legal and technical barriers. These manuscripts can be read, downloaded, copied, distributed, printed, scanned, linked to full texts, indexed, transferred as data to the software and used for any legal purpose. Authors and copyright owners agree that all users have free access. All scientific papers sent to the Journal of Anesthesiology and Surgical Sciences should take into account the recommendations of the **International Committee of Medical Journal Editors and the International Standards for Editors (ICJME)** and **Authors of the Committee on Publication Ethics(COPE)**.

YAZIŞMA & İLETİŞİM-CORRESPONDENCE & CONTACT

Selahattin Eyyubi Mahallesi, Şht. Jnd. Er Gökhan Yılmaz Cd.

No:142, 01240 Yüreğir/Adana

905317936241

anestezidergisi@gmail.com

merthan.tunay@saglik.gov.tr

http://dergipark.gov.tr/jocass

ÇUKUROVA ANESTEZİ VE CERRAHİ BİLİMLER DERGİSİ

Cilt 3 Sayı 3 Yıl 2020

E-ISSN 2667-498X

Journal of Cukurova Anesthesia and Surgical Sciences

Çukurova Anestezi ve Cerrahi Bilimler Dergisi listedeki dizin ve platformlarda taranmaktadır
Journal of Cukurova Anesthesia and Surgical Sciences is abstracted and indexed by the following
international databases.

CrossRef,
Index Copernicus Master Journal List
Scilit,
Türk-Medline,
BASE,
Google Scholar,
ASOS İndeks,
Türkiye Atıf Dizini

e-ISSN 2667-498X | Yayın Aralığı: Yılda 3 Sayı | Başlangıç: 2018 | Yayıncı Merthan TUNAY |Adana |
Çukurova Anestezi ve Cerrahi Bilimler Dergisi
Journal of Cukurova Anesthesia and Surgical Sciences
Abbr: J Cukurova Anesth Surg
Doi prefix: 10.36516/jocass

YAZIŞMA & İLETİŞİM-CORRESPONDENCE & CONTACT

Selahattin Eyyubi Mahallesi, Şht. Jnd. Er Gökhan Yılmaz Cd.

No:142, 01240 Yüreğir/Adana

905317936241

anestezidergisi@gmail.com

merthan.tunay@saglik.gov.tr

http://dergipark.gov.tr/jocass

ÇUKUROVA ANESTEZİ VE CERRAHİ BİLİMLER DERGİSİ

Cilt 3 Sayı 3 Yıl 2020

E-ISSN 2667-498X

Journal of Cukurova Anesthesia and Surgical Sciences

Editör

Uzm.Dr.Merthan TUNAY

Turkey

merthan.tunay@saglik.gov.tr

Konular: Dahili Tıp Bilimleri, Cerrahi Tıp Bilimleri

Kurum: Sağlık Bakanlığı, Adana İl Sağlık Müdürlüğü

İstatistik Editörü

Doç. Dr.Selim YILDIRIM

Turkey

selimy@anadolu.edu.tr

Konular: İstatistik

Kurum: Anadolu Üniversitesi, İktisadi ve İdari Bilimler
Fakültesi

Anestezi

Dr.Öğretim Üyesi Murat Türkün ILGINEL

Turkey

muratilginel.02@hotmail.com

Konular: Cerrahi Tıp Bilimleri

Kurum: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji
ve Reanimasyon A.D.

Dr.Öğretim Üyesi Demet LAFLI TUNAY

Turkey

dlafli@yahoo.com

Konular: Cerrahi Tıp Bilimleri

Kurum: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji
ve Reanimasyon A.D.

Doç. Dr. Feride KARACAER

Turkey

feridekaracaer@gmail.com

Konular: Cerrahi Tıp Bilimleri

Kurum: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji
ve Reanimasyon A.D.

Doç. Dr. Ebru BİRİCİK

Turkey

ebrubiricik01@gmail.com

Konular: Cerrahi Tıp Bilimleri

Kurum: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji
ve Reanimasyon A.D.

Dr.Öğretim Üyesi Ayça Tuba DUMANLI ÖZCAN

Turkey

draycaozcan@gmail.com

Konular: Cerrahi Tıp Bilimleri

Kurum: Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.

Yabancı Dil Editörü

Uzm. Dr.Ayşegül TURGAY İrlanda

aysegulkuzucuoglu@gmail.com Konular: İngilizce

Kurum:Serbest

Kalp Damar Cerrahisi

Dr.Öğretim Üyesi Metin YILMAZ

Turkey

dr.metin_yilmaz@yahoo.com

Konular: Cerrahi Tıp Bilimleri

Kurum: TC Sağlık Bakanlığı Ankara Bilkent Şehir
Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi AD.

Genel Cerrahi

Uzm. Dr. Uğur TOPAL

Turkey

sutopal2005@hotmail.com

Konular: Cerrahi Tıp Bilimleri

Kurum: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel
Cerrahi A.D.

Kardiyoloji

Uzm.Dr. Özge TURGAY YILDIRIM Turkey

ozgeturgay@gmail.com

Konular: Dahili Tıp Bilimleri Kurum: Eskişehir Şehir
Hastanesi

Nefroloji

Doçent. Dr. Mustafa SEVİNÇ

Turkey

musevinc@hotmail.com

Konular: Dahili Tıp Bilimleri

Kurum: İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Nefroloji A.D

ÇUKUROVA ANESTEZİ VE CERRAHİ BİLİMLER DERGİSİ

Cilt 3 Sayı 3 Yıl 2020

E-ISSN 2667-498X

Journal of Cukurova Anesthesia and Surgical
Sciences

BİLİMSEL DANIŞMA KURULU/EDITORIAL ADVISORY BOARD

Prof.Dr. Hıdır ESME

S.B.Ü. Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Doç. Dr. Özlem ÖZMETE

Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi

Doç. Dr. Faruk KARATEKE

Vm Medical Park Mersin Hastanesi

Doç. Dr. Halil Hüseyin ÇAĞATAY

İzmir Göz Hastanesi Karşıyaka, İzmir

Doç. Dr. Hakan YABANOĞLU

Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi

Dr.Öğretim Üyesi Mutlu DEĞER

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Uzm Dr. Fisun ÖZBİLEN

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi

Uzm. Dr. Serdar BİRİCİK

Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Uzm. Dr. Özge TURGAY YILDIRIM

Eskişehir Şehir Hastanesi

Uzm. Dr. Sultan SEVİNÇ

İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Dr.Öğretim Üyesi Metin YILMAZ

TC Sağlık Bakanlığı Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi AD.

Dr.Öğretim Üyesi Mustafa SEVİNÇ

İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

YAZIŞMA & İLETİŞİM-CORRESPONDENCE & CONTACT

Selahattin Eyyubi Mahallesi, Şht. Jnd. Er Gökhan Yılmaz Cd. No:142, 01240 Yüreğir/

Adana

905317936241

anestezidergisi@gmail.com

merthan.tunay@saglik.gov.tr

http://dergipark.gov.tr/jocass

ÇUKUROVA ANESTEZİ VE CERRAHİ BİLİMLER DERGİSİ

Cilt 3 Sayı 3 Yıl 2020

E-ISSN 2667-498X

Journal of Cukurova Anesthesia and Surgical Sciences

Etik İlkeler veYayın Politikası

Çukurova Anestezi ve Cerrahi Bilimler Dergisine gönderilen tüm bilimsel yazılarda, ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) tavsiyeleri ile COPE(Committee on Publication Ethics)'un Editör ve Yazarlar için Uluslararası Standartları dikkate alınmalıdır.

<http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/> https://publicationethics.org/files/Code_of_conduct_for_journal_editors_Mar11.pdf

Makalenizi göndermeden önce yazım kurallarını ve yayın ilkelerini kesinlikle okuyunuz.

Tekrar yayın, intihal, uydurma veri vb etik ihlallerde COPE klavuzu temel referans olarak kabul edilir.

https://publicationethics.org/files/Full_set_of_flowcharts_Turkey_2017%20%281%29.pdf

Makaleler Akademik İntihal Engelleme Programı taramasından geçirilmektedir. (ithenticate)

<http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/responsibilities-in-the-submission-and-peer-pevieu-process.html>

1. Yazarlar

Yazarlar, bu belgenin IIA ve B bölümlerinde ayrıntılı olarak belirtilen tüm yazarlık ilkeleri ve çıkar çatışması bildirimlerine uymalıdır.

a. Yırtıcı veya Sahte Dergiler

Sayıları günümüzde hızla artan adı 'bilimsel dergi' olan ama kar amacı güden herhangi bir eleme olmaksızın ücret karşılığı tüm gönderileri yayınlayan dergiler nedeniyle ki bunlara predetör dergiler denilmektedir. Bilimsel dergicilikte bazı standartları korumak daha önemli hale gelmiştir. Bu nedenle dergimiz ICMJE, COPE ve WAME gibi kuruluşların önerilerini takip etmekte ve standartlarına uymaktadır.

2. Dergiler

a. Gizlilik

Dergilere gönderilen yazılar, yazarın özel, gizli mülkü olan ayrıcalıklı iletişimdir ve yazarlar, bir yazının ayrıntılarının herhangi birinin veya tamamının erken ifşa edilmesiyle zarar görebilir.

Bu nedenle editörler, el edilip edilmediği ve incelenip değerlendirilmediği, inceleme sürecindeki içeriği ve durumu, gözden geçirenlerin eleştirisi ve nihai kaderi de dahil olmak üzere yazarlar ve gözden geçirenler dışındaki kimseyle paylaşılmamalıdır. Üçüncü şahıslardan yazılar ve yasal işlemlerde incelemeleri kullanma talepleri kibarca reddedilmeli ve editörler mahkeme celbi olarak bu tür gizli materyalleri temin etmemek için elinden geleni yapmalıdır.

Editörler, hakemlerin yazıları, ilgili materyalleri ve içerdikleri bilgileri kesinlikle gizli tutmaları gerektiğini de açıkça belirtmelidir. Hakemler ve editöryal personel, yazarın çalışmasını kamuya açık olarak tartışmamalı ve hakemler, makale yayınlanmadan önce yazarların fikirlerini uygun görmemelidir. Hakemler makaleyi kişisel kullanımları için saklamamalı ve makalelerin basılı kopyalarını imha etmeli ve incelemelerini gönderdikten sonra elektronik kopyaları silmelidir.

Bir makale reddedildiğinde, yerel yönetmeliklerde saklama gerekmedikçe dergilerin kopyalarını editör sistemlerinden silmeleri en iyi yöntemdir. Reddedilen yazıların kopyalarını tutan dergiler, bu uygulamayı Yazarlar Bilgilendirmesinde açıklamalıdır.

Bir makale yayınlandığında, dergiler, çalışmalarla ilgili gelecekteki soruları cevaplamak için, yerel düzenlemelere bağlı olarak, asıl başvuru, gözden geçirme, gözden geçirme ve yazışmaların kopyalarını en az üç yıl süreyle ve muhtemelen kalıcı olarak saklamalıdır.

Editörler hakemlerin ve yazarların izni olmadan hakemlerin yorumlarını yayınlamamalıdır. Dergi politikası yazarları gözden geçirenin kimliğine karşı koruyacaksa ve yorumlar imzalanmadıysa, söz konusu kimliği hakemlerin ifade ettiği yazılı izin olmadan yazara veya başkalarına ifşa edilmemelidir.

Sahtekârlık veya sahtekârlık iddiası varsa gizliliğin ihlal edilmesi gerekebilir, ancak editörler yazarları veya hakemleri bu konuda istekli olduklarını bildirir ve gizlilik aksi takdirde onurlandırılmalıdır.

b. Zamanlama

Editörler yazıların kendileri için mevcut kaynaklarla zamanında işlenmesini sağlamak için ellerinden geleni yapmalıdır. Eğer editörler bir makale yayınlıyacaksa, zamanında yapmayı denemeli ve planlanan gecikmeler yazarlarla müzakere edilmelidir. Bir derginin bir makaleye devam etme niyeti yoksa, editörler, yazarın farklı bir dergiye göndermelerine izin vermek için makaleyi en kısa sürede reddetmeye çalışmalıdır.

ÇUKUROVA ANESTEZİ VE CERRAHİ BİLİMLER DERGİSİ

Cilt 3 Sayı 3 Yıl 2020

E-ISSN 2667-498X

Journal of Cukurova Anesthesia and Surgical Sciences

Etik İlkeler ve Yayın Politikası

c. Hakem Değerlendirmesi

Hakem değerlendirmesi, dergilere sunulan yazıların, genellikle editöryal personelin bir parçası olmayan uzmanlar tarafından eleştirel bir değerlendirilmesidir. Tarafsız, bağımsız, eleştirel değerlendirme, bilimsel araştırma da dahil olmak üzere tüm bilimsel çalışmaların özünü oluşturduğu için, hakem incelemesi, bilimsel sürecin önemli bir uzantısıdır.

Hakem değerlendirmesinin gerçek değeri tartışılmaktadır, ancak süreç bilimsel topluluk üyeleri arasında bir makale için adil bir duruşma yapılmasını kolaylaştırmaktadır. Daha pratik olarak, editörlerin hangi yazıların dergileri için uygun olduğuna karar vermelerine yardımcı olur. Hakem değerlendirmesi genellikle yazarların ve editörlerin raporlama kalitesini iyileştirmelerine yardımcı olur.

Sistemlerin yerinde olmasını sağlamak derginin sorumluluğundadır.

Uygun hakemlerin seçimi için hakemlerin, sadece e-posta için ek materyaller de dahil olmak üzere, makalenin değerlendirilmesine ilişkin tüm materyallere erişebilmesini sağlamak ve hakem değerlendirmelerinin bağlamda uygun bir şekilde değerlendirilmesini ve yorumlanmasını sağlamak editörün sorumluluğundadır.

Hakemli bir dergi, gözden geçirilmek üzere gönderilen makaleleri göndermekle yükümlü değildir ve eleştirilenlerin önerilerini olumlu veya olumsuz olarak izlemekle yükümlü değildir. Bir derginin editörü sonuçta tüm içeriğin seçiminden sorumludur ve editöryal kararlar, derginin uygunluğu gibi bir makalenin kalitesiyle ilgili olmayan konulardan haberdar edilebilir. Bir editör, eserin bütünlüğü ile ilgili endişeler ortaya çıktığında kabul edildikten sonra da dahil olmak üzere herhangi bir anda herhangi bir makaleyi reddedebilir.

Dergiler, incelemeye gönderdikleri yazıların sayısı ve türleri, her bir yazı için aradıkları gözden geçirenlerin sayısı ve türleri, inceleme sürecinin açık veya kör olması ve inceleme sürecinin diğer yönleri bakımından farklılık gösterebilir. Bu nedenle ve yazarlara sunulan bir hizmet olarak dergiler, hakem inceleme sürecinin bir tanımını yayınlamalıdır.

Dergiler bir makaleyi kabul etme veya reddetme kararını nihai olarak gözden geçirmeli ve hakemlerin hakemlerinin dergilerine katkısını kabul etmelidir. Editörler, hakemlerin yorumlarını aynı makalenin hakemleri ile paylaşmaya teşvik edilir, böylece hakemler inceleme sürecinde birbirlerinden öğrenebilirler.

Hakem değerlendirmesinin bir parçası olarak, editörlerin araştırma protokollerini, protokolden ayrırsa istatistiksel analiz planlarını ve / veya projeye özgü çalışmalarla ilgili sözleşmeleri incelemeleri teşvik edilir. Editörler, yayın için bu tür çalışmaların kabul etmeden önce yazarları bu tür belgeleri yayın sırasında veya sonrasında kamuya açık hale getirmeye teşvik etmelidir. Bazı dergiler, bu belgelerin kamuya kabul edilmesinin bir koşulu olarak ilan edilmesini gerektirebilir.

Bağımsız veri analizi ve kamuya açık verilerin mevcudiyeti için günlük gereklilikleri, bu revizyon sırasında yayınlanmıştır; bu, yayın öncesi ve sonrası hakem incelemesi için verilerin mevcudiyetinin önemine dair gelişen görüşleri yansıtmaktadır. Bazı dergi editörleri şu anda yayın için çalışmaların kabul etmeden önce bağımsız bir biyoistatistikçi tarafından deneme verilerinin istatistiksel analizini talep etmektedir. Diğerleri yazarlardan çalışma verilerinin üçüncü şahıslar tarafından görüntülemek ve / veya yeniden analiz etmek için kullanıp kullanamayacağını belirtirken, başkaları da yazarların verilerini gözden geçirmek veya yeniden analiz için başkalarıyla paylaşmasını teşvik eder veya talep eder. Her dergi, potansiyel yazarların kolayca erişebileceği bir yerde veri analizi ve kayıt için kendi spesifik gereksinimlerini oluşturmalı ve yayınlamalıdır.

Bazı insanlar gerçek bilimsel hakem değerlendirmesinin sadece bir bildiri yayınlandığı tarihte başladığına inanmaktadır. Bu bağlamda, tıbbi dergiler, okuyucuların yayınlanmış makaleler hakkında yorum, soru veya eleştiriler sunma mekanizmasına sahip olmalı ve yazarların uygun şekilde cevap vermeleri ve dergi verilerinin talepleri ile işbirliği yapmaları ya da bildiri ile ilgili ek bilgi talep etmeleri gerekir. yayından sonra ortaya çıkar (bkz. Bölüm III).

d. Bütünlük

Editöryal kararlar, bir yazının dergiye uygunluğuna ve yazının orijinalliği, kalitesi ve önemli sorular hakkındaki kanıtlara katkısına dayanmalıdır. Bu kararlar ticari çıkarılardan, kişisel ilişkilerden ya da gündemlerden ya da olumsuz ya da kabul gören bilgeliliği inandırıcı bir şekilde sorgulayan bulgulardan etkilenmemelidir. Ayrıca, yazarlar yayın için sunmalı ya da kamuya açık bir şekilde sunmalı ve editörler yayını dikkate alınmamalı, istatistiksel olarak anlamlı olmayan veya sonuçsuz bulguları olan bulgularla yapılan çalışmaları kapsam dışı bırakmamalıdır. Bu tür çalışmalar, meta-analiz yoluyla diğer çalışmalarla bir araya getirildiğine dair kanıtların hala önemli soruların cevaplanmasına yardımcı olabileceğine dair kanıt sağlayabilir ve bu tür olumsuz ya da sonuçsuz bulguların halka açık bir şekilde kaydedilmesi, çabanın istenmeyen şekilde çoğaltılmasını önleyebilir ya da benzer çalışmalarını düşünen diğer araştırmacılar için değerli olabilir.

ÇUKUROVA ANESTEZİ VE CERRAHİ BİLİMLER DERGİSİ

Cilt 3 Sayı 3 Yıl 2020

E-ISSN 2667-498X

Journal of Cukurova Anesthesia and Surgical Sciences

YAZIM KURALLARI

Yazarlar, kaynakların doğruluğundan kendileri sorumludur.

Kaynaklar ayrı bir sayfaya yazılmalı ve yazı içinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır.

Cümle içerisinde isim verilmeyecek ise kaynak numarası cümle sonunda, nokta işaretinden önce üstsimge şeklinde verilmelidir. "profilaksisinde kullanılır², Fields ve ark.²⁸ sağlıklı....."

Dergi kaynaklarında yıl, cilt, başlangıç ve bitiş sayfaları verilirken kitap kaynaklarında ise sadece yıl belirtilmelidir. "Sinclair DR, Chung F, Mezei G. Can postoperative nausea and vomiting be predicted? Anesthesiology. 1999;91:109-18.

İkiden fazla peş peşe gelen kaynak var ise ilk ve son olanları, aralarına "-" işareti konarak verilmelidir: "ihtiyatla hareket etme eğilimi olarak tanımlanmıştır¹⁻³."

Kaynaklarda yazarların tam soyadları ve adlarının ilk harfleri yazılmalıdır. "İlginel MT, Tunay DL, Güneş Y. Epilepside perioperatif yönetim ve anestezi. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2018;27:39-69."

Kaynaktaki yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, yazar sayısının daha fazla olduğu durumlarda ilk 6 yazarın sonuna "et al." ibaresi konularak kaynak yazılmalıdır. "Koivuranta M, Läärä E, Snåre L, John S, Faith S, Vayl G, et al. A survey of postoperative nausea and vomiting. Anaesthesia. 1997;52:443-9."

Kaynak bir dergi ise;

Yazar Soyadı büyük harfle tam olarak yazılmalı, adı ise sadece ilk harf ve büyük olacak şekilde yazılmalı. Makalenin başlığı. Derginin Index Medicus'a uygun kısaltılmış. Yıl;Cilt:İlk sayfa numarası-Son sayfa numarası "İlginel MT, Tunay DL, Güneş Y. Epilepside perioperatif yönetim ve anestezi. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2018;27:39-69."

Kaynak bir kitap ise;

Yazar(lar)ın soyadı adının başharf(ler)i. Kitabın adı. Kaçınıcı baskı olduğu. Basım yeri: Basımevi, Basım Yılı. "Ropper AH, Brown RH. Adams and Victor's Principles of Neurology. 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2007."

Kitaptan bir bölüm kaynak olarak kullanılmış ise;

Bölüm yazar(lar)ının soyadı adının başharf(ler)i. Bölüm başlığı. İnkıtabın adı. Kaçınıcı baskı olduğu. (Ed y ada Eds. Editör(ler)in ad ve soyadlarının başharf(ler)i): Bölümün ilk sayfa numarası-son sayfa numarası. Basım yeri, Yayınevi, Baskı yılı. "Phillips MK, Gain P. Hypertension and stroke. In Hypertension: Pathophysiology and Management, 2nd ed (EdsJH Laragh, BM Brenner):495-8. London, Ran Press, 1985."

Web sitesi kaynak olarak gösterilmiş ise;

Web sitesinin adı. Available from: Web sitesinin adresi. (accessed date) "World Health Organisation. (WHO). Obesity and overweight. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> Erişim tarihi:15Kasım2017."

Kaynak tez ise;

Yazarın soyadı adının başharfi. Tezin başlığı (tez). Tezin yapıldığı şehir adı, Üniversite adı (üniversite ise), Yılı. "Tunay M. Kilolu ve obez kadınlarda grup görüşmelerinin vücut ağırlığına, iyilik haline ve sağlık denetim odağına etkisi (Uzmanlık tezi). Adana, Çukurova Üniversitesi, 2015."

Tablolar:

- 1.Tablolar tek satır aralıklı olarak ayrı bir sayfaya yazılmalıdır.
- 2.Her tablonun üstünde numarası ve açıklayıcı bilgi olmalıdır.
- 3.Tabloda kısaltmalara yer verilmişse bu kısaltmaların açılımı altyazı şeklinde tablonun altında ve alfabetik sıraya göre yer almalıdır.
- 4.Daha önce basılmış veya elektronik olarak yayınlanmış tablolardan yararlanıldığında hem yazarı hem de basımevinden yazılı izin alınmalıdır ve bu, dergi editörlüğüne faks veya posta ile gönderilmelidir.
- 5.Tablo içerisinde enlemesine ve boylamasına çizgiler kullanılmamalı, sadece üst ve altına düz çizgi çizilmelidir.
- 6.Tablolar yazı içerisindeki bilginin tekrarı olmamalıdır.
- 7.Tablolar yazının içine yerleştirilmiş halde gönderilmemelidir.
- 8.Tablolar her sayfaya bir tablo olmak üzere yazının gönderildiği dosya içinde olmalıdır.

Şekil Grafik Resim ve Altyazıları:

- 1.Altıyazılar iki satır aralıklı olarak ayrı bir sayfaya yazılmalıdır.
- 2.Metin içerisindeki sıralarına göre numaralandırılmalı ve şekil, grafik ve resimlerde kısaltmalara yer verilmişse, bu kısaltmaların açılımı altyazının altında ve alfabetik sıraya göre yer almalıdır.
- 3.Tablo, şekil ve grafikler yazının içine yerleştirilmiş halde gönderilmemelidir.
- 4.Mikroskopik resimlerde büyütme oranı ve boyama tekniği açıklanmalıdır.
- 5.Daha önce basılı veya elektronik olarak yayınlanmış şekil, grafik ve resimlerden yararlanıldığında hem yazarı hem de basımevinden yazılı izin alınmalıdır ve bu dergi editörlüğüne faks veya posta ile gönderilmelidir.
- 6.Tanınacak şekilde görünen şahısların resimlerini kullanırken kendilerinden yazılı izin alınmalıdır.
- 7.Şekillere ait açıklamalar yazının gönderildiği dosyanın en sonuna yazılmalıdır.
- 8.Tablo, şekil ve grafiklerin yazıda nerede geçtiği belirtilmelidir.
- 9.Resimler/fotoğraflar renkli, ayrıntıları görülecek derecede kontrast ve net olmalıdır.
- 10.Şekil, resim/fotoğraflar ayrı birer. jpg dosyası olarak sisteme eklenmelidir.
- 11.Resim ve fotoğraf dosyaları 100 pixel/inch, 8 cm ininde ve 300dpi çözünürlükten daha küçük değerde olmamalıdır.

ÇUKUROVA ANESTEZİ VE CERRAHİ BİLİMLER DERGİSİ

Cilt 3 Sayı 3 Yıl 2020

E-ISSN 2667-498X

Journal of Cukurova Anesthesia and Surgical Sciences

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

Makaleler / Research Article

Ruxolitinib Clinical and Microbiological Implications and Possible Association with B Cell Lymphoma

Uzm. Dr. Müfide OKAY, Doç. Dr. Arzu SAĞLAM, Doç. Dr. Ümit Yavuz MALKAN, Prof. Dr. Yahya BÜYÜKAŞIK, Prof. Dr. Salih AKSU, Prof. Dr. Nilgün SAYINALP, Prof. Dr. İbrahim Celalettin HAZNEDAROĞLU

Sayfalar : 134-141

Comparison of Preeclamptic and Normal Placentas with Histopathological and Clinical Findings

Uzm. Dr. Ethem ÖMEROĞLU, Uzm. Dr. Zeynep BAYRAMOĞLU, Uzm. Dr. Ayşe Nur UĞUR KILINÇ, Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan GÜNENÇ, Uzm. Dr. Elif Nur YILDIRIM ÖZTÜRK, Doç. Dr. Yaşar ÜNLÜ

Sayfalar : 142-154

Although pharmacological treatment is successful in smoking cessation, what are the factors that reduce patients compliance to drugs

Uzm. Dr. Pelin DURU ÇETİNKAYA, Yüksek Lisans Perihan ÇETİNKAYA, Uzm. Dr. Kevser MELEK

Sayfalar : 155-161

Pandemide Sağlık Çalışanlarının Kişisel Koruyucu Ekipman Kullanımına Bağlı Olumsuz Cilt Reaksiyonlarının Belirlenmesi

Yüksek Lisans Ayşe TURAN, Uzm. Dr. Halil NACAR

Sayfalar : 162-169

Investigation of the anxiety level of parents of pediatric patients planned to undergo an elective operation

Yrd. Doç. Dr. Resul YILMAZ, Prof. Dr. Selmin ÖKESLİ, Dr. Öğr. Üyesi Şule ARICAN, Dr. Öğr. Üyesi Gülçin HACİBEYOĞLU, Prof. Dr. Sema TUNCER

Sayfalar : 182-190

Anestezi yoğun bakım ünitesinde görülen enfeksiyonların görülme yeri ve sıklıklarının değerlendirilmesi

Uzm. Dr. Ahmet AYDIN, Prof. Dr. Mustafa BAYAR

Sayfalar : 191-200

The Effect of Patellofemoral Osteoarthritis on Fixed Bearing Medial Unicompartmental Knee Arthroplasty

Doç. Dr. Sabriye ERCAN, Uzm. Dr. Ahsen OĞUL, Doç. Dr. Meric UNAL, Yrd. Doç. Dr. Aydın BUDEYRİ, Uzm. Dr. Yurdagül BAYGÜL, Cem ÇETİN

Sayfalar : 201-211

Ameliyat Sonrası Derlenme Ünitesinde Görülen Erken Dönem Komplikasyonlarının Değerlendirilmesi

Dr. Öğr. Üyesi Kezban KORAŞ SÖZEN

Sayfalar : 212-222

Operative Outcomes of Percutaneous Nephrolithotomy in Different Chronic Kidney Disease Stages

Dr. Öğretim Görevlisi Nebil AKDOĞAN, Yrd. Doç. Dr. Mutlu DEĞER, Prof. Dr. Volkan İZOL, Prof. Dr. Yıldırım BAYAZIT, Prof. Dr. İbrahim Atilla ARIDOĞAN

Sayfalar : 223-229

ÇUKUROVA ANESTEZİ VE CERRAHİ BİLİMLER DERGİSİ

Cilt 3 Sayı 3 Yıl 2020

E-ISSN 2667-498X

Journal of Cukurova Anesthesia and Surgical Sciences

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

Makaleler / Research Article

Paget's Disease Of The Breast: Clinical-Pathological Findings And Surveillance

Dr. Öğr. Üyesi Tevfik AVCI, Doç. Dr. Hakan YABANOĞLU, Uzm. Dr. Murathan ERKENT, Dr. Öğr. Üyesi Pelin BÖRCEK, Dr. Öğretim

Görevlisi Murat KUŞ

Sayfalar : 230-238

Lokal ileri metastatik küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde tedavi sonuçları ve farklı kemoterapi rejimlerin karşılaştırılması

Uzm. Dr. Güzin ÖZDEN

Sayfalar : 239-253

Ultrason Eşliğinde Supraklaviküler Blok Deneyimimiz

Doç. Dr. Özlem ÖZMETE

Sayfalar : 254-260

Demir eksikliği anemisinde demir tedavisi sonrası B12 vitamini ve folik asit seviyeleri

Uzm. Dr. Didar YANARDAĞ AÇIK, Uzm. Dr. Bilal AYGUN

Sayfalar : 261-267

Can Fibulin-5 Induce Gastrointestinal Stromal Tumor Development?

Uzm. Dr. Meryem İlkay EREN KARANIS, Prof. Dr. Hande KÖKSAL

Sayfalar : 275-285

Olgu Sunumları

Safra Kesesinde İnsidental Renal Hücreli Karsinom Metastazi: Olgu Sunumu

Uzm. Dr. Ramazan GÜNDOĞDU, Doç. Dr. Hakan YABANOĞLU, Uzm. Dr. Serkan ERKAN, Uzm. Dr. Murat KUŞ, Uzm. Dr. Bermal HASBAY

Sayfalar : 123-127

Ampiyemin eşlik ettiği COVID-19 olgusunda akciğerin histopatolojik bulguları

Prof. Dr. Hidir ESME, Uzm. Dr. İknur KÜÇÜKOSMANOĞLU

Sayfalar : 170-176

Tromboze Hemoroide Sekonder Gelişen, İntersfinkterik Nekrotizan Fasiit Olgu Sunumu

Uzm. Dr. Ramazan GÜNDOĞDU, Dr. Öğr. Üyesi Kazım GEMİCİ, Uzm. Dr. Ufuk UYLAŞ

Sayfalar : 177-181

Lenf Nodu Metastazını Taklit Eden Schwannoma Olgusu Ve Klinik Deneyimlerimiz

Yrd. Doç. Dr. Ferdane Melike DURAN, Prof. Dr. Hidir ESME, Dr. Meryem İlkay EREN KARANIS

Sayfalar : 268-274

Derlemeler

COVID-19 Pandemisi ve Kardiyovasküler Etkileri

Dr. Özge TURGAY YILDIRIM, Uzm. Dr. Ayşegül TURGAY, Dr. Öğr. Üyesi Demet LAFLI TUNAY

Sayfalar : 128-133



SAFRA KESESİNDE İNSİDENTAL RENAL HÜCRELİ KARSİNOM METASTAZI: OLGU SUNUMU

INCIDENTAL RENAL CELL CARCINOMA METASTASIS IN THE GALLBLADDER: A CASE REPORT

Ramazan Gündoğdu¹, Hakan Yabanoğlu¹, Serkan Erkan¹, Murat Kuş¹, Bermal Hasbay¹


1 Başkent Üniversitesi Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Adana, Türkiye

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Hakan Yabanoğlu E-mail: drhyabanoglu@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 25.08.2020 Kabul Tarihi-Accepted: 09.09.2020 Available Online Date/Çevrimiçi Yayın Tarihi: 13.09.2020

Cite this article as: Gündoğdu R, Yabanoğlu H, Erkan S, Kuş M, Hasbay B. Safra Kesesinde İnsidental Renal Hücreli Karsinom Metastazı: Olgu Sunumu. J Cukurova Anesth Surg. 2020;3(3):123-7.

Doi: 10.36516/jocass.2020.47

 0000-0001-6340-0608, 0000-0002-7984-1800 0000-0001-9183-9124, 0000-0002-8415-8571, 0000-0001-5930-3573

Öz

Renal hücreli karsinom (RCC) çeşitli anatomik bölgelere senkron veya metakron metastaz geliştirme eğilimindedir. Safra kesesi metastazı RCC'de nadir görülmekte olup %1'den az oranda bildirilmiştir. Burada koledokolithiazis ile başvuran, endoskopik retrograd kolanjio-pankreatografi (ERCP) sonrasında yapılan kolesistektomi patolojisi safra kesesine RCC metastazı olarak raporlanan kırk dört yaşında erkek hastayı sunmayı amaçladık. Operasyon planlanan hastalarda malignite özgeçmişini bulunması durumunda olası asemptomatik metastazların atlanmaması için intraoperatif eksplorasyon ve patolojik değerlendirmenin önem arz ettiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Metastaz, renal hücreli karsinom, safra kesesi

Abstract

Renal cell carcinoma (RCC) tends to develop synchronous or metachronous metastases to various anatomical sites. Gallbladder metastasis with RCC is rare and has been reported in less than 1%. Here, we aimed to present a 44-year-old male patient who presented with choledocholithiasis and whose cholecystectomy pathology performed after endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) was reported as RCC metastasis to the gallbladder. We think that intraoperative exploration and pathological evaluation are important in order not to miss possible asymptomatic metastases in patients who are to have a history of malignancy.

Keywords: Gallbladder, metastasis, renal cell carcinoma

Giriş

Renal hücreli karsinom (RCC) erişkinlerdeki tüm malignitelerin %3'ünü ve primer renal tümörlerin %85'ini oluşturur^{1,2}. Yeni tanı konmuş RCC'li hastaların üçte birinde metastatik hastalık görülebilmektedir. Ayrıca, primer renal kitlenin cerrahi tedavisinden sonra yaklaşık %25-50 oranında metastatik hastalık gelişeceği bildirilmiştir³. En sık metastaz bölgeleri akciğer, kemik, karaciğer, adrenal ve beyin olmakla birlikte, bazı olağandışı metastaz bölgeleri bildirilmiştir³. Safra kesesine RCC metastazı otopsi serilerinde hastaların yaklaşık %0,6'sında saptanmıştır⁴.

Burada koledokolithiazis ile başvuran, endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) sonrasında yapılan kolesistektomi patolojisi safra kesesine RCC metastazı olan olgumuzu sunmayı amaçladık.

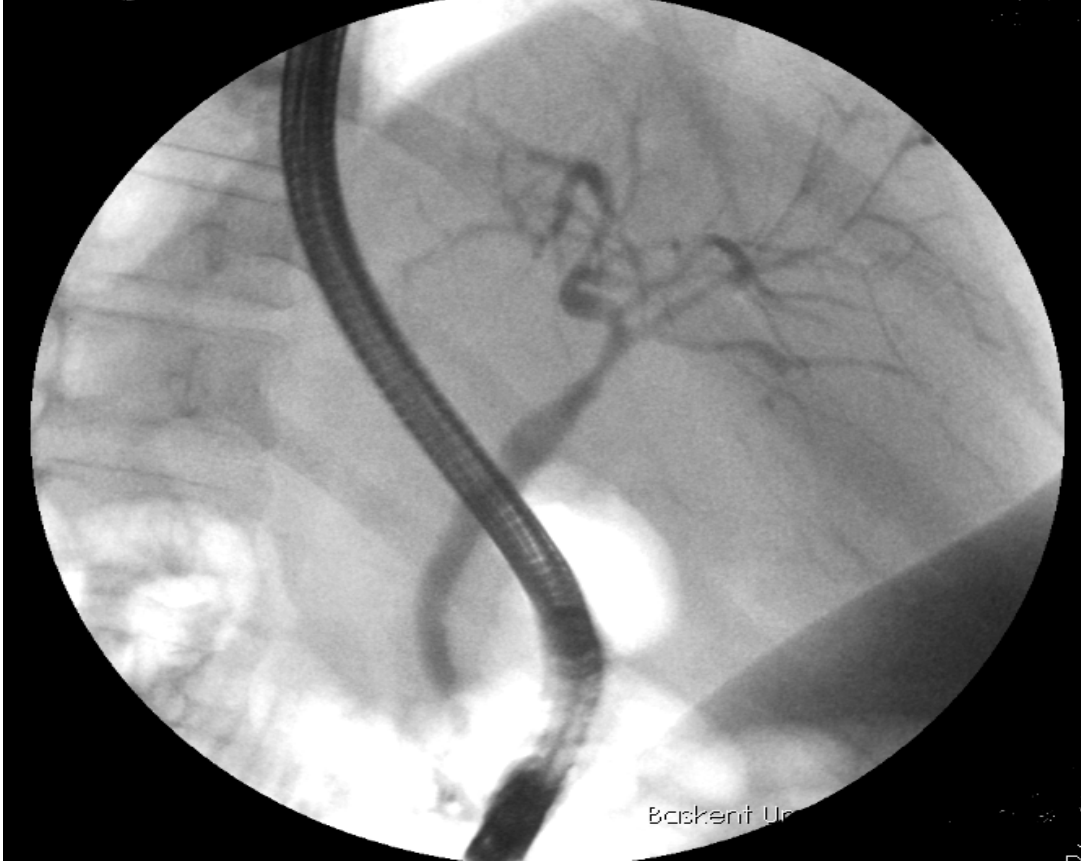
Olgu

Yirmiyedi paket / yıl sigara içme öyküsü olan kırkdört yaşında erkek hastaya hastanemizde sol nonfonksiyone böbrek nedeniyle bir ay önce sol nefrektomi yapıldı ve patolojisi RCC, şeffah hücreli tip, T3N0M0 olarak raporlandı. Onkoloji polikliniğinde takiplerinin başladığı sırada sağ üst kadranda ağrısı ve gözlerde sararma yakınması olması nedeniyle hastanemize acil servisine başvurdu. Batın muayenesinde sağ üst kadranda derin palpasyonda hassasiyet mevcuttu. Laboratuvar tetkiklerinde lökosit: $12,07 \times 10^3 / \mu\text{L}$, hemoglobin: 11,7 gr/dL, trombosit: $140 \times 10^3 / \mu\text{L}$, total / direkt bilirubin: 4,6 / 3,1 mg/dl, alanin aminotransferaz (ALT) / aspartat aminotransferaz (AST): 153 / 160 U/L, alkalin fosfat (ALP): 1377 U/L, gama glutamiltransferaz (GGT): 1300 U/L

olarak saptandı. Karın ultrasonografisinde (USG) safra kesesi duvar kalınlığı normal, içerisinde milimetrik taşlar, intrahepatik safra yolları dilate ve koledok 12 mm olarak raporlanması üzerine gastroenteroloji kliniğince ERCP yapıldı (resim1). Koledok yaklaşık 10 mm ve içerisinde milimetrik multiple sarı renkli taşlar, intrahepatik safra yolları minimal dilate saptanarak; sfinkterotomi ve koledoktan taş ekstirpasyonu yapıldı. Birimize konsülte edilen hastanın laboratuvar tetkiklerinde total / direkt bilirubin: 1,06 / 0,5 mg/dl, ALT / AST: 43 / 38 U / L, ALP / GGT: 50/96 U/L saptanması ve kontrol USG'de ek patoloji görülmemesi üzerine kolesistektomi planlanarak devralındı. Çekilen toraks ve abdominopelvik bilgisayarlı tomografide (BT) metastaz ile uyumlu görünüm bulunmamaktaydı. Preoperatif hazırlık sonrasında hasta genel anestezi altında operasyona alındı. Eksplozasyonda batın içi ek patoloji görülmemesi üzerine laparoskopik kolesistektomi yapıldı. Hastamız post operatif birinci gününde sorunsuz bir şekilde taburcu edildi. Patolojisi kese içerisinde milimetrik taşlar, iki alanda 0,1'er cm'lik, serozada sınırlı, nodüler görünümde, keratin RCC ile pozitif boyanan, karbonik anhidraz ile boyanmayan atipik hücreler izlendi ve RCC metastazı olarak raporlandı (resim 2,3). Hastanın takiplerine onkoloji kliniğinde devam edilmektedir.

Tartışma

Safra kesesine metastaz yapan tümörler genellikle malign melanom, mide, pankreas, yumurtalık, ince bağırsak, safra kanalı ve meme karsinomlarıdır⁵. Renal kanserler çeşitli anatomik bölgelere senkron veya metakron metastaz geliştirme eğilimindedir^{1,2}.



Resim 1: ERCP skopi görüntüsü

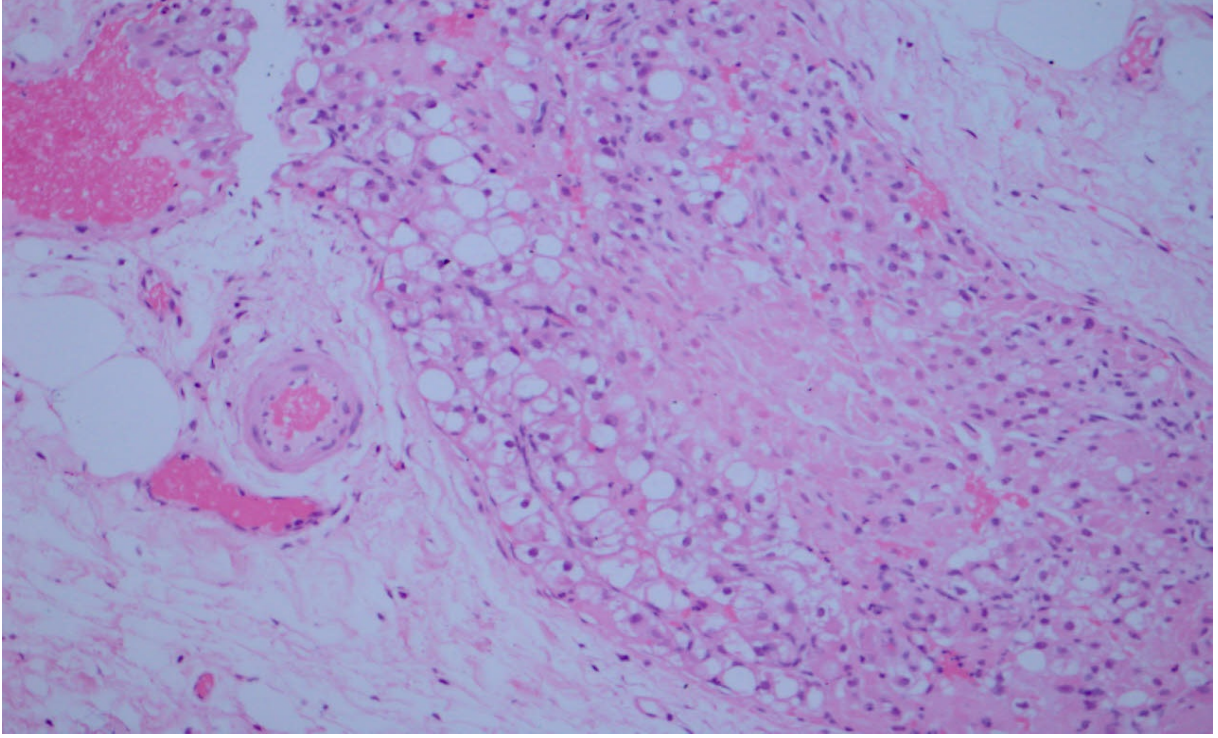
Nadir görülen metastaz bölgeleri arasında, RCC'nin safra kesesi tutulumu %1'den az oranda bildirilmiştir³. Nefrektomi sonrası on yıldan daha uzun sürede meydana gelen safra kesesi metastazı olguları bildirilmiştir^{6,7}.

Bizim olgumuzda safra kesesi metastazı nefrektomiden bir ay sonra insidental olarak kolesistektomi piyes patolojik değerlendirilmesi sırasında saptanmıştır. Safra kesesine RCC metastazlarının çoğunun (%70) asemptomatik olduğu bildirilmiştir⁷. Hastamızda kolanjit semptomları dışında metastaza bağlı klinik ve radyolojik herhangi bir bulgu vermemiştir. F-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisinin (PET) kullanılması, RCC saptamada düşük

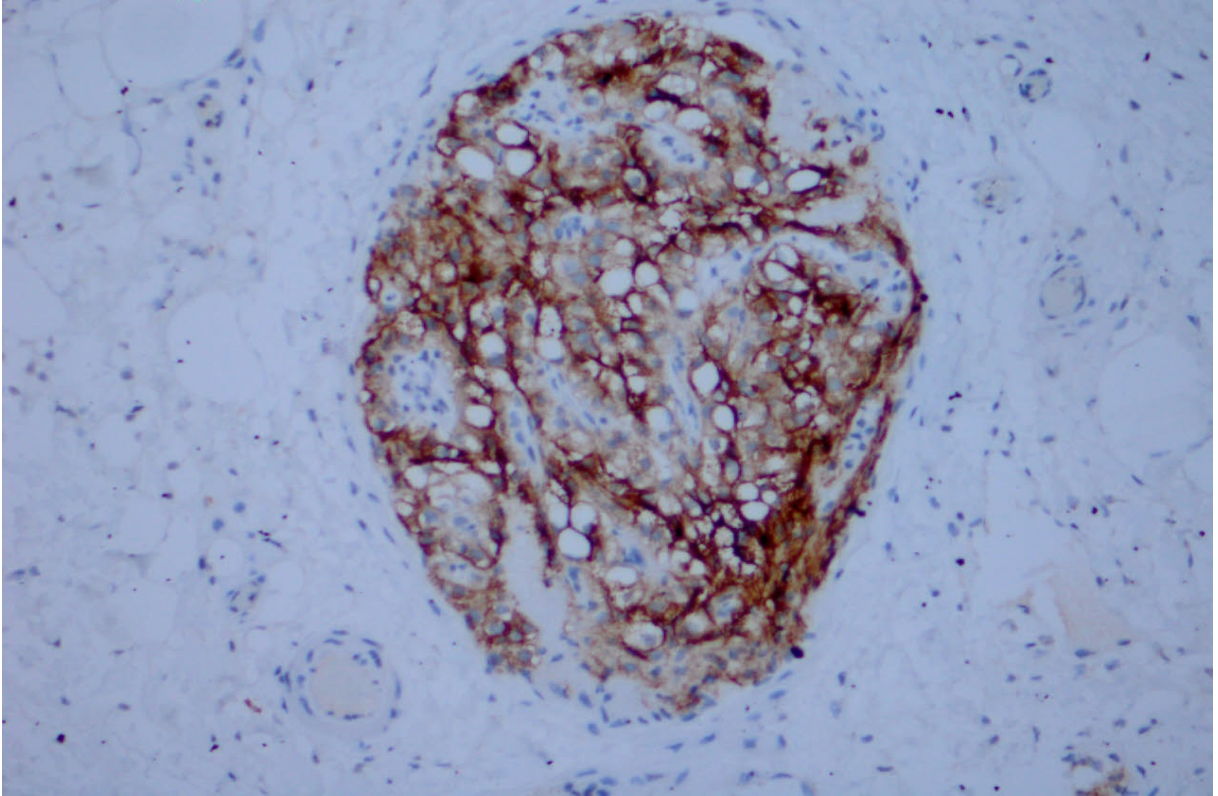
hassasiyet ve özgüllük nedeni ile primer tanısal görüntüleme yöntemi olarak önerilmemektedir⁸. Hastamıza bilgisayarlı tomografi dışında metastaz taraması için ek tetkik henüz yapılmamıştı.

Metastazı olan RCC' li 50 hastayı içeren bir meta-analizde, hastaların %72' sinde tanı anında başka metastaz olmadan soliter safra kesesi metastazı olduğu bildirilmiştir⁷. Hastamızda preoperatif tetkikleri ve intraoperatif bulgularında ek metastaz odağı görülmemiş olup soliter metastaz olarak değerlendirilmiştir.

RCC'den uzak metastazı olan hastalar genellikle kötü prognoz gösterirler ve 5 yıllık sağkalım oranı <%10' dur⁹.



Resim 2: Serozada yuvarlak nükleuslu, şeffaf stoplazmalı atipik hücrelerden oluşan tümöral infiltrasyon alanı (HEx200).



Resim 3: Tümörde RCC pozitifliği (İHKx 200)

Hastamızda kolelithiazis nedeniyle yapılan kolesistektomide temiz cerrahi sınır ile metastatik odakların tam eksize edildiği patoloji raporunda teyit edilmiş olup herhangi bir morbidite gözlenmemiştir.

Sonuç

Safra kesesi benign hastalıkları ve operasyonları genel cerrahi kliniğini sık meşgul etmektedir. Farklı organlardan safra kesesine tümör metastazları literatürde az da olsa bildirilmektedir. Operasyon planlanan hastalarda malignite özgeçmişini bulunması durumunda olası asemptomatik metastazların atlanmaması için intraoperatif eksplorasyon ve patolojik değerlendirmenin önem arz ettiğini düşünmekteyiz.

Finansal Destek:

Bu makalede açıklanan çalışma için herhangi bir finansman alınmadı.

Çıkar Çatışması:

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Etik Onam:

Hastadan aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

Kaynaklar

1. Ghaouti M, Znati K, Jahid A, Zouaidia F, Bernoussi Z, El Fakir Y, et al. A gallbladder tumor revealing metastatic clear cell renal carcinoma: report of case and review of literature. *Diagn Pathol.* 2013 Jan;8(1):4.
2. Choi JB, Yoon BI, Kim SJ, Cho HJ, Hong SH, Choi YJ, et al. Changes in clinicopathological characteristics of renal cell carcinoma in the past 25 years: a single-center experience. *Korean J Urol.* 2011 Feb;52(2):110-4.
3. Chung PH, Srinivasan R, Linehan WM, Pinto PA, Bratslavsky G. (2012, July). Renal cell carcinoma with metastases to the gallbladder: four cases from the National Cancer Institute (NCI) and review of the literature. In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations (Vol. 30, No. 4, pp. 476-481)*. Elsevier.
4. Weiss L, Harlos JP, Torhorst J, Gunthard B, Hartveit F, Svendsen E, et al. Metastatic patterns of renal carcinoma: an analysis of 687 necropsies. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1988;114(6):605-12.
5. Takagi K, Kawase K, Minoshima K, Yamaha M, Maekawa Y, Yokoi S, et al. Gallbladder metastasis from renal cell carcinoma: A case report and literature review. *Urol Case Rep.* 2019 Jan;23:69-71.
6. McWhirter D, den Dulk M, Terlizzo M, Malik HZ, Fenwick SW, Poston GJ. Renal cell carcinoma metastases to gallbladder. *Ann R Coll Surg Engl.* 2013 Nov;95(8):e136-8.
7. Shyr BU, Chen SC, Shyr YM, Lee RC, Wang SE. Metastatic polyp of the gallbladder from renal cell carcinoma. *BMC Cancer.* 2017 Apr;17(1):244.
8. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol.* 2015 May;67(5):913-24.
9. Hung JH, Wang SE, Shyr YM, Su CH, Chen TH, Wu CW. Resection for secondary malignancy of the pancreas. *Pancreas.* 2012 Jan;41(1):121-9.



COVID-19 PANDEMİSİ VE KARDİOVASKÜLER ETKİLERİ

COVID-19 PANDEMIC AND CARDIOVASCULAR EFFECTS

Özge Turgay Yıldırım¹, Ayşegül Turgay², Demet Laflı Tunay³

1 Eskişehir Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Eskişehir, Türkiye

2 Sinop Atatürk Devlet Hastanesi, Anestezyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Sinop, Türkiye


3 Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Özge Turgay Yıldırım E-mail: ozgeturgay@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 08.07.2020 Kabul Tarihi-Accepted: 03.07.2020 Available Online Date/Çevrimiçi Yayın Tarihi: 13.09.2020

Cite this article as: Turgay Yıldırım O, Turgay A, Laflı Tunay D. COVID-19 Pandemisi ve Kardiyovasküler Etkileri. J Cukurova Anesth Surg. 2020;3(3):128-33.

Doi: 10.36516/jocass.2020.48

 0000-0002-6731-4958, 0000-0001-6207-1101, 0000-0002-7984-1800

Öz

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) öncelikle solunum sistemi tutulumuyla seyretse de kardiyovasküler tutulum mortalite ve morbiditeyi etkilemesi nedeniyle ön plana çıkmaktadır. Kardiyovasküler tutulum, miyokart hasarı, akut miyokardit, akut koroner sendrom, aritmi, kalp yetersizliği, venöz tromboembolizm şeklinde kendini gösterebilmektedir. Kardiyak tutulumu olan vakaların seyri diğer vakalara göre daha kötü olduğundan COVID-19 vakalarında bu tutulumu tespit etmek önemlidir. Bu derlemenin amacı COVID-19 ve kardiyovasküler etkilerini özetlemektir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, SARS-CoV-2, kardiyovasküler tutulum, miyokart hasarı, miyokardit, akut koroner sendrom, aritmi, kalp yetersizliği, venöz tromboembolizm

Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is primarily associated with respiratory system involvement and cardiovascular involvement comes to the fore due to its effect on mortality and morbidity. Cardiovascular involvement can manifest as myocardial injury, acute myocarditis, acute coronary syndrome, arrhythmia, heart failure, venous thromboembolism. It is important to detect cardiovascular involvement in COVID-19 cases since the course of these cases is worse than other cases without cardiac involvement. The purpose of this review is to summarize COVID-19 and its cardiovascular effects.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, cardiovascular involvement, myocardial injury, myocarditis, acute coronary syndrome, arrhythmia, heart failure, venous thromboembolism

Giriş

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü-2 (SARS-CoV-2), Çin'in Wuhan eyaletinden başlayarak tüm dünyaya yayılmış ve global bir pandemiye yol açmıştır^{1,2}. Solunum yollarını etkileyen bu hastalık klinik olarak soğuk algınlığı benzeri semptomlara neden olabildiği gibi, akut solunum sıkıntısı sendromu veya fulminan pnömoni gibi ciddi klinik durumlara da yol açabilmektedir³. Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) multidisipliner yaklaşılması gereken bir enfeksiyondur. Bu enfeksiyonla böbrek ve karaciğer hasarı görülebilmekte, sinir sistemi, kardiyovasküler sistem etkilenebilmektedir⁴. Kardiyovasküler hastalığı olan bireylerin COVID-19 enfeksiyonuna yatkınlığı mevcuttur. Kardiyovasküler hastalığı olan bireylerin SARS-CoV-2 ile enfekte olması durumunda bu bireylerde COVID-19'a bağlı olumsuz sonuçlarda risk artışı saptanmıştır. Ayrıca bu bireylerde kardiyovasküler komplikasyonlarda da artış mevcuttur⁵⁻⁷. Bu derleme ile COVID-19 enfeksiyonuna bağlı görülen ve beklenen kardiyovasküler komplikasyonları özetlemek amaçlanmıştır.

COVID-19'a Bağlı Kardiyovasküler Komplikasyonlar

Miyokart Hasarı ve Miyokardit

Miyokart hasarı ve troponin yüksekliğinin sadece miyokart enfarktüsü göstergesi olmadığı, solunum yolu rahatsızlıkları ile de görülebileceği daha önceden de bilinmektedir⁸. Viral hastalıkların ki bu viral hastalıklara bir koronavirüs tipi olan Ortadoğu solunum sendromu

koronavirüsünü (MERS-CoV) de örnek verebiliriz, miyokart hasarı ve troponin yüksekliği ile birlikte miyokardit tablosu oluşturdu tespit edilmiştir^{9,10}. SARS-CoV-2 de kardiyovasküler sistemi direkt veya indirekt olarak etkileyerek miyokart hasarı ve miyokardite neden olabilir¹⁰. Bu konuda yapılan çeşitli çalışmaların sonucuna göre hospitalize edilmiş COVID-19 vakalarında troponin yüksekliği ve miyokart hasarı %7-17 civarında görülmekte iken, yoğun bakımda takip edilen hastalarda bu oran %22-31'e çıkabilmektedir^{1,7,11}.

Yüksek sensitiviteli kardiyak troponin I (hs-cTnI) düzeyine göre mortalite durumu incelendiğinde; ölümlerle sonuçlanan vakaların oranının %46'sının, yaşayanların ise %1'inin, bu biyobelirtecin düzeyinin referans limitinin %99'unun üzerine çıktığı görülmüştür⁷. Zaten çoğu çalışmada da akut miyokart hasarı kardiyak troponin düzeyinin üst referans limitinin %99'unun üzerine çıkması olarak tanımlanmıştır³. Akut miyokart hasarına en sık neden olan altta yatan mekanizmalar; viral miyokardite sekonder hasar veya sistemik inflamasyona sekonder miyokart hasarıdır. Ayrıca miyokardiyal oksijen ihtiyacı arz uyumsuzluğu, akut koroner olaya sekonder veya iyatrojenik nedenlere bağlı miyokart hasarı da olabilmektedir³.

Akut miyokart hasarı olan hastalarda göğüs ağrısı, nefes darlığı, disritmi ve akut sol ventrikül işlev bozukluğu tespit edilebilmektedir^{1,7,11,12,13}. Bu hastalarda daha önce de belirtildiği gibi öncelikle miyokart hasarı olduğundan troponin yükselmektedir. Bunun haricinde elektrokardiyografi değişiklikleri görülebilmektedir. Bu değişiklikler akut koroner sendromu taklit edebildiği gibi, spesifik olmayan ST-T değişiklikleri, T inversiyonu, PR ve ST segment depresyonları veya elevasyonları da görülebilmektedir¹⁴. Ekokardiyografide ise duvar hareket bozukluğu

olmayabileceği gibi global işlev bozukluğu da görülebilmektedir^{10,15}. COVID-19'a bağlı miyokart hasarında EKG ve ekokardiyografik değişiklikler hastalığın ciddiyetinin ve prognoz kötülüğünün öngördürmektedir^{10,16,17}. En önemlisi, akut miyokart hasarı ve troponin yüksekliği; COVID-19 vakalarında ciddi bir negatif prognoz ve mortalite göstergesidir. Bu yüzden bu vakalar dikkatle ve yakından takip edilmelidir^{1,7,11}.

Akut Miyokart Enfarktüsü

Ciddi sistemik inflamasyon, aterosklerotik plaklarda bozulmaya ve yırtılmaya neden olur ve bu durum akut miyokart enfarktüsüne neden olabilmektedir^{15,17-20}. Özellikle ciddi viral enfeksiyonların da sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna neden olduğu ve bu sendromun da plak rüptürü riskini artırdığı bilinmektedir²¹. Kwong ve ark.¹⁸ yaptığı bir çalışmada influenza ve bazı diğer virüslerin, hastalığın ilk bir haftasında akut miyokart riskini artırdığı bildirilmiştir. Covid-19 enfeksiyonuna ciddi inflamasyon ve hiperkoagülabilitate eşlik etmektedir. Bu yüzden COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda akut miyokart enfarktüsü riskinin arttığı düşünülebilir^{10,15}. COVID-19 ve miyokart enfarktüsü birlikteliği beklenen bir durum olsa da COVID-19 ve miyokart enfarktüsü insidansını değerlendiren bir çalışma yayınlanmamıştır. Bu durum bize insidansın beklendiği gibi çok olmadığı veya yeterli tanı konulmadığını göstermektedir¹⁰. Fakat beklenebilecek bu duruma hazırlıksız yakalanmamak için konu ile ilgili kılavuzlar ve uzlaşi raporları yayınlanmıştır^{15,22,23}. Türk Kardiyoloji Derneği'nin düzenlediği uzlaşi raporunda hasta ST yükselmeli miyokart enfarktüsü şüphesi varsa ve yüksek riskli (yaygın ön duvar miyokart enfarktüsü, hemodinamik instabilite, kardiyojenik şok, akut kalp yetersizliği, hayati tehdit eden aritmi, kardiyak arrest, miyokart enfarktüsünün

mekanik komplikasyonları) ise hastaya primer perkütan koroner girişim önerilmekte; fakat hasta yüksek riskli değilse ve ST yükselmeli miyokart enfarktüsü şüphesi varsa hastaya öncelikli fibrinolitik tedavi önerilmektedir. ST yükselmesi olmayan miyokart enfarktüsü durumunda ise hasta yüksek riskli ise erken perkütan girişim önerilirken, yüksek riskli hasta değilse medikal tedavi önerilmektedir²³.

Kalp Yetersizliği ve Kardiyomiyopati

Kalp yetersizliği, COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle başvuran hastalarda saptanan bulgulardan biridir. Zhou ve ark.⁷ 191 hospitalize hastada yaptığı izlemde toplamda hastaların %23'ünde kalp yetersizliği tespit edilmiştir. Ölümle sonuçlanan vakaların %52'sinde diğer vakaların ise %12'sinde kalp yetersizliği saptanmıştır⁷. COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda kalp yetersizliği durumunun yeni bir kardiyomiyopati mi yoksa eski kardiyak hastalığın kötüleşmesi durumu olup olmadığı net değildir¹⁰. COVID-19 enfeksiyonun tetiklediği miyokart hasarı veya akut miyokardit gibi durumlar kalp yetersizliğini tetiklemiş ve artırmış olabilir. Nedeni ne olursa olsun COVID-19 nedeniyle takip edilen hastaların kalp yetersizliği ve kalp yetersizliği semptomları açısından takip edilmesi gerekli görülmektedir.

Kardiyak Aritmi

COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda aritmi, başvuru şikayetleri arasındadır. COVID-19 tanısı konan hastaların %7,3'ünde başvuru şikayetleri arasında kalp çarpıntısı olduğu görülmektedir²⁴. Hospitalize edilen hastalarda aritmi %17 oranında görülürken, yoğun bakımda takip edilen hastalarda bu oran %44'e ulaşmaktadır¹¹. En sık görülen çarpıntı muhtemel hipoperfüzyon, ateş, hipoksi veya anksiyete gibi sebeplere bağlı sinüs taşikardisidir. COVID-19 enfeksiyonu

geçiren bir hastada aritmiye troponin yüksekliği de eşlik ediyorsa bu hastaya daha dikkatli yaklaşılmalıdır çünkü aritmilerin temelinde; miyokart hasarı, miyokardit veya akut koroner sendrom olabilir¹⁰. Bu ön tanıları göz önünde bulundurarak hastaya yaklaşılmalı ve tedavi algoritması altta yatan mekanizmaya göre düzenlenmelidir.

Venöz Tromboembolik Olaylar

COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalar venöz tromboemboli açısından artmış risk taşımaktadırlar²⁴. Bu riski artıran durumlar, uzamış immobilitate, artmış koagülabilitate durumu, sistemik inflamasyon ve multiorgan yetmezliği gibi durumlardır^{1,7,25,26}. COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda koagülasyon yolağında bozukluklar görülmektedir. Han ve ark.²⁷ bu hastalarda D-dimer, fibrinojen ve fibrin yıkım ürünleri düzeylerinde sağlıklı bireylere göre artış olduğunu tespit etmiştir. Ayrıca D-dimer ve fibrin yıkım ürünleri düzeyi ciddi COVID-19 enfeksiyonu olanlarda, hafif atlatanlara göre daha yüksektir. D-dimer düzeyinin 1 µg/mL düzeyinin üzerinde olması hastanede yatan hastalarda artmış ölüm riski ile ilişkilendirilmiştir⁷. Ayrıca antikoagülasyon kullanımı ciddi COVID-19 hastalarında mortaliteyi düşürmektedir. Bu yüzden ciddi COVID-19 vakalarında ve D-dimer düzeyi üst referans limitinin 6 kat üstünde olan hastalarda özellikle düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımı düşünülmelidir²⁸.

Uzun Dönemde Beklenebilecek Sonuçlar

SARS-CoV-2 virüsü kısa süredir hayatımızda olan bir ajan olması nedeniyle uzun dönem etkilerinden söz etmek için henüz yayınlar bulunmamaktadır. Tıpkı SARS-CoV-2 gibi Coronaviridae ailesi üyesi olan SARS-CoV bize yol gösterici olabilir. SARS-CoV, 2002 ve 2003 yıllarında pandemiye neden olmuş ama bu salgın COVID-19 gibi tüm dünyaya değil,

sadece 37 ülkeye yayılmış ve sonrasında kontrol altına alınmıştır^{29,30}. SARS-CoV enfeksiyonu geçirmiş hastaların yıllık izlemi sonucunda hastaların %44'ünde kardiyovasküler sistem bozukluklarının, %60'ında ise glikoz metabolizması bozukluklarının görüldüğü bildirilmiştir. Yine bu hastalarda lipit metabolizma bozukluklarının olabileceği belirtilmektedir. Fakat bu yayın 25 kişilik bir çalışmadır ve bu değişikliğin, uygulanan metilprodinolon uygulamasının uzun dönem etkisinin olabileceği de yayında belirtilmektedir³¹. COVID-19 enfeksiyonunun uzun dönem sonuçlarından bahsetmek için erken olsa da, bu enfeksiyonu geçirmiş hastaların kardiyovasküler ve metabolik bozukluklar için izlenmesi ve uzun dönem takip yapılması yanlış olmayacaktır.

Sonuç

COVID-19 enfeksiyonu, kardiyovasküler sistem üzerinde etkilerini miyokart hasarı, akut miyokardit, akut koroner sendrom, kalp yetersizliği, kardiyak aritmiler, tromboembolik olaylar olarak gösterebilmektedir. Kardiyak tutulumu olan hastaların prognozları daha kötüdür ve mortalite oranları daha yüksektir. Bu yüzden COVID-19 hastalarının takibinde hastaların kardiyovasküler açısından takip edilmeleri önemlidir. Ayrıca COVID-19 hastalarında kalp yetersizliği, miyokart enfarktüsü gibi konularla ilgili yayınlar sınırlıdır. Bu konudaki çalışmaların artması COVID-19 enfeksiyonu ile mücadelede hekimlerin yaklaşımını etkileyecek, yeni algoritmalar üretilmesini sağlayacak ve sahadaki hekimlerin enfeksiyonla mücadele etmesini kolaylaştıracaktır.

Finansal Destek:

Bu makalede açıklanan çalışma için herhangi bir finansman alınmadı.

Çıkar Çatışması:

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Etik Onam:

Hastadan aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

Kaynaklar

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb;395(10223):497–506.
- World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Available Online: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/whodir-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (Erişim tarihi: 7 Nisan 2020)
- Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 May - Jun;14(3):247–50.
- Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and Multiorgan Response [published online ahead of print, 2020 Apr 28]. *Curr Probl Cardiol*. 2020 Aug;45(8):100618.
- Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020 May;109(5):531–8.
- Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system [published online ahead of print March 5, 2020]. *Nat Rev Cardiol*. 2020 May;17(5):259–60.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038]. *Lancet*. 2020 Mar;395(10229):1054–62.
- Brack MC, Lienau J, Kuebler WM, Witzernath M. Cardiovascular sequelae of pneumonia. *Curr Opin Pulm Med*. 2019 May;25(3):257–62.
- Alhagbani T. Acute myocarditis associated with novel Middle east respiratory syndrome coronavirus. *Ann Saudi Med*. 2016 Jan-Feb;36(1):78–80.
- Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020 May;75(18):2352–71.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Feb 7]. *JAMA*. 2020 Mar;323(11):1061–9.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Apr;323(13):1239–42.
- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020 May;46(5):846–8.
- Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19 [published online ahead of print April 18. *Am J Emerg Med*. 2020;38(7):1504–7.
- Welt FG, Shah PB, Aronow HD, Bortnick AE, Henry TD, Sherwood MW, et al.; American College of Cardiology's Interventional Council and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. Catheterization Laboratory Considerations During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic: From the ACC's Interventional Council and SCAI. *J Am Coll Cardiol*. 2020 May;75(18):2372–5.
- Shi, S., Qin, M., Shen, B., Cai, Y., Liu, T., Yang, F., ... & Huang, H. (2020). Cardiac injury in patients with corona virus disease 2019. *JAMA Cardiol*.
- Guo, T., Fan, Y., & Chen, M. (2020). Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19)[e-pub ahead of print]. *JAMA Cardiol*.
- Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Karnauchow T, et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med*. 2018 Jan;378(4):345–53.
- Corrales-Medina VF, Alvarez KN, Weissfeld LA, Angus DC, Chirinos JA, Chang CC, et al. Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of

- cardiovascular disease. *JAMA*. 2015 Jan;313(3):264–74.
20. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study [published correction appears in *BMJ*. 2020 Mar 31;368:m1295]. *BMJ*. 2020;368:m1091. Published 2020 Mar 26. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>.
 21. Warren-Gash C, Hayward AC, Hemingway H, Denaxas S, Thomas SL, Timmis AD, et al. Influenza infection and risk of acute myocardial infarction in England and Wales: a CALIBER self-controlled case series study. *J Infect Dis*. 2012 Dec;206(11):1652–9.
 22. The European Society for Cardiology. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>. (Last update: 28 May 2020)
 23. Aktoz M, Altay H, Aslanger E, Atalar E, Aytekin V, Baykan AO, et al. Türk Kardiyoloji Derneği Uzlaşma Raporu: COVID-19 Pandemisi ve Kardiyovasküler Hastalıklar Konusunda Bilinmesi Gerekenler (25 Mart 2020) [Consensus Report from Turkish Society of Cardiology: COVID-19 and Cardiovascular Diseases. What cardiologists should know. (25th March 2020)]. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2020 Mar;48 Suppl 1:1–48.
 24. Liu K, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang MF, Ma JP, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)*. 2020 May;133(9):1025–31.
 25. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J*. 2020 May;41(19):1858–1858.
 26. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr;18(4):844–7.
 27. Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection [published online ahead of print, 2020 Mar 16]. *Clin Chem Lab Med*. 2020; [j/cclm.ahead-of-print/cclm-2020-0188/cclm-2020-0188.xml](https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0188). <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0188>.
 28. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020 May;18(5):1094–9.
 29. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2016 Aug;14(8):523–34.
 30. Cameron MJ, Kelvin AA, Leon AJ, Cameron CM, Ran L, Xu L, et al. Lack of innate interferon responses during SARS coronavirus infection in a vaccination and reinfection ferret model. *PLoS One*. 2012;7(9):e45842.
 31. Wu Q, Zhou L, Sun X, Yan Z, Hu C, Wu J, et al. Altered lipid metabolism in recovered SARS patients twelve years after infection. *Sci Rep*. 2017 Aug;7(1):9110.



RUXOLITINIB CLINICAL AND MICROBIOLOGICAL IMPLICATIONS AND POSSIBLE ASSOCIATION WITH B CELL LYMPHOMA

RUKSOLİTİNİB KLİNİK VE MİKROBİYOLOJİK İÇERİKLERİ VE B HÜCRELİ LENFOMA İLE OLASI İLİŞKİSİ

Mufide Okay Ozgeyik¹, Arzu Saglam², Umit Y. Malkan³, Yahya Buyukasik⁴, Salih Aksu⁴, Nilgun Saymalp⁴, Ibrahim C. Haznedaroglu⁴

1 Eskisehir City Hospital, Department of Hematology, Eskisehir, Turkey

2 Hacettepe University Medical School, Department of Pathology, Ankara, Turkey.


3 Health Sciences University, Diskapi Yildirim Beyazit Research Hospital, Department of Hematology, Ankara, Turkey.

4 Hacettepe University Medical School, Department of Hematology, Ankara, Turkey.

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Mufide Okay Ozgeyik E-mail: mufide_okay@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 08.09.2020 Kabul Tarihi-Accepted: 15.10.2020 Available Online Date/Çevrimiçi Yayın Tarihi: 29.10.2020

Cite this article as: Ozgeyik MO, Saglam A, Malkan UY, Buyukasik Y, Aksu S, Saymalp N, et al. Ruxolitinib Clinical and Microbiological Implications and Possible Association with B Cell Lymphoma. J Cukurova Anesth Surg. 2020;3(3):134-41. Doi: 10.36516/jocass.2020.49

 0000-0001-5317-0597, 0000-0002-0076-8293, 0000-0001-5444-4895, 0000-0002-2700-295X, 0000-0002-1144-2520, 0000-0002-4782-896X, 0000-0001-8028-9462

Abstract

Introduction: Ruxolitinib is a Janus kinase (JAK)1/JAK2 inhibitor for the treatment with primary myelofibrosis (PMF), post-polycythemia MF (PPVMF), and post-essential thrombocythemia MF (PETMF) for disease-related splenomegaly or symptoms in adult patients. Ruxolitinib is effective treatment choice for myelofibrosis. But ruxolitinib has some adverse event, hematologic and non-hematologic. In this study, we wanted to present the results of our patients using ruxolitinib.

Materials and Methods: Total 40 patient's data were retrospectively analyzed. Categorical and continuous data were expressed as ratio (%) and median (range). Overall survival (OS) is taken as endpoints of this study.

Results: The total number of patients was 40. 4 patients received ruxolitinib for chronic graft versus host disease (cGVHD) after allogeneic stem cell transplantation. The total number of patients who analyzed was 28. The median age of patients was 54 years (35-78). Median ruxolitinib treatment duration was 383 days (37-1596 days). After ruxolitinib, median platelet, hemoglobin, neutrophil nadir durations were 46 days (0-546), 40 days (14-218days) and 112 days (16-546days), respectively. The median nadir hemoglobin and platelet level were 8.3 g/dl (5 g/dl -15 g/dl) and $147.5 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($29 \times 10^3/\mu\text{l}$ - $589 \times 10^3/\mu\text{l}$), respectively. The median follows up was 1291 days (40 -8053 days). The 5-year OS rate was 60.6% and 90% in hemoglobin and platelet recovery time <100days and ≥ 100 days (p=0.9). 7 patients were died, one of them had opportunistic fungal infection.

Conclusion: In conclusion, although ruxolitinib has been shown to improve survival in myelofibrosis in the long term, survival may be short due to side effects.

Keywords: Ruxolitinib, adverse events, myelofibrosis.

Öz

Giriş: Ruksolitinib primer myelofibrozis (PMF), post-polisitemia MF (PPMF) ve post-esansiyel trombositemi MF (PETMF)'de hastalık ilişkili splenomegali ve semptomların kontrolünde kullanılabilen Janus kinaz (JAK)1/ JAK2 inhibitörüdür. Myelofibrozis tedavisinde etkin bir tedavi seçeneğidir. Fakat hematolojik ve hematolojik olmayan yan etkileri mevcuttur. Biz bu çalışma ile ruksolitinib kullanan hastalarımızın sonuçlarını sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Toplamda 40 hasta verisi geriye yönelik incelendi. Kategorik ve sürekli veriler sırasıyla yüzde (%) ve ortalanca (aralık) olarak belirtildi. Genel sağkalım (GS) çalışmada primer sonlanım noktası olarak alındı.

Bulgular: Toplam hasta sayısı 40'tı. 4 hasta ruksolitinibi allojenik kök hücre nakli sonrası kronik graft versus host hastalığı (kGVHH) için kullanılmaktaydı. Analiz edilen toplam hasta verisi 28'di. Ortanca yaş 54 (35-78) idi. Ortanca ruksolitinib tedavi süresi 383 gündü (37-1596 gün). Ruksolitinibden sonra ortalanca trombosit, hemoglobin, nötrofil nadir süresi sırasıyla, 46 gün (0-546 gün), 40 gün (14-218 gün) ve 112 gün (16-546) gün idi. Ortanca nadir hemoglobin ve trombosit seviyesi sırasıyla 8.3 g/dl (5 g/dl -15 g/dl) ve $147.5 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($29 \times 10^3/\mu\text{l}$ - $589 \times 10^3/\mu\text{l}$) idi. Ortanca izlem süresi 1291 gün (40 -8053 gün) olarak saptandı. Hemoglobin ve trombosit iyileşme süresi <100 gün ve ≥ 100 gün olarak alındığında 5-yıllık GS oranı %60,6 ve %90 olarak saptandı ($p=0.9$). Biri fırsatçı fungal infeksiyondan olmak üzere, toplam yedi hasta hayatını kaybetmişti.

Sonuç: Ruksolitinib, uzun dönemde myelofibrozis için sağkalımı uzattığı gösterilse de sağkalım yan etkilerden dolayı kısılabılır.

Anahtar Kelimeler: Ruksolitinib, yan etkiler, myelofibrozis.

Introduction

Ruxolitinib is a Janus kinase (JAK)1/JAK2 inhibitor for the treatment with primary myelofibrosis (PMF), post-polycythemia MF (PPVMF), and post-essential thrombocythemia MF (PETMF) for disease related splenomegaly or symptoms in adult patients¹. The main pathology of MF is the hyperactivity of JAK-STAT pathway². The standart risk evaluation for PMF is based on three risk score: The International Prognostic Scoring System (IPSS) at diagnosis, the dynamic IPSS (DIPSS) and DIPSSplus during disease following. All risk scores evaluate five parameters: age >65 years, leukocyte $\geq 25 \times 10^3/\mu\text{l}$, circulating blast cell $\geq 1\%$, hemoglobine $<10\text{g/dl}$, presence of constitutional symptoms (fever, night sweats, loss of weight). Additionally, the cytogenetic results and need for red blood cell transfusion and platelet count are necessary for DIPSSplus³⁻⁵. Furthermore, a new risk scoring system (MYSEC-PM) for PPVMF and PETMF myelofibrosis was developed². Ruxolitinib

is effective treatment choice for myelofibrosis⁶. But ruxolitinib has some adverse event, hematologic and nonhematologic. Central nervous system, dermatologic, endocrine, and metabolic, gastrointestinal, hepatic system adverse events previously reported. Pneumonia is the second most common adverse event⁷. Dose-dependent cytopenias were the most common hematologic adverse events⁷. The JAK-STAT pathway is contributed to the development of malignant lymphoma. In the recent published paper, ruxolitinib can be increased risk for B-cell lymphoma in MF patients⁸. In this area, it has been reported that lymphoma develops in MPNs under ruxolitinib treatment^{9,10}. Especially if a patient has B cell clone in the bone marrow, the risk is increase⁸.

Ruxolitinib can use also chronic graft-versus-host disease (cGVHD) not only myelofibrosis. cGVHD is the major complication after allogeneic stem cell transplantation¹¹. T cell reaction is important for GVHD mechanism. Interferon γ (IFN γ) is important for T cell traffic. The JAK/STAT pathway is central to IFN γ - IFN γ R signaling, and inhibition of this pathway by ruxolitinib is important

for GVHD to stabilize. In this study, we wanted to present the results of our patients using ruxolitinib.

Materials and Methods

We evaluated of the patients' receiving ruxolitinib data retrospectively in our center from June 2015. Total 40 patient's data were analyzed. The data collection made from our database. The study was approved by local ethic committee (GO 18/1010). All patients gave informed consent about their treatment and information analyses. This study complied with the Declaration of Helsinki. Patients' age, sex, reason for ruxolitinib treatment, diagnosis, date of diagnosis were analyzed. JAK-V600F mutation status, MPL mutation status, CALR mutation status and cytogenetic analyses results were analyzed. The hemoglobin level, white blood cell counts, platelet counts at diagnosis and $HB \geq 10g/dl$, $HB < 10g/dl$, $WBC \geq 25 \times 10^3/\mu l$, $WBC < 25 \times 10^3/\mu l$, $platelet \geq 100 \times 10^3/\mu l$, $platelet < 100 \times 10^3/\mu l$ were grouped and analyzed. The symptoms at diagnosis (fever, night sweats, loss of weight, abdominal pain, bone pain) were recorded. IPSS, DIPSS, DIPSS plus score for PMF and MYSEC-PM² score for PETMF, PPVMF were calculated. Bone marrow biopsy fibrosis grade were recorded, according to the 0-3 scale for reticulin fibrosis. Treatment choices before or with ruxolitinib were recorded. The platelet count, hemoglobin level, neutrophil nadir level and date, also recovery level and date after ruxolitinib therapy were recorded. Patients hepatic transaminases (ALT, AST), creatinine level changes and dizziness, nausea, pruritis were recorded. Serious adverse events were recorded. The causes of death of the patients who died were examined.

Statistical analysis

Categorical and continuous data were expressed as ratio (%) and median (range). Overall survival (OS) is taken as endpoints of this study. OS was defined as death by any cause. The patients who did not die and those who did not relapse at last follow-up were censored at this time. Patient and disease related variables and outcomes were summarized by descriptive statistics. Survival analyses were computed via the Kaplan-Meier method. Comparisons of survival rates were done using a log-rank test. Univariate comparisons with a p value < 0.2 were included in multivariate analyses in which $p < 0.05$ was considered statistically significant. Cox regression analysis was used to study the simultaneous effect of selected variables on survival. The analysis was performed with the IBM SPSS Statistics for Windows, version 23.0 (Armonk, NY).

Results

The total number of patients was 40. 4 patients received ruxolitinib for cGVHD after allogeneic stem cell transplantation. 8 patients were excluded the analysis because of lack of the data. The total number of patients who analyzed was 28. The median age of patients was 54 years (35-78). 39.3% (11 patients), 17.9% (5 patients), 39.3% (11 patients) and 3.6% (1 patient) have PMF, PETMF, PPVMF and polycythemia vera, respectively. The median spleen size was 190mm (140-270mm). The median LDH level at diagnosis was 805 (173-1942). The median platelet, hemoglobin and neutrophil levels at diagnosis were

211×10³/μL (42×10³/μL -1000×10³/μL), 11.4 g/dL (7 g/dL -18 g/dL) and 12.1×10³/μL (2.7×10³/μL -54.6×10³/μL), respectively. 25/27 patients (92.5%) have JAK positive. There were only 5 and 4 results (as negative) for CALR mutation and MPL mutation. Cytogenetic analysis results (total 20 patients) were 1 patient with trisomy 8, one patient with deletion 20q. The other cytogenetic results were normal karyotype (18 patients). The other characteristics of patients was shown in table 1. The only 1 patient had low MYSEC-PM score, the other patients' score was not known because of lack of

CALR data. Median ruxolitinib treatment duration was 383 days (37-1596 days). 21.4%, 39.3%, 25%, 14.3% of patients received ruxolitinib 2*5 mg/day, 2*10 mg/day, 2*15 mg/day and 2*20mg/day, respectively. After ruxolitinib, elevation of ALT and AST level was shown 9 and 10 patients, respectively. Only 4 (14.3%), 2 (7.1%) and 3 (10.7%), 4 (14.3%), 4 (14.3%) patients had increase creatinine level, headache, dizziness, muscle spasm and nausea after ruxolitinib, respectively.

Table 1. Characteristics of patients.

Symptoms at diagnosis	
• Fever	9/28 (32.1%)
• Night sweats	7/28 (25%)
• Loss of weight	10/28 (35.7%)
• Bone pain	4/28 (14.2%)
• Abdominal pain	15/28 (53.5%)
DIPSS score (n=28)	
• Low	4 (14.3%)
• Intermediate-1	17 (60.7%)
• Intermediate-2	5 (17.9%)
• High	2 (7.1%)
IPSS score (n=28)	
• Low	4 (14.3%)
• Intermediate-1	12 (42.9%)
• Intermediate-2	6 (21.4%)
• High	6 (21.4%)
DIPSS plus score (n=28)	
• Low	3 (10.7%)
• Intermediate-1	12 (42.9%)
• Intermediate-2	9 (32.1%)
• High	4 (14.3%)
Fibrosis grade at diagnosis (n=27)	
• Grade 2	6 (22.3%)
• Grade 3	21 (77.7%)
Treatment of before ruxo (n=27)	
• Hidroxyurea (HU)	19 (70.3%)
• HU+ interferone	5 (18.5%)
• Eritropoetin	2 (7.5%)
• Splenectomy	1 (3.7%)

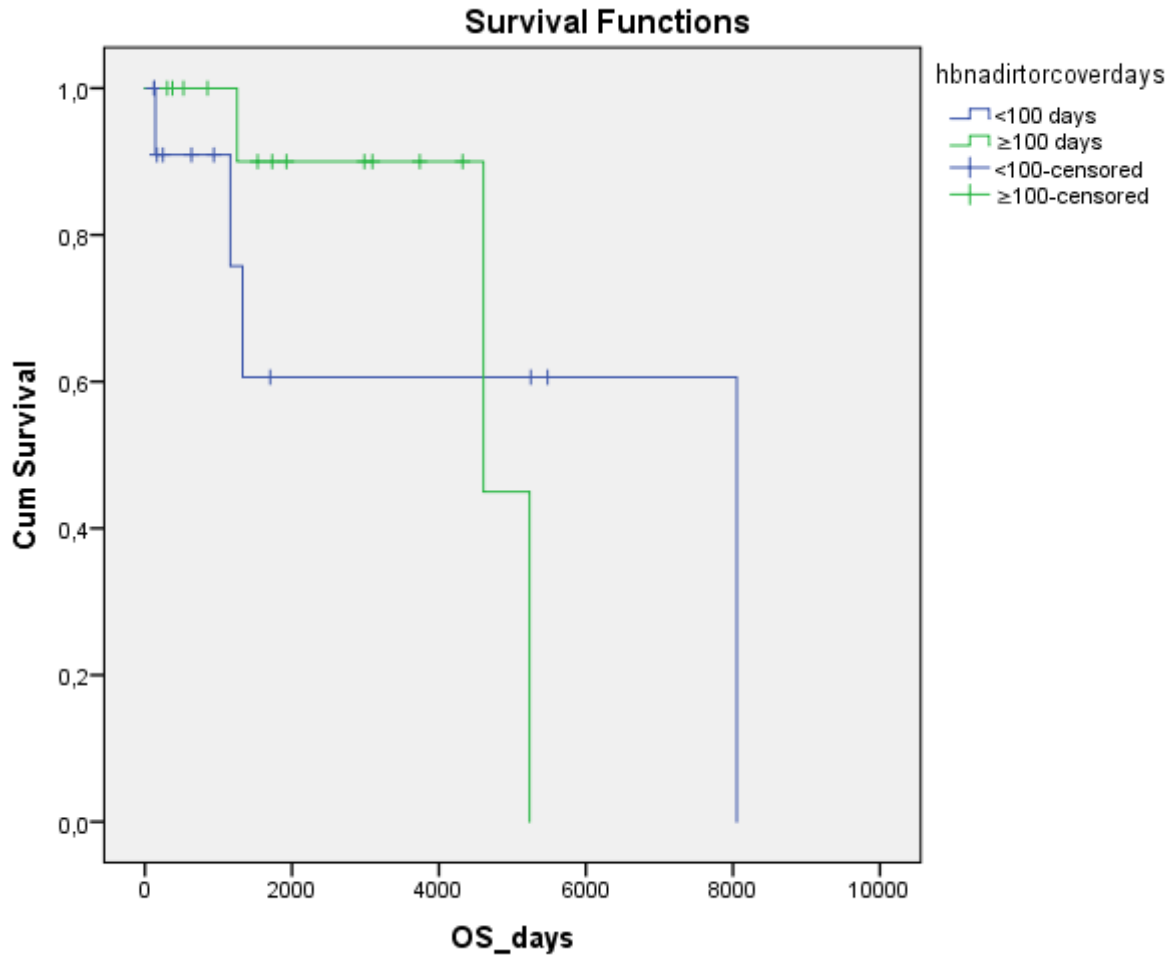


Figure 1. Comparison of OS among groups of time nadir to recovery of hemoglobin.

There is no patient with pruritis, diarrhea and herpes infection. The leukemic transformation was not improving in any patient. The dose modification was made in 8 (28.6%) patients because of adverse events.

After ruxolitinib, median platelet, hemoglobin, neutrophil nadir durations were 46 days (0-546), 40 days (14-218days) and 112 days (16-546days), respectively. The median recovery duration of platelet, hemoglobin, neutrophil durations were 90 days (6-467days), 101 days (6-625days) and 50 days (6-363 days), respectively. When the

median hemoglobin, platelet recovery time was grouped as 100 days; 48.1% (13 patients) and 51.9% (14 patients) of patients have hemoglobin and platelet recovery time <100days, respectively.

67.9% (19 patients) of patients have the nadir hemoglobin level ≤ 10 g/dl. 32.1% (9 patients) of patients have the nadir platelet $\leq 100 \times 10^3/\mu\text{l}$. 46.4% (13 patients) of patients have the nadir neutrophil $\leq 5 \times 10^3/\mu\text{l}$. The median nadir hemoglobin and platelet level were 8.3 g/dl (5 g/dl -15 g/dl) and $147.5 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($29 \times 10^3/\mu\text{l}$ - $589 \times 10^3/\mu\text{l}$), respectively. The median recovery hemoglobin and platelet level

were 10.6 g/dl (7 g/dl-15 g/dl) and $285 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($42 \times 10^3/\mu\text{l}$ - $1005 \times 10^3/\mu\text{l}$), respectively.

The median follow up was 1291 days (40 -8053 days). The 5-year OS rate was 60.6% and 90% in hemoglobin and platelet recovery time <100 days and ≥ 100 days ($p=0.9$) (Figure 1). There was no statistically significant difference. In the follow-up, 7 patients were died. Two of them had allogeneic stem cell transplantation and died. One of them had recurrent hematuria and died due to deep anemia. One of them had tuberculosis and died, we reported early¹². One of them died after splenectomy due to cardiac decompensation. One of them had died after acute respiratory distress syndrome with unknown etiology. The one of them had opportunistic fungal infection.

59-year male patient was diagnosed as primary myelofibrosis in 2009. Abdominal ultrasonography revealed his spleen size as 20 cm. His laboratory tests were resulted as hemoglobin 11.6 gr/dl, white blood cell $14 \times 10^3/\mu\text{l}$, and platelet $211 \times 10^3/\mu\text{l}$. His bone marrow biopsy was showed of grade 3/3 fibrosis. In 2011, his white blood cell count was detected as $36 \times 10^3/\mu\text{l}$, therefore he was investigated for blastic transformation. After ruling out blastic transformation, hydroxyurea treatment was started. In 2015, his laboratory tests were resulted as hemoglobin 10.7 gr/dl, white blood cell $22.1 \times 10^3/\mu\text{l}$, and platelet $205 \times 10^3/\mu\text{l}$. He had the complaints of early satiation, loss of weight and dyspnea. His liver and spleen were palpable under costa with 8 cm and 15 cm, respectively. Ruxolitinib treatment was started in September 2016 because of spleen enlargement and constitutional symptoms. He was hospitalized because of dyspnea and low oxygen saturation after 1-year ruxolitinib treatment. He had pneumonia in chest X-ray graphy. The large-spectrum antibiotic treatment (piperasilin-tazobactam), and

respiratory support was started. One week later, the patient's oxygen demand increased. He was intubated. Pleural effusion and new infiltrations in the chest X-ray were detected. His bronchoalveolar lavage culture result was positive for *Candida krusei*. The caspofungin treatment was started. He died after 15 days, despite the effective antifungal treatment.

There were only seven patients with bone marrow sampling after ruxolitinib treatment.

While the CD 20 positive lymphoid aggregates was not seen before the ruxolitinib treatment in 5 bone marrow samples, lymphoid aggregate developed after the treatment. However, the clinical development of lymphoma was not seen in any patient.

Among patients received ruxolitinib, 3 patients had acute lymphoblastic leukemia, one patient had acute myeloid leukemia and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. All of them had received steroid and calcineurin inhibitors for a long time before ruxolitinib treatment for grade 4 skin GVHD. The treatment duration is short (median 6 months). Ruxolitinib treatment is continues still. The bone marrow samples showed that low blast rate. There are no adverse events. Ruxolitinib was used in a single patient with a different diagnosis. 53 years old, male patient was received ruxolitinib for MDS/MPN overlap syndrome. The patient had leukocytosis with mild anemia in blood count at June 2013. Bone marrow biopsy showed that MDS/MPN overlap syndrome. JAK 2 V600F mutation was positive. Normal karyotype was in cytogenetic analyses. The patient was follow-up without treatment. After one year the hemoglobin level decreased to 6 g/dl. Splenectomy was performed because of the transfusion dependence. After splenectomy, the inferior vena cava thrombosis and Budd-Chiari was seen.

Ruxolitinib was started because of developing B symptoms and hydroxyurea resistant anemia. After three months ruxolitinib treatment, the hemoglobin level is 10g/dl with no adverse event.

Discussion

In the scoring study involving 235 PMF and 186 secondary MF patients, grade 2 anemia developed in 67.5% and 56.4% of the patients at 3 months and 6 months after starting ruxolitinib. 43.7% and 36.9% of the patients had grade 3 anemia at same period. Grade 2 thrombocytopenia developed in 43.2% and 44.2% of the patients at 3 months and 6 months after ruxolitinib treatment². In this study, relatively small retrospective cohort study, it was observed that 3.1 units of hemoglobin were decreased after the initiation of ruxolitinib from the diagnosis of the patients. Our study cohort nadir hemoglobin level median was 8.3g/dl and median duration of nadir hemoglobin was 40 days, relatively fast fall.

In a new study to investigate the effect of ruxolitinib on spleen size, 18 of patients had leukemic transformation. Causes of death were 20.8% and 12.5% of patients have acute leukemia and infections, respectively¹³. In this small study cohort, there was no leukemic transformation.

In another last study, tuberculosis was seen in 3/65 patients¹⁴. In our study, tuberculosis was seen in one patient. But it has not been mentioned in detail since it has been previously reported¹². In this study, one patient died due to opportunistic fungal infection in the lung.

In fact, as mentioned in the new study, which is the inspiration of this study,

lymphoid development can be seen in patients who receive ruxolitinib. However, none of our patients had clinically developed lymphoma. Only 6 patients who underwent bone marrow sampling 6 months after starting ruxolitinib were re-evaluated. In 5 samples, the CD 20 positive lymphocyte aggregate was new. In 2 samples, the lymphoid aggregates were found to be similar to the bone marrow samples taken before ruxolitinib was started. The presence of lymphoid aggregate as a feature of myeloproliferative diseases makes the interpretation difficult¹⁵.

The weakness of the study is the small number of patients. Furthermore, retrospective evaluation of data is another weakness of the study.

In conclusion, although ruxolitinib has been shown to improve survival in myelofibrosis in the long term, survival may be short due to side effects. In this small cohort study 25% of patients died due to different reasons.

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest

Funding

None

References

1. Verstovsek S, Gotlib J, Mesa RA, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Cervantes F, et al. Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses. *J Hematol Oncol*. 2017 Sep;10(1):156.
2. Palandri F, Palumbo GA, Iurlo A, Polverelli N, Benevolo G, Breccia M, et al. Differences in presenting features, outcome and prognostic models in patients with primary myelofibrosis and post-polycythemia vera and/or post-essential thrombocythemia myelofibrosis treated with ruxolitinib. New perspective of the MYSEC-PM in a large multicenter study* []. *WB Saunders*.]. *Semin Hematol*. 2018 Oct;55(4):248–55.
3. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2009 Mar;113(13):2895–901.
4. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, Morra E, Rumi E, Cazzola M, et al. Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) predicts progression to acute myeloid leukemia in primary myelofibrosis. *Blood*. 2010 Oct;116(15):2857–8.
5. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, George G, Begna K, Schwager S, et al. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol*. 2011 Feb;29(4):392–7.
6. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012 Mar;366(9):799–807.
7. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, DiPersio JF, Catalano JV, et al.; COMFORT-I investigators. Long-term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial. *J Hematol Oncol*. 2017 Feb;10(1):55.
8. Porpaczy E, Tripolt S, Hoelbl-Kovacic A, Gisslinger B, Bago-Horvath Z, Casanova-Hevia E, et al. Aggressive B-cell lymphomas in patients with myelofibrosis receiving JAK1/2 inhibitor therapy. *Blood*. 2018 Aug;132(7):694–706.
9. Bhatt VR, Bociek RG, Yuan J, Fu K, Greiner TC, Dave BJ, et al. Leukemic diffuse large B-cell lymphoma in a patient with myeloproliferative disorder. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015 Mar;13(3):281–7.
10. Tefferi A, Pardanani A. Serious adverse events during ruxolitinib treatment discontinuation in patients with myelofibrosis []. *Elsevier*.]. *Mayo Clin Proc*. 2011 Dec;86(12):1188–91.
11. Modi B, Hernandez-Henderson M, Yang D, Klein J, Dadwal S, Kopp E, et al. Ruxolitinib as salvage therapy for chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019 Feb;25(2):265–9.
12. Malkan UY, Haznedaroglu IC. A myelofibrosis case that develops mycobacterial infection after ruxolitinib treatment. *Int J Clin Exp Med*. 2017;10:7304–7.
13. Palandri F, Palumbo GA, Bonifacio M, Breccia M, Latagliata R, Martino B, et al. Durability of spleen response affects the outcome of ruxolitinib-treated patients with myelofibrosis: results from a multicentre study on 284 patients. *Leuk Res*. 2018 Nov;74:86–8.
14. Lescuyer S, Ledoux MP, Gravier S, Natarajan-Amé S, Duval C, Maloisel F, et al. Tuberculosis and atypical mycobacterial infections in ruxolitinib-treated patients with primary or secondary myelofibrosis or polycythemia vera. *Int J Infect Dis*. 2019 Mar;80:134–6.
15. Tefferi AJ, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 WHO criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *leukemia*, 2008 22(1):14-22.



COMPARISON OF PREECLAMPTIC AND NORMAL PLACENTAS WITH HISTOPATHOLOGICAL AND CLINICAL FINDINGS

PREEKLAMPTİK VE NORMAL PLASENTALARIN HİSTOPATOLOJİK VE KLİNİK BULGULAR EŞLİĞİNDE KARŞILAŞTIRILMASI

Ethem Ömeroğlu¹, Zeynep Bayramoğlu¹, Ayşe Nur Uğur Kılınç¹, Oğuzhan Güneç², Elif Nur Yıldırım Öztürk³, Yaşar Ünlü¹

1 Department of Pathology, Konya Training and Research Hospital, Turkey


2 Department of Gynecology and Obstetrics, Konya Training and Research Hospital, Turkey

3 Department of County Health, Konya Akşehir, Turkey

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Zeynep Bayramoğlu E-mail: drzeynepbayramoglu@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 25.09.2020 Kabul Tarihi-Accepted: 02.11.2020 Available Online Date/Çevrimiçi Yayın Tarihi: 09.11.2020

Cite this article as: Ömeroğlu E, Bayramoğlu Z, Kılınç ANU, Güneç O, Öztürk ENY, Ünlü Y. Comparison of Preeclamptic and Normal Placentas with Histopathological and Clinical Findings. J Cukurova Anesth Surg. 2020;3(3):142-54. Doi: 10.36516/jocass.2020.50

 0000-0002-4943-6871, 0000-0001-7075-8819, 0000-0002-0439-010, 0000-0003-4373-5245, 0000-0003-1447-9756, 0000-0002-3951-8881

Abstract

Introduction: Preeclampsia (PE) is one of the most important reasons leading to maternal, and neonate morbidity and mortality. The pathophysiology of PE has yet to be fully elucidated. Hypoperfusion, hypoxia and ischemia are the critical components in the etiopathogenesis of PE. Here, we aimed to investigate the association between chronic villitis, infarction, edema, calcification, chorangiosis, perivillous fibrin deposits, fibrosis in villi, syncytial knot increase, retroplacental detachment, average placental weight, age, gravity, parity, abortion, hemoglobin, platelet, lactate dehydrogenase (LDH), D-dimer and protein 24 levels, and the clinical results.

Materials and Methods: With no significant differences in age, gravity, abortion and parity values, 91 pregnant women diagnosed with PE in the preeclamptic placentae in our pathology department between 2015 and 2018, and 92 normal healthy pregnant women were included as the study and the control groups. Patients and babies' data were obtained from their files, and the laboratory data were obtained from the hospital automation records. Hematoxylin and eosin-stained preparations of the placentae were removed and re-evaluated from the archive. The data were analyzed by number, percentage, mean, standard deviation, and correlation tests. Numeric variables were investigated by *t* test in independent groups while categorical data were assessed by chi-square test. Results with $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Results: As to age, gravity, parity, abortion, hemoglobin, platelet, LDH, D-dimer and protein 24 levels, no statistical difference was found between the study and control groups ($p > 0.05$). Mean placental weight was 330.8 ± 89 g and 431 ± 59 g in the study and control groups. Retroplacental detachment was 7% in six cases (6/85) in the study group, while 1% in one case (1/92) in the controls. Mean gestational weeks were found as 33 ± 3 and 38 ± 1 weeks in the study and control groups. No statistically significant association was determined between the study and control groups for gravity, abortion, chorangiosis, villitis, edema, chorioamnionitis, calcification, perivillous fibrin and syncytial knot increase ($p > 0.05$).

Conclusion: Based on our findings, there were some differences in placental histopathology of preeclamptic patients; the differences may be related to placental insufficiency. However, the absence of differences in various placental histopathological parameters also supports that every perinatal problem is not associated with a placental abnormality, nor is every placental pathology associated with a perinatal malfunction.

Keywords: Chorangiosis, hypoxia, placenta, preeclampsia, retroplacental detachment

Öz

Giriş: Preeklampsi (PE) maternal ve neonat morbidite ve mortalitenin en önemli nedenleri arasında yer alan bir hastalıktır. PE'nin patofizyolojisi tam olarak aydınlatılmamıştır. Hipoperfüzyon, hipoksi ve iskemi PE'nin etiopatogenezinde kritik bileşenlerdir. Bu çalışmanın amacı PE'li ve sağlıklı gebelerin plasentalarındaki kronik villitis, infarkt, ödem, kalsifikasyon, korangiozis, perivillöz fibrin depoziti, villüslerde fibrozis, sinsityal knot artışı, retroplasental dekolman, plasental ağırlık ortalaması, yaş, gravite, parite, abortus, hemoglobin, platelet, LDH, D-Dimer ve Protein 24 düzeyleri ile klinik sonuçlarının incelenmesidir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamızda 2015-2018 yılları arasında patoloji bölümümüze tanı almış yaş, gravite, abortus, parite değerlerinde anlamlı farklılık bulunmayan preeklampşik ve kontrol grubu gebe plasentalarında 91 PE tanılı gebe ve kontrol grubu olarak ise 92 normal sağlıklı gebe alındı. Hastaların ve bebeklerin verileri dosyalarından, laboratuvar verileri hastane otomasyon sisteminden elde edildi. Plasentaya ait hematoksilen ve eozin boyalı preparatlar arşivden çıkarılarak tekrar değerlendirildi. Veriler sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, korelasyon testleri ile analiz edildi. Sayısal değişkenler arası ilişkiler bağımsız gruplarda t testi ile ve kategorik veriler arası ilişkiler Ki-kare testi ile araştırılmıştır. $P < 0,05$ olan test sonuçları, istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Yaş, gravite, parite, abortus, hemoglobin, platelet, LDH, D-Dimer ve protein 24 düzeyleri vaka ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak farklı bulunmadı ($p > 0,05$). Çalışma grubunda plasental ağırlık ortalaması $330,8 \pm 89g$ iken kontrol grubunda plasental ağırlık ortalaması $431 \pm 59g$ bulunmuştur. Retroplasental dekolman ise çalışma grubunda 6 olguda %7 (6/85) oranında bulunmuşken kontrol grubunda 1 olguda %1 (1/92) oranında izlenmiştir. Analiz ettiğimiz olgularda gebelik haftaları ortalamaları çalışma grubu hastalarında 33 ± 3 , kontrol grubu olgularında ise 38 ± 1 bulunmuştur. Gravite, abortus, korangiozis, villitis, ödem, korioamnionit, kalsifikasyon, perivillöz fibrin ve sinsityal knot artışı için vaka ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki belirlenmedi ($p > 0,05$).

Sonuç: Bulgularımıza göre preeklampşik hastalarda plasental histopatolojide bazı parametrelerde farklılıklar mevcuttur bu farklılıklar plasental yetmezlik ile ilişkili olabilir. Ancak bir kısım plasental histopatolojik parametrelerde de farklılık olmaması her perinatal sorunun plasental bir anormallikle ilişkili olmadığı gibi her plasental patolojinin de perinatal kötü sonuçla ilişkili olmadığını desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Preeklampsi, koranjiozis, plasenta, retroplasental dekolman, hipoksi

Introduction

Constituting between 5-6% of all pregnancies worldwide, preeclampsia (PE) is a multisystemic complex syndrome, specific to pregnancy, progressing with high blood pressure (BP) and associated with serious mortality and morbidity¹. PE ranks among the first three causes of maternal mortality across the world². In order to diagnose PE in a pregnant woman who was previously normotensive, the most significant parameter is high BP usually occurring after 20 gestational weeks. As well as high BP, such disorders as proteinuria, thrombocytopenia, an increase in liver function tests, impaired renal function, visual symptoms, pulmonary edema,

severe headache and pain in the epigastric region may be witnessed in preeclamptic patients³.

The etiopathogenesis of PE has yet to be fully understood. In recent studies, PE has been suggested to be multifactorial and associated with abnormal remodeling in spiral arteries, defect of trophoblast differentiation, hypoperfusion, hypoxia, ischemia, immunological causes, genetic and environmental factors, increased sensitivity to angiotensin-II, inflammation and cytokines⁴. Although their role cannot fully be understood in PE, extravillous trophoblasts (EVT) are seen as a culprit in the invasion into the myometrial part of the spiral arteries⁵. Due to the insufficient EVT invasion in the myometrium, arterial integrity is impaired, and therefore the decrease in perfusion leads to the placental hypoperfusion,

hypoxia, ischemia, and tissue damage⁶. Systemic findings are also considered to occur through the maternal inflammatory mediators as a result of the increase in oxidative stress^{7,8}. Along with ischemia developing due to hypoperfusion in the placenta, such challenges as atherosclerosis, fibrinoid necrosis, thrombosis, sclerotic narrowing of arterioles and placental infarction can be encountered^{9,10}. In addition, chorangiosis may also be seen in the preeclamptic placenta due to chronic hypoxia¹¹.

In our department, standard evaluations were performed macroscopically for all placentae. First, the shape of the placenta, its color, location of the umbilical cord and color of the placental membranes were investigated, and all samples were also examined in terms of retroplacental hematoma. Then the umbilical cord was separated. The placenta was measured three-dimensionally, and the vertical slices of placentae were taken at 1 cm intervals. The samples were obtained from the umbilical cord, fetal membranes, and parenchyma. All patients in our study were re-assessed for chronic villitis, infarction, villous edema, calcification, chorangiosis, perivillous fibrin deposits, fibrosis in villi and syncytial knot increase.

In conclusion, we aimed here to re-evaluate such factors as age, gravity, parity, abortion, hemoglobin, platelet, LDH, D-dimer and protein 24 levels, chronic villitis, infarction, villous edema, calcification, chorangiosis, perivillous fibrin deposits and the increases of fibrosis in villi and syncytial knots in the placentae of the pregnant women with PE and normal healthy controls in our hospital in light of literature.

Materials and Methods

With no significant differences in age, gravity, abortion, and parity values, 91 pregnant women diagnosed with PE in the

preeclamptic placentae in our pathology department between 2015 and 2018, and 92 normal healthy pregnant women were included as the study and the control groups. Patients and babies' data were obtained from their files, and the laboratory data were obtained from the hospital automation records. Patients with an additional comorbidity to preeclampsia were not included in the study. Hematoxylin and eosin-stained preparations of the placentae were removed and re-evaluated from the archive. The data were analyzed by number, percentage, mean, standard deviation, and correlation tests. Numeric variables were investigated by *t* test in independent groups while categorical data were assessed by chi-square test. Results with $p < 0.05$ were considered statistically significant.

On histopathological examination, chorangiosis, villitis, edema, calcification, perivillous fibrin accumulation, increase in syncytial knots and villous fibrins were evaluated as presence or absence. Necrosis was evaluated as absent, present $\leq 25\%$ and present $> 25\%$. Statistical Analysis (through the Statistical Package of Social Sciences for Windows, version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The data entry and analyses were carried out in the computer environment through the Statistical Package of Social Sciences for Windows, version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Average, standard deviation (SD), median, minimum, and maximum values were used to summarize the numerical data, and the numbers and percentages were utilized to summarize the categorical data. The relationships between numerical variables were investigated by the *t* test in independent groups, while the relationships between categorical data were determined by the chi-square test. The test results with a value of $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Results

1. Descriptive Statistics

1.1. Descriptives related to numerical variables (Table1, Table2, Table 3)

Table 1. The numerical descriptive data for the whole research group

Variables	Mean	SD	Median	Minimum	Maximum
Age (years)	30	6	29	17	46
Gravity	3	2	3	0	12
Parity	2	1	2	0	8
Abortion	0	1	0	0	6
Pulse rate	85	11	83	64	114
Systolic BP	143	31	140	90	220
Diastolic BP	88	23	80	50	120
Hemoglobin	12.12	1.67	12.20	7.40	17.00
Platelet	222	74	220	43	549
Urea	21	10	18	7	63
Creatinine	0.68	0.17	0.64	0.43	1.70
Fetal Weight (gr)	2440	938	2640	350	4350
1-Min. Apgar Score	6	3	8	0	10
Number of Used Antihypertensive Drug	1	1	0	0	3

BP: Blood pressure, SD: Standard deviation

Table 2. The numerical descriptive data for the study group

Variables	Mean	SD	Median	Minimum	Maximum
Age (years)	30	6	30	17	44
Gravity	3	2	3	0	7
Parity	2	1	2	0	6
Abortion	0	1	0	0	4
Pulse rate	88	11	89	64	114
Systolic BP	171	16	170	130	220
Diastolic BP	109	8	110	90	120
Hemoglobin	12.31	1.74	12.40	8.40	17.00

Platelet	217	84	216	43	549
Urea	24	11	22	7	63
Creatinine	0.75	0.21	0.70	0.43	1.70
Fetal Weight (gr)	1752	778	1720	350	4330
1-Min. Apgar Score	5	3	5	0	9
Number of Used Antihypertensive Drug	2	1	2	0	3

BP: Blood pressure, SD: Standard deviation

Table 3. The numerical descriptive data for the control group

Variables	Mean	SD	Median	Minimum	Maximum
Age (years)	30	6	29	18	46
Gravity	3	2	3	1	12
Parity	2	2	2	0	8
Abortion	0	1	0	0	6
Pulse rate	82	9	82	64	108
Systolic BP	116	12	120	90	150
Diastolic BP	66	8	60	50	80
Hemoglobin	11.93	1.58	12.10	7.40	15.20
Platelet	227	64	224	88	439
Urea	17	5	16	7	40
Creatinine	0.61	0.08	0.61	0.45	0.85
Fetal Weight (gr)	3121	466	3138	2200	4350
1-Min. Apgar Score	8	1	8	6	10
Number of Used Antihypertensive Drug	0	0	0	0	0

BP: Blood pressure, SD: Standard deviation

1.2. Descriptive related to categorical variables

Of the study participants consisting of a total of 183 women, 49.7% (n=91) consisted of preeclamptic patients as the

study group, while and 50.3% (n=92) were composed of those with normal pregnancy as the controls.(Table 4)

Table 4. Descriptive data related to categorical variables

Variables		Study Participants (n=183)		Study Group (n=91)		Control Group (n=92)	
		n	%	n	%	n	%
Gravity	No	1	0.5	1	1.1	0	0.0
	Yes	182	99.5	90	98.9	92	100.0
Parity	No	41	22.4	27	29.7	14	15.2
	Yes	142	77.6	64	70.3	78	84.8
Abortion	No	136	74.3	67	73.6	69	75.0
	Yes	47	25.7	24	26.4	23	25.0
Urea	Negative	77	42.3	1	1.1	76	82.6
	1+	62	34.1	46	51.1	16	17.4
	2+	3	1.6	3	3.3	0	0.0
	3+	40	22.0	40	44.4	0	0.0
Umbilical Doppler USG	Normal	138	75.4	46	50.5	92	100.0
	Impaired	29	15.8	29	31.9	0	0.0
Intrauterine Exitus	No	164	89.6	72	79.1	92	100.0
	Yes	19	10.4	19	20.9	0	0.0
MgSO4	Administered	86	47.0	86	94.5	0	0.0
	Not administered	97	53.0	5	5.5	92	100.0
Antihypertensive drug	Not used	93	51.1	2	2.2	91	100.0
	Used	89	48.9	89	97.8	0	0.0
Chorangiosis	No	157	93.5	77	93.9	80	93
	Yes	11	6.5	5	6.1	6	7
Villitis	No	166	98.8	80	97.6	86	100.0
	Yes	2	1.2	2	2.4	0	0.0
Edema	Yok	15	8.9	15	18.3	0	0.0
	Var	49	29.2	23	28.0	26	30.2
Necrosis	No	33	19.6	17	20.7	16	18.6
	Yes, ≤25%	120	71.4	50	61.0	70	81.4
	Yes, >25%	15	8.9	15	18.3	0	0.0
Calcification	No	98	58.3	47	57.3	51	59.3
	Yes	70	41.7	35	42.7	35	40.7
Perivillous fibrin accumulation	No	2	1.2	1	1.2	1	1.2
	Yes	166	98.8	81	98.8	85	98.8
Increase of syncytial knots	No	131	78.0	59	72.0	72	83.7
	Yes	37	22.0	23	28.0	14	16.3
Villous fibrins	No	111	66.1	43	52.4	68	79.1
	Yes	57	33.9	39	47.6	18	20.9

MgSO4: Magnesium sulphate, USG: Ultrasonography

2. Comparisons between the study and control groups

2.1. The comparison of numerical variables through the *t* test in independent groups

No statistical difference was found between the study and control groups in terms of age, gravity, parity, abortion, hemoglobin, platelets, LDH, D-dimer and protein 24 levels ($p>0.05$). While the mean placental weight was 330.8 ± 89 g in the study group, the weight was detected as 431 ± 59 g among the controls.

However, the retroplacental detachment was determined in 7% (6/85) of the patients in the study group, while the detachment was observed only in 1% (1/92) of the healthy controls. The mean gestational weeks in the subjects analyzed here were found as 33 ± 3 weeks in the study group patients, while the mean number was detected as 38 ± 1 weeks in the control group (Table 5).

Table 5. The comparison of numerical variables through the *t* test in independent groups

Variables	Group	n	Mean	SD	Statistics of <i>t</i> test	p
Pulse	Cases	91	88.04	11.192	4.309	0.001
	Controls	92	81.59	8.943		
Systolic BP	Cases	91	171.26	15.874	27.103	0.001
	Controls	92	115.76	11.506		
Diastolic BP	Cases	91	108.96	8.183	36.034	0.001
	Controls	92	66.41	7.786		
Urea	Cases	91	24.41	11.132	5.999	0.001
	Controls	92	16.65	5.336		
Creatinin	Cases	91	.7478	.21042	5.838	0.001
	Controls	92	.6102	.07959		
Fetal weight	Cases	91	1751.54	777.509	-14.435	0.001
	Controls	92	3121.30	466.054		
1-Min APGAR	Cases	91	4.62	2.843	-12.085	0.001
	Controls	92	8.35	0.777		
Number of Used Antihypertensive Drug	Cases	91	1.84	0.793	22.090	0.001
	Controls	91	0.00	0.000		

BP: Blood pressure, SD: Standard deviation

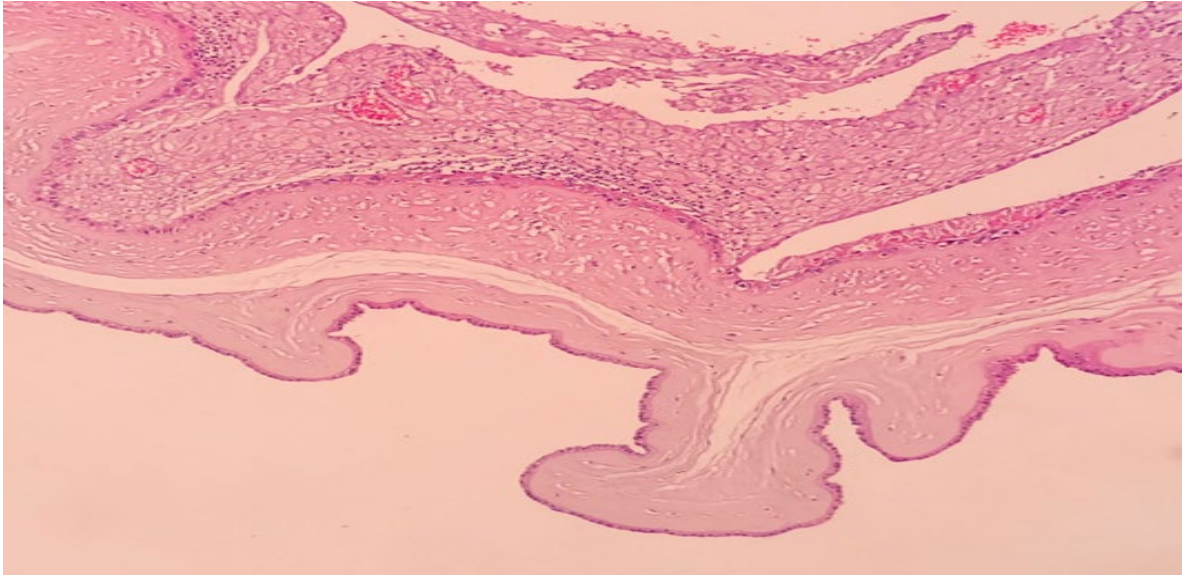


Figure 1: Chorioamnionitis on histopathological examination (H&E 100X)

2.2. The evaluation of categorical variables through the chi-square test (Table 6)

No statistically significant difference was observed between both groups in terms of gravity, abortion, chorangiomas, villitis,

edema, chorioamnionitis (Figure-1), calcification (Figure-2), perivillous fibrin and increase in syncytial knots ($p>0.05$).

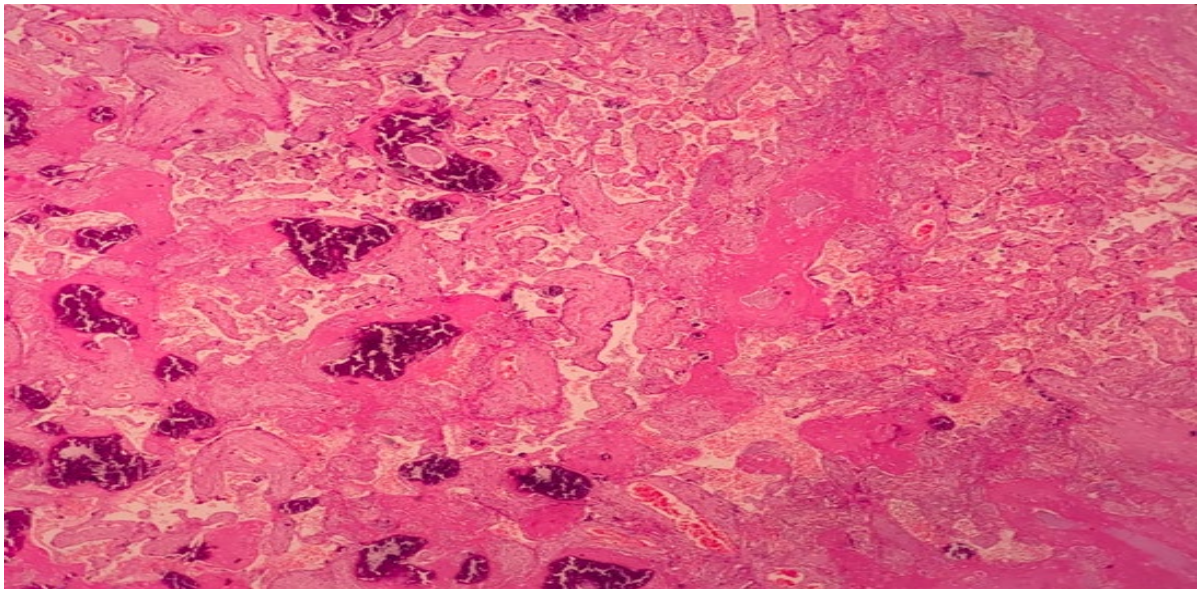


Figure 2: Calcification on histopathological examination (H&E 100X)

Table 6. The evaluation of categorical variables through the chi-square test

Variables		Study Group (n=91)		Control Group (n=92)		Chi-square Test	p
		n	%	n	%		
Parity	No	27	29.7	14	15.2	4.697	0.030
	Yes	64	70.3	78	84.8		
Urea	Negative	1	1.1	76	82.6	123.797	0.001
	Positive (+1. +2. +3)	89	98.9	16	17.4		
Umbilical Doppler USG	Normal	46	50.5	92	100.0	51.486	0.001
	Impaired	29	31.9	0	0.0		
Intrauterine Exitus	No	16	17.6	0	0.0	19.249	0.001
	Yes	72	79.1	92	100.0		
MgSO4	Administered	19	20.9	0	0.0	164.030	0.001
	Not administered	86	94.5	92	100.0		
Antihypertensive drug	Not used	2	2.2	91	100.0	174.172	0.001
	Used	89	97.8	0	0.0		
Necrosis	No	17	20.7	16	18.6	3.976	0.046
	Yes, ≤25%	50	61.0	70	81.4		
	Yes, >25%	15	18.3	0	0.0		
Villous fibrins	No	43	52.4	68	79.1	13.280	0.001
	Yes	39	47.6	18	20.9		

MgSO4: Magnesium sulphate, USG: Ultrasonography

Discussion

The infarction, necrosis and the increase developing due to the syncytial proliferation in the placenta of preeclamptic pregnant women were emphasized by various authors¹²⁻¹⁴. There was a significant difference only in the necrosis and villous fibrin, two of the histological parameters we investigated, between preeclamptic and control groups in our study; however, no difference was detected among other parameters, such as

chronic villitis, edema, calcification, chorangiosis, perivillous fibrin deposits and the increase in syncytial knots. In a study including a series of 84 cases and performed by Chhatwal et al.¹⁵ with hypertensive pregnant women, villous fibrin and necrosis were found to be higher in hypertensive pregnant women, as consistent with our findings; however, no difference was detected in terms of the increase of syncytial knots and calcification. Since many histological parameters were assessed, and a large sample were included, our study is important to shed light on future studies to

investigate similar entities.

Although calcification has frequently been observed in diabetes mellitus (DM) and Rhesus (Rh) incompatibility, the significance of maternal or fetal clinic has not been determined. In our study, the rate of calcification observed in histopathological placenta samples was found as 40%, and no difference was detected between the preeclamptic and control groups, as consistent with the findings reported in literature¹⁵.

Unless the perivillous fibrin accumulation in the intervillous space exceeds 30-40% of the placental volume (i.e. massive perivillous fibrin accumulation), the accumulation causes no perinatal mortality or morbidity¹⁶. In our findings, no difference was found between the preeclamptic and control groups regarding the perivillous fibrin accumulation, as consistent with those in literature.

Villous edema is seen in such disorders as DM, Rh incompatibility, preeclampsia and chorangioma, and in such infections as syphilis, toxoplasmosis and cytomegalovirus¹⁷. Based on our findings, edema was detected at a rate of 30%, and there was no significant difference between the two groups in terms of villous edema.

Chorangiosis can be defined as the presence of capillary hypervascularity in the placental terminal villi. However, chorangiosis is histologically diagnosed through the observation of 10 or more capillaries in each of 10 or more villi via the biopsies taken from three or more placental areas¹⁸. Chorangioma is an uncommon placental histopathological finding considered to be associated with chronic hypoxia, and its prevalence is reported at approximately 5% in current literature. Since chorangioma develops due to chronic hypoxia, the developmental process of structural changes probably

occurs within weeks¹⁹. Since the development of chorangioma lasts for weeks, the fetal morbidity cannot be attributed to the timing error or delay of the birth decision²⁰. In our study, the rates of chorangioma were found as 6.1% and 7% in the preeclamptic and control groups respectively, and no significant difference was witnessed between both groups in accordance with those reported in literature¹⁸⁻²⁰.

Syncytial knots have been defined as the presence of five or more clusters of trophoblastic nuclei. The presence of syncytial knots in more than one third of the villi is called the increase in syncytial knots. In studies conducted to investigate the increase of syncytial knots, an elevation was observed especially in the patients diagnosed with intrauterine growth retardation (IUGR) and preeclampsia. In a study where the placental pathologies of those with and without IUGR were compared by Iskender et al.²¹, the increase in syncytial nodes was found to be significantly higher in the group with IUGR than those without IUGR²¹. In also another study in which the patients with severe preeclampsia were compared with the controls by Eren et al. an increase was detected in syncytial nodes; however, the increase was observed not to be statistically significant²². In the study where Ogge et al.¹⁶ investigated the placental lesions in the early and late preeclampsia, the syncytial knots were found to be increased significantly as 56.8% in the study group and 26.7% in the control group ($p < 0.001$). Even so, the increases in syncytial knots were determined to be 22% in the preeclamptic group and 16% in the control group in our study, and no statistically significant difference was found. In light of literature, in another recent study conducted by Chhatwal et al.¹⁵, the increases in syncytial knots were found similar to our study findings, and there was also no significant

difference between the study and control groups¹⁵.

Necrosis is one of the most easily monitored signs of maternal uteroplacental insufficiency and observed in 25% of normal or prolonged pregnancies. Based on our findings, the presence of necrosis over 25% was found to be significantly higher in the preeclamptic group, compared to the controls ($p < 0.05$). The rates of necrosis in our study and control groups were consistent with those reported by Chattwal et al. in the hypertensive and control groups¹⁵.

Hypertension and retroplacental hemorrhages have been associated in many studies in literature, and in one of those studies, the association between hypertension and retroplacental hemorrhages was stated as 10% in 30 pregnant women with moderate hypertension²³. In our study, the area of retroplacental hematoma was present in six (7%) cases in the preeclamptic group, whereas the finding was present only in one (1%) patient in the control group. In our study, while the mean placental weight was observed as 330.8 ± 89 g in the preeclampsia group, the mean weight was detected as 431 ± 59 g in the control group. In literature, the placental weight was found to be 432 g at 38th week of gestation, that is, for the control group²⁴. Even so, the placental weight was determined as 324 g at 32nd gestational week, accepted as the average gestational week in our preeclampsia group. Our findings are compatible with those reported in literature, and we consider that few changes occurred in the placental weight of preeclamptic patients.

In the preeclamptic group, postpartum urea and LDH levels were found to be significantly higher and thrombocyte levels significantly lower. These findings support previous studies showing that

degradation products are increased as a result of widespread endothelial damage in preeclampsia, and as a result, there is a significant decrease in both platelet and fibrinogen levels. It was found that urea creatinine values increased as a result of a decrease in intravascular volume as a result of endothelial damage.

In our study, oligohydramnios, and impaired umbilical artery doppler findings were found to be increased in the pregnant group with preeclampsia. Intrauterine fetal death was observed in the preeclampsia group and there was no intrauterine fetal death in the control group. The rate of newborns with low APGAR scores in the pregnant group with preeclampsia was found to be significantly higher than the control group. As a result of impaired uteroplacental blood flow in preeclampsia, the decrease in the amount of amnion and disruption in fetal circulation, which has an important role in the evaluation of fetal well-being, is consistent with previous studies. Oligohydramnios may be one of the first findings to be detected as a result of impaired fetal circulation²⁵. In the case of persistent circulatory disorder, the expected finding is fetal acidosis, and the low APGAR scores of newborn babies can be explained by the increase in admission to the neonatal intensive care unit and the prolonged stay in the circulatory system²⁵. It should not be ignored that fetal weight affects both the low APGAR score and the prolongation of admission to the neonatal intensive care unit and the treatment process. If it cannot be intervened as a result of impaired uteroplacental blood flow, the expected final finding in the fetus is intrauterine death. The number of intrauterine deaths is high in the pregnant group with preeclampsia. It shows similar results to other studies in which disruption in uteroplacental blood flow in the pregnant group with preeclampsia is bad in terms of fetal outcomes²⁶.

Conclusion

Based on our study findings, there were several differences in the placental histopathology of preeclamptic patients as to some parameters, and these differences may have arisen from the placental insufficiency. However, the absence of differences in some placental histopathological parameters also supports the notion that every perinatal problem is not associated with a placental abnormality, nor is every placental pathology associated with a perinatal malfunction. We consider that since many histological parameters were assessed, and a large sampling was included, our study is important in terms of shedding light on similar future studies.

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest

Funding

None

References

1. Henderson JT, Thompson JH, Burda BU, Cantor A, Beil T, Whitlock EP. Screening for preeclampsia: a systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force. 2017 <https://doi.org/10.1001/jama.2016.18315>.
2. Brown, H. L., & Small, M. J. (2014). Overview of Maternal mortality & morbidity. Pub Med.
3. Woelkers D, Barton J, von Dadelszen P, Sibai B. [71-OR]: the revised 2013 ACOG definitions of hypertensive disorders of pregnancy

significantly increase the diagnostic prevalence of preeclampsia. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. 2015;5(1):38.

4. Laresgoiti-Servitje E. A leading role for the immune system in the pathophysiology of preeclampsia. *J Leukoc Biol*. 2013 Aug;94(2):247–57.
5. Jauniaux E, Watson AL, Hempstock J, Bao YP, Skepper JN, Burton GJ. Onset of maternal arterial blood flow and placental oxidative stress. A possible factor in human early pregnancy failure. *Am J Pathol*. 2000 Dec;157(6):2111–22.
6. Burton GJ, Hung TH. Hypoxia-reoxygenation; a potential source of placental oxidative stress in normal pregnancy and preeclampsia. *Fetal Matern Med Rev*. 2003;14(2):97–117.
7. Chen A, Li C, Wang J, Sha H, Piao S, Liu S. Role of toll-like receptor 3 gene polymorphisms in preeclampsia. *Cell Physiol Biochem*. 2015;37(5):1927–33.
8. Myatt L, Roberts JM. Preeclampsia: syndrome or Disease? *Curr Hypertens Rep*. 2015 Nov;17(11):83.
9. Harmon AC, Cornelius DC, Amaral LM, Faulkner JL, Cunningham MW Jr, Wallace K, et al. The role of inflammation in the pathology of preeclampsia. *Clin Sci (Lond)*. 2016 Mar;130(6):409–19.
10. Nelson DB, Ziadie MS, McIntire DD, Rogers BB, Leveno KJ. Placental pathology suggesting that preeclampsia is more than one disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Jan;210(1):66.e1–7.
11. Suzuki K, Itoh H, Kimura S, Sugihara K, Yaguchi C, Kobayashi Y, et al. Chorangiomas and placental oxygenation. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2009 Jun;49(2):71–6.
12. Papageorgiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001 Nov;18(5):441–9.
13. Soma H, Yoshida K, Mukaida T, Tabuchi Y. Morphologic changes in the hypertensive placenta. *Contrib Gynecol Obstet*. 1982;9:58–75.
14. Choudhury M, Friedman JE. Epigenetics and microRNAs in preeclampsia. *Clin Exp Hypertens*. 2012;34(5):334–41.
15. Chhatwal J, Chaudhary DN, Chauhan N. Placental changes in hypertensive pregnancy: a comparison with normotensive pregnancy. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2018 Aug;7(9):3809.
16. Ogge G, Chaiworapongsa T, Romero R, Hussein Y, Kusanovic JP, Yeo L, et al. Placental lesions associated with maternal underperfusion are more frequent in early-onset than in late-onset

- preeclampsia. *J Perinat Med.* 2011 Nov;39(6):641–52.
17. Kaplan C, Lowell D. Salafia CJAop, medicine I. College of American Pathologists Conference XIX on the examination of the placenta: report of the working group on the definition of structural changes associated with abnormal function in the maternal/fetal/placental unit in the second and third trimesters. 1991;115(7):709.
 18. Altshuler G. Chorangiomas. An important placental sign of neonatal morbidity and mortality. *Arch Pathol Lab Med.* 1984 Jan;108(1):71–4.
 19. Ogino S, Redline RW. Villous capillary lesions of the placenta: distinctions between chorangioma, chorangiomatosis, and chorangiomas. *Hum Pathol.* 2000 Aug;31(8):945–54.
 20. Sevinç A. (2016). Plasentasyon bozukluğu ile birlikte olan gebeliklerde plasentanın histopatolojik incelenmesi. *Tez, Eskişehir*
 21. İskender-Mazman D, Akçören Z, Yiğit Ş, Kale G, Korkmaz A, Yurdakök M, et al. Placental findings of IUGR and non-IUGR. *Turk J Pediatr.* 2014 Jul-Aug;56(4):368–73.
 22. Eren S, Kuyumcuoğlu U, Aydoğmuş H, Okay İ, Alkan A, Ertekin K. Preeklampsi ve Normal Gebelerde Plasentanın Işık Ve Elektron Mikroskopu İle İncelenmesi.
 23. Ahmed M, Daver RG. Study of placental changes in pregnancy induced hypertension. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2013;2(4):524–7.
 24. Baergen RN. Manual of Benirschke and Kaufmann's pathology of the human placenta. Springer Science & Business Media; 2005.
 25. Schwarze A, Nelles I, Krapp M, Friedrich M, Schmidt W, Diedrich K, et al. Doppler ultrasound of the uterine artery in the prediction of severe complications during low-risk pregnancies. *Arch Gynecol Obstet.* 2005 Jan;271(1):46–52.
 26. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' task force on hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013 Nov;122(5):1122–31.



ALTHOUGH PHARMACOLOGICAL TREATMENT IS SUCCESSFUL IN SMOKING CESSATION, WHAT ARE THE FACTORS THAT REDUCE PATIENTS COMPLIANCE TO DRUGS?

SİGARAYI BIRAKMADA FARMAKOLOJİK TEDAVİ BAŞARILI OLMAKLA BİRLİKTE, HASTALARIN İLACA UYUMUNU AZALTAN FAKTÖRLER NELERDİR?


Pelin Duru Çetinkaya ¹, Perihan Çetinkaya ¹, Kevser Melek¹

1 University of Health Sciences Adana City Training and Research Hospital, Adana, Turkey

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Pelin Duru Çetinkaya E-mail: pelindurucetinkaya@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 08.10.2020 Kabul Tarihi-Accepted: 26.10.2020 Available Online Date/Çevrimiçi Yayın Tarihi: 06.12.2020

Cite this article as: Çetinkaya PD, Çetinkaya P, Melek K. Although Pharmacological Treatment is Successful in Smoking Cessation, What Are The Factors That Reduce Patients Compliance to Drugs? J Cukurova Anesth Surg. 2020;3(3):155-61. Doi: 10.36516/jocass.2020.51

 0000-0002-4428-8590, 0000-0003-0728-4037

Abstract

Introduction: Pharmacological treatment has been shown to increase success in moderate and high nicotine addicts. Although the success of quitting is even higher with three months of regular treatment, the rates of using the treatment are low. In this study, although it was emphasized that patients should use 3 months of regular treatment, the reasons for not using pharmacological treatment were investigated.

Methods: One year after the initiation of smoking cessation treatment, the patients were called at least 3 times, and a questionnaire was conducted with the verbal consent of 281 patients.

Results: A total of 277 (70.1%) of 395 cases included in the study were male and their mean age was 41.35 ± 11.6 (18--79) years. When the duration of treatment use of 281 cases was questioned, it was seen that only 108 (38.4%) completed the treatment. Some patients not used the drugs due to side effects of the drugs (30.6%), some patients (20.2%) thought that the medication will not be effective, some patients (19.7%) thought that they weren't ready to quit, some patients (16.2%) thought that they quit smoking already. Considering the rate of quitting after one year, it was found that 33.8% of them quit smoking.

Conclusion: Although studies have shown that 3 months of regular pharmacological treatment in smoking cessation treatment increases the success of quitting and decreases relapse, it was found that 61.6% of the patients did not use the treatment for three months.

Keywords: Treatment Compliance, pharmacological treatment, nicotine addiction, bupropion, varenicline

Öz

Giriş ve amaç: Sigarayı desteksiz bırakanların %3–5 başarılı olabilmektedir. Orta ve yüksek nikotin bağımlılarında farmakolojik tedavinin başarıyı arttırdığı gösterilmiştir. Üç aylık düzenli tedaviyle bırakma başarısı daha da yüksek olmasına rağmen, tedaviyi kullanma oranları düşüktür. Bu çalışmada, hastalara 3 aylık düzenli tedavi kullanmaları gerektiği vurgulanmasına karşın, farmakolojik tedaviyi kullanmama nedenleri araştırılmıştır.

Yöntem: Şubat-Aralık tarihleri arasında Sigara Bırakma polikliniğimize başvuran hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastalar sigara bırakma tedavisi başlangıcından bir yıl sonra, en az 3 kez aranmış ulaşılabilen 281 olgunun sözel olurları alınarak tedavi kullanma nedenlerini içeren anket yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya alınan 395 olgunun %70,1'i(277)erkek olup yaş ortalamaları 41,35±11,6 (18–79)'dir. Nikotin bağımlılıklarına bakıldığında %44,3'ünün çok yüksek %30,6'sının yüksek bağımlı olduğu tespit edilmiştir. Olguların %63,7'sine (241) vareniklin, %28 'ine (106) bupropion ve %8,2'sine (31) NRT başlanmış; 17'sine sadece davranışsal bilişsel tedavi verilmiştir. Anket yapılan 281 olgunun tedavi kullanma süreleri sorgulandığında sadece 108(%38,4)'nin tedaviyi tamamladığı görülmüştür. Olguların ilaçları kullanmama nedenleri sorgulandığında; %30,6'sı ilaç yan etkisinden kestiğini, %20,2'si ilaçların işe yaramadığına inandığını, %19,7'si bırakmaya hazır olmadığını, %16,2'si zaten bıraktığını düşündüğü için ilacı kestiğini, %5,2'si iş yoğunluğundan ilaç almaya gelemediğini, %2,9'u çok ilaç kullandığını, %2,9'u kendi kendine bırakacağına inandığını, %2,3'ü ilaç kullanmak istemediğini ifade etmiştir. Bir yıl sonunda bırakma oranına bakıldığında %33,8'i sigarayı bıraktığı saptanmıştır. Yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, nikotin bağımlılığı, reçete edilen tedavi ile ilaç kullanma süresi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır

Tartışma ve sonuç: Sigara Bırakma tedavisinde 3 aylık düzenli farmakolojik tedavinin bırakma başarısını arttığı, nüksü azalttığı çalışmalarla gösterilmiş olmasına rağmen %61,6 olgunun 3 aylık tedaviyi kullanmadığı saptanmıştır. Hastaların tedaviye uyumu arttırmaya yönelik çalışmalar yapılmalıdır

Anahtar Kelimeler: Nikotin bağımlılığı, farmakolojik tedavi, tedavi uyumu, vareniklin, bupropion

Introduction

The smoking is the main cause of deaths in the world which lead to death of eight million people in a year¹. In 2008, the global epidemic report of World Health Organization (WHO) prepared M-power package and Turkey has successfully implemented this package. The third article of M-Power package is to help in quitting smoking²⁻⁵. The role of physicians in the fight against tobacco, "is to apply this item that is to help in smoking cessation and is to provide support for the implementation of other articles in the M-power package. Smoking cessation outpatient clinic is one of the fundamental aspects of the fight against tobacco smoking cessation. One-year success rates of smoking cessation clinic in our country are between 23%-48,5 which were showed in various studies⁶. Pharmacological treatments available for smoking cessation has been shown to be

safe and effective^{7,8}. In addition, although smoking-related illnesses, losses and deaths can be prevented by quitting smoking and regular use of pharmacological therapy increase the success rate of smoking cessation, adaptation of patients to pharmacological therapy is low. Our aim is to determine the reasons for noncompliance of patients to the pharmacological therapy and to increase the awareness of the physicians to do studies which improve the compliance of patients to pharmacological treatment.

Materials and Methods

The study was approved by the ethics committee of Health Sciences University Adana City Education Research Hospital dated 17.06.2020 / 920. A total of 395 patients who were admitted to Smoking

Cessation Clinic of Adana teaching and Research Hospital, Pulmonary Disease Department, for quitting smoking between October 2015 and December 2015 were included in this retrospective study. Data including the demographic characteristics of patients, behavior and attitudes about smoking were recorded. It was learned that whether the patients quit the smoking or not from the patient's files at the end of the third month of treatment. In addition, recommended treatments for smoking cessation and duration of treatments were also recorded. A year later from the beginning of smoking cessation treatment, the patients were called by telephone at least three time. A total of 281 patients who agreed to participate the survey was given a questionnaire. In questionnaire, they were questioned that whether patient quit the smoking or not, duration that patient uses the treatment and the reasons for decline of the treatment. Treatment completion was defined as use of pharmacological therapy regularly for three months.

Statistical Analyses

Statistical evaluations were performed with the Statistical Package for the Social Sciences 22.0 program (SPSS, Chicago, IL, United States). Patients were classified according to the duration of the pharmacological treatment and according to the reasons for the decline of the treatment. Descriptive statistics of the variables, such as frequency, mean, median, standard deviation, and minimum and maximum values were calculated for the quantitative data. Statistical significance was determined with the chi-square test and Mann-Whitney *U* test. Values of $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Results

A total of 395 patients were included in this study. All patients completed the questionnaire. Out of 395 patients, 277 were males (70.1%) and 118 were females (29.9%). Mean age of the patients was $41,35 \pm 11,6$ (min-max: 18.0-79.0) years. When patients were classified according to nicotine dependence, we found that 44,3% of patients has very high and 30,6% of patients has high nicotine dependence. Varenicline, Bupropion and NRT treatment were given to 241 (63.7% (61.0%)), 106 (28% (26.8%)) and 31 (8.2% (7.8)) patients respectively. Seventeen patients (4.3%) had only behavioral and cognitive treatment. When the compliance of the 281 patients who were treated with pharmacological therapy to the treatment questioned; we revealed that 16 patients (5.6%) never used medication, 50 (17.7%) patients used less than 1 month, 61 (21.1%) patients used for a month, 46 (16.3%) patients used for 2 months, 108 (38.4%) used for three-months. (Figure 1).

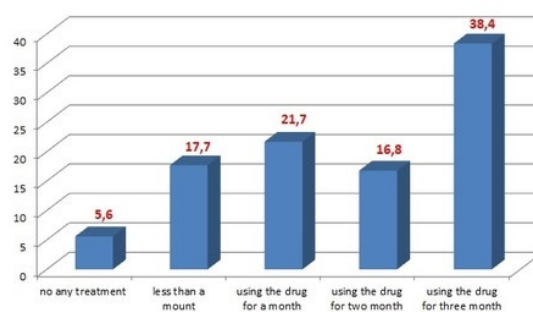


Fig 1. Pharmacological treatment usage durations

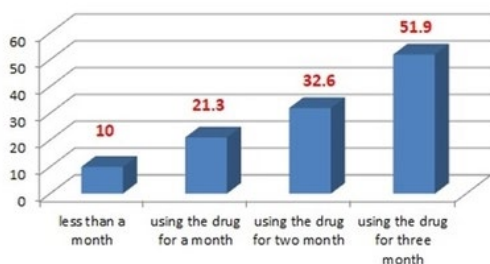


Fig 2. The relationship between pharmacological treatment duration and one-year quit success

We revealed the average compliance of patients to the treatment as 38,4%. Smoking cessation rates for patients according to duration of drug use were 10.0%-21.3%-32.6%-51.9% respectively and the difference between groups was statistically significant ($P<0.05$) (Figure 2).

The causes of non-compliance of patients to drug use were as follows respectively. Some patients not used the drugs due to side effects of the drugs (30.6%), some patients (20.2%) thought that the medication will not be effective, some patients (19.7%) thought that they weren't ready to quit, some patients (16.2%) thought that they quit smoking already, some patients (5.2%) said they can't come to take the medication because of the intensity of their work, some patients (2.9%) due to that they already have to use multiple drug, some of them (2.9%) believes that they quit smoking themselves, some of them (2.3%) stated that they don't want to use drugs (Table 1). There were no statistically significant relationship between age, gender, education level and nicotine dependence of the patients and treatment adherence respectively ($p=0.28$, $p=0.17$, $p=0.79$, $p=0.56$). There were no statistically significant difference between the treatment durations of varenicline, bupropion and NRT ($p=0.11$). In addition, there was also no statistically significant difference between the treatment duration

of varenicline and bupropion ($p=0,143$). At the end of the first year, the success rate to quit smoking was determined as 33.8%. In this study, the frequency of starting to smoke again at first, second, third and more than third months were 24.4%, 23.2%, 19.5% and %32.9, respectively.

Discussion

The first smoking cessation clinic in our country was established in 1992 at the University Hospital. There are 305 smoking cessation outpatient clinics registered to the Ministry of Health in 2013⁶.

Table 1. Causes of patient non-compliance to the pharmacological treatment

Causes of drug non-compliance	% (N)
Drug side effect	30.6 (86)
The thought that medications are not working	20.2 (57)
The thought of not being ready or unable to quit smoking	19.7 (55)
Thinking of them that they quit smoking already	16.2 (46)
Because of the intensity of their work, they cannot come to take medicine	5.2 (15)
Because they use multiple drugs	2.9 (8)
Because they believe that they will quitting smoking themselves	2.9 (8)
Because they do not want to use medication	2.3 (6)
Total	100.0 (281)

The smoking cessation clinic where the study was conducted was established in 2014⁹. Psychological addiction, behavioral addiction and neurobiological addiction are effective in the pathogenesis of tobacco addiction. Therefore, the treatment should be to cover all. When

behavioral cognitive therapy and pharmacological treatment are combined, treatment success increases¹⁰. In our outpatient clinic, after behavioral cognitive treatment is given to the patients, pharmacological treatments are arranged considering the addiction level, additional diseases, and the drugs that they use. Only behavioral cognitive therapy is applied to patients who do not want to use pharmacological treatment and who cannot be given pharmacological treatment (due to drug interaction, comorbidities.). Nicotine addiction is a disease, and its treatment is possible with pharmacological and behavioral cognitive treatment. It is explained to the patients who are started pharmacological treatment that when the treatment is used regularly for three months, the chance of success is high, but relapses may occur when insufficient treatment is used. The first control within the first 15 days, then 3 check-ups once a month, and every three months after the 3rd month are prescribed. However, the adherence of patients to treatment is low. With this study, our aim was to determine the reasons for non-adherence of patients to treatment and so we try to give answer to question that how we can improve the adherence of patients to treatment. The pharmacological treatments in smoking cessation is effective, safe and cost effective^{7,8,11-13}. If patients complete 3 months of pharmacological treatment, the smoking cessation rates are 45.4% for varenicline and 48.3% for bupropion [14]. In this study, while one-year success rate of smoking cessation for patients using drug for less than a month is 10 %, for patients using drug for a month is 21.3%, for patients using drug for; two months is 32.6%, for patients using drug for three months is 51.9%. However, many smokers did not use the pharmacological treatment for the recommended duration¹⁵. In our study, sixteen patients (5.6%) never used medications, 50 patients (17.7%) used medications for less than one month; 61

patients (21.7%) used medications for one month; 46 (%16,3) used for two months; 108 (%38,4) for three months. Drugs used in the treatment of smoking cessation in our country are not covered yet by reimbursement by the Social Security System. However, with regular campaigns, Free Drug Delivery is defined to smoking cessation outpatient clinics authority, During the study period, by the campaign of the Ministry of Health, the varenicline and bupropion were given freely to the patients for three months from our smoking cessation outpatient clinics. In the same period as our study, Celik and colleagues reported that the adherence of patients to the pharmacological treatment in their study as 28.3%¹². In our study, the adherence rate of patients to the treatment was 38.4%. In our study, we did not find any statistically significant relationship between age, gender, level of education, nicotine dependence treatment (bupropion, varenicline, NRT) and treatment adherence.

In general, treatment adherence is an important problem for scientists. Because when the adherence to the treatment decreases, the success of treatment decreases and cost increases^{16,17}. However, the experience about the treatment adherence with other drugs may not be generalized to current smoking cessation treatment. Because many patients believe that smoking is an addiction, in addition the drugs used for smoking cessation has also risk of addiction, so patients think that they must give up smoking without the use of drugs^{15,18}.

According to our observations, in our clinics, a group of patients gave up the smoking cessation treatment with the thought that they quit smoking. Another group gave up the treatment because of fear that drugs also can lead to addiction. Some of them also do not want to use drugs due to their side effects. In the first

year of treatment, this study also was asked about the reasons for the decline meds over the phone. Some patients not used the drugs due to side effects of the drugs (30.6%), some patients (20.2%) thought that the medication will not be effective, some patients (19.7%) thought that they weren't ready to quit, some patients (16.2%) thought that they quit smoking already, some patients (5.2%) said they can't come to take the medication because of the intensity of their work, some patients (2.9%) due to that they already have to use multiple drug, some of them (2.9%) believes that they quit smoking themselves, some of them (2.3%) stated that they don't want to use drugs.

The limitation of our study is that obtaining information about the duration of drug use and smoking cessation from patients' oral statement by phone. Furthermore, the use of NRT was less, because varenicline and bupropion were given as free during the study period. It could not be determined that what is the impact of to take the drug free or paid for drug on the adherence to the treatment. Adequate studies on compliance to smoking cessation treatment are not available.

Tobacco use causes enormous health and non-health related costs for society. And it is the cause of many preventable diseases and premature deaths in the world. The World Health Organization (WHO) estimates that smoking globally causes over \$ 500 billion economic loss in a year. The cost per life-year saved from the use of pharmacological treatment for quitting smoking ranged from \$ 128 to \$ 1,450, up to \$ 4,400 per quality-adjusted life years (QALYs). This shows that smoking cessation treatments are cost effective¹⁹. Quitting smoking is lifesaving and contributes significantly to the national and world economy. Therefore, the success of the treatment is extremely important. Since compliance with

treatment increases success of smoking cessation, more comprehensive studies should be conducted to analyze treatment compliance.

As a conclusion, in this study, although we found that the smoking cessation rate of patients who used drugs regularly for at least three months was 51.9%, the rate of treatment compliance was low. In addition, we think that the factors suggested by the patients as the reason for discontinuing the treatment can be reduced. We believe that this will be possible by spending more time for the patient and focusing on these factors that reduce the success of the treatment. Indeed, in the later period, when we approached patients based on the data we obtained from this study, we observed that compliance of our patients to the treatment and our treatment success increased even more.

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest

References

1. Dilektaşlı AG, Bostan PP, Salepçi B. Turkey and Tobacco Control. *Sted.* 2020;29(special issue):36-42.
2. Bilir N. Level of tobacco control in Turkey. *Turk Thorac J.* 2009;10:31-4.
3. Law on the Prevention of Harmful Effects of Tobacco Products. No 4207, Official Gazette No. 22829 of 26 November 1996 (in Turkish). <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2008/01/20080119-1.htm>
4. Elbek O. (2010). National Legislation on Tobacco Control. Ed: Aytemur, Z.A., Akçay, Ş., Elbek, O. Tobacco and Tobacco Control. Toraks books. Issue 10. Aves Publishing, 52-73.
5. Akçay MŞ. Sigara Bırakma Polikliniklerinin Yapılandırılması. *Türkiye Klinikleri Göğüs Hastalıkları-Özel Konular.* 2012;5(2):29-34.

6. Çetinkaya PD, Batur Ö, Karamaz EA, Turan A, Çetinkaya P, Çetinkaya F. Compliance With the Legislation of the Smoking Cessation Clinic in Turkey. *Turk Thorac J.* 2020 May;21(3):180–4.
7. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet.* 2016 Jun;387(10037):2507–20.
8. Abdul-Kader J, Airagnes G, D'almeida S, Limosin F, Le Faou AL. [Interventions for smoking cessation in 2018]. *Rev Pneumol Clin.* 2018 Jun;74(3):160–9.
9. Kılınc O. (2010) Behavioral and cognitive methods in smoking cessation treatment. *Tobacco and Tobacco Control*, 2nd ed.(Eds Aytemur ZA, Akçay Ş, Elbek O), 479-484. Demir T. (2010) Constitutions of smoking cessation clinics. *Tobacco and Tobacco Control*, 2nd ed.(Eds Aytemur ZA, Akçay Ş, Elbek O), 439-444.
10. Larzelere MM, Williams DE. Promoting smoking cessation. *Am Fam Physician.* 2012 Mar;85(6):591–8.
11. Marlow SP, Stoller JK. Smoking cessation. *Respir Care.* 2003 Dec;48(12):1238–54.
12. Shearer J, Shanahan M. Cost effectiveness analysis of smoking cessation interventions. *Aust N Z J Public Health.* 2006 Oct;30(5):428–34.
13. Çelik İ, Yüce D, Hayran M, Erman M, Kılıçkap S, Buzgan T, et al. Nationwide smoking cessation treatment support program–Turkey project. *Health Policy.* 2015 Jan;119(1):50–6.
14. Hollands GJ, Naughton F, Farley A, Lindson N, Aveyard P. Interventions to increase adherence to medications for tobacco dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Aug;8:CD009164.
15. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005 Aug;353(5):487–97.
16. Lindberg MJ, Andersen SE, Christensen HR, Kampmann JP. [Compliance to drug prescriptions]. *Ugeskr Laeger.* 2008 May;170(22):1912–6.
17. Morphett K, Partridge B, Gartner C, Carter A, Hall W. Why don't smokers want help to quit? A qualitative study of smokers' attitudes towards assisted vs.unassisted quitting. *Int J Environ Res Public Health.* 2015 Jun;12(6):6591–607.
18. Ekpu, V. U., & Brown, A. K. (2015). The economic impact of smoking and of reducing smoking prevalence: review of evidence. *Tobacco use insights*, 8, TUI-S15628.



PANDEMİDE SAĞLIK ÇALIŞANLARININ KİŞİSEL KORUYUCU EKİPMAN KULLANIMINA BAĞLI OLUMSUZ CİLT REAKSİYONLARININ BELİRLENMESİ

DETERMINATION OF ADVERSE SKIN REACTIONS DUE TO THE USE OF PERSONAL PROTECTIVE EQUIPMENT BY HEALTHCARE PROFESSIONALS IN THE PANDEMIC

Ayşe Turan¹, Halil Nacar²

¹ Seyhan Devlet Hastanesi, Adana, Türkiye

² İl Sağlık Müdürlüğü, Adana, Türkiye

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Ayşe Turan E-mail: ayseturan4438@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 28.09.2020 Kabul Tarihi-Accepted: 21.11.2020 Available Online Date/Çevrimiçi Yayın Tarihi: 31.12.2020

Cite this article as: Turan A, Nacar H. Pandemiye Sağlık Çalışanlarının Kişisel Koruyucu Ekipman Kullanımına Bağlı Olumsuz Cilt Reaksiyonlarının Belirlenmesi

J Cukurova Anesth Surg 2020;3(3):162-9. Doi: 10.36516/jocass.2020.52

 0000-0002-0745-4975, 0000-0002-2893-533X

Öz

Amaç: Covid-19 son derece bulaşıcı bir hastalıktır. Bulaşın engellenmesi, kontrol altına alınabilmesi için standart, damlacık ve temas izolasyon önlemleri gereklidir. Standart önlemler arasında N95 maske, cerrahi maske, eldiven ve koruyucu giysiler gibi kişisel koruyucu donanımlar (KKD) yer almaktadır. Bu çalışma ile pandemi birimlerinde görev alan sağlık çalışanlarında uzun süreli KKD kullanımına bağlı ciltte oluşabilecek reaksiyonlar (kaşıntı, egzema, akne vb.) araştırılmak istenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Kesitsel tipteki bu çalışmaya, Covid-19 tanılı hastalara tedavi ve bakım hizmeti veren, çalışmaya katılmaya gönüllü olduğunu bildiren 65 sağlık çalışanı dahil edildi. Pandemi birimlerinin dışında diğer ünitelerde görevli sağlık çalışanları kapsam dışı bırakıldı. Çalışmanın verileri literatür dahilinde oluşturulan anket formu ile elde edildi. Yüz yüze doldurulan anket formunda demografik özellikler, KKD malzemeleri kullanım durumları, süreleri ve olumsuz cilt reaksiyonları sorgulandı. **Bulgular:** Sağlık çalışanları, sekiz saatlik mesai içerisinde KKD kullanım süre ortalamalarını sırasıyla: N95/ FFP2 maske 3.75±2.30, tüm vücut tulum 2.03±1.97, eldiven 3.95±1.81, cerrahi maske 4.00±2.51 ve yüz koruyucu siperlik 2.78±1,89 saat olarak bildirdi. Katılımcılar %54,1 oranında N95/ FFP2 maske, %37,5 oranında eldiven, %23,0 oranında tüm vücut tulum kullanımına bağlı cilt reaksiyonu geliştiğini bildirdi. Reaksiyonlar sonrasında, katılımcıların %10,9'u eldivene, %4,9'u tulum ve %23,0'ü de maskeye bağlı sağlık sorunları ile ilgili tedavi aldıklarını bildirdi.

Sonuç: Sağlık çalışanları, nihai olarak hastalarını, kendini ve daha geniş bir topluluğu korumaktan sorumludur. Covid-19 salgınında uzun süre KKD giymek, sağlık çalışanları için potansiyel sağlık tehditleri oluşturabilmektedir. Mevcut salgın sırasında sağlık çalışanları tarafından uzun saatler boyunca kullanılan önlükler, solunum maskeleri, yüz koruyucu siperliği ve gözlükler gibi diğer KKD'lar cilt tahrişlerine neden olabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Sağlık çalışanı, kişisel koruyucu donanım, pandemi

Abstract

Introduction: Covid-19 is an extremely contagious disease. Standard, droplet, and contact isolation precautions are necessary to prevent and control contamination. Standard precautions include personal protective equipment (PPE) such as N95 mask, surgical mask, gloves, and protective gear. With this study, it was aimed to investigate the reactions (itching, eczema, acne etc.) that may occur on the skin due to long-term use of PPE in healthcare professionals working in pandemic units. **Material and Method:** In this cross-sectional study, 65 healthcare professionals who provided treatment and care services to patients diagnosed with Covid-19 and declared their willingness to participate in the study were included. Health professionals working in other units other than the pandemic units were excluded. The data of the study were obtained with a questionnaire form constituted within the literature. Demographic characteristics, usage of PPE materials, durations and adverse skin reactions were questioned in the face-to-face questionnaire.

Results: The healthcare professionals reported their average usage of PPE materials during the 8 hours shift as: N95/FFP2 mask 3.75±2.30, full-body suit 2.03±1.97, gloves 3.95±1.81, medical mask 4.00±2.51 and face protecting shield 2.78±1.89 hours. Participants reported skin reactions due to the use of the N95 / FFP2 masks, gloves and full-body suits respectively rated by 54.1%, 37.5% and 23.0%. After the reactions, 10.9% of the participants reported that they received treatment for their health problems related to gloves, 4.9% to full body suits and 23.0% to masks

Conclusion: Healthcare professionals are responsible for protecting their patients, themselves, and wider society. During the Covid19 pandemic, long term usage of PPE may potentially result in health hazard on healthcare workers. PPEs such as aprons, respiratory masks, face protecting shields and glasses used by healthcare workers for long hours during the current epidemic can cause skin irritation.

Key words: Healthcare professional, personal protective equipment, pandemic

Giriş

İlk insan koronavirüsleri (HCoV) 1960'larda tanımlandı¹. İnsanlarda hastalık yapan HCoV-229E (α -koronavirüs), HCoV-OC43 (β -koronavirüs), HCoV-NL63 (α -koronavirüs) ve HKU1-CoV (β -koronavirüs) olmak üzere 4 endemik HCoV vardır². Çoğunlukla bu endemik HCoV, üst ve alt solunum yollarında nispeten hafif seyirli soğuk algınlığına sebep olan virüslerdir^{2,3}. Bunlara ek olarak iki epidemik koronavirüs, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS-Cov) ve Orta Doğu Solunum Sendromu koronavirüs (Middle East Respiratory Syndrome, MERS-CoV) şiddetli pnömونيye neden olabilmektedir². SARS-CoV, son 15 yılda artık insanlarda tespit edilemezken, MERS-CoV 2012'den beri çoğunlukla Arap Yarımadası'nda görülmektedir. Aralık 2019'da Çin'in Hubei Eyaletinde kolay bulaşabilen,

kaynağı bilinmeyen bir salgın hastalık baş göstermiş ve küresel olarak endişe yaratmıştır⁴. Yüksek düzeyde bulaşıcılığı nedeniyle, hızlı teşhis etmek için epidemiyolojik ve klinik veriler toplanarak teşhis/tedavi protokolleri geliştirilmiştir. Uluslararası Virüs Adlandırma Komitesi Koronavirüs Çalışma Grubu tarafından yeni koronavirüs SARS-CoV-2 olarak sınıflandırılmıştır³⁻⁵.

Kontrol altına almak için yoğun ve geniş çaplı girişimlere rağmen virüs kısa sürede tüm dünyaya yayıldı ve Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Covid-19 salgınını pandemi olarak ilan etmiştir⁵. Ülkemizde ise ilk Covid-19 vakası 11 Mart 2020'de saptandı ve devam eden bu süreçte dünyada olduğu gibi ülkemizde de vaka sayılarında artış görüldü⁶. Akut Covid-19 enfeksiyon semptomları arasında yaygın olarak ateş, baş ağrısı, nefes darlığı, öksürük, kas ağrıları ve yorgunluk yer alırken diğer bildirilen semptomlar arasında güçsüzlük, halsizlik,

boğaz ağrısı, tat ve / veya koku kaybı bildirilmiştir^{7,8}. Covid-19 hastalık varlığı hafif, orta veya ağır semptomlar ile görülebilmektedir⁹.

Esas olarak damlacık yoluyla bulaşı olan hastalık, bireyler arasında hapsirme veya öksürme yoluyla çevreye salınan kontamine damlacıkların doğrudan solunması, ya da çevreye salınan kontamine damlacıklara elle temas sonrası oral, nazal ve göz mukozasına ulaştırılması ile bulaşabilmektedir⁶. Koronavirüs enfekte kişilerden damlacık yoluyla bulaşın yanı sıra kontamine yüzeylerle temas yoluyla yayılan oldukça bulaşıcı bir virüstür. Enfeksiyonun yayılmasını önlemek için uygun kişisel koruyucu donanım (KKD) kullanımı, el hijyenini sürdürme ve sosyal mesafe kurallarına uyum önemlidir^{10,11}. Kişisel koruyucu donanım, kullanıcının vücudunu işyerinde sağlık / güvenlik risklerine karşı koruyan ekipman olarak tanımlanır¹². KKD'ların uzun süreli kullanılması ve sık sık kişisel hijyeninin sağlanması için alınan önlemler çeşitli cilt sorunları oluşturabilmektedir. Çünkü, derimiz enfeksiyonlara ve dış etkenlere karşı ilk savunma alanıdır. Sağlık çalışanları, KKD'ların uzun süreli kullanımları nedeniyle çeşitli cilt sorunlarına karşı risk altındadırlar. Cilt sorunları aşırı sürtünmeyle oluşan hassasiyetler, yoğun hidrasyonun etkileri ve temas reaksiyonları olarak sıralanabilir¹³.

Bu çalışma T.C. Sağlık Bakanlığı Adana İl Sağlık Müdürlüğü Seyhan Devlet Hastanesi sağlık çalışanlarının KKD kullanım durumlarını, kullanım sürelerini ve neden olabileceği advers reaksiyonları incelemek amacıyla yapılmıştır.

Materyal ve Metot

Çalışma, T.C. Sağlık Bakanlığı Adana İl Sağlık Müdürlüğü Seyhan Devlet Hastanesi'nde, 30 Temmuz-14 Ağustos 2020 tarihleri arasında yürütülmüştür.

Araştırmanın evrenini, hastanemiz Covid-19 nedeniyle tedavi gören hastalara bakım veren pandemi birimlerinde görevli 112 kişi oluşturmuştur. Çalışmada herhangi bir örneklem seçim yöntemine gitmeden tüm evren araştırma kapsamına alınmıştır. Araştırmanın amacı açıklandıktan sonra araştırmaya katılmayı kabul eden, 65 kişi araştırmanın örneklemini oluşturmuştur. Kesitsel tipteki çalışmanın verileri sorumlu araştırmacı tarafından literatür dahilinde hazırlanan anket formu üzerinden elde edilmiştir. Anket formunda demografik özellikler (cinsiyet, yaş, meslek, çalışma yılı vb.) ilgili bilgiler yer alırken, KKD malzemeleri kullanım durumları ve olumsuz reaksiyonlarının değerlendirildiği toplam 17 soru bulunmaktadır. Veriler, araştırmacılar tarafından yüz yüze görüşülerek toplanmıştır. Görüşmeler yaklaşık 8-10 dakika sürmüştür. SPSS 16.0 (Statistical Package for the Social Sciences) programı ile istatistiksel veri analizi yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde; sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma gibi betimsel istatistikler, kategorik verilerin analizinde Ki-kare, KKD süre ortalamalarının karşılaştırılmasında ise t-testi kullanılmıştır. $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Araştırmanın yapılabilmesi için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (29.07.2020 Tarih ve 1014 Karar No) izin alınmıştır.

Bulgular

Çalışmaya alınan 65 sağlık çalışanın demografik özellikleri Tablo 1'de yer almaktadır. KKD malzemelerini düzenli olarak uygun alanlarda kullandıklarını bildiren sağlık çalışanlarının kullanım oranları ve kullanım süre ortalamaları Tablo 2'de belirtilmiştir. N95/FFP2 maske kullanımına bağlı %54,1 (n=33), eldivene bağlı %37,5 (n=24), tüm vücut tulumuna bağlı %23,0 (n=14) oranında cilt reaksiyonları geliştiği bildirilmiştir (Tablo

4). N95/ FFP2 ve cerrahi maske kullanımına bağlı yüz bölgesinde kaşıntı şikâyeti %69,7 oranıyla ilk sırada yer almıştır. KKD kullanımına bağlı cilt sorunları nedeniyle %23,0'ü bu sağlık sorunları ile ilgili tedavi aldıklarını, diğerleri ise semptomlara rağmen KKD kullanımına devam ettiklerini bildirmişlerdir.

Tablo 1. Çalışmaya Katılan Sağlık Çalışanlarının Demografik Özellikleri

Demografik Özellikler	
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	42 (%64.6)
Erkek	23 (%12.3)
Yaş Aralığı, n (%)	
18-24 yaş	7 (%10.8)
25-34 yaş	9 (%13.8)
35-44 yaş	38 (%58.5)
45-54 yaş	10 (%15.4)
55-64 yaş	1 (%1.5)
Eğitim Durumu, n (%)	
Üniversite	57 (%87.7)
Lise	8 (%12.3)
Meslek, n (%)	
Hemşire	47 (%72.3)
Hekim	18 (%27.7)
Hastanedeki çalışma Süreleri, n (%)	
0-3 yıl	12 (%18.5)
4-7 yıl	10 (%15.4)
8-11 yıl	5 (%7.7)
12-15 yıl	13 (%20.0)
16-19 yıl	15 (%23.1)
20 yıl ve üzeri	10 (%15.4)

Eldiven kullanımına bağlı %70,8 oranıyla aşırı terleme şikâyeti ilk sırada yer alırken, %54,2 oranıyla alerjik kontakt dermatit şikâyetinin ikinci sırada olduğu görülmüştür. Bu şikâyetlere bağlı %10,9'u tedavi alırken, tüm vücut tulum kullanımına bağlı %71,4 oranıyla kaşıntı

şikâyetleri bildirenlerin, %4,9'u medikal tedavi aldığını bildirmiştir.

Tablo 2. Çalışmaya Katılan Sağlık Çalışanlarının Kişisel Koruyucu Donanım Kullanım Oranları ve Kullanım Süre Ortalamaları

Kişisel Koruyucu Donanımlar	
Göz koruyucu gözlük	47 (%72.2)
N95/ FFP2 maske	54 (%83.1)
Cerrahi maske	56 (%86.2)
Yüzkoruyucu kalkanı/siperi	53 (%81.5)
Saç bonesi/koruyucu	46 (%70.8)
Eldiven	63 (%96.9)
Çizmeler	21 (%32.3)
Tüm vücut tulum	41 (%67.7)
Galoş	1 (%1.5)
Kişisel Koruyucu Donanım Kullanım Süreleri (8 saatlik mesai aralığında)	
N95/ FFP2 maske	3.75±2.30 saat
Cerrahi maske	4.00±2.51 saat
Yüzkoruyucu kalkanı/siperi	2.78±1.89 saat
Eldiven	3.95±1.81 saat
Tüm vücut tulum	2.03±1.97 saat

Göz koruyucu gözlük, yüz koruyucu siperlik ile ilgili yüz bölgesine uyumsuzluk sorunu sırasıyla %59,5 ve %9,4 oranında bildirilirken, kullanılan diğer KKD ürünlerinde uyumsuzluk sorunu belirtilmemiştir. Cinsiyet, meslek ve yaş aralığı ile KKD kullanımına bağlı cilt reaksiyonu görülme durumu arasında ilişki saptanmamıştır (sırasıyla p=0.101, p=0.655, p= 0.535). Tablo 2'de gösterilen sağlık çalışanlarının KKD kullanım süre ortalamaları cinsiyet ile karşılaştırıldığında cerrahi maske kullanım ortalamaları farklılık göstermektedir. Kadınlarda cerrahi maske kullanım ortalamaları daha yüksek bulunmuştur (p=0.029). Katılımcı sağlık çalışanları kronik herhangi bir hastalığınız var mı? sorusuna %25,1 (n=15) oranında evet cevabını vermiş olup, bu hastalıklar hipertansiyon, diabetes mellitus, migren, astım, mitral kapak yetmezliği, sarkoidoz

ve ankilozan spondilit olarak belirtilmiştir. Herhangi bir cilt hastalığı bildirilmemiştir.

Tablo 3. Sağlık Çalışanlarının Kullandığı Kişisel Koruyucu Donanıma Bağlı Gelişen Reaksiyonlar

Kişisel Koruyucu Donanımlar	
N95/ FFP2, n* (%)	
-Yüz bölgesinde kaşıntı	23 (%69.7)
-Burun köprüsünde skarlaşma	18 (% 54.5)
-Kuru cilt	6 (% 18.2)
-Maske takılan bölgede sivilce/akne oluşumu	13 (% 39.4)
-Solunum hızında artış	16 (% 48.5)
-Sıcak basması/aşırı terleme	18 (% 54.5)
-Temas ürtikeri	5 (% 15.2)
-Deri yaralanması (sürekli basınca bağlı)	9 (% 27.3)
-Alerjik kontakt dermatit	4 (%12.1)
-Diğer (baş ağrısı)	23 (%69.7)
Eldiven, n (%)	
-Egzema	4 (%16.7)
-Çatlamış cilt	2 (% 12.5)
-Aşırı terleme	17 (% 70.8)
-Alerjik kontakt dermatit	13 (% 54.2)
-Uzun süre kullanıma bağlı deride kalınlaşma	1 (% 4.2)
-Kuru cilt	7 (% 29.2)
-Mantar enfeksiyonu	2 (% 8.3)
-El derisinde renk değişikliği	3 (% 12.5)
-Kaşıntı	2 (%8.3)
Tüm vücut tulum, n (%)	
-Sivilce/akne	6 (%42.9)
-Kaşıntı	10 (% 71.4)
-Döküntü	3 (%21.4)

*birden fazla işaretlenmiştir.

Tartışma

Sağlık çalışanlarının kendilerini, hastaları, meslektaşlarını ve toplumu enfeksiyon bulaşından korumaya çalışırken enfeksiyon önleme ve kontrolünü kapsamlı bir şekilde bilmeleri/anlamaları önemlidir.

Cerrahi maske, N95/FFP2 maske, eldivenler, önlükler ve/veya tulumlar, göz koruyucu gözlük gibi KKD ürünleri tüm sağlık personeli için enfeksiyon önleme ve kontrolünün önemli bir parçasıdır¹⁴.

Covid-19 hastalarının doğrudan bakımı ve tedavisi ile ilgilenen hastanemiz sağlık çalışanlarına, koruyucu giysi, maske, eldiven, gözlük, yüz koruyucu siperlikleri dahil olmak üzere standart kişisel koruyucu donanımların temini sağlanmış, kişisel koruyucu donanımların doğru kullanımı ve Covid-19 hastalığı bulaş riski ve korunma yöntemleri ile ilgili eğitimler verilmiştir. Covid-19 olan bir hastanın bakımında ve tedavisinde kullanılması gereken KKD'nin türü ve miktarı, klinik işe ve ortama göre değişim göstermektedir. Çalışmamızda KKD kullanım oranlarının yüksek olduğu Tablo 2'de görülmektedir. Yapılan bir araştırma, Covid-19 için uygun kişisel koruyucu donanımın maskeler, eldivenler, koruyucu giysiler, çizmeler, gözlükler ve yüz koruyucu siperliklerden oluştuğunu ileri sürmüştür^{15,16}. Ancak, mevcut salgın sırasında sağlık çalışanları tarafından uzun saatler boyunca kullanılan önlükler, solunum maskeleri, yüz koruyucu siperliği ve gözlükler gibi diğer KKD'lar cilt tahrişlerine neden olabilmektedir¹⁷.

Tıbbi maskeler, solunum yolu enfeksiyonlarının yayılmasını önlemek için kullanılan bir tür KKD'dir. Maske, kullanıcının ağızını ve burnunu uygun bir şekilde kapatarak takılırsa, solunum virüslerinin ve bakterilerin yayılmasını önlemede etkili olabilmektedir¹⁸. Şiddetli akut solunum sendromunun baş gösterdiği dönemde yapılan bir çalışmada gün içerisinde sekiz saatlik sürede kullanılan maskeye bağlı akne şikayeti %59,6, yüz kaşıntısı şikayeti %51,4 oranında bildirilirken¹⁹, bu durum çalışmamızda sırasıyla; %69,7 ve %39,4 olarak saptanmış olup, sağlık çalışanlarının cilt sorunları ile karşı karşıya kaldığını göstermektedir. Bu cilt sorunları ciddi bir hastalık olmamasına rağmen, etkili işgücü kaybına yol açabileceği öngörüldüğünde cilt sağlığı yönetimi açısından önemli bir etkiye sahip olduğu vurgulanmıştır²⁰. Çalışmaya alınan sağlık çalışanları uzun süreli maske kullanımına bağlı diğer

şikayetler adı altında cilt sorunu dışında %69,7 oranında baş ağrısı şikayetini bildirmişlerdir. Uzun süre maske kullanımına bağlı baş ağrısı şikayetinin bildirildiği, 212 kişinin katıldığı çalışmada bu oran %37,3'tür²¹. Yapılan diğer çalışmalarda baş ağrısı şikayetlerine rastlanmamıştır^{22,23}.

Gözlük ve yüz koruyucu siperliklerin yanı sıra cerrahi ve N95 maskelerin lastik tutucuları, tipik olarak kulak arkalarında, maskelerin burun bölgesine sabiti ile burun köprüsü ya da maskenin temas ettiği bölgede kontakt dermatite neden olduğu, sebepleri arasında ise kullanılan malzemelere işaret edilmiştir¹⁹. Çalışmamızda yüz koruyucu siperlik ve göz koruyucu gözlük ile ilgili yüz bölgesine uyumsuzluk sorunu bildirilmiştir.

Avrupa Meslek Hastalıkları tarafından 2001 ve 2005 yıllarında yapılan istatistiklerde mesleki hastalıklardan kontakt dermatitlerin oranının sırasıyla %6,9 ve %10,9 olduğu bildirilmiştir²⁴. Çalışmaya katılan hastanemiz sağlık çalışanları eldivene bağlı %70,8 oranda aşırı terleme sorunu ve %54,2 oranında alerjik kontakt dermatit sorunu yaşadıklarını belirtmişlerdir. Yapılan bir çalışmada eldiven kullanımına ilişkin kuru cilt sorununu %55,7 olarak bildirilmiş, fakat çalışmamızda bu oran %8,3 ile oldukça düşük bulunmuştur²².

Virüs, kontamine yüzeylerle temas yoluyla oldukça bulaşıcı olduğundan, düzenli, özenli el hijyeni sağlamak için sık sık el yıkama, suya ve diğer kimyasal veya fiziksel ajanlara uzun süre maruz kalma gibi durumlarda epidermal bariyer bozulabilmektedir. Ayrıca alkol bazlı el dezenfektanlarının sık kullanılması ciltte kuruluğa ve tahrişe neden olabilmektedir²⁵.

Bu çalışmanın kısıtlılıkları arasında sağlık çalışanlarında görüldüğü bildirilen sağlık

sorunlarının kişisel beyanlarına dayanması ve örneklem büyüklüğünün düşük olması yer almaktadır.

Sonuç olarak çalışmamız özellikle solunum maskelerinin, eldivenlerin ve tüm vücut tulumların uzun süreli kullanımlarında oluşan cilt reaksiyonlarına dair kanıtlar sunmaktadır. Hastanemiz sağlık çalışanlarının kullandıkları KKD malzemeleri içerisinde N95/ FFP2-cerrahi maskeye, eldivene ve tüm vücut tulumuna bağlı cilt reaksiyonlarının geliştiği görülmüştür. Sağlık çalışanlarının KKD kullanımına bağlı bildirilen cilt reaksiyonları katılımcıların beyanlarına dayanmakta olup, cilt sorunları yaşadığını bildirenlerin yaklaşık dörtte biri medikal tedavi almıştır.

Hayatı olumsuz etkileyen Covid-19 gibi bir salgında sağlık çalışanlarının da bu salgından etkilenmesinin kaçınılmaz olduğu görülmektedir. Çalışmamızda sağlık çalışanlarını uzun süreli KKD kullanımına bağlı cilt reaksiyonları belirlenmiş olup, bildirilen sağlık sorunlarına yönelik önlemlerin alınması gerekmektedir.

Finansal Destek:

Bu makalede açıklanan çalışma için herhangi bir finansman alınmadı.

Çıkar Çatışması:

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Etik Onam:

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir -

Kaynaklar

1. Hamre D, Procknow JJ. A new virus isolated from the human respiratory tract. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1966;121:190-3.
2. Corman VM, Lienau J, Witzenth M. Coronaviruses as the cause of respiratory infections. *Internist (Berl).* 2019;60:1136-45.
3. Yuen K-S, Ye Z-W, Fung S-Y, et al. SARS-CoV-2 and COVID-19: The most important research questions. *Cell Biosci.* 2020;10:40.
4. Esakandari H, Nabi-Afjadi M, Fakkari-Afjadi, J, et al. A comprehensive review of COVID-19 characteristics. *Biol Proced Online* 22, 19 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12575-020-00128-2>.
5. Ludwig S, Zarbock A. Coronaviruses and SARS-CoV-2: A Brief Overview. *Anesthesia and analgesia*, 2020;131(1):93-6.
6. Demirbilek Y, Pehlivanlı G, Özgüler ZÖ, et al. (2020). COVID-19 outbreak control, example of ministry of health of Turkey. *Turkish journal of medical sciences*, 50(SI-1), 489-94.
7. Huang C, Wang Y, Li X, et al. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* (London, England), 395(10223), 497-506.
8. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-33. doi:10.1056/NEJMoa2001017
9. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382:1708-20.
10. Masood S, Tabassum S, Naveed S, et al. (2020). COVID-19 Pandemic & Skin Care Guidelines for Health Care Professionals. *Pakistan journal of medical sciences*, 36(COVID19-S4), 115-7.
11. Wang JV, Parish LC. Dermatologic Manifestations of the 1918-1919 Influenza Pandemic. *Skinmed.* 2019;17(5):296-7.
12. Bhojru B, Lecamwasam K, Wilkinson M, et al. (2019). A review of non-glove personal protective equipment-related occupational dermatoses reported to EPIDERM between 1993 and 2013. *Contact dermatitis*, 80(4), 217-21.
13. Kantor J. Behavioral considerations and impact on personal protective equipment use: Early lessons from the coronavirus (COVID-19) pandemic. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(5):1087-8.
14. Brown L, Munro J, Rogers S. Use of personal protective equipment in nursing practice. *Nurs Stand.* 2019;34(5):59-66. doi:10.7748/ns.2019.e11260
15. Min L, Cheng SZ, Xu KW, et al. Use of personal protective equipment against coronavirus disease 2019 by healthcare professionals in Wuhan, China: cross sectional study *BMJ* 2020; 369 :m2195.
16. Seto WH, Tsang D, Yung RW, et al. Advisors of Expert SARS group of Hospital Authority. Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Lancet* 2003;361:1519-20.
17. Gheisari M, Araghi F, Moravvej H, et al. (2020). Skin reactions to non-glove personal protective equipment: an emerging issue in the COVID-19 pandemic. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*,34(7), 297- 8.
18. Desai AN, Mehrotra P. Medical Masks. *JAMA.* 2020;323(15):1517-18.
19. Foo CC, Goon AT, Leow YH, et al. Adverse skin reactions to personal protective equipment against severe acute respiratory syndrome--a descriptive study in Singapore. *Contact Dermatitis.* 2006 Nov;55(5):291-4. doi: 10.1111/j.1600-0536.2006.00953.x.
20. Patruno C, Fabbrocini G, Stingeni L, et al. (2020). The role of occupational dermatology in the COVID-19 outbreak. *Contact dermatitis*, 83(2), 174-5.
21. Lim EC, Seet RC, Lee KH, et al. Headaches and the N95 face-mask amongst healthcare providers. *Acta Neurol Scan* 2006;113:199-202.
22. Hu K, Fan J, Li X, et al. (2020). The adverse skin reactions of health care workers using personal protective equipment for COVID-19. *Medicine*, 99(24), e20603. doi:10.1097/MD.00000000000020603
23. Khoo KL, Leng PH, Ibrahim IB, et al. The changing face of healthcare worker perceptions on powered air-purifying

- respirators during the SARS outbreak. *Respirology* 2005;10: 107–10.
24. Özgür E A, Demiral Y, Özbağcıvan Ö, et al. Mesleksel dermatit olgularının değerlendirilmesi. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereology* 2019;53:44-8. DOI: 10.4274/turkderm.galenos.2018.63325
 25. Beiu C, Mihai M, Popa L, et al. (2020). Frequent Hand Washing for COVID-19 Prevention Can Cause Hand Dermatitis: Management Tips. *Cureus*, 12(4), e7506. <https://doi.org/10.7759/cureus.7506>



PLEVRAL AMPİYEMİN EŞLİK ETTİĞİ COVID-19 OLGUSUNDA AKCİĞERİN HİSTOPATOLOJİK BULGULARI

HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS OF THE LUNG IN COVID-19 CASE WITH PLEURAL EMPYEMA

Hıdır Esme¹, İlknur Küçükosmanoğlu¹


1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahi Kliniği ve Tıbbi Patoloji Kliniği, Konya, Türkiye

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Hıdır Esme E-mail: drhesme@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 17.09.2020 Kabul Tarihi-Accepted: 21.10.2020 Available Online Date/Çevrimiçi Yayın Tarihi: 15.12.2020

Cite this article as: Esme H, Küçükosmanoğlu İ. Plevral Ampiyemin Eşlik Ettiği Covid-19 Olgusunda Akciğerin Histopatolojik Bulguları

J Cukurova Anesth Surg 2020;3(3):170-6. Doi: 10.36516/jocass.2020.53

 0000-0002-0184-5377, 0000-0002-5181-6152

Öz

COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle ortaya çıkan pulmoner histopatolojik bulgular genellikle hayatını kaybetmiş insanların biyopsi örneklerinden bildirilmiştir. Literatürde plevral ampiyem nedeniyle opere edilen COVID-19 hastasında akciğerin histopatolojik bulgularını sunan makaleye rastlamadık. Burada ampiyemin eşlik ettiği Real-Time Plymerase Chain Reaction (RT-PCR) pozitif COVID-19 hastası ile RT-PCR negatif ancak radyolojik incelemede viral pnömoniye düşündürülen bulguları olan diğer bir ampiyem hastasının ameliyat materyallerindeki histopatolojik bulguları sunmayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: COVID-19, akciğer, histopatolojik bulgular

Abstract

Pulmonary histopathological findings due to COVID-19 infection have generally been reported from biopsy specimens of deceased people. In the literature, we did not find any article presenting the histopathological findings of the lung in a COVID-19 patient who was operated for empyema. Here, we aimed to present the histopathological findings in the surgical materials of a Real-Time Plymerase Chain Reaction (RT-PCR) positive COVID-19 patient accompanied by empyema and another empyema patient with RT-PCR negative findings suggestive of viral pneumonia on radiological examination.

Key words: COVID-19, lung, histopathological findings

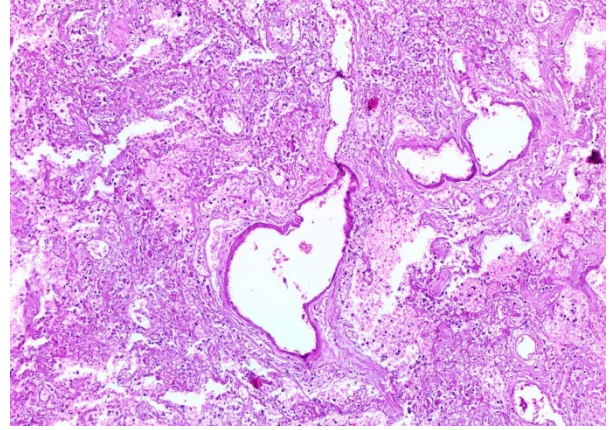
Giriş

COVID-19, birden fazla organ sistemini tutan ve genellikle akut solunum yolu hastalığı olarak ortaya çıkan viral bir hastalıktır.¹⁻³ Daha ciddi ve potansiyel olarak ölümcül bir seyrin prognostik göstergeleri, ileri yaş, lenfopeni, yüksek d-dimer seviyesi, yüksek troponin seviyeleri ve önceden var olan kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon ve diabetes mellitustur. Hastalık genellikle pulmoner ve kardiyovasküler sistemleri etkiler.⁴⁻⁶

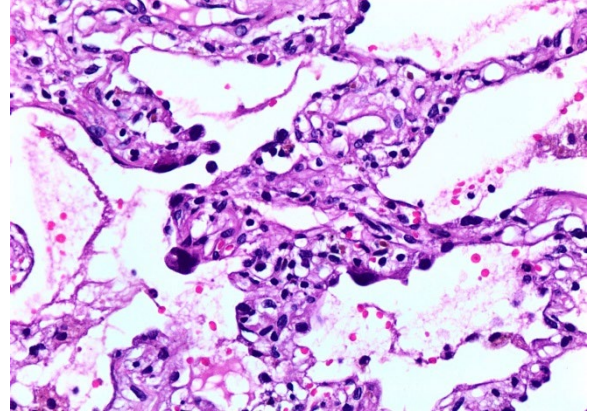
COVID-19 enfeksiyonunda akciğerde meydana gelen histopatolojik değişikliklere dair elimizde henüz çok bilgi bulunmamaktadır. Hastalığın erken dönemde yaptığı histopatolojik değişiklikler, akciğer tümörü nedeni ile opere edilen ve cerrahi sonrası tanı alan hastaların akciğer parankimindeki incelemelerle saptanmıştır. Geç dönem izlenen histopatolojik değişiklikler ise otopsi verilerine dayanmaktadır. Biz bu makalede ampiyem nedeniyle opere ettiğimiz Real-Time PCR (RT-PCR) pozitif bir olgumuz ile RT-PCR negatif ama radyolojik olarak COVID-19 şüpheli diğer bir olgumuzun histopatolojik özelliklerini karşılaştırarak sunmayı amaçladık.

Olgu 1

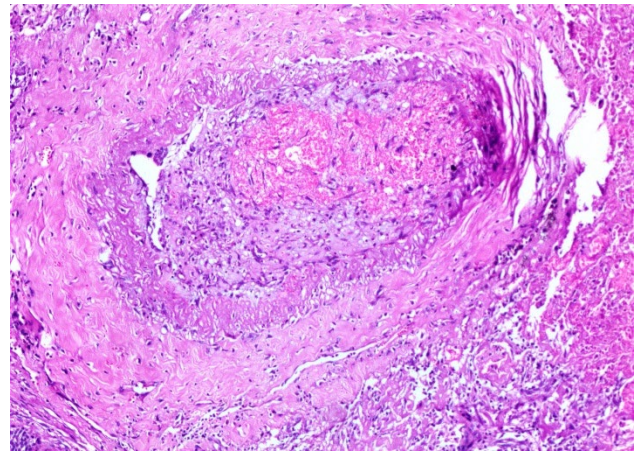
51 yaşında erkek hasta ateş, titreme, öksürük, yorgunluk ve nefes darlığı semptomları ile enfeksiyon kliniğine başvurdu. Hasta beş gün öncesinde hafif ateş, titreme ve kuru öksürük gibi semptomlarının olduğunu, ancak herhangi bir sağlık kuruluşuna başvurmadığını ve işinde çalışmaya devam ettiğini bildirdi. Hastanın Tip 2 Diyabet hikayesi vardı, sigara kullanım öyküsü yoktu. Akciğer grafisinde bilateral yamalı infiltrasyonları olan olgunun RT-PCR testi pozitif olarak saptandı.



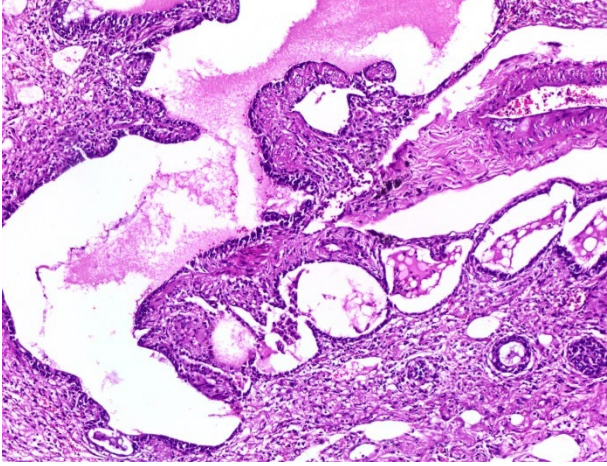
Resim 1. Alveol içerisinde proteinöz eksuda, epitelde nekroz ve denudasyon. Damar duvarında fibrinoid nekroz x 200 HE.



Resim 2. Alveol epiteline multinükleer sinityal hücreler x 400 HE.



Resim 3. Damar içerisinde trombus oluşumu x 400 HE.



Resim 4. Balpeteği akciğer benzeri görünüm x 400 HE

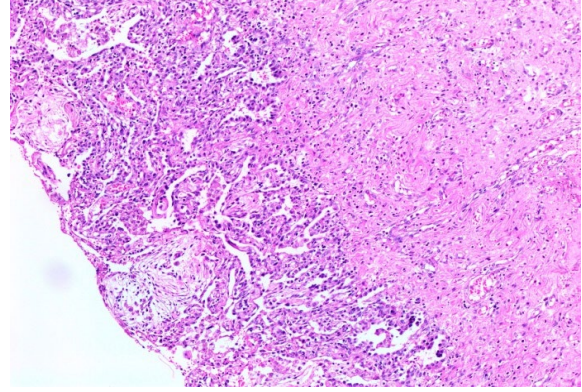
Toraks bilgisayarlı tomografide (BT) bilateral periferik ve özellikle alt lob yerleşimli multifokal buzlu cam alanları mevcuttu. Olguya antiviral tedavi başlandı. Tedavinin 5. gününde solunum sıkıntısı artan hasta entübe edilerek mekanik ventilasyon desteği başlandı. 20 günlük mekanik ventilasyon desteği sonrası hasta ekstübe edildi. İki defa bakılan RT-PCR testi negatif olarak bildirildi. Plevral efüzyonu gelişen hastanın plevral mayi biyokimyası ampiyem ile uyumlu idi. Hastaya tüp torakostomi uygulandı, ancak plevral poşun devam etmesi ve akciğerin ekspansiyon olmaması üzerine cerrahi uygulandı. Visseral plevraya dekortikasyon, kalınlaşmış paryetal plevraya plevrektomi ve alt lobta nekroze dokuya wedge rezeksiyon uygulandı. Postoperatif 7. gün hasta öneriler ile taburcu edildi. Akciğer dokusunun histopatolojik incelemesinde en çarpıcı bulgu diffüz alveoler hasar idi. Alveol boşlukları içerisinde yer yer mikst tipte inflamatuvar hücreler arasında proteinöz globüller, yer yer proteinöz eksuda ile epitelde nekroz ve denudasyon görüldü. Sağlam kalan alanlarda alveoler epitelde multinükleer sınırsız hücreler dikkati çekti. Bazı alanlarda damarlar içerisinde trombüsler izlendi. İyileşen alanlarda intersitisyumda yoğun fibrozis

ve alveoler kayıp nedeniyle bal peteği akciğer benzeri görünüm mevcuttu. Plevraya ait örneklerde akut fibrinöz plevrit ile uyumlu histopatolojik görünüm mevcuttu (Resim 1-4).

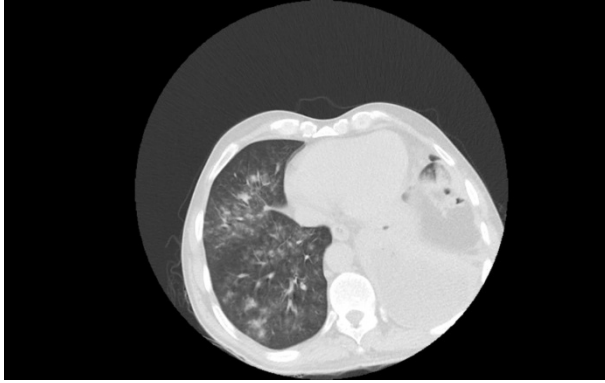
Olgu 2

15 gündür öksürük ve hafif ateş şikâyeti olan 47 yaşında erkek hasta, acil servise solunum sıkıntısı nedeniyle müracat etti. Toraks BT'de sol hemitoraks bazalinden sol akciğer üst lob seviyesine kadar uzanan, ağırlıklı olarak posterior yerleşimli, yer yer hafif kalın duvar yapısına sahip, en geniş yerinde bazalde 12,5x13 cm ebatlarında ölçülen, üst lob düzeyinde superiordaki komponenti 10x9 cm ebadında olan, birbiri ile ilişkili loküle formda geniş boyutlu kistik alanlar kaydedildi. Bazaldeki kistik alan anteriorunda hava-sıvı seviyelenmesi izlenmekteydi. Sağ akciğer alt lobta COVID-19 viral pnömonisiyle uyumlu olabilecek radyolojik bulguları vardı (Resim 5). Hasta yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Hastanın genel durumu orta idi, yoğun bakım ünitesinde FiO_2 : %75 ve 25 L/dk dan high flow oksijen terapisi başlandı. Tansiyon arteriyel:118/75 mmhg, nabız: 90/dak, ateş: 36.7 °C, Spo2: 97 idi. RT-PCR testi negatif olarak saptandı. Enfeksiyon hastalıkları ile konsülte edilen hastaya meropenem, siprofloksasin, famipravir ve plaquenil tedavisi düzenlendi. Torasentez mayisi ampiyem ile uyumlu idi. Hastaya sol tüp torakostomi uygulandı. Betadinli serum fizyolojik ile intraplevral lavajlar yapıldı. 17 gün meropenem ve siprofloksasin, 5 gün famipravir ve plaquenil tedavisi aldı. Akciğerlerde ekspansiyon kusurunun devam etmesi üzerine cerrahi kararı alındı. Kontrol RT-PCR testi negatif olan hastada visseral plevraya dekortikasyon, paryetal plevraya plevrektomi ve alt lobta parankim kaçağına neden olabilecek destrükte alana wedge rezeksiyon uygulandı. Postoperatif 9. gün hasta öneriler ile taburcu edildi. Akciğer

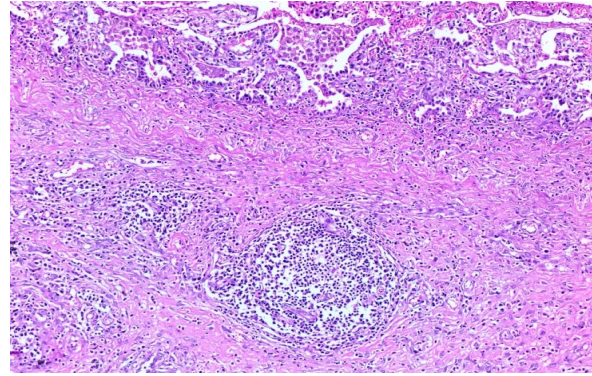
dokusunun histopatolojik incelemesinde, diğer olguya göre daha fazla kronikleşme bulgusu görüldü. Alveoller içerisinde proteinöz eksuda vardı. Alveoler kollaps alanları ve organize pnömoni alanları görüldü. Bu alanlarda alveol duvarlarında kalınlaşma, tip II pnömosit hiperplazisi ve fibroblastik pluglar görüldü. Plevraya komşu alanlarda lenfoid follikül oluşumları izlendi. Plevraya ait örneklerde akut fibrinöz plevrit ile uyumlu histopatolojik görünüm mevcuttu (Resim 6-9).



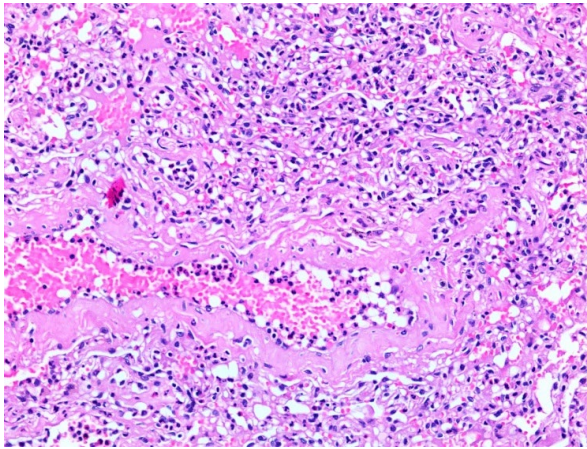
Resim 7. Organize pnömoni alanları, fibroblast topları x 200 HE



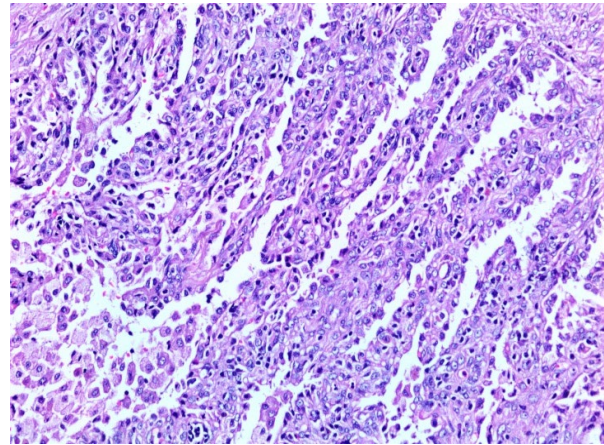
Resim 5. RT-PCR negatif hastanın toraks BT'de Sağ akciğer alt lobta COVID-19 viral pnömonisiyle uyumlu olabilecek radyolojik bulgular.



Resim 8. Lenfoid follikül oluşumu x 200 HE.



Resim 6. Alveoler kollaps x 400 HE.



Resim 9. Alveol duvarlarında kalınlaşma tip 2 pnömosit hiperplazisi x 200 HE.

Tartışma

İlk olarak 31 Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde nedeni bilinmeyen bir pnömoni tespit edildi. 30 Ocak 2020'de bunun bir salgın olduğu ve Uluslararası Önem Arz Eden Halk Sağlığı Acil Durumu olarak tanımlandı ve 11 Mart 2020'de pandemi ilan edildi.¹ 11 Şubat 2020'de, Dünya Sağlık Örgütü yeni koronavirus hastalığının adını koronavirus hastalığı 2019 (COVID-19) olarak bildirdi. Sebep olan virüs SARS-CoV-2 olarak adlandırıldı.^{2,3} Çin'den gelen klinik raporlar, COVID-19'un birden çok organı içeren sistemik bir hastalık olduğu ve genellikle ateşli akut solunum yolu hastalığı olarak belirti verdiği bildirildi. Genel olarak, COVID-19 akut rezorbe olan bir hastalıktır ancak %2 oranıyla ölümcül de olabilir. Şiddetli hastalık, yaygın alveolar hasar ve ilerleyici solunum yetmezliği nedeniyle ölümlerle sonuçlanabilir.^{6,7} Hastalığın akciğer üzerindeki etkisini gösteren histopatolojik incelemeler genelde otopsi ile elde edilen patoloji spesmenleri ile ortaya konmuştur. Bu makalemizde ampiyem sonrası dekortikasyon ve akciğerin nekroze olduğu kısma wedge rezeksiyon uygulanan 2 hastanın doku spesmeninin histopatolojik özelliklerini sunmak istedik.

COVID-19'un en önemli tutulum yeri akciğerdir.² Bu nedenle radyolojik olarak akciğer tutulumunun gösterilmesi çok önemlidir. Hastalığın tanısında altın standart RT-PCR testi olmakla birlikte testin bazı yerlerde yapılmasındaki yetersizlik ve erken dönemde yalancı negatiflik gösterebilmesi nedeniyle radyolojik görüntüleme çok yoğun olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Görüntülemelerde akciğer grafisi ve toraks BT bu amaçla kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada RT-PCR testinin hastalığın erken dönemde duyarlılığı %71, toraks BT'nin ise %98 olarak bulunmuştur.^{8,9}

Bununla beraber toraks BT'nin hastalığın erken döneminde normal olabileceği de göz önünde tutulmalıdır. Toraks BT'nin, semptomatik ve akciğer grafisi kuşku olan olgularda ve komplikasyon geliştiği düşünülen olgularda öncelikle kullanılması önerilmektedir. COVID-19 pnömonisinin tipik BT bulguları periferik ve posterior dağılımlı, alt lob ağırlıklı ve çoğunlukla bilateral yerleşim gösteren, multifokal, buzlu cam alanları ve buna eşlik edebilecek fokal konsolidasyonlardır.¹⁰ RT-PCR pozitif olan hastamızda bilateral periferik ve özellikle alt lob yerleşimli multifokal buzlu cam alanları mevcuttu. RT-PCR negatif hastamızda ise tek taraflı sağ akciğer alt lobta COVID-19 viral pnömonisiyle uyumlu olabilecek radyolojik bulguları vardı.

COVID-19 akciğer hastalığının patogenezi, SARS-CoV-2 virüsünün pnömosit ve endotel hücrelerindeki ACE-2 reseptörlerine bağlanması sonucu diffüz alveolar hasar olarak ortaya çıkan akut akciğer hasarıdır.^{2,3} Otopsi incelemelerinde uzun süreli hastanede kalış ve ventilatör tedavisi ile komplike olmayan akut COVID-19 pnömonisinde histopatolojik bulgular; endotelyal ve epitel hasarlı difüz alveolar hasarın erken eksüdatif fazı, hyalin membranları, viral sitopatik etkiye sahip reaktif pnömositler ve hafif kombine lenfositik ve histiositik intraalveolar inflamasyon ile karakterize viral interstisyel bir pnömonidir.⁴ İntraalveolar fibrin, hyalin membranlar veya alveolar septal duvarlarda gevşek bir şekilde organize olan bağ dokusu varlığı ile karakterize difüz alveolar hasar, hastaların %86'sında görülmektedir.¹¹ RT-PCR pozitif hastamızda histopatolojik incelemesinde en çarpıcı bulgu difüz alveolar hasar idi. Alveol boşlukları içerisinde yer yer mikst tipte inflamatur hücreler arasında proteinöz globüller, yer yer proteinöz eksuda ile epitelde nekroz ve denudasyon görüldü. RT-PCR negatif hastamızda alveoller içerisinde proteinöz

eksuda var olmakla birlikte belirgin alveolar hasar saptanmadı. Ayrıca, COVID-19 akciğer hastalığında akciğer periferinde hemorjiyle birlikte olan pulmoner trombotik mikroanjiyopatinin rolü olduğuna dair kanıtlar vardır.¹² RT-PCR pozitif hastamızda damar içi trombüsler saptanırken diğer hastamızda saptanmadı.

Sonuç olarak COVID-19'un neden olduğu interstisyel pnömoninin diğer nedenlerden ayırımı histopatolojik doku örnekleriyle ortaya konabilir. Klinik ve radyolojik olarak COVID-19 akciğer hastalığını düşündüren ancak RT-PCR negatif hastalarda periferik lezyonlardan yapılacak perkutan transtorasik biyopsi gerçek tanıyı ortaya koyabilir ve hedefe yönelik tedaviyi uygulamaya yardımcı olabilir.

Finansal Destek:

Bu makalede açıklanan çalışma için herhangi bir finansman alınmadı.

Çıkar Çatışması:

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Etik Onam:

Hastalardan aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

Kaynaklar

1. World Health Organization. Pneumonia of unknown cause—China. 2020. Available at: [who.int/csr/don/05-](http://who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/)

[january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/](http://who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/).

Accessed. 2020;(April):15.

2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al.; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020 Feb;382(8):727–33.
3. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020 Feb;395(10223):507–13.
4. Geng YJ, Wei ZY, Qian HY, Huang J, Lodato R, Castriotta RJ. Pathophysiological characteristics and therapeutic approaches for pulmonary injury and cardiovascular complications of coronavirus disease 2019. *Cardiovasc Pathol.* 2020 Jul - Aug;47:107228.
5. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol.* 2020 Jul;5(7):831–40.; Epub ahead of print.
6. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020 Feb;395(10223):497–506.
7. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.* 2020 Feb;395(10223):514–23.
8. Huang P, Liu T, Huang L, Liu H, Lei M, Xu W, et al. Use of chest CT in combination with negative RT-PCR assay for the 2019 novel coronavirus but high clinical suspicion. *Radiology.* 2020 Apr;295(1):22–3.
9. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for typical 2019-nCoV pneumonia: relationship to negative RT-PCR testing. *Radiology.* 2020;200343

10. Ceylan N, Savaş R. COVID-19'un Radyolojik Bulguları. *Eurasian Journal of Pulmonology*. 2020;3:34–5.
11. Bradley BT, Maioli H, Johnston R, Chaudhry I, Fink SL, Xu H, et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *Lancet*. 2020 Aug;396(10247):320–32.
12. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Quincy Brown J, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med*. 2020 Jul;8(7):681–6.



TROMBOZE HEMOROİDE SEKONDER GELİŞEN, İNTERSFİNKTERİK NEKROTİZAN FASIİT OLGU SUNUMU

A CASE REPORT OF INTERSPHINCTERIC NECROTIZING FASCIITIS SECONDARY TO THROMBOSED HEMORRHOID

Ramazan Gündoğdu¹, Ufuk Uylas², Kazım Gemici³

1 Başkent Üniversitesi Adana Dr.Turgut Noyan Eğitim Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Adana, Türkiye

2 İzmir Katip Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi Gastrocerrahi Kliniği, İzmir, Türkiye


3 Aksaray Üniversitesi Genel Cerrahi Kliniği, Aksaray, Türkiye

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Ramazan Gündoğdu E-mail: drramazang@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 23.10.2020 Kabul Tarihi-Accepted: 13.11.2020 Available Online Date/Çevrimiçi Yayın Tarihi: 15.12.2020

Cite this article as: Gündoğdu R, Uylas U, Gemici K. Tromboze Hemoroide Sekonder Gelişen İntersfinkterik Nekrotizan Fasiit Olgusu Sunumu

J Cukurova Anesth Surg. 2020;3(3):177-81. Doi: 10.36516/jocass.2020.54

 0000-0002-8799-3265, 0000-0003-4195-5498, 0000-0001-8815-0246

Öz

Fournier gangreni (FG); anorektal aciller arasında nadir görülen ancak erken tanı konularak agresif tedavi uygulanmaz ise mortal seyredilebilen bir hastalıktır. Etiyolojide dermatolojik, anorektal, ürolojik sebepler ile bu bölgeye uygulanan cerrahi müdahaleler ve travmalar suçlanmıştır. Literatürde hemoroide sekonder FG bildirilmiş olup intersfinkterik progresyon gösteren bir olguya rastlanmamıştır. Burada eksternal tromboze hemoroid zemininde gelişen ve intersfinkterik seyirli nekrotizan fasiite yol açan; seri debridman, geniş spektrumlu antibiyotik ve kolostomi ile tedavi edilen 65 yaşındaki olgunun sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Fournier, hemoroid, nekroz, diyabet.

Abstract

Fournier's gangrene (FG); It is a rare disease among anorectal emergencies but can be fatal if early diagnosis is not made and aggressive treatment is not applied. Dermatological, anorectal, urological reasons and surgical interventions and traumas applied to this area have been blamed in the etiology. FG secondary to hemorrhoids has been reported in the literature, and no case with intersphincteric progression has been encountered. Here, external thrombosed hemorrhoids, causing necrotizing fasciitis with intersphincteric course; We aimed to present a 65-year-old patient treated with serial debridement, broad-spectrum antibiotics and colostomy.

Keywords: Fournier, hemorrhoid, necrosis, diabetes.

Giriş

Fournier gangreni (FG); dış genital organlarda ve perianal bölgede yer alan, besleyici arterlerin trombozunun eşlik ettiği, cilt ve cilt altı dokusu gangrenine yol açan, şiddetli intoksikasyon ve organ yetmezliği belirtileri ile seyredabilen spesifik bir nekrotizan fasiit (NF) şeklidir¹. Etiyolojide dermatolojik, anorektal, ürolojik sebepler ile bu bölgeye uygulanan cerrahi müdahaleler ve travmalar suçlanmıştır². Anal fissür için yapılan lateral internal sfinkterotomi sonrası ve hemoroid tedavileri sonrası (sklerozan madde enjeksiyonu, lastik bant ligasyonu, hemoroidektomi ve stapler hemoroidopeksi) FG olguları bildirilmiştir^{3,4}. Yaygın tromboz içeren grade 4 hemoroide sekonder perianal FG olgusu⁵ literatürde mevcut olup intersfinkterik ilerleyiş gösteren FG olgusuna rastlanmamıştır. Enfekte dokunun hızlı ve yeterli cerrahi debridmanı tedavinin temelini oluşturmakta olup intravenöz sıvı resüsitasyonu ve geniş spektrumlu intravenöz antibiyotik verilmelidir⁶.

Burada tromboze eksternal hemoroid zemininde gelişen ve intersfinkterik seyirli NF'ye yol açan; seri debridman, geniş spektrumlu antibiyotik ve kolostomi ile tedavi edilen 65 yaşındaki olgunun sunulması amaçlanmıştır.

Olgu

65 yaşında erkek hasta, makatta ağrı ve rahatsızlık yakınması ile hastanemiz genel cerrahi polikliniğine başvurdu. Özgeçmişinde yirmi yıl günde bir paket sigara kullanımı ve kontrolsüz tip 2 diabetes mellitus (DM) dışında özellik yoktu. İki gün önce dış merkezde muayene olduğu ve eksternal hemoroid saptanarak antihemoroidal tedavi verildiği, rahatlama olmaması üzerine kliniğimize başvurduğu

öğrenildi. Muayenesinde prone pozisyonunda anodermde saatin 8-12 hizaları arasında nekroz içeren birkaç adet tromboze eksternal hemoroid pakesi saptandı ve pake altında krepatasyon palpe edildi. Dijital rektal muayenesinde ek bulgu yoktu ve perianal diğer alanlar doğaldı. Tetkiklerinde kan şekerinin 256 mg/dl, hbA1C'nin 14 %, lökositin 13.5 10⁹/L, c reaktif proteinin 25 mg/L olduğu görüldü, diğer laboratuvar parametreleri doğaldı. Ek görüntüleme yöntemine ihtiyaç duyulmadı. FG ön tanısıyla hastaya acil operasyon planlanarak servise alındı. Spinal anestezi altında hasta prone pozisyonunda operasyona alındı. Anodermde saatin 8-12 hizaları arasında nekroz içeren birkaç adet tromboze eksternal hemoroid pakesi mevcuttu. Eksternal tromboze hemoroid pakeleri ve tüm nekrotik alanlar canlı dokular görülene dek debride edildi, doku kültürü için örnek alındı (Resim 1-2). Hastaya enfeksiyon hastalıklarının önerisiyle meropenem (3x1 gr, intravenöz) başlandı ve kan şekeri regülasyonu ile intravenöz hidrasyonu sağlandı. Postoperatif (PO) birinci gündeki kontrol muayenesinde yara yerinde yeni oluşan nekroze alanlar görülmesi üzerine yeniden debridmana alındı. Eksplorasyonda nekrozun anüsü yaklaşık 270 derece çevrelediği ve intersfinkterik planda ilerleyiş gösterdiği görülerek nekroz içermeyen canlı dokulara dek debridman yapıldı (Resim 3). Yara kontaminasyonun azaltılması amacıyla aynı seansta sol alt kadrana sigmoid loop kolostomi açıldı. Doku kültüründe üreme olmadı ve mevcut antibiyotik tedavisi 14 güne tamamlandı. Hiperbarik oksijen (HBO) planlandı ancak solunum foksiyon kapasitesinin yetersiz olması ve toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) akciğerde 45 mm hava kisti saptanması nedeniyle verilemedi. Günlük yatak başı pansuman yapıldı. 48 sonra anestezi altında muayene yapılarak kısmi nekroz içeren alanlara yüzeysel debridman uygulandı. Antibiyotik tedavisi, kan şekeri regülasyonu ve yatak başı günlük

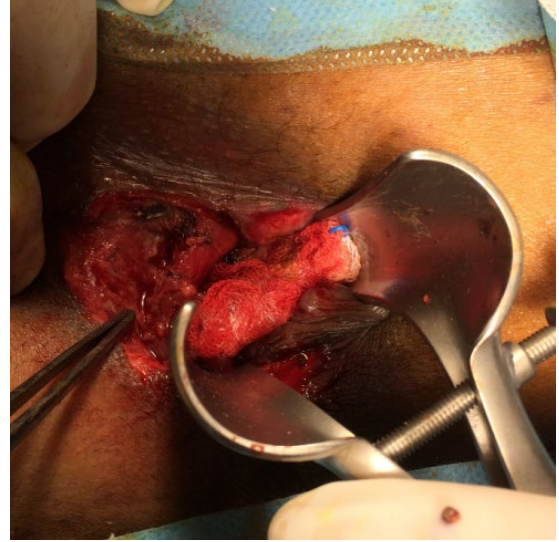
pansuman ile takibi yapıldı. Patoloji sonucu 'yüzeyde ülser ve süpüratif enfeksiyon içeren ektazik venler' olarak raporlandı. Yatışının 16. gününde ek yakınması olmayan hasta poliklinik takibi önerilerek taburcu edildi (Resim 4). Perianal dokularda iyileşmenin tam olduğunun görülmesi, kolonoskopisinde lümen içi patoloji saptanmaması üzerine PO 120. günde kolostomi kapatıldı ve şifa ile taburcu edildi (Resim 5).

Tartışma

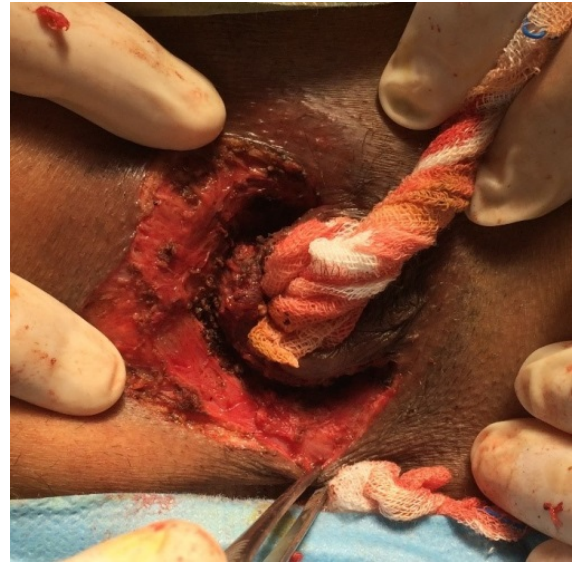
FG, yılda 100.000 erkek başına 1,6 vakada meydana gelen ve cerrahi kliniklerine olan toplam başvuruların %0,02-0,09'u kadar nadir görülen bir hastalıktır⁷. En sık eşlik eden patolojinin DM; en sık nedenin perianal apse olduğu bildirmiştir⁸. 1726 hastayı kapsayan bir derlemede FG'nin yaşla birlikte artış gösterdiği, erkek kadın oranının yaklaşık 10-1 olduğu, düşük sosyo ekonomik düzey ve alkolizmle artış olduğu bildirilmiştir². Hastamız 50 yaşında, sosyoekonomik düzeyi düşük, kontrolsüz tip 2 DM'si olan erkek hasta idi.



Resim 1. Eksternal tromboze ve nekroze hemoroid pakeleri.



Resim 2. Birinci debridman sonrası, intersfinkterik alan.



Resim 3. Intersfinkterik ilerleyiş, ikinci debridman.

Perineal NF'deki yumuşak doku enfeksiyonları polimikrobiyal (aerobik ve anaerobik) enfeksiyonlardır⁹. Bakterilerin sinerjistik etkileşimi sonucu ekzotoksin üretimi uyarılır ve doku nekrozunun aktivasyonu ile sonuçlanır. Gaz oluşumu, doku gerginliğinde azalma, krepitasyon, anaerobik enfeksiyon için patognomoniktir².



Resim 4. Postoperatif 20. Gün



Resim 5. Postoperatif 120. Gün

Alt batin BT, Ultrasonografi (US) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI), FG'li olguların erken tanısında temel görüntüleme yöntemleri olup subkutan dokuda hava varlığı, skrotal deride belirgin kalınlaşma ve sıvı koleksiyonunu gösterme yeteneğine sahiptir^{10,11}. Hastamızda tromboze hemoroid pakesi

üzerindeki nekrotik dokular görülmesi ve krepitasyonların palpe edilmesi ile NF ön tanısı konulmuştur. Debridmanlar sonrasında canlı dokular net şekilde ortaya konulduğundan ve ilerleme kontrol altına alındığından ek görüntüleme yöntemine ihtiyaç duyulmamıştır.

Polimikrobiyal mikroflora göz önüne alındığında, FG'nin tedavisi için tercih edilen ilaçlar, II-III. kuşak sefalosporinler, nitroimidazol, florokinolonlar, aminoglikozitlerdir. Hastalığın ciddi formlarında karbapenem grubu antibiyotikler eklenebilir⁸. Hastamıza enfeksiyon hastalıkları önerisi ile meropenem 3x1 gr 14 gün süre ile verilmiştir. Her 24-48 saatte bir seri reeksplorasyon önerilmekte olup hasta başına ortalama 3,5 debridman gerektiği bildirilmiştir¹². Hastamızın üç debridman ihtiyacı olmuştur.

HBO tedavisinin sistemik toksisiteyi azalttığı, nekrozu sınırlandırıp cerrahi ve antibiyoterapiyle birlikte mortaliteyi azalttığı belirtilmektedir¹². Fekal kontaminasyonu azaltmak ve perineal yara iyileşmesini kolaylaştırmak için sapırtıcı ostomi yapılabilir. Vakum destekli kapatma, deri grefti ve miyokütan flep gibi çeşitli rekonstrüktif prosedürler doku defektlerini düzeltmek için kullanılabilir⁶. Hastamıza darlık yapabileceği düşünülerek vakum destekli kapatma ve akciğer problemleri olması nedeniyle HBO uygulanmamıştır. Sigmoid loop kolostomi yara iyileşmesini hızlandırma ve kontaminasyonu azaltma amacıyla açılmıştır.

Sonuç

FG erken dönemde önemsenmeyen yakınmalardan, sistemik bulgusu olan sepsise kadar oldukça geniş spektrumda karşımıza çıkabilmektedir. Yandaş hastalıkları olan ileri yaştaki hastalarda

benign nedenli perianal bölgede yakınması olanlarda nadir ama ölümcül olabilecek FG gelişimi riski taşıyabileceğinden iyi sorgulanmalı ve yakın takip edilmelidir.

Kısaltmalar

FG: Fournier gangreni

NF: Nekrotizan fasiit

DM: Diabetes mellitus

PO: Postoperatif

BT: Bilgisayarlı tomografi

US: Ultrasonografi

MRI: Manyetik rezonans görüntüleme

Finansal Destek:

Bu makalede açıklanan çalışma için herhangi bir finansman alınmadı.

Çıkar Çatışması:

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Etik Onam:

Hastadan aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

Kaynaklar

1. Aliev SA, Rafiev SF, Rafiev FS, Aliev ES. [Fournier disease in surgeon's practice]. *Khirurgiia (Mosk)*. 2008;(11):58–63.

2. Eke N. Fournier's gangrene: a review of 1726 cases. *Br J Surg*. 2000 Jun;87(6):718–28.
3. Aldouri AQ, Alexander DJ. Presentation and management of perirectal sepsis. *Ann R Coll Surg Engl*. 2008 Jul;90(5):W4–7.
4. McCloud JM, Doucas H, Scott AD, Jameson JS. Delayed presentation of life-threatening perineal sepsis following stapled haemorrhoidectomy: a case report. *Ann R Coll Surg Engl*. 2007 Apr;89(3):301–2.
5. Becker de Moura H, Ribeiro-Silva A. Death resulting from fournier gangrene secondary to thrombosis of very large hemorrhoids: report of a case. *Dis Colon Rectum*. 2007 Oct;50(10):1715–8.
6. Lohsiriwat V. Anorectal emergencies. *World J Gastroenterol*. 2016 Jul;22(26):5867–78.
7. Prohorov AV. Fournier's gangrene. *Kazan Med J*. 2016;97(2):256–61.
8. Chernyadyev SA, Ufimtseva MA, Vishnevskaya IF, Bochkarev YM, Ushakov AA, Beresneva TA, et al. Fournier's gangrene: literature review and clinical cases. *Urol Int*. 2018;101(1):91–7.
9. Shyam DC, Rapsang AG. Fournier's gangrene. *Surgeon*. 2013 Aug;11(4):222–32.
10. Kickuth R, Adams S, Kirchner J, Pastor J, Simon S, Liermann D. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of Fournier's gangrene. *Eur Radiol*. 2001;11(5):787–90.
11. Levenson RB, Singh AK, Novelline RA. Fournier gangrene: role of imaging. *Radiographics*. 2008 Mar-Apr;28(2):519–28.
12. Yılmaz T. Fournier Gangreni: Sinsi, Öldürücü, Ancak Tedavi Edilebilir Hastalık. *Kolon Rektum Hast Derg*. 2012;22:45–9.



INVESTIGATION OF THE ANXIETY LEVEL OF PARENTS OF PEDIATRIC PATIENTS PLANNED TO UNDERGO AN ELECTIVE OPERATION

ELEKTİF CERRAHİ PLANLANAN PEDIATRİK HASTALARIN EBEVEYNLERİNİN KAYGI DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

Resul Yılmaz¹, Selmin Ökesli¹, Şule Arıcan¹, Gülçin Hacıbeyoğlu¹, Sema Tuncer Uzun¹


1 Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Resul Yılmaz E-mail: dr.r.yilmaz@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 07.12.2020 Kabul Tarihi-Accepted: 14.12.2020 Available Online Date/Çevrimiçi Yayın Tarihi: 19.12.2020

Cite this article as: Yılmaz R, Ökesli S, Arıcan Ş, Hacıbeyoğlu G, Uzun ST. Investigation of The Anxiety Level of Parents of Pediatric Patients Planned to Undergo an Elective Operation.

J Cukurova Anesth Surg. 2020;3(3):182-90. Doi: 10.36516/jocass.2020.55

 0000-0002-5527-2893, 0000-0001-5760-5439, 0000-0002-8634-1150, 0000-0003-1753-5370, 0000-0002-6205-1706

Abstract

Objective: Many surgical procedures are performed on children and variable reports have been made about the level of anxiety in parents whose children are hospitalized. Parents' knowledge of the disease and surgery, economic problems, care of other family members and problems related to their work life are situations that affect the anxiety of the parent. The aim of this study is to evaluate the anxiety level of preoperative parental anxiety and related factors. Additionally, the aim is to examine the correlation of The State-Trait Anxiety Inventory (STAI) and Amsterdam Preoperative Anxiety, Information Scale, and State Anxiety Scale (APAIS) tests.

Methods: The parents of the children whose operation was planned under general anesthesia were included in the study. A questionnaire was applied to 300 volunteers aged between 18-65. Four forms were directed to the volunteers: parent information form, child information form, STAI (STAI-I and II) anxiety forms and APAIS anxiety form.

Results: The groups formed according to the APAIS scale included n=187 in Group P and n=113 in Group N. When the anxiety scores of the groups were compared, there was a significant difference in STAI-I, APAIS-B and APAIS-T. There was no difference between the groups in the evaluation of the groups based on sex, income level, income pattern, family structure, child age, child sex, surgical grade and the number of children in the family. In the correlation evaluation with anxiety, positive correlation was determined in all STAI and APAIS tests, while negative correlation was found with parental age.

Conclusion: In this cross-sectional study on parents of children who had anesthesia and surgery, we revealed the level of clinical anxiety and the relationship of some factors with anxiety. Pre-operative parental anxiety continues to exist as an important and under-researched problem of parents. This study shows that the STAI and APAIS tests yield similar results. Low parent and child age are also independent risk factors for anxiety.

Key words: Parental anxiety, preoperative anxiety, thestate-trait anxiety inventory (STAI), amsterdam preoperative anxiety (APAIS)

Öz

Amaç: Çocuklara birçok cerrahi işlem uygulanmaktadır ve çocukları hastanede yatan ebeveynlerde anksiyete düzeyine ilişkin değişken raporlamalar yapılmıştır. Ebeveynlerin hastalık ve ameliyatla ilgili bilgileri, ekonomik sorunlar, diğer aile bireylerinin bakımı ve iş yaşamlarıyla ilgili sorunlar ebeveynin kaygısını etkileyen durumlardır. Bu çalışmanın amacı, preoperatif ebeveyn anksiyetesi düzeyini ve ilişkili faktörleri değerlendirmektir. Ek olarak, amaç, Durum-Süreklilik Kaygı Envanteri (STAI) ile Amsterdam Preoperatif Anksiyete, Bilgi Ölçeği ve Durumluk Anksiyete Ölçeği (APAIS) testlerinin korelasyonunu incelemektir.

Materyal ve metod: Genel anestezi altında ameliyatı planlanan çocukların ebeveynleri çalışmaya dahil edildi. Yaşları 18-65 arasında değişen 300 gönüllüye anket uygulandı. Gönüllülere dört form yönlendirildi: ebeveyn bilgi formu, çocuk bilgi formu, STAI (STAI-I ve II) anksiyete formları ve APAIS anksiyete formu.

Bulgular: APAIS ölçeğine göre oluşturulan gruplar Grup P'de n = 187, Grup N'de n = 113'ü içeriyordu. Grupların anksiyete puanları karşılaştırıldığında STAI-I, APAIS-B ve APAIS-T 'de anlamlı farklılık vardı. Grupların cinsiyet, gelir düzeyi, gelir düzeni, aile yapısı, çocuk yaşı, çocuk cinsiyeti, cerrahi sınıf ve ailedeki çocuk sayısına göre değerlendirilmesinde gruplar arasında fark yoktu. Anksiyete ile korelasyon değerlendirmesinde tüm STAI ve APAIS testlerinde pozitif, ebeveyn yaşı ile negatif korelasyon tespit edildi.

Sonuç: Anestezi ve cerrahi operasyona maruz kalan çocukların ebeveynlerini konu alan bu kesitsel çalışmada, klinik anksiyete düzeyini ve bazı faktörlerin anksiyete ile ilişkisi gösterildi. Ameliyat öncesi ebeveyn kaygısı, ebeveynlerin önemli ve yeterince araştırılmamış bir sorunu olarak var olmaya devam etmektedir. Düşük ebeveyn ve çocuk yaşı ebeveyn anksiyete yüksekliği için bağımsız risk faktörleridir. Çalışmada ayrıca STAI ve APAIS testlerinin benzer sonuçlar verdiği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Ebeveyn anksiyetesi, preoperatif anksiyete, the state-trait anxiety inventory (STAI), amsterdam preoperativ eanxiety (APAIS)

Introduction

Surgical procedures are performed on millions of children every day, and variable reports have been made about the level of anxiety in parents whose children are hospitalized^{1,2}. Parents' knowledge of the disease and surgery, economic problems, care of other family members and problems related to their work life are the situations which affect the anxiety of the parent³. There are factors reported to have an effect on anxiety such as age, type of surgery, sex, profession, general anxiety level, and being a single child^{2,4-10}.

However, surgical interventions are a negative life experience for individuals and their family members, whether it is large or small, urgent or planned. The child's illness and hospitalization cause important changes in the life of the entire family. The child's illness completely changes the life of the family. Along with

the child who is sick, due to the increase in financial expenses and tension caused by the treatment process, the child's parents, siblings and close friends are also adversely affected by the disease¹¹.

Increased anxiety in parents can result in somatic and psychological symptoms that may affect the normal functions of the parents¹². When parents' anxiety becomes excessive, the child's care will be negatively affected¹³. Additionally, children of parents with high anxiety have been reported to have more postoperative pain¹⁴.

Awareness of anxiety, its treatment, determining its causes, and taking preventive measures are extremely important for the health of both parents and children. The aim of the study is to evaluate the anxiety level of preoperative parental anxiety and related factors. It is also to examine the correlation of The State-Trait Anxiety Inventory (STAI) and Amsterdam Preoperative Anxiety,

Information Scale, and State Anxiety Scale (APAIS) tests.

Material and Methods

Setting and participants

After the decision of the Ethics Committee (2015/344), the study was carried out on the applicants to the Anesthesia Preoperative Preparation Polyclinic of XXX University XXX Medical Faculty Department of Anesthesiology and Reanimation. It was done by taking the voluntary informed consent of all parents who agreed to participate in the study, after receiving written and verbal information. A questionnaire was applied to 300 volunteers between the ages of 18-65, covering the mother or father of the children to be treated with general anesthesia. Parents of all pediatric age groups (0-18 years) who were referred to the anesthesia outpatient clinic for the preparation of anesthesia were informed about the study. Parents who participated in the study were asked to fill the questionnaire in a room where they would not be disturbed during the preparation of anesthesia, or with the help of the nurse in charge for the questionnaire.

Questionnaire Study

Parent information form: Individual characteristics of the parents were evaluated with the first group of questions. Age, sex, family structure, income level, and income pattern of the parents who participated in the survey were determined.

Information form for children whose operation is planned: It was recorded the age, sex and surgical grade of planned procedure of the children.

State-Trait Anxiety Inventory (STAI-I, STAI-II): State-Trait Anxiety Inventory consists of State and Trait anxiety

subscales. While evaluating the state anxiety levels, the total score of inverse expressions (STAI-I question no 1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 16, 19 and 20) (STAI-II question no 21, 26, 27, 30, 33, 36, 39) are subtracted from the total score of direct expressions, and the anxiety score is calculated by adding the constant number to the result (50 for STAI-1 and 35 for STAI-2)⁶.

Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale (APAIS): This is another test used in the evaluation of anxiety before the operation. For APAIS, each question is given a score between 1 and 5, and the sum of these answers constitutes the APAIS score. APAIS-A is calculated by giving points to questions 1 and 2, APAIS-C to questions 4 and 5. APAIS-T is calculated by adding the APAIS-A and APAIS-C scores. APAIS-B is calculated with the points given to the 3rd and 6th questions.

Determination of Groups

For the APAIS T score, a score of 13 was defined as the cut-off value (15). According to this information, two groups were created in the study. Those with an APAIS score of 13 and above were identified as having anxiety (Group P) and those with scores below 13 were determined as not having anxiety (Group N).

Statistical Analysis

Statistical evaluation was done using the SPSS 20.0 statistics program. Spearman correlation analysis was used to examine the relationships between variables. Mann-Whitney U test was used for comparisons. In cases where the differences between two or more independent groups were requested to be tested, the One Way Anova test was used. Data are given as arithmetic mean \pm

standard deviation. The significance level for all statistics was $p < 0.05$.

Results

The study included 300 volunteers between the ages of 18-65, 186 (62%) were male and 114 (38%) were female. Of the children who will receive anesthesia, 198 (66%) were boys and 102 (34%) were girls.

The groups formed according to the APAIS scale included 187 people in Group P and 113 people in Group N. When

the anxiety scores of the groups were compared, there was a significant difference in STAI-I, APAIS-B and APAIS-T (Table 1).

In the evaluation between the groups based on age, a significant difference was determined in terms of anxiety based on the ages of both the parent and children. No difference was observed between the groups in the evaluations based on gender, income-expense balance, income plan, type of family structure, child age, child gender and surgical grade (Table 2).

Table 1. Anxiety scores of the groups

	GRUP P (n=187) (mean±sd)	GRUP N (n=113) (mean±sd)	P value
STAI-I	45,35±8,02	38,91±9,57	0,008*
STAI-II	46,05±7,92	40,63±7,98	0,631
APAIS-A	8,11±1,21	4,88±1,46	0,079
APAIS-C	8,50±1,37	4,78±1,61	0,443
APAIS-B	8,54±1,58	6,02±2,04	0,029*
APAIS-T	16,60±2,02	9,66±2,49	0,024*

*: statistically significant difference ($p < 0.05$)

In the correlation evaluation with anxiety, there was a positive correlation with all STAI and APAIS tests, while a negative correlation was found with parental age. Child age was not significant in the correlation analysis (Table 3). To determine the independent risk factors that are effective in the development of preoperative parental anxiety, logistic regression analysis including parental age and child age was performed. Low parental age was determined as an independent risk factor for parental preoperative anxiety level (OR;0.959, $P=0.026$, 95% CI=0.924-0.995). Low child age was determined as an independent risk factor for parental

preoperative anxiety levels (OR;0.920, $P=0.030$, 95% CI=0.853-0.992).

Discussion

In this cross-sectional study on parents of children who underwent anesthesia and surgery, we revealed the level of clinical anxiety and the relationship of some factors with anxiety¹⁵. Regardless of the preoperative diagnosis, we included the parents of all the children who will undergo anesthesia and surgery, and those with an APAIS score of 13 and above were considered to have high anxiety.

Table 2. Comparison the groups based on related factors

	GRUP P (n=187)	GRUP N (n=113)	P value
Age			
Parent (mean±sd)	31,76±5,59	34,16±7,74	0,001*
Child (mean±sd)	1,16±0,37	1,23±0,42	0,013*
Gender			
Male (n/%)	65/57,5	121/64,7	0,222
Female (n/%)	48/42,5	66/35,3	
Income-expense balance			
Insufficient (n/%)	26/23	58/31	0,146
Enough (n/%)	87/77	129/69	
Income plan			
Regular (n/%)	83/73,5	131/70,1	0,599
Irregular (n/%)	30/26,5	56/29,9	
Type of Family Structure			
Nuclear (n/%)	93/82,3	144/77	0,288
Extended (n/%)	16/14,2	39/20,9	
Single parent (n/%)	4/3,5	4/2,1	
Child age			
Preschool (n/%)	95/84,1	144/77	0,182
School (n/%)	18/15,9	43/23	
Child gender			
Boy (n/%)	78/69	120/64,2	0,451
Girl (n/%)	35/31	37/35,8	
Surgical grade			
Grade 1 (n/%)	34/30,1	46/24,6	0,576
Grade 2 (n/%)	65/57,5	117/62,6	
Grade 3 (n/%)	14/12,4	24/12,8	

*: statistically significant difference (p<0.05)

Table 3. Correlation evaluation with anxiety

Anxiety	r	P value
STAI-I	0,328	<0,001*
STAI-II	0,314	<0,001*
APAIS T	0,824	<0,001*
APAIS A	0,752	<0,001*
APAIS C	0,765	<0,001*
APAIS-B	0,547	<0,001*
Age Of Parent	-0,164	0,004*
Age Of Child	-0,085	0,142

r: Spearman Correlation Coefficient - *: statistically significant difference (p<0.05)

In the study, 187 (62.3%) parents had anxiety and 113 (37.7%) parents were found to have no anxiety, and the majority of the parents who prepared their children for anesthesia and surgery were shown to have high levels of preoperative anxiety. Significant differences were detected in the STAI-I, APAIS-B and APAIS-T scores between the groups.

The main purpose of this study is to examine the anxiety level of parental anxiety and related factors. STAI and APAIS anxiety scales were evaluated together to evaluate the parents' general anxiety status and their anxiety through the anesthesia process. In addition, the evaluation of the correlation of the STAI and APAIS tests was determined as a secondary objective.

While evaluating general anxiety and state anxiety with STAI, evaluations can be made regarding anesthesia anxiety (APAIS-A), surgical anxiety (APAIS-C) and desire to obtain information (APAIS-B) with APAIS^{15,16}.

Preoperative parental anxiety is affected by many factors³. Preoperative parental anxiety is a common condition and there are studies demonstrating that the age of the child is considered important¹⁷⁻¹⁹. Çağiran E et al.²⁰ reported that

preoperative parental anxiety was not affected by the age and sex of the child. The children of the parents included in our study were divided into two groups as preschool and school children according to their age. There was no significant difference in anxiety between the two groups. In the correlation analysis, while child age did not create significant changes, negative correlation was detected between parental age and anxiety (r=-0.164). In logistic regression analysis, low child age (OR; 0.920, P = 0.030, 95% CI = 0.853-0.992) and low parent age (OR; 0.959, P = 0.026, 95% CI = 0.924-0.995) were determined to be independent risk factors for anxiety.

There are different results in the literature about the relationship between sex and anxiety. In some studies, in the preoperative period, the level of anxiety of female patients were found to be higher than male patients²¹⁻²⁵, the other studies, it was found that gender was not a determinant in the preoperative period^{26,27}. In some studies, it was found that preoperative anxiety level was high in male patients²⁸. When economic factors are evaluated, livelihood problems have been reported to increase the level of anxiety of parents^{3,29}. There are also studies reporting that income level does not affect parental anxiety²⁰. Familial

factors were also effective on parental anxiety^{30,31}.

In the study, there was no statistically significant difference between the sexes in the evaluation made according to parental sex. Two questions were asked, questioning the adequacy of income and income pattern. According to the answers, there was no significant difference between the groups. When the family structure was questioned, 237 (79%) out of 300 volunteers who participated in the study reported that they lived in a nuclear family type. There was no significant difference in anxiety in the evaluation made according to the family structure between the groups.

When the literature is examined, it is seen that the incidence of preoperative anxiety ranges from 11% to 92% due to the different risk rates of surgical procedures^{32,33}. Generally, it is accepted that patients' anxiety is higher in tumor surgery or operations that will result in organ loss³⁴. In some studies, it has been reported that the type of operation does not affect the level of anxiety^{22,35}. In the literature, it has been observed that different evaluations are made according to the clinical presentation and the duration of the surgery when grouping the surgery that the children will undergo. In this study, the grouping of children was made according to the surgical grade classification³⁶. There was no significant difference between the surgical grades in terms of anxiety.

Although STAI, one of the tests used in the measurement of preoperative anxiety, is shown as the gold standard in the literature³⁷, searches for determining cause-related anxiety continue. The APAIS test, developed by Moerman et al.¹⁵, which measures the desire to obtain information along with anxiety and is mostly used by anesthesiologists, was also used in studies³⁸. In the study of Moerman et al.¹⁵, the correlation of the STAI score with the APAIS-A anxiety score was

reported as 0.74, and the APAIS-B with the information acquisition score was reported as 0.16. Previous studies have shown a significant correlation between STAI and APAIS^{21,26}. There are also reports of correlation in our country^{22,28}. In our study, there was moderate correlation of anxiety with STAI subgroups (STAI-I $r = 0.382$; STAI-II $r = 0.314$) and a strong correlation with the APAIS subgroups (APAIS-A $r = 0.752$; APAIS-C $r = 0.765$; APAIS-B $r = 0.547$).

Conclusion

In our study, we investigated the presence of parental anxiety and related factors in the preoperative preparation phase in our hospital. Our study contains some findings that are compatible and some that are incompatible with the literature. Anxiety may differ regionally, culturally, periodically, and the fact that the data in the literature are from different regions may cause inconsistency of the results. Also, it is seen in the literature that anxiety comparisons are mostly carried out based on test scores. In our study, this comparison was made between the two groups separated according to the known cut-off value for the APAIS score. It can be said that the differences with the literature arise from these points. The children of the parents who participated in the study had very different diagnoses. Therefore, it was not possible to investigate the effect of specific diagnoses on the level of anxiety. In addition, parents' anxiety level may change depending on the time and place in the preoperative period.

Pre-operative parental anxiety continues to exist as an important and under-researched problem of parents. Our study shows that the STAI and APAIS tests yield similar results. Low parent and child age are also independent risk factors for anxiety. Operations personnel should not ignore the effects of anxiety in communicating with parents from the

preoperative preparation period to the perioperative period. These factors should be taken into account when interacting during the perioperative periods of their children's anesthesia and surgery.

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest

Funding

None

References

1. Wray J, Lee K, Dearnun N, Franck L. Parental anxiety and stress during children's hospitalisation: the Stay Close study. *J Child Health Care* 2011;15:163-74.
2. Hoetzenecker W, Guenova E, Krug M, Goetz A, Amarov B, Haefner H-M, et al. Parental anxiety and concern for children undergoing dermatological surgery. *J Dermatol Treat* 2014;25:367-70.
3. Zuckerberg AL. Perioperative approach to children. *Pediatric Clinics North Am* 1994;41:15-29.
4. Kobayashi D, Turner DR, Forbes TJ, Aggarwal S. Parental anxiety among children undergoing cardiac catheterisation. *Cardiol Young* 2018;28:315e21.
5. Perdana A, Astuti SL, Ramlan AAW, Soenarto RF, Wiguna T. Preanesthetic maternal anxiety of 0-12 years old children who will undergo anesthesia and the contributing factors. In: *Journal of physics: conference series*. IOP Publishing; 2019.
6. Mitchell M. Influence of gender and anaesthesia type on day surgery anxiety. *J Adv Nurs* 2011;68:1014-25.
7. Uzger A, Baspinar O, Bulbul F, Yavuz S, Kilinc M. Evaluation of depression and anxiety in parents of children undergoing cardiac catheterization. *Turk Kardiyol Dernegi Arsivi* 2015;43:536-41.
8. Pomicino L, Maccacari E, Buchini S. Levels of anxiety in parents in the 24 hr before and after their child's surgery: a descriptive study. *J Clin Nurs* 2018;27:278-87.
9. Scrimin S, Haynes M, Altoe G, Bornstein M, Axia G. Anxiety and stress in mothers and fathers in the 24 h after their child's surgery. *Child Care Health Dev* 2009;35:227-33.
10. Charana A, Tripsianis G, Matziou V, Vaos G, Iatrou C, Chloropoulou P. Preoperative anxiety in Greek children and their parents when presenting for routine surgery. *Anesthesiol Res Pract* 2018;2018. <https://doi.org/10.1155/2018/5135203>.
11. Munafò MR, Stevenson J. Anxiety and surgical recovery. Reinterpreting the literature. *J Psychosom Res* 2001;51:589-96.
12. Kassai B, Rabilloud M, Dantony E, Grousseau S, Revol O, Malik S, et al. Introduction of a paediatric anaesthesia comic information leaflet reduced preoperative anxiety in children. *Br J Anaesth* 2016;117:95-102.
13. Franck LS, Spencer C. Informing parents about anaesthesia for children's surgery: a critical literature review. *Patient Educ Counsel* 2005;59:117-25.
14. Rosenberg RE, Clark RA, Chibbaro P, Hambrick HR, Bruzzese J-M, Feudtner C, et al. Factors predicting parent anxiety around infant and toddler post-operative pain. *Hosp Pediatr* 2017;7:313-9.
15. Moerman N, van Dam FS, Muller MJ, Oosting H. The Amsterdam preoperative anxiety and information scale (APAIS). *Anesth Analg* 1996; 82: 445 – 51
16. Julian LJ. Measures of anxiety: state-trait anxiety inventory (STAI), beck anxiety inventory (BAI), and hospital anxiety and depression scale-anxiety (HADS-A). *Arthritis Care Res* 2011;63(Suppl 11):S467-72.
17. Fortier MA, De Rosario AM, Martin SR et al. Perioperative anxiety in children. *Paediatr. Anaesth.* 2010; 20: 318–22.
18. Yun OB, Kim SJ, Jung D. Effects of a clown-nurse educational intervention on the reduction of postoperative anxiety and pain among preschool children and their accompanying parents in South Korea. *J. Pediatr. Nurs.* 2015 pii: S0882-5963(15)00084-6. [10.1016/j.pedn.2015.03.003](https://doi.org/10.1016/j.pedn.2015.03.003).
19. Kain ZN, Mayes LC, Weisman SJ, Hofstadter MB. Social adaptability, cognitive abilities, and other predictors for children's reactions to surgery. *J. Clin. Anesth.* 2000; 12: 549–54
20. Çağırın E, Sergin D, Deniz MN, Tanatlı B, Emiroğlu N, Alper I. Effects of sociodemographic factors and maternal anxiety on preoperative anxiety in children. *Journal of International Medical Research* 2014;42:572–580
21. Matthias AT, Samarasekera DN. Preoperative anxiety in surgical patients - experience of a single unit. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica* 2012;50:3-6
22. Aykent R, Kocamanoglu İS, Üstün E, Tür A, Şahinoğlu H. Preoperatif anksiyete nedenleri ve değerlendirilmesi: APAIS ve STAI skorlarının karşılaştırılması. *Türkiye Klinikleri Anesteziyoloji ve Reanimasyon Dergisi* 2007;5:7-13.
23. Demir A, Akyurt D, Ergün B, Haytural C, Yiğit T, Taşoğlu İ, et al. Kalp cerrahisi geçirecek olgularda

anksiyete sağaltımı. Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi 2010;18:177-182.

24. Valenzuela Millán J, Barrera Serrano JR, Ornelas Aguirre JM. Anxiety in preoperative anesthetic procedures. *Cir Cir* 2010;78:147-51.

25. Çelik F, Edipoğlu İS. Evaluation of preoperative anxiety and fear of anesthesia using APAIS score. *Eur J Med Res* (2018) 23:41 <https://doi.org/10.1186/s40001-018-0339-4>

26. A. Boker, L. Brownell, N. Donen. The Amsterdam preoperative anxiety and information scale provides a simple and reliable measure of preoperative anxiety. *Can J Anaesth*, 2002;49:792-798

27. Calvin RL, Lane PL. Perioperative uncertainty and state anxiety of orthopaedic surgical patients. *Orthopaedic Nursing* 1999;18:61-66.

28. Karadağ Arlı Ş. Evaluation of the Preoperative Anxiety With Apais and STAI-I Scales. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi* 2017;4:38-47

29. Van Groenou MIB, Deeg DJ, Penninx BW. Income differentials in functional disability in old age: Relative risks of onset, recovery, decline, attrition and mortality. *Aging Clin. Exp. Res.* 2003;15:174–183.

30. Draisey J, Halldorsson B, Cooper P, Creswell C. Associations between family factors, childhood adversity, negative life events and child anxiety disorders: an exploratory study of diagnostic specificity. 2020;48:253-267

31. Stuart Parrigon KL, Kerns KA. Family Processes in Child Anxiety: the Long-Term Impact of Fathers and Mothers *J Abnorm Child Psychol* 2016;44:1253–1266 doi:10.1007/s10802-015-0118-4

32. Wetsch WA, Pircher I, Lederer W, Kinzl JF, Traweger C, Heinz-Erian P, et al. Preoperative stress and anxiety in day-care patients and inpatients undergoing fast-track surgery. *British journal of anaesthesia* 2009;103:199-205.

33. Perks A, Chakravarti S, Manninen P. Preoperative anxiety in neurosurgical patients. *Journal of neurosurgical anesthesiology* 2009;21:127-130.

34. Oğuzalp H, Pamuk A, Öcal T. Günübürlük Cerrahide Ebeveyn Anksiyetesinin ve Beklentilerinin Değerlendirilmesi. *Türk Anest Rean Der* 2010;38:208-16.

35. Bevan JC, Johnston C, Haig MJ, Tousignant G, Lucy S, Kimon V, et al. Preoperative parental anxiety predicts behavioural and emotional responses to induction of anaesthesia in children. *Can J Anaesth* 1990;37:177-82.

36. Türk Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Derneği (Tard) Anestezi Uygulama Kılavuzları Preoperatif Hazırlık 2005.

37. Tenenbaum G, Furst D, Weingarten G. A statistical reevaluation of the STAI anxiety questionnaire. *J Clin Psychol* 1985;41:239-44.

38. Cassady JF Jr, Wysocki TT, Miller KM, Cancel DD, Izenberg N. Use of preanesthetic video for facilitation of parental education and anxiolysis before pediatric ambulatory surgery. *Anesth Analg* 1999;88:246-50.



ANESTEZİ YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE GÖRÜLEN ENFEKSİYONLARIN GÖRÜLME YERİ VE SIKLIKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

THE EVALUATION OF LOCATIONS AND FREQUENCIES OF INFECTIONS SEEN IN ANAESTHESIA INTENSIVE CARE UNIT

Ahmet Aydın¹, Mustafa Kemal Bayar²


1 Turgut Özal Üniversitesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Kliniği, Malatya, Türkiye
2 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Ahmet Aydın E-mail: ketamin2323@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 08.10.2020 Kabul Tarihi-Accepted: 11.11.2020 Available Online Date/Çevrimiçi Yayın Tarihi: 19.12.2020

Cite this article as: Aydın A, Bayar MK. Anestezi yoğun bakım ünitesinde görülen enfeksiyonların görülme yeri ve sıklıklarının değerlendirilmesi

J Cukurova Anesth Surg. 2020;3(3):191-200. Doi: 10.36516/jocass.2020.56

 0000-0003-1836-2061, 0000-0002-0506-4869

Öz

Amaç: Bu çalışma Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalına bağlı yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatan hastalarda görülen enfeksiyonlar ve bunların hangi sıklıkta görüldüğü araştırılmak üzere planlandı.

Yöntem: Çalışma Ocak 2009- Aralık 2011 yılları arasında hastane kayıt sistemi taranarak YBÜ'ne kabul edilen 18 yaş üzerinde olan, 48 saat üzeri kalan ve kabul sırasında fizik muayene, kültür ve laboratuvar sonuçları sonrası enfeksiyonu olmayan 874 hasta alındı. Yatan hastalardan haftalık alınan tüm kültür (kan, endotrakeal aspirat, yara, idrar) sonuçları fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleriyle birlikte değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 370 hastada enfeksiyon gözlemlendi. En sık oranda ventilatör ilişkili pnömöni (%20,8), en az oranda ise kan dolaşımı enfeksiyonu (%0,3) gözlemlenmiştir. Ayrıca hastalarda kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu (%6,6), kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonu (%11,8) ve cerrahi alan enfeksiyonu (%2,7) saptanmıştır. YBÜ kalış süresi uzadıkça enfeksiyon görülme oranının anlamlı olarak arttığı gözlemlendi ($p<0,001$).

Sonuç: Sonuç olarak ileri yaş, YBÜ'de kalış süresinin uzunluğu, uygulanan invaziv girişimlerin çokluğu, tekrarlanan operasyonlar gibi birçok nedene bağlı olarak hastane enfeksiyonlarında artış olabilmektedir. Enfeksiyon sürveyans çalışmalarının yapılması ve sonuçlar doğrultusunda multidisipliner yaklaşımla, hastane enfeksiyonunun azaltılabileceği kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Yoğun bakım ünitesi, hastane enfeksiyonu, sürveyans

Abstract

Aim: This study was planned in order to research the frequency of the infections which were seen in patients who were treated in intensive care unit of Anesthesiology and Reanimation Department.

Methods: The study included 874 patients who were over the age of 18, who were admitted to the ICU by scanning the hospital registry system between January 2009 and December 2011, who stayed in hospital for more than 48 hours, and had no infection as a result of physical examination, culture and laboratory results during admission. All weekly culture (blood, endotracheal aspirate, wound, urine) results from inpatients were evaluated together with physical examination, laboratory and imaging methods.

Results: Infection was observed in 370 patients enrolled in the study. The most frequent seen infection is ventilator-associated pneumonia (20.8%), the least was the bloodstream infection (0.3%). Also, catheter-related bloodstream infection (6.6%), catheter-related urinary system infection (11.8%) and surgical site infection (2.7%) were detected in patients. It was observed that the rate of infection increased significantly as the duration of ICU stay increased ($p < 0.001$).

Conclusion: As a result, there may be an increase in nosocomial infections due to many reasons such as advanced age, length of stay in the ICU, the number of invasive procedures performed, and repeated operations. It was concluded that hospital infections could be reduced by conducting infection surveillance studies and multidisciplinary approach.

Keywords: Intensive care unit, nosocomial infection, surveillance

Giriş

Hastane enfeksiyonları (HE), morbidite ve mortalitesinin yüksek olması ve ekonomik kayıplara sebep olmasından dolayı dünyada önemli bir sağlık sorunu olmuştur¹. Hastane enfeksiyonları hastanede kalış süresini uzatması nedeniyle iş gücü kaybı ve tedavi maliyetlerinin artmasına neden olmaktadır. Bu enfeksiyonların neden olduğu morbidite ve mortalite oranları daha yüksektir.

Hastane enfeksiyonlarının görülme sıklığı yüksek gelirli ülkelerde %3,6 ile %12 arasında iken, bu oran düşük ve orta gelirli ülkelerde %5,7 ile %19,1 arasında değişmektedir². Kardiyoloji dışı yoğun bakım ünitelerinde enfeksiyonlar ve sepsis mortalitenin %60'ından ve YBÜ masraflarının %40'ından sorumlu olduğu gözlenmiştir³.

Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalardaki enfeksiyon riski birçok nedene bağlı olarak artmaktadır. Bu faktörlerden bazıları yoğun bakımda kalış süresinin uzun olması, el hijyenine

uyulmaması, invaziv girişimlerin uygulanması, geniş spektrumlu antibiyotik kullanılması, malnutrisyon, travma ve yanıklardır. Risk faktörlerinden önlenemez nedenlerin önceden bilinmeside bu enfeksiyonların kontrol altına alınabilmesine olanak sağlayacaktır^{4,5}. YBÜ'de tüm sistemlere ait enfeksiyonlar gözlenebilmektedir. Hastane yataklarının %10'unu oluşturan YBÜ'leri, nozokomiyal enfeksiyonların en az %20-25'inin geliştiği ünitelerdir⁶. Yoğun bakımlar haricindeki hastane birimlerinde üriner enfeksiyon en sık tespit edilen nozokomiyal enfeksiyon olmasına karşın, YBÜ'lerinde nozokomiyal enfeksiyonların sıklık sıralamasında ilk sırada pnömoni yer almaktadır⁶. YBÜ'nin tipine göre üriner enfeksiyonlar, vasküler kateter enfeksiyonları, bakteriyemi ve cerrahi alan enfeksiyonları sık görülen sistem enfeksiyonları olarak sıralanabilir⁶.

Bu çalışmada hastanemiz Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde yatan hastalarda görülen enfeksiyonların belirlenmesi, bu enfeksiyonların görülme yerleri ve sıklıklarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Bu çalışma 05.01.2012 tarih ve 02-02 sayılı etik kurul kararı ile, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalına bağlı yoğun bakım ünitesinde Ocak 2009-Aralık 2011 yılları arasında yatan hastaların kayıtlarının incelenmesiyle gerçekleştirildi. Hastaların hastane kayıt sistemlerine ulaşarak, hasta takip formu ve hemşire bakım planı yanı sıra enfeksiyon kontrol komitesinin kayıtları retrospektif olarak incelenerek anestezi yoğun bakım ünitesinde ortaya çıkan enfeksiyonların görülme yerleri ve sıklıkları değerlendirildi.

Enfeksiyon tanısı alan hastalar için her hafta rutin olarak gönderilen kültürler (kan, endotrakeal aspirat, idrar, yara yeri) enfeksiyon hastalıkları kliniği ve enfeksiyon kontrol komitesi hemşireleri tarafından, rutin yapılan kontrollere bağlı istenen kültür ve laboratuvar sonuçları, hasta muayenesi ve görüntüleme sonuçlarıyla beraber değerlendirilerek enfeksiyon tanıları konulmuştur.

Hastalar yattığı klinikte ilk gün fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile değerlendirilmektedir. Hastaların ana yatış nedenleri kayıt altına alınmakta ve YBÜ'nde kaldıkları süre içerisinde günlük ateş takibi, fizik muayene bulguları, anormal olan laboratuvar sonuçları, hastalara uygulanan invaziv girişimler, antibiyotik tedavileri kaydedilmektedir. Çalışmamızda 1944 hastanın kayıtlarına ulaşıldı. 18 yaşın üzerinde olup yoğun bakım ünitemize kabul edilen, 48 saatten daha uzun süre kalan ve kabul sırasında fizik muayene, kültür ve laboratuvar sonuçları sonrası enfeksiyonu olmayan 874 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, yoğun bakımda yattığı süre, mekanik ventilasyona bağlı kaldığı süre, entübe kaldığı süre, trakeostomide kaldığı süre, giriş Glasgow koma skalası (GKS), geçirdiği operasyonlar, yatış tanısı, ek hastalıkları, kabul edildikleri klinik, enfeksiyonun görülme yeri ve ortaya çıkış gününü gösteren takip protokolü hazırlanarak bilgiler kaydedildi. Kayıtlar incelenerek hastalardaki enfeksiyonların görülme yerleri ve sıklıkları karşılaştırılarak incelendi.

Elde edilen verilere ait tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde ve ortalama \pm standart sapma olarak ele alınmıştır. Normal dağılım göstermeyen veriler için Mann-Whitney-U testi kullanılmıştır. Kategorik yapıdaki risk faktörlerinin belirlenmesinde Ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel değerlendirme SPSS (The Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, ABD, 20.0) programında yapılmış ve anlamlılık düzeyi olarak ($p < 0,05$) kabul edilmiştir.

Bulgular

Kayıtlarına ulaşılan 1944 hastanın 1070'i; veri yetersizliği, 18 yaş altı, 48 saatten az kalış süresi ve geldiğinde enfeksiyon varlığı gibi nedenlerden dolayı çalışma dışı bırakılırken, 874 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların YBÜ'de kaldıkları süre içerisinde 370'inde enfeksiyon tespit edilmiştir. Çalışmaya alınan 874 hastanın 465'i erkek (%53,2), 409'u ise kadındı (%46,8). Yaş ortalaması $60,8 \pm 18,2$ yıl, en küçük yaş 18, en büyük yaş ise 108 olarak saptandı. YBÜ kabulünde GKS $6,1 \pm 3,1$ (min: 3, max: 15) olarak saptandı. Çalışmaya alınan hastalarda yaş arttıkça enfeksiyon görülme oranının anlamlı olarak arttığı saptandı ($p:0,02$). Gruplarda cinsiyetlere göre

enfeksiyon görülme sıklığı arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p:0,399$, $p>0,05$) (Tablo 1).

Tablo 1. Yaş ve cinsiyetin gruplar arasındaki ilişkisi

Gruplar	Enfeksiyon var N=370	Enfeksiyon yok N=504	p
Yaş Ortalaması	62,3	59,8	0,04
Cinsiyet (E/K)	203/167	262/242	0,399

Çalışmaya alınan hastalarda en fazla oranda ventilatör ilişkili pnömoni (VİP, %20,8) ve en az oranda ise kan dolaşımı enfeksiyonu (KDE, %0,3) gözlenmiştir. Bununla birlikte, hastalarda kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu (Kİ-KDE, %6,6), kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonu (Kİ-ÜSE, %11,8) ve cerrahi

alan enfeksiyonu (CAE, %2,7) da saptanmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. YBÜ’nde görülen enfeksiyonların sistemlere göre dağılımı (%).

Enfeksiyon çeşitleri	Sayı	%
KDE	3	%0,3
Kİ-KDE	58	%6,6
Kİ-ÜSE	103	%11,8
CAE	24	%2,7
VİP	182	%20,8

CAE: Cerrahi Alan Enfeksiyonu, KDE: Kan Dolaşımı Enfeksiyonu,
Kİ-KDE: Kateter İlişkili Kan Dolaşımı Enfeksiyonu,
Kİ-ÜSE: Kateter İlişkili Üriner Sistem Enfeksiyonu,
VİP: Ventilatör İlişkili Pnömoni.

Hastaların YBÜ’ndeki ortalama kalış süresinin enfeksiyon olan grupta daha uzun olduğu gözlemlendi (Tablo 3), ($p<0.05$). Enfeksiyon türleri içerisinde VİP’in ortalama $11,8\pm 8,2$ günde görüldüğü saptandı (Tablo 4).

Tablo 3. Gruplar arasındaki hastaların YBÜ’ndeki yatış, entübe kaldığı süre, trakeostomi kaldığı süre, mekanik ventilasyon süresinin dağılımı.

Grup	Mekanik Ventilasyon süresi (gün)(ort.± SD)	Entübe kaldığı süre (gün)(ort.± SD)	YBÜ’ndeki kalış süresi (gün)(ort.± SD)	Trakeostomi süresi (gün)(ort.± SD)
Enfeksiyon var	25,1±17,2	11,1±7,5	29,8±20,6	18,4±20,9
Enfeksiyon yok	4,7±4,57	4,4±3,3	6,1±6,0	0,7±4,6
Toplam	13,3±15,4	7,2±6,4	16,1±18,3	8,2±16,5
P	0,000	0,000	0,000	0,000

Mann-Whitney U $p < 0.05$

Tablo 4. Hastalarda görülen enfeksiyon türlerinin saptandıkları gün.

	Gün (ort ± ss)	n
KDE	31,0±17,5	3
Kİ-KDE	20,48±14,7	58
Kİ-ÜSE	17,70±11,9	103
CAE	25,08±13,1	24
VİP	11,89±8,26	182

CAE: Cerrahi Alan Enfeksiyonu, KDE: Kan Dolaşımı Enfeksiyonu,

Kİ-KDE: Kateter İlişkili Kan Dolaşımı Enfeksiyonu,

Kİ-ÜSE: Kateter İlişkili Üriner Sistem Enfeksiyonu,

VİP: Ventilator İlişkili Pnömoni.

Hastaların kabul edildikleri kliniklerin dağılımında en fazla oranda acil servis (%50,3), en az oranda ise göğüs hastalıkları kliniğinin (%3,4) olduğu saptandı (Şekil 1). Nöroşirurji ve Nöroloji kliniklerinden kabul edilen hastalarda diğer bölümlere göre enfeksiyon oranının daha fazla olduğu gözlenmiştir. Hastalarda her iki grupta da hipertansiyon (enfeksiyon gözlenen %18,1, enfeksiyon gözlenmeyen %13,3) en fazla tespit edilen ek hastalık olurken herhangi bir ek hastalığı olmayan hasta sayısı (enfeksiyon

gözlenen %34,9, enfeksiyon gözlenmeyen %25,8) iki grupta da en fazla oranda tespit edilmiştir (Tablo 5). VİP'in en sık olarak hipertansiyon ve diyabet olan hastalar ile birlikte görüldüğü saptanmıştır. Bununla birlikte CAE, Kİ-ÜSE, Kİ-KDE, KDE'nin de en fazla hipertansif hastalarda olduğu bulunmuştur (Tablo 5).

Yoğun bakım ünitemize kabul edildikten sonra yattıkları süre içerisinde herhangi bir nedenden dolayı cerrahi girişim geçiren hasta sayısının 187 olgu (%21,4) olduğu saptandı. Bu hastalardan 85'nin (%45,5) enfeksiyon olan grupta yer aldığı gözlemlendi. Gruplar arasında cerrahi girişim açısından anlamlı bir fark bulunmadı (p:0,330, p>0,05).

Anestezi yoğun bakım ünitesine primer yatış nedenleri ve eşlik eden enfeksiyon türleri incelendiğinde her iki grupta da en fazla olarak serebro vasküler hastalık (SVH) (enfeksiyon görülen %43,8, enfeksiyon görülmeyen %26,8) olduğu gözlemlendi (Tablo 6). Yatış tanıları ile enfeksiyon durumu arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu görüldü (p<0,05).

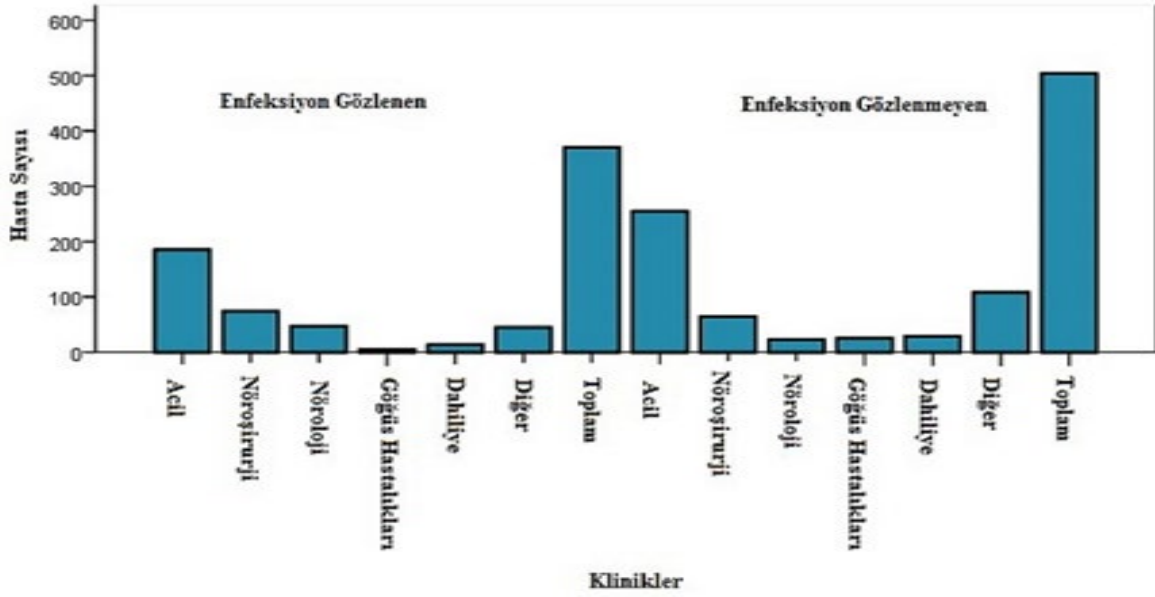
Tablo 5. Çalışmaya alınan hastalarda görülen enfeksiyon türlerinin ek hastalıklara göre dağılımı.

Ek Hastalıklar	VİP	CAE	Kİ-ÜSE	Kİ-KDE	KDE	Enfeksiyon Gözlenen	Enfeksiyon Gözlenmeyen
DM (n)	15	1	4	2		22	32
CA (n)	6	1	4	4		15	39
HT (n)	32	6	17	12		67	67
KY (n)	9	2	10	4		25	38
KOAH (n)	13	1	11	1		26	53
Diğer (n)	22	7	23	15	1	68	120
Ek Hastalığı Olmayan (n)	75	4	29	19	2	129	130
KBY (n)	10	2	5	1		18	25
Toplam (n)	182	24	103	58	3	370	504

DM: Diabetes Mellitus CA: Kanser HT: Hipertansiyon

KY: Kalp Yetmezliği KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

KOAH:Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı



Şekil 1. Hastaların kabul edildikleri klinikler

Tablo 6. Hastaların YBÜ'ne primer yatış nedenlerinin gruplar arasındaki dağılımı (Hasta sayısı).

Tanı	Gruplar		Toplam hasta sayısı
	Enfeksiyon Gözlenen	Enfeksiyon Gözlenmeyen	
SVH	162	135	297
Miyokard Enfarktüsü	5	8	13
Pulmoner Nedenler	44	65	109
Travma	66	75	141
Solunum Yetmezliği	38	88	126
Kardiyak Arrest	32	45	77
İntoksikasyon	2	39	41
Postoperatif Solunum sıkıntısı	14	48	62
Diğer Nedenler	7	1	8
Toplam	370	504	874

p=0,00, p<0,05

Serebro vasküler hastalık ve travmaya bağlı YBU'ne kabul edilen hasta grubunda en fazla oranda tespit edilen enfeksiyon türü VIP olarak bulundu. SVH nedenli yoğun bakıma kabul edilen hastalarda enfeksiyon oranının fazla görülmesi yoğun bakımda kalış sürelerinin uzunluğuna

bağlanmaktadır. Ayrıca intoksikasyon ve postoperatif solunum sıkıntısı nedenli kabul edilen hastaların sayısının enfeksiyon olmayan grupta daha fazla olması bu hastaların genellikle gözlem amaçlı alınması, invaziv işlemlere daha az

maruz kalması ve kalış sürelerinin kısa olmasından kaynaklanmaktadır.

Tartışma

Tıp alanındaki gelişmeler ile insan ömrünün uzamasıyla yoğun bakıma ihtiyaç duyan hasta sayısında artış olmakta, bu da hastanelerde artan yoğun bakım yatak sayısı ile sonuçlanmaktadır. Toplumda veya hastane kliniklerinde gelişen enfeksiyonlara bağlı olarak yoğun bakım ihtiyacı ortaya çıkabileceği gibi hastanın yoğun bakımda bulunmasının sonucu olarak da enfeksiyon gelişebilir. YBÜ'leri, hastane enfeksiyonlarının diğer kliniklere göre 5-10 kat daha fazla oranda görülmesi ile özelleşen bölümlerdir. Genel olarak hastaneye yatan hastaların ancak %5-10'u YBÜ'de tedavi görmesine rağmen nozokomiyal enfeksiyonların %25'i bu ünitelerde gelişmektedir^{7,8}.

Ülkemizde YBÜ'de nozokomiyal enfeksiyon oranları %5,3-%56,1 arasında olduğu bildirilmiştir. Yurt dışında ise çalışmalarda enfeksiyon oranları değişkenlik göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1992-1998 yıllarında 205 yoğun bakım ünitesindeki çok merkezli bir çalışmada nozokomiyal enfeksiyon oranı %6,1, 17 Avrupa ülkesinden 1417 yoğun bakım ünitesinde yapılan çok merkezli diğer bir çalışmada ise nozokomiyal enfeksiyon oranı %20,6 olarak bildirilmiştir^{9,10}.

Avrupa'da yapılan "European Prevalence of Infections in Intensive Care (EPIC)" çalışmasında enfeksiyon hızı, toplamda 1417 yoğun bakımda bulunan 10,038 hastanın 2064'ünde gelişmiş 2485 enfeksiyon ile %24,7 olarak saptanmıştır¹¹. Ülkemizde ise yoğun bakım ünitelerini kapsayan bir çalışmada nozokomiyal enfeksiyon hızları %1,6 ve %47,4 arasında değişmekle birlikte en

yüksek oranlar sırasıyla reanimasyon 1 (%47,4) ve reanimasyon 2 (%44,6) ünitelerinde saptanmıştır¹². Başka bir çalışmada ise %53,5 ve %95,7 oranında hastane enfeksiyonu saptanmıştır^{13,14}. Çalışmamızda enfeksiyon oranı %42,3 olarak bulunmuştur. Bu oran bahsedilen Türkiye'de yapılan çalışmaların sonuçları ile uyumludur ancak yabancı ülkelerde yapılan çalışmalardan daha yüksektir. Bunun en önemli nedenleri arasında kabul edilen hastaların çevre illeri de kapsamı ve çoğunlukla bu hastaların kritik durumda olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Ayrıca postoperatif kabul edilen hasta sayısının çokluğu, yine hastaların takibinde uygulanan invaziv işlemlerin sıklığı da enfeksiyon gelişimine katkıda bulunabilmektedir.

Ventilatör ilişkili pnömoni yoğun bakım ünitelerinin en sık görülen ve mortalitesi en yüksek nozokomiyal enfeksiyonlarıdır¹⁵. Bir çalışmada sistemlere göre enfeksiyon oranları; solunum sistemi enfeksiyonları %2,6–26,5, üriner sistem enfeksiyonları %1,9–23,5, kan dolaşımı enfeksiyonları %0–22,8, yara veya yumuşak doku enfeksiyonları %0,8–7, diğer enfeksiyonlar ise %0–19,6 sıklıkta saptanmıştır¹⁶. VİP'in mekanik ventilasyon uygulanan tüm hastaların %9-27'sinde tespit edildiği tahmin edilmektedir. VİP'in en yüksek riske sahip olduğu dönem ise hastane yatış süresinin erken dönemleridir¹⁷. Çalışmamızda YBÜ'nde ilk sırada görülen enfeksiyon %20,8 oranla pnömoni olmuş ve çalışmalarla benzer olduğu görülmüştür. Entübasyon yapılan hastalarda mekanik ventilatör süresinin uzaması, birçok çalışmada VİP riskini arttırdığı gösterilmiştir¹⁸. Daha önceden yapılan çalışmalara benzer olarak çalışmamızda da VİP gelişen hastaların mekanik ventilasyon süresinin daha uzun olduğu gözlemlendi¹⁹.

Türkiye'de 2019 yılı ulusal sürveyans verilerine göre ÜKİ-ÜSE hızı YBÜ türüne

göre değişmekle birlikte 0.0 ile 2,2 arasında deęişmektedir²⁰. Üriner sistem enfeksiyonları HE'ların %40'ını oluştururken, yoğun bakımlarda ise %23'ünü oluşturmaktadır²¹. Üriner kateterizasyon yapılan hastaların yaklaşık %70'inde kateterizasyon nedenli üriner sistem enfeksiyonu olduğu bildirilmiştir²¹. Çalışmamızda Kİ-ÜSE %11,8 oranında saptanmış ve yoğun bakımda karşılaşılan enfeksiyonlar arasında en sık görülen ikinci enfeksiyon olmuştur.

Kan dolaşımı enfeksiyonları literatürde %0-22,8 sıklıkta gösterilmiştir¹⁶. Santral kateteri olan hastaların ise %1-13'ünde kateter kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonu geliştiği bildirilmektedir. Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda ise Kİ-KDE oranının daha yüksek olduğu (%31,3) görülmüştür^{22,23}. Çalışmamızda Kİ-KDE oranı %6,6 oranla üçüncü en sık görülen enfeksiyon olarak saptanmıştır. Kateter ilişkili olmayan kan dolaşımı enfeksiyonu ise %0,3 olarak bulunmuştur. Bu sonuç Avrupa'daki çalışmalarla benzerlik gösterirken ülkemizde yapılmış çalışmalara göre oranı çoğunlukla düşük bulunmuştur. Bunun nedeninin YBÜ'ne kabul edilen hastalara santral kateterlerin takılmasında uyulması gereken temel prensiplere (daha deneyimli kişiler tarafından takılması ve asepsiye dikkat edilmesi, kateter bakımına uyulması, günü gelen kateterlerin değişimlerinin zamanında yapılması) daha fazla özen gösterilmesi olduğu sonucuna varıldı.

Cerrahi girişime göre değişmekle birlikte, yapılan çeşitli çalışmalarda CAE'lerinin ameliyat olan hastalarda %2-3 ve %12-15 arasında geliştiği bildirilmiştir²⁴. 2003 yılında yapılan bir çalışmada CAE oranı %5,3 iken 2005 yılında üniversitemiz anestezi yoğun bakım ünitesinde yapılmış bir çalışmada ise %4,6 olarak bulunmuştur^{25,26}. Çalışmamızda ise %2,7 oranında CAE bulunmuş olup bu sonucun diğer çalışmalara oranla düşük olduğu görülmektedir. Bu durum 2005 yılında yoğun bakım ünitemizde yapılan

çalışmanın sonucuna bakıldığında bizim çalışmamızdaki oranın daha düşük olması gösteriyor ki YBÜ'lerine yönelik sürveyans çalışmalarının süreklilik göstermesi ve özellikle enfeksiyon kontrol önlemlerine titizlikle uyulması konusunda gösterilen çabanın sonucu olarak cerrahi alan enfeksiyonlarında bir azalma olduğunu söyleyebiliriz.

İleri yaş ile hastane enfeksiyonu gelişimi arasında bir ilişki olduğundan bahsedilmekte ve çeşitli çalışmalarda hastane enfeksiyonu gelişimi ve mortalite açısından bir risk faktörü olarak belirlenirken bazı çalışmalarda ise bir ilişki saptanamamıştır^{18,25,27,28}. Çalışmamızda yaş ile HE gelişimi arasındaki ilişkinin birçok çalışmayla benzerlik gösterdiği gözlenmiştir.

Altta yatan hastalık varlığının enfeksiyon gelişimi üzerine yapılan birçok çalışmada altta yatan hastalığın YBÜ kaynaklı enfeksiyon gelişim riskini arttırmadığı, HE gelişimi arasında ilişki olmadığı ve ek hastalıkların risk faktörü olduğu saptanamamıştır^{28,29,30}. Bu çalışmada da bu sonuçlara benzer olarak HE gelişimi arasında ilişki bulunmamıştır.

Yoğun bakım ünitelerinde kalış süresinin uzunluğu YBÜ' de kazanılmış enfeksiyonlar bakımından en önemli risk faktörlerindedir. Yoğun bakımda kalış süresinin uzunluğu ile enfeksiyon gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olduğu çalışmamızda diğer çalışmalarla benzer bulunmuştur (enfeksiyon görülen grupta 29,8 gün, enfeksiyon görülmeyen grupta 6,1 gün)^{25,28,30}. Ayrıca çalışmamızda mekanik ventilasyon, entübasyon, trakeostomi, santral ven kateterizasyonu ve üriner kateter uygulaması ile HE gelişmesi arasında da anlamlı bir ilişki olduğu görülmüş ve literatür ile benzer bulunmuştur^{10,28,29}.

Sonuç

Sonuç olarak ileri yaş, YBÜ'de kalış süresinin uzunluğu, uygulanan invaziv girişimlerin çokluğu, tekrarlanan operasyonlar gibi birçok nedene bağlı olarak HE'lerinde artış olabilmektedir. Hastane enfeksiyonlarının azaltılabilmesi için uygulanan invaziv işlemlerin daha deneyimli kişiler tarafından yapılması, kateter değişimi, asepsiye dikkat edilmesi ve enfeksiyon sürveyans çalışmalarının özenle yapılması gerekmektedir. Tüm bu çalışmaların sonuçları doğrultusunda multidisipliner bir yaklaşım içerisinde alınan önlemlerle HE'nun azaltılabileceği düşünülmektedir.

Finansal Destek:

Bu makalede açıklanan çalışma için herhangi bir finansman alınmadı.

Çıkar Çatışması:

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Haznedaroğlu T, Özgüven V, Pekcan M. Hastane enfeksiyonları. Ankara ; GATA Basımevi. 2001; 15-25.
2. Wang L, Zhou KH, Chen W, Yu Y, Feng SF. Epidemiology and risk factors for nosocomial infection in the respiratory intensive care unit of a teaching hospital in China: A prospective surveillance during 2013 and 2015. BMC Infect Dis 2019; 19:145.
3. Vincent JL, Rello J, Marshall J Silva E, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. JAMA 2009;302(21):2323-2329.
4. Bulut A, Şengül H. Sağlık hukuku yönünden hastane enfeksiyonlarının değerlendirilmesi. Int J Social Human Scien Res 2018;5(17):275-83
5. Nerjaku V, Kılıç A, Küçükkaaslan A ve ark. Bir askeri hastanenin yoğun bakım ünitelerindeki hastane enfeksiyonlarının değerlendirilmesi. Gülhane Tıp Derg 2004;46(4):305-310.
6. Biberoglu K. Yoğun bakım enfeksiyonları: Tanımlar, epidemiyoloji ve risk faktörleri. Yoğun Bakım Derg. 2003; 3: 73-80.
7. Weber DJ, Raasch R, Rutala WA. Nosocomial infections in the ICU. The growing importance of antibiotic resistant pathogens. Chest 1999; 115: 34-41.
8. Daschner F. Nosocomial infections in intensive care units. Intensive Care Med 1985; 11: 284-287.
9. Spencer RC, Predominant pathogens found in the European prevalence of infection in intensive care study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996; 15: 281-285.
10. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH et al. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. Infect Control Hosp Epidemiol 2000; 21: 510-515.
11. Vincent JL, Bihari DJ, Stuer PM et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. JAMA 1995; 274: 639-644.
12. İnan D, Saba R, Keskin S ve ark. Akdeniz üniversitesi hastanesi yoğun bakım ünitelerinde hastane enfeksiyonları. Yoğun Bakım Derg. 2002; 2 (2): 129 – 135.
13. Erol S, Kürşat H, Özkurt Z ve ark. Reanimasyon ünitemizdeki hastane enfeksiyonları. Hast İnf Derg 2000; 4: 97-100.
14. Palabıyıkoglu İ, Tulunay M, Oral M ve ark. Bir reanimasyon ünitesinde gözlenen hastane enfeksiyonları: Risk faktörleri, etkenler ve antibiyotik direnci. Hast İnf Derg 2000; 4: 150-155.
15. Gürdoğan K, Arslan H, Nazlıer S. Ventilator ilişkili pnömoniler. Klimik Dergisi 1999; 12: 58-59.
16. Eggimann P, Didier P. Infection control in the ICU. Crit Care Rev 2001; 120: 2059-2093.
17. Kalanuria AA, Ziai W, Mirski M. Ventilator-associated pneumonia in the ICU. Crit Care. 2014; 18 (2) : 208
18. Öcal N, Öcal R, Özer S, et al. Prognostic value of unchangeable risk factors for and the radiologic scoring system in ventilator-associated pneumonia. J Crit Intensive Care. 2016; 7:44.
19. Richard MJ, Edwards JR, Culver DH et al. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. Crit Care Med 1999; 27: 887-892.

20. Halk Sağlığı Genel M¼d¼rl¼ę¼. Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar S¼rveyans Ağı ¼zet Raporu 2019.
21. Chenoweth C, Saint S. Preventing catheter associated urinary tract infections in the intensive care unit. *Crit Care Clin.* 2013; 29(1):19-32.
22. Menteř ¼, Yiğit T, Harlak A et al. Catheter related infections in a surgical intensive care unit, *G¼lhane Med J* 2008; 50 (3) : 158-163.
23. İnan D, Saba R, Keskin S ve ark. Akdeniz ¼niversitesi yoğun bakım ¼nitelerinde hastane enfeksiyonları s¼rveyansı: Alet kullanım ve alet ilişkili enfeksiyon oranları. *Hastane İnfeksiyonları Derg.* 2004; 8: 50-56.
24. Castella, A., Charrier, L, DiLegami, V et al. Surgical site infection surveillance: analysis of adherence to recommendations for routine infection control practices. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 2006; 27 (8):835-840.
25. Erbay H, Yalcin AN, Serin S. Nosocomial infections in intensive care unit in Turkish university hospital: A- 2 year survey. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1482- 1488.
26. elik İ, İnci N, Denk A ve ark. Prevalance of hospital acquired infections in anesthesiology intensive care unit. *Fırat Tıp Derg.* 2005; 10: 132-135.
27. Legras A, Malvy D, Quinioux AI. Nosocomial infections: prospective survey of incidence in five French intensive care units. *Int Care Med* 1998; 24: 1040-1046.
28. Appelgren P, Hellstrom I, Weitzberg E. Risk factors for nosocomial intensive care infection: a long-term prospective analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 710-719.
29. Esen S, Leblebicioęlu H, Study Group. Prevalence of nosocomial infections at intensive care units in Turkey: A multicenter one-day point prevalence study. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 144-148.
30. Meri M, Willke A, aęlayan  ve ark. Intensive care unit-acquired infections: Incidence, risk factors and associated mortality in a Turkish university hospital. *Jpn J Infect* 2005; 58: 297-302.



EFFECT OF PATELLOFEMORAL OSTEOARTHRITIS ON FIXED BEARING MEDIAL UNICOMPARTMENTAL KNEE ARTHROPLASTY

UNİKONDİLER DİZ ARTROPLASTİSİ GEÇİREN KİŞİLERDE PREOPERATİF PATELLOFEMORAL ARTROZ DURUMUNUN KLİNİK VE FONKSİYONEL SONUÇLARA ETKİSİ

Sabriye Ercan¹, Ahsen Oğul², Meric Unal¹, Aydın Budeyri³, Yurdagül Baygul Atalay⁴, Cem Cetin¹

1 Suleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Sports Medicine Department, Isparta, Turkey

2 Gazi Yaşargil Education and Research Hospital, Sports Medicine Department, Diyarbakır, Turkey

3 Baylor University Medical Center, Orthopedic Sports Medicine and Reconstructive Microsurgery, Department, Dallas, United States of America,

4 Kayseri City Hospital, Sports Medicine Department, Kayseri, Turkey

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Ahsen Oğul E-mail: ahsenogul91@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 20.10.2020 Kabul Tarihi-Accepted: 25.12.2020 Available Online Date/Çevrimiçi Yayın Tarihi: 31.12.2020

Cite this article as: Ercan S, Oğul A, Unal M, Budeyri A, Atalay Baygul Y, Cetin C. Effect of Patellofemoral Osteoarthritis on Fixed Bearing Medial Unicompartmental Knee Arthroplasty.

J Cukurova Anesth Surg. 2020;3(3):201-11. Doi: 10.36516/jocass.2020.57



0000-0001-9500-698X, 0000-00017379-0750, 0000-0001-9576-5994, 0000-0003-1894-5435, 0000-0003-3695-5995, 0000-0002-8151-9554

Abstract

Objective: To compare short-term clinical and functional outcomes of medial unicompartmental knee arthroplasty (UKA) with and without radiographic evidence of patellofemoral osteoarthritis.

Methods: Patients who were between 40 and 80 years of age, who had medial compartmental arthritis, between 2011 and 2013, and had undergone medial UKA were included in the study. Patient status for preoperative patellofemoral arthritis was classified as early stage (group 1) and advanced stage (group 2).

Patient range of motion measurements, anterior knee pain, Knee Society Knee Arthroplasty Assessment Form Scores, Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index Scores, and Oxford knee scores were applied during the preoperative period and at the final postoperative follow-up. The duration of the Standing on One Foot Test, passive and active joint position sense, and isokinetic muscle strength test in concentric/concentric mode at an angular velocity of 120°/s were measured at the final postoperative follow-up.

Results: As follow-up, the data of 45 of 109 patients could not be obtained; hence, the study was concluded with 64 patients. There were no statistically significant differences between the groups in terms of the demographical data and duration of postoperative follow-up (Group 1: 25.1 months, Group 2: 24.1 months) ($P > 0.05$). During the postoperative follow-ups of the patients who underwent UKA, the surgery was determined to provide successful outcomes. No effect of whether the patients had early or advanced-stage patellofemoral arthritis was determined.

Conclusion: The radiological stage of patellofemoral arthritis did not influence the short-term functional data of UKA.

Keywords: Unicompartmental knee arthroplasty, patellofemoral osteoarthritis, knee score, balance, joint position sense, isokinetic

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı, radyografik olarak patellofemoral osteoartrit kanıtı olan ve olmayan medial tek kompartmanlı diz artroplastisinin kısa dönem klinik ve fonksiyonel sonuçlarını karşılaştırmaktır.

Yöntemler: 2011-2013 yılları arasında medial kompartman artrit olan ve medial unikompartmanal diz artroplastisi uygulanan 40-80 yaş arasındaki hastalar çalışmaya dahil edildi. Pre-operatif artroz durumuna göre, hastalar erken evre (grup 1) ve ileri evre (grup 2) olarak sınıflandırıldı. Hastalara, hareket açıklığı ölçümü, ön diz ağrısı değerlendirmesi için "Diz Cemiyeti" Diz Artroplastisi Değerlendirme Formu (KSS) Skoru, Western Ontario ve McMaster Üniversitesi Osteoartrit İndeksi (WOMAC) Skoru ve Oxford diz skoru ameliyat öncesi dönemde ve ameliyat sonrası son kontrolde uygulandı. "Tek Ayakta Durma Testi" süresi, pasif ve aktif eklem pozisyon hissi ölçümü ve 120 ° açışal hızda konsantrik / konsantrik modda izokinetik kas gücü testi son postoperatif kontrolde yapıldı.

Bulgular: 109 hastadan 45'inin takip verileri alınmadığı için çalışma 64 hasta ile sonuçlandı. Gruplar arasında demografik veriler ve postoperatif takip süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Grup 1: 25,1 ay, Grup 2: 24,1 ay), ($p>0.05$). UKA yapılan hastaların postoperatif takiplerinde ameliyatın başarılı sonuçlar sağladığı belirlendi. Hastalarda erken veya ileri evre patellofemoral artrit olup olmadığının bir etkisi saptanmadı.

Sonuç: Patellofemoral artritin radyolojik evresi, UKA'nın kısa dönem fonksiyonel verilerini etkilememektedir.

Anahtar Kelimeler: Unikondiler diz artroplastisi, patellofemoral osteoartrit, diz skorlaması, denge, eklem pozisyon hissi, izokinetik

Introduction

Increased utilization of medial unicompartmental knee arthroplasty (UKA) for the treatment of medial compartment osteoarthritis over recent decades. The contraindications of UKA remain controversial. Kozinn and Scott reported strict indications and contraindications for UKA in 1989¹. If these criteria were maintained, the number patients with knee osteoarthritis who would be suitable for UKA was reported as 6%².

Compared to total knee arthroplasty (TKA), UKA has a similar long-term curative effect³. UKA also has many advantages over TKA. UKA provides less invasive soft tissue dissection, bone stock preservation, less blood loss, a greater level of activity, better range of motion, high patient satisfaction and high rate of return to sport activity⁴⁻⁹. In light of these advantages, indications of UKA were investigated to report more extended indications.

Patellofemoral osteoarthritis (PFOA) is a relatively common condition in patients who have symptomatic medial or lateral compartment osteoarthritis. PFOA is one of the classical contraindications for UKA. The presence of radiographic and clinical findings of PFOA are often considered as a contraindication¹⁰. The belief that PFOA is likely a contraindication to UKA is common. Presently, arthritis of the patellofemoral compartment, especially arthritis of the lateral facet of the patella, is still a controversial issue for the recommendation of UKA⁹.

In the recent literature, there has been a tendency towards ignoring the status of patellofemoral joint when considering UKA¹¹. Patellofemoral joint state may be ignored when deciding to perform UKA¹². Recent studies have had supportive findings of UKA as a successful treatment for PFOA^{13,14}. Most studies have evaluated the effect of PFOA on UKA outcomes in mobile bearing prosthesis¹⁰.

There is limited evidence regarding the effect of PFOA on outcomes of UKA. Further studies are needed for the effect of PFOA on the clinical outcomes of UKA.

The purpose of this study was to compare the short-term clinical and functional results of medial UKA with and without radiographic evidence of PFOA.

Material and Methods

This study was approved by the local ethics committee under decision No. 156 and dated 28.09.2016. This study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki declaration. Included in this study were 109 patients who underwent medial UKA.

UKA indications, inactive persons older than 60 age, focal osteonecrosis, under 82 kg (181 lb), min 90° flexion arc, flexion contracture less than 5°, passively up to 10° correctable varus deformity, intact anterior cruciate ligament (ACL), intact contralateral tibio-femoral compartment, intact PF joint, and unicompartmental osteoarthritis (for medial anteromedial osteoarthritis) [15]. After some researchers questioned the age, activation level, weight, ACL lesion, and patellofemoral joint osteoarthritis, broadening the indications to a wider patient group, UKA was implemented [15]. While making the decision for surgery, the presence of pain that influences daily life, presence of varus deformities below 15° during various stress tests, presence of a knee flexion of at least 90°, lack of a loss of more than 10° during knee extension, and functionality of the ACLs were considered. During patient selection for surgery, the presence of PFOA and parameters such as age and body weight were not used.

Fixed-bearing medial UKA was performed in all of the patients using the medial parapatellar mini arthrotomy approach (Zimmer Inc., Warsaw, USA). At the end of prosthesis practice, patellar denervation was performed in all of the patients. All surgical practices were performed with the standard technique by a single knee surgeon (M.U.).

The patients underwent the described surgical procedure, range of motion exercises, isometric muscle strength exercises, and walking training was provided, as much as could be tolerated, in the early postoperative period. After that, a strengthening program was implemented with isotonic muscle strength exercises. Patients who performed their exercises within the first 6 weeks, under medical supervision, then complied with a home exercise program for 6 months. Clinical follow-up visits of the patients were conducted at 6 weeks, 3 month and 6 months, and 1 and 2 years postoperatively.

Patients between 40 and 80 years of age who underwent UKA, did or did not have patellofemoral arthritis, complied with postoperative rehabilitation, whose informed consents were obtained, and who did not meet the exclusion criteria were included in the study. Those who required revision on the surgical site, developed technical insufficiency on the operated knee, had patellofemoral joint arthritis, and did not comply with the functional tests performed were not included in the study.

Patient status of having preoperative patellofemoral arthritis was classified according to the Iwano patellofemoral arthritis classification [16]. Patients with early-stage patellofemoral arthritis (Iwano stage 1 and stage 2) were placed into group 1 and those with advanced stage (Iwano stage 3 and stage 4) were placed into group 2.

Patient range of motion measurement [17], anterior knee pain visual analog scale (VAS) pain score [17], Knee Society Knee Arthroplasty Assessment Form (KSS) score [18], Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index (WOMAC) score [19], and Oxford knee score (OKS) [16] questionnaires were applied during the preoperative period and at the final postoperative follow-up. At the

final postoperative follow-up, the Standing on One Foot Test was performed with both eyes closed and then opened for a maximum of 30 s in order to determine functional balance²⁰. To evaluate the joint position sense, passive proprioception was measured at 30° and 75°, and active proprioception at an angular velocity of 1°/s on isokinetic dynamometers (HUMAC® NORM™ Testing & Rehabilitation System, USA). To evaluate muscle strength, however, isokinetic muscle strength in concentric mode at an angular velocity of 120°/s was used, all of which were measured by physicians who did not have knowledge about patient status of patellofemoral arthritis²¹.

Statistical Analysis:

All data were analyzed using IBM SPSS Statistics for Windows 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). For description of the data, descriptive statistics were given, while the independent samples t test was used for determination of the differences among independent groups, and the dependent samples t test was used for the pretest-posttest evaluation. $P < 0.05$ was accepted as statistically significant. Results were given as the mean \pm standard deviation.

Table 1. Range of motion values (°).

	Group 1 (n: 35)	Group 2 (n: 29)	P-value*
Pre op flex ROM	129.3 \pm 10.6	126.7 \pm 13.2	0.4
Post op flex ROM	128.1 \pm 10.3	128.3 \pm 11.8	0.9
P-value**	0.7	0.4	
Pre op ext ROM	5.6 \pm 3.8	5.2 \pm 4.3	0.7
Post op ext ROM	0.3 \pm 1.7	0 \pm 0	0.3
P-value**	0.001**	0.001**	

Pre op: preoperative, post op: postoperative, flex: flexion, ext: extension, ROM: range of motion. *: independent samples test, **: paired samples test: significant difference.

Table 2. Anterior knee pain and functional knee score.

	Group 1 (n: 35)	Group 2 (n: 29)	P-value*
Pre op VAS	7.5 ± 1.2	7.3 ± 1.6	0.7
Post op VAS	0.2±0.4	0.4 ± 0.5	0.05
P-value**	0.001**	0.001**	
Pre op KSS/KSS function	48.1 ± 7.6/56.1 ± 10.3	48.5 ± 6.1/55.5 ± 8.9	0.8/0.8
Post op KSS/KSS function	98.2 ± 3.2/98.8 ± 3.3	97.1 ± 2.7/99 ± 3.1	0.2/0.8
<i>p value**</i>	0.001**/0.001**	0.001**/0.001**	
Pre op WOMAC	48.9 ± 2.2	49 ± 3.5	0.9
Post op WOMAC	98.3 ± 2.3	97.6 ± 2.6	0.2
<i>p value**</i>	0.001**	0.002**	
Pre op OKS	12.9 ± 3.6	13.2 ± 2.9	0.6
Post op OKS	48.6 ± 9.3	46.4 ± 1.3	0.2
P-value**	0.001**	0.001**	

VAS: Visual Analog Scale, KSS: Knee Society scores, WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index, OKS: Oxford knee scores. *: independent samples test, **: paired samples test: significant difference.

Results

Of the 35 patients in Group 1, 19 were operated from the right knee, while 16 were operated from the left knee, and the duration of postoperative follow-up was 25.1 months. Of the 29 patients in Group 2, 18 were operated from the right knee,

while 11 were operated from the left knee, and the duration of postoperative follow-up was 24.1 months. There was no significant difference with regards to the demographic data and duration of postoperative follow-up between the groups ($P > 0.05$).

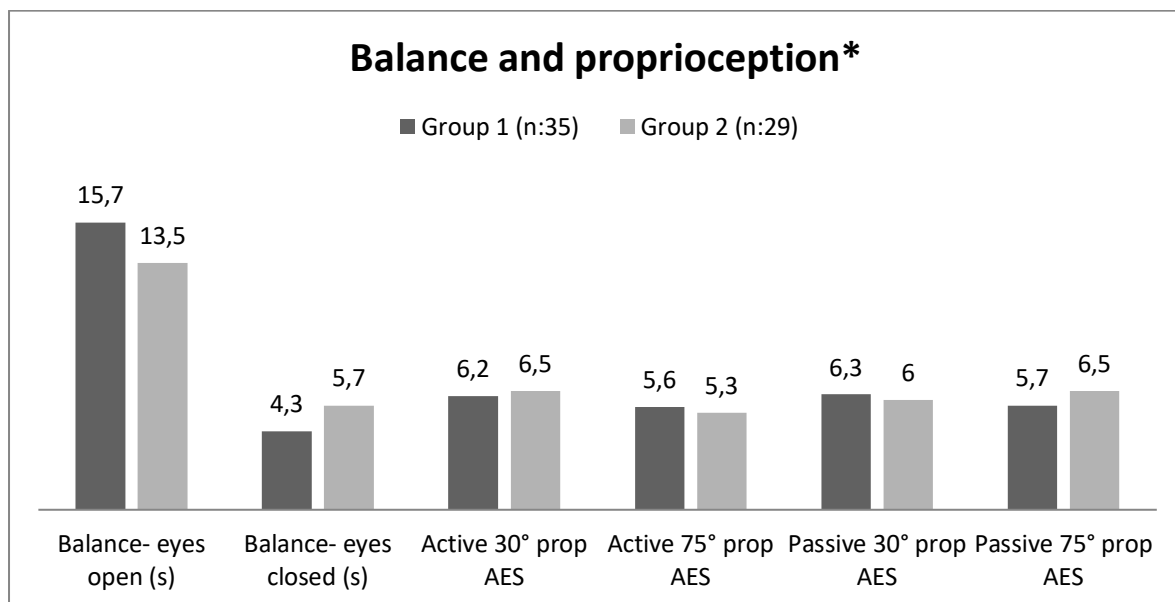
In an evaluation performed between the independent groups, no statistically significant difference was determined in the preoperative-postoperative range of motion, anterior knee pain, and functional knee questionnaires ($P > 0.05$). In the pretest-posttest evaluation of the groups, a statistically significant difference ($P < 0.05$) was determined between the groups for all of the parameters, except for range of motion on flexion ($P > 0.05$) (Tables 1 and 2).

No significant difference was found between the groups with regards to the postoperative functional balance, joint position sense, and isokinetic muscle strength values ($P > 0.05$) (Figures 1 and 2).

Discussion

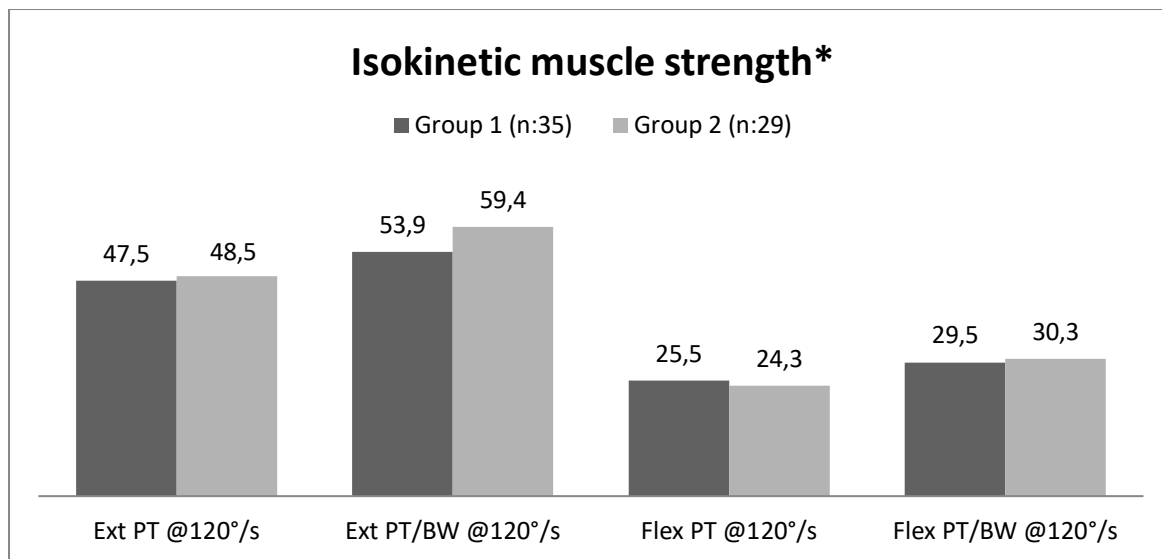
It is known that number of women who undergo UKA is higher, as is the incidence rate of osteoarthritis. On this issue, the male/female ratio provided by Mofidi et al. was 1/6.5–7²². In this study, the female/male ratio of the patients was consistent with that in the literature. During the postoperative follow-up of the patients who underwent UKA and had similar preoperative functional findings, the surgery was determined to provide successful outcomes. In addition to this, whether patients had early- or advanced-stage patellofemoral arthritis did not influence the clinical outcomes negatively or positively.

Figure 1. Functional balance (s) and joint position sense ($^{\circ}$) values.



Prop: proprioception, AES: absolute error score, s: second. *: independent samples test.

Figure 2. Isokinetic muscle strength values (Nm).



Ext: extension, Flex: flexion, PT: peak torque, BW: body weight, s: second. *: independent samples test.

Until recently, some surgeons have avoided performing UKA on patients with patellofemoral joint arthritis. Some of surgeons performed surgery for patients with asymptomatic patellofemoral joint arthritis, and some have considered whether symptomatic patients had medial facet involvement or minimal lateral facet involvement, and they primarily preferred TKA for patients with lateral facet involvement⁹. It is possible to encounter different studies investigating the effect of patient preference on clinical outcomes in the literature.

Berend et al. reported that that they followed-up their patients for 1–7 years and found that, according to the modified Altman classification, 3.5% of the patients who were stage 0 1.2% who were stage 1, 1.5% who were stage 2, and 0% who were stage 3 required a revision surgery, and the presence of preoperative radiological evidence of patellofemoral disease did not negatively influence the surgical outcomes or survey¹¹. In another study by the same researchers, however, it was reported that the presence of preoperative anterior knee

pain and radiological status were not associated with postoperative OKS and KSS scores, and neither knee pain nor stage of arthritis would pose any contraindication for UKA². Similar results were observed by different researchers in a cases series with a mean follow-up duration of 50 months²⁴.

According to some researchers, a low preoperative OKS score, the presence of moderate-degree arthritis, or subluxation of the lateral facet of the patellofemoral joint may negatively influence the outcomes of UKA and progress to a revision surgery²⁵. However, no negative association of the presence of a full-thickness cartilage loss in any part of the patella or the presence of preoperative anterior knee pain with success of the surgery was determined²⁵. The OKS score, which was a mean of 24 (± 7) points preoperatively, increased to up to 40 (± 8) points at 1 year after surgery²⁵. Similar results were also obtained in the current study.

On the other hand, there are studies that have reported that the presence of a Outerbridge stage 3–4 cartilage lesion on the lateral facet of patients who underwent UKA did not negatively influence pain or functional outcomes, but the knee scores of these patients were lower⁹. According to the data provided by these studies, it was determined that, of the patients with early stage patellofemoral arthritis, the preoperative KSS score was 34.9 (± 2.3) points, anterior knee pain VAS score was 2.1 (± 1.9) points, range of motion of knee on flexion was 121 (± 7.1) $^\circ$, and on extension was 4.9 (± 4.2) $^\circ$, whereas they were 96.7 (± 4.5) points, 0.11 (± 0.56) points, and 128.9 (± 5.7) $^\circ$, respectively, during the postoperative follow-up. When the same evaluations were performed for patients with advanced-stage patellofemoral arthritis, it was determined that while they were 33.8 (± 3.3) points, 3.2 (± 2) points, and 112.3 \pm 12.3 $^\circ$ and 7.4 \pm 5.8 $^\circ$, respectively, during the preoperative period, they were 94.4 (± 4.5) points, 0.1 (± 0.5) points, and 117.6 (± 14) $^\circ$, respectively, during the postoperative follow-up⁹. However, in this case series, it should not be overlooked that the patients with advanced-stage patellofemoral arthritis had more statistically significantly unfavorable clinical presentation during the preoperative period, and this condition might have been reflected on the postoperative outcomes. Data provided in the current study did not comprise a statistically significant difference during preoperative period, making it superior to their study.

Song et al. found that patients with advanced-stage patellofemoral arthritis, according to Kellgren-Lawrence staging system, felt more severe anterior knee pain during the preoperative period, but patients with early- and advanced-stage patellofemoral arthritis did not exhibit any difference with regards to anterior knee pain, Hospital for Special Surgery (HSS) score, radiological parameters, or progression of osteoarthritis during the

postoperative 5.4 years. Furthermore, it was also expressed that there was no correlation of the preoperative functional status and pattern of chondral lesion with the postoperative data¹⁰.

While Beard et al. determined OKS scores during the mean postoperative 2nd year to be 41.5 (± 7) for patients with full-thickness chondral damage, they determined this score to be 39.4 (± 8.7) for those without a chondral lesion. While the OKS score of patients with advanced-stage chondral damage on both the medial and lateral facets was statistically significantly higher, the KSS score was determined to be lower for patients with/without early-stage chondral lesion¹². Although these results seem to provide paradoxical evidence, the determination of asymptomatic chondral damage with increasing age in cadaver studies may explain this condition^[12]. In a different study, it was determined that partial or full-thickness cartilage loss did not cause any difference in the improvement observed in OKS and KSS scores, but the rate of revision surgery of patients in the group with partial-thickness cartilage loss was higher after 5 years²⁶.

In a study investigating the effects of patellar congruence angle on the outcomes of UKA, it was found that the preoperative degree of congruence angle or patellofemoral degeneration and degree of the WOMAC knee score did not cause any difference between groups by the end of a 2-year follow-up. This situation was considered to result from the improvement of the congruence angle, from 14.2 (± 11.2) $^\circ$ preoperatively to 10.05 (± 10.2) $^\circ$ postoperatively²⁷.

In the literature, the number of studies investigating knee proprioceptions and the balance of patients who underwent UKA is limited. In another study on this field, follow-up data of patients who underwent total knee prosthesis and UKA were compared and it was reported that there was an increase in the proprioceptive

senses of both groups postoperatively. While the joint position sense of the patients was 5.65° before total knee prosthesis and 6.68° before UKA, this sense was postoperatively determined to be 4.68° for patients who underwent total knee prosthesis and 5.27° for those who underwent UKA, and the change observed in the patients who underwent UKA was statistically significantly higher [28]. Similar changes and improvement were also obtained in the postural sway parameter, in which the balance is evaluated²⁸. No studies investigating the effect of status of patients with preoperative patellofemoral arthritis who underwent UKA on muscle strength, joint position sense, and balance were encountered in the available literature. Evaluation of these parameters in the current study resolves this deficiency in the literature.

Rather than other contraindications of UKA, the majority of the studies on patellofemoral arthritis have suggested that patellar arthritis does not hinder surgery. Possible reasons can be prioritized as the altered contact mechanics of particularly patellofemoral joint after UKA, disappearance of the damaging effect of medial patellar osteophytes on the femur, and acquisition of resemblance by the factors influencing surgical outcomes with increasing age^{10,12}.

The conduction of various tests for the functional evaluation of UKA surgery and of this study by the same surgeon in one center were the strengths of the study. However, this study also had some limitations. One of these was that the duration of follow-up of the patients was short (2 years); hence, the effect of UKA on long-term functional outcomes and the rate of progression to revision surgery could not be determined. The second was that radiological evaluation was used only for preoperative arthritis classification, and data regarding the tibiofemoral angle, tibial alignment, femoral alignment, and

posterior slope angle changes and progression were not provided. The third was that the chondral lesion classification and site of lesion were not described preoperatively.

Conclusion

Data obtained from this study suggested that the radiological stage of patellofemoral arthritis does not influence the short-term functional data of UKA. It may be considered that patellofemoral arthritis does not pose any contraindication for UKA.

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest

Funding

None

References

1. Kozinn SC, Scott R. Unicompartmental knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1989; 71(1):145-150.
2. Stern SH, Becker MW, Insall JN. Unicompartmental knee arthroplasty: An evaluation of selection criteria. *Clin Orthop Relat Res.* 1993; (286):143-148.
3. Lisowski LA, van den Bekerom MP, Pilot P, Van Dijk, CN., Lisowski, AE. Oxford Phase 3 Unicompartmental Knee Arthroplasty: Medium-Term Results of a Minimally Invasive Surgical Procedure. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2011; 19: 277-284.
4. Walton NP, Jahromi I, Lewis PL, Dobson PJ, Angel KR, Campbell DG. Patient-perceived outcomes and return to sport and work: TKA versus mini-incision unicompartmental knee arthroplasty. *J Knee Surg.* 2006; 19(2):112-116.

5. Fisher N, Agarwal M, Reuben SF, Johnson DS, Turner PG. Sporting and physical activity following Oxford medial unicompartmental knee arthroplasty [published online ahead of print June 30, 2006]. *Knee*. 2006; 13(4):296-300.
6. Hall MJ, Connell DA., Morris HG. Medium to Long-Term Results of the Unix Uncemented Unicompartmental Knee Replacement. *Knee* 2013; 20: 328-331.
7. Murray DW, Goodfellow JW., O'Connor JJ. The Oxford Medial Unicompartmental Arthroplasty : A Ten-Year Survival Study. *J Bone Joint Surg Br* 1998 ; 80 : 983-989.
8. Naudie D., Guerin J., Parker DA., Bourne RB., Rorabeck CH. Medial Unicompartmental Knee Arthroplasty with the Miller-Galante Prosthesis. *J Bone Joint Surg Am* 2004; 86-A :1931-1935.
9. Pongcharoen, B., Reutiwarangkoon, C. The comparison of anterior knee pain in severe and non severe arthritis of the lateral facet of the patella following a mobile bearing unicompartmental knee arthroplasty. *Springerplus*, 2016; 5(1), 202.
10. Song EK., Park JK., Park CH., Kim MC., Agrawal, PR., Seon JK. No difference in anterior knee pain after medial unicompartmental knee arthroplasty in patients with or without patellofemoral osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2016; 24(1); 208-213.
11. Berend KR., Lombardi AV., Morris MJ., Hurst JM., Kavolus, JJ. Does preoperative patellofemoral joint state affect medial unicompartmental arthroplasty survival? *Orthopedics*, 2011; 34: 494-496.
12. Beard DJ, Pandit H., Gill HS., Hollinghurst D., Dodd CAF., Murray DW. The influence of the presence and severity of pre-existing patellofemoral degenerative changes on the outcome of the Oxford medial unicompartmental knee replacement. *Bone Joint J* 2007; 89(12): 1597-1601.
13. Murray DW. Mobile Bearing Unicompartmental Knee Replacement. *Orthopedics* 2007 ; 30 : 768-769.
14. Price AJ, Webb J, Topf H, Dodd CAF., Goodfellow J.W., Murray D.W. Rapid Recovery after Oxford Unicompartmental Arthroplasty through a Short Incision. *J Arthroplasty* 2001; 16: 970-976.
15. Erduran, Mehmet, Nihat Demirhan Demirkıran, and Levent Horoz. Parsiyel Diz Protezi: Endikasyonlar, Hasta Seçimi, Komplikasyonlar. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi* 2015; 4.2: 111-116.
16. Willekens P., Victor J., Verbruggen D., Kerckhove MV., Van Der Straeten C. Outcome of patellofemoral arthroplasty, determinants for success. *Acta Orthopaedica Belgica* 2015; 81(4): 759-767.
17. Bahl V., Goyal A., Jain V., Joshi D., Chaudhary D. Effect of haemarthrosis on the rehabilitation of anterior cruciate ligament reconstruction-single bundle versus double bundle. *J Orthop Surg Res* 2013; 8(1): 5.
18. Pandit H., Beard DJ., Jenkins C., Kimstra Y., Thomas NP., Dodd CAF., Murray DW. Combined anterior cruciate reconstruction and Oxford unicompartmental knee arthroplasty. *Bone & Joint Journal* 2006; 88(7): 887-892.
19. Tüzün EH., Eker L., Aytar A., Daşkapan A., Bayramoğlu M. Acceptability, reliability, validity and responsiveness of the Turkish version of WOMAC osteoarthritis index. *Osteoarthr Cartil* 2005; 13(1): 28-33.
20. Springer BA., Marin R., Cyhan T., Roberts H., Gill NW. Normative values for the unipedal stance test with eyes open and closed. *J Geriatr Phys Ther* 2007; 30(1): 8-15.
21. Daskapan A., Anaforoglu B., Pekiavas NO., Tuzun EH., Cosar SN., Karatas M. Comparison of mini-squats and straight leg raises in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled clinical trial: diz osteoartritli hastalarda mini squat ve duz bacak kaldirma egzersizlerinin karsilastirilmesi: randomize kontrollu klinik calisma. *Turk J Rheumatol*, 2013; 28(1): 16-27.
22. Mofidi A., Lu B., Plate JF., Lang JE., Poehling GG., Jinnah RH. Effect of arthritis in other compartment after unicompartmental arthroplasty. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2014; 24(5): 805-812.
23. Beard DJ., Pandit H., Ostlere S., Jenkins C., Dodd, CAF., Murray DW. Pre-operative clinical and radiological assessment of the patellofemoral joint in unicompartmental knee replacement and its influence on outcome. *Bone Joint J*, 2007; 89(12): 1602-1607.
24. Ma T., Cai MW., Xue HM., Liu XD., Tu YH. Pre-operative assessment of the patellofemoral joint in unicompartmental knee replacement using Oxford Phase III and its influence on outcome. *Zhonghua wai ke za zhi [Chinese journal of surgery]* 2013; 51(11): 1010-1015.
25. Munk S., Odgaard A., Madsen F., Dalsgaard J., Jörn LP., Langhoff et al. Preoperative lateral subluxation of the patella is a predictor of poor early outcome of Oxford phase-III medial unicompartmental knee arthroplasty. *Acta Orthopaedica* 2011; 82(5): 582-588.
26. Maier MW., Kuhs F., Streit MR., Schuhmacher P., Walker T., Ewerbeck V. et al. Unicompartmental knee arthroplasty in patients with full versus partial thickness cartilage loss (PTCL): equal in clinical outcome but with higher reoperation rate for patients with PTCL. *Arch Orthop Trauma Surg* 2015; 135(8): 1169-1175.

27. Thein R., Zuiderbaan HA., Khamaisy S., Nawabi DH., Poultsides LA., Pearle AD. Medial unicondylar knee arthroplasty improves patellofemoral congruence: a possible mechanistic explanation for poor association between patellofemoral degeneration and clinical outcome. *J Arthroplasty*, 2015; 30(11): 1917-1922.
28. Isaac SM., Barker KL., Danial IN., Beard DJ., Dodd CA., Murray DW. Does arthroplasty type influence knee joint proprioception? A longitudinal prospective study comparing total and unicompartmental arthroplasty. *Knee* 2007; 14(3): 212-217.



AMELİYAT SONRASI DERLENME ÜNİTESİNDE GÖRÜLEN ERKEN DÖNEM KOMPLİKASYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF EARLY COMPLICATIONS IN THE POST-OPERATIVE RECOVERY UNIT

Kezban Koraş Sözen¹


1 Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Niğde Zübeyde Hanım SYO, Hemşirelik Bölümü, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği AD, Niğde, Türkiye

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Kezban Koraş Sözen E-mail: kezban_koras@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 30.11.2020 Kabul Tarihi-Accepted: 25.12.2020 Available Online Date/Çevrimiçi Yayın Tarihi: 31.12.2020

Cite this article as: Koraş Sözen, K. Ameliyat Sonrası Derlenme Ünitesinde Görülen Erken Dönem Komplikasyonların Değerlendirilmesi

J Cukurova Anesth Surg. 2020;3(3):212-22. Doi: 10.36516/jocass.2020.58

 0000-0002-7426-5138

Öz

Amaç: Bu çalışma, ameliyat sonrası derlenme ünitesinde görülen erken dönem komplikasyonların değerlendirilmesi amacıyla yapıldı.

Gereç ve Yöntem: Ameliyat sonrası derlenme ünitesine alınan hastaların gözlemlenmesine ve gelişen komplikasyonların kaydına dayalı gözlemsel türde olan bu çalışma, Eylül 2019- Şubat 2020 tarihleri arasında bir üniversite hastanesinin derlenme ünitesinde, 265 hasta ile yürütüldü. Veriler, hastaların derlenme ünitesine alınıp cerrahi kliniğe nakil edilene kadar geçen sürede gelişen komplikasyonların değerlendirilmesiyle toplandı.

Bulgular: Ameliyat sonrası derlenme ünitesinde erken dönem komplikasyonların değerlendirildiği bu çalışmada, hastaların %49,4'ünde çeşitli komplikasyonlar geliştiği izlendi. İlk sırada %31,3'lük bir oranla ağrı yer alırken ardından %29 bulantı-kusma, %11,5 titreme, %8,4 hipotansiyon, %7,6 baş ağrısı, %3,8 bradikardi, %2,3 hipertansiyon, %2,3 dispne, %2,3 oligüri ve %1,5 oranında hipotermi komplikasyonlarının geliştiği belirlendi.

Sonuç: Ameliyat sonrası derlenme ünitesinde yaygın olarak görülen erken dönem komplikasyonların ağrı, bulantı-kusma ve titreme olduğu saptandı. Ameliyat öncesi bu komplikasyon oranları göz önünde bulundurularak cerrahinin tipine ve hastanın durumuna göre önceden gerekli tedbirlerin alınmasının komplikasyonları azaltabileceğini öngörebiliriz.

Anahtar Kelimeler: Ameliyat sonrası erken dönem, ameliyat sonrası komplikasyon, derlenme ünitesi.

Abstract

Aim: This study was conducted to evaluate the early complications seen in the postoperative recovery unit.

Material and Methods: The observational study based on the observation of the patients who were taken to the recovery unit after surgery and the recording of the complications that developed, was conducted with 265 patients in the recovery unit of a university hospital between September 2019 and February 2020. The data were collected by evaluating the complications that developed in the period until the patients were taken to the recovery unit and transferred to the surgical clinic.

Results: In this study, in which early complications in the postoperative recovery unit were evaluated, various complications were seen in 49.4%. Pain was in the first place with a rate of 31.3%, followed by 29% nausea-vomiting, 11.5% tremor, 8.4% hypotension, 7.6% headache, 3.8% bradycardia, 2.3% hypertension, 2.3% dyspnea, 2.3% oliguria and 1.5% hypothermia. complications were determined.

Conclusion: Early complications observed in the postoperative recovery unit were commonly pain, nausea-vomiting, and tremor. Considering these pre-operative complication rates, we can predict that taking the necessary precautions beforehand according to the type of surgery and the condition of the patient can reduce the complications.

Keywords: Early postoperative period, postoperative complications, recovery unit.

Giriş

Derlenme üniteleri, ameliyat sonrası erken dönemde anestezi uzmanlarının, teknisyenlerin, hemşirelerin ve gerektiğinde cerrahların bulunduğu, hastaların hemodinamik ve pulmoner monitörizasyonunun yapıldığı, yoğun gözlem ve bakımın sağlandığı, ameliyat sonrası komplikasyonların izlendiği ünitelerdir¹⁻⁴. Derlenme ünitelerindeki gözlem ve bakım, hastaların iyileşme sürecinde önemli bir yere sahiptir. Yapılan çalışmalar, ameliyatın ilk 24 saatinde gerçekleşen ölümlerin yarısının önlenabilir olduğunu ve bu ölümlerin üçte birinin ameliyat sonrası profesyonel hemşirelik bakımı ile önlenebileceğini göstermektedir⁵⁻⁷. Bu bağlamda ameliyat sonrasında hastaların yoğun gözlem ve bakım gereksinimlerinin olduğu ortaya çıkmaktadır⁵⁻⁷.

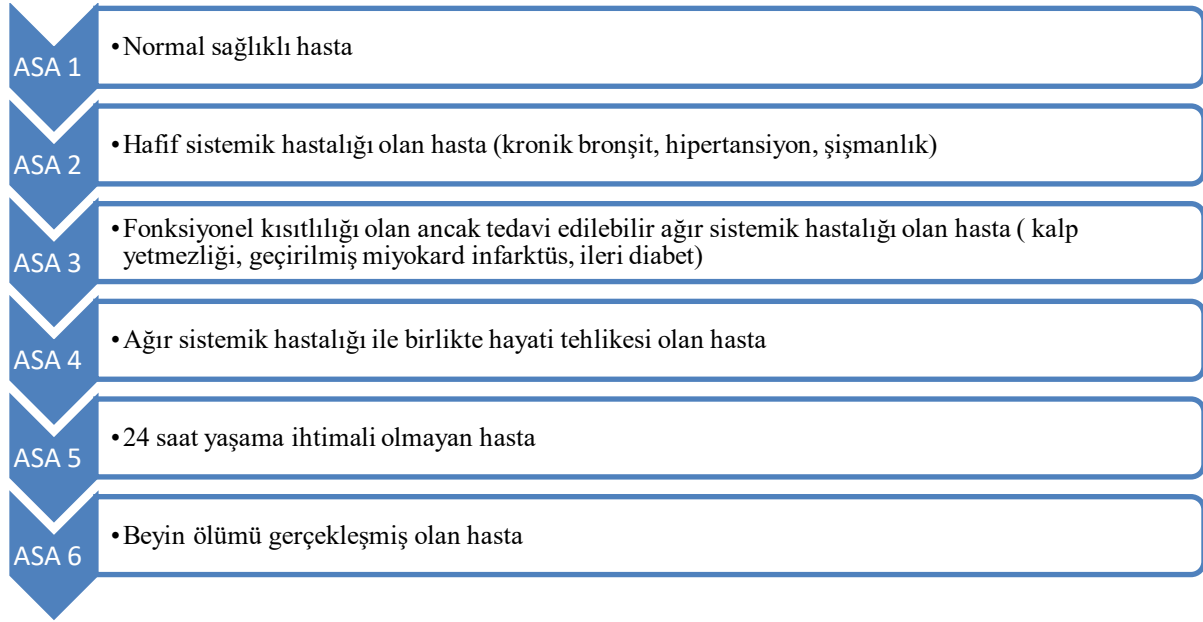
Ameliyat sonrası hastaların tamamı derlenme ünitesine kabul edilerek, anestezinin etkileri ve komplikasyon gelişme riski ortadan kalkıncaya kadar psikolojik ve fizyolojik açıdan izlenmesi gerektiği; Amerikan Anesteziyologlar Birliği (ASA), Amerikan Anestezi Hemşireler Birliği, Türk Anesteziyoloji Reanimasyon Derneği tarafından bakım standardı olarak kabul edilmektedir⁸. Bu amaçla hasta, anestezi sonrası bakım ünitesine geldiğinde, sedye ya da yatağa alınır alınmaz kirli gömleği çıkarılıp kuru ve temiz gömlek giydirilir. Battaniye ile sarılıp vücut sıcaklığı kontrol altında tutulur. Yatağın kenarlıkları kaldırılarak hastanın düşmesi önlenir. Bilinci kapalı ya da yarı açık olan hastanın başı yana çevrilir, çenesi mandibula üzerinden ileri doğru itilerek dilin geri kayıp solunum yolunu kapaması önlenir. Pulse oksimetre mutlaka kullanılır, daha sonra hasta monitöre bağlanarak izlenir^{1,7,9}. Derlenme ünitesi hemşiresi hastanın; havayolu,

solunum ve dolaşım sistemini içeren ilk değerlendirmesini ameliyatın türüne göre hızlı ve hastaya özel yapmalıdır; ayrıca preoperatif dönemde hasta için belirlenen ASA'nın hastanın fiziksel durumunu değerlendiren sınıflandırmasını da (Şekil 1) dikkate almalıdır^{2,8,10}.

Anestezi sonrası bakım, önce hastanın solunum, dolaşım, nörolojik ve renal fonksiyonları yönünden değerlendirilmesini, sonra cerrahi kesi bölgesinin kanama ve drenaj yönünden kontrol edilmesini içerir^{8,10}. Bilimsel ve teknolojik gelişmeler sonucunda son 200 yıldır yaşamı tehdit eden bir tedavi yöntemi olmaktan çıkan cerrahi, derlenme ünitelerindeki bakımın standardize edilmesi ve kalitenin artırılması ile hastaların umut kaynağı haline gelmiştir^{2,8,10}.

Tüm bu gelişmelere rağmen komplikasyonların yarısının postoperatif ilk 1 saatte geliştiği bildirilmiştir^{1,6,10}. Ameliyat sonrası komplikasyonların ve ölüm oranlarının en yüksek olduğu bu kritik dönemde; hasta izlem süresinin kısa olması, hasta bakımının karmaşık olması, ilaç uygulamalarının acil olması, hastayı birden çok ekibin izlemesi gibi faktörler hasta güvenliğini azaltarak, komplikasyon gelişme riskini artırmaktadır^{11,12}. Derlenme ünitelerinde 1992-2011 yılları arasında yapılan değişik zamanlı çalışmalarda komplikasyon gelişme oranlarının farklı ameliyat türü ve anestezi uygulamalarına bağlı %6-50 arasında geniş bir yelpazede olduğu gözlemlenmektedir^{10,13-19}.

Komplikasyonların dağılımına bakıldığında; ağrı, bulantı, kusma, hipotermi, hipotansiyon, hipertansiyon ve hipoksemi en fazla görülen komplikasyonlardır¹². Daha az görülen komplikasyonlar ise kanama, oligüri, uyanmada gecikme, ajitasyon ve bilişsel değişikliklerdir¹³.



Şekil 1. Amerikan Anestezistler Birliği (ASA) Fiziksel Durum Sınıflaması².

Gelişen komplikasyonların hasta ve ailesinde maddi ve manevi kayıplara neden olarak, yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediği farklı çalışmalarda belirtilmektedir¹²⁻¹⁴.

Derlenme ünitesinde gelişen komplikasyonların belirlenmesine yönelik çalışmalar incelendiğinde, yaklaşık 20-25 yıl öncesini içeren retrospektif türde çalışmalar olduğu gözlenmektedir¹³⁻¹⁹. Günümüzde ameliyat sonrası istenmeyen komplikasyonları önlemede erken uyanmayı sağlayan ve yan etkileri daha az olan yeni anestezi ilaçları, antiemetikler ve analjezikleri içeren güncel tedavi yaklaşımları, hasta güvenliği ve bakım kalitesini arttıran yönetsel sistemler uygulanmaktadır. Ancak güncel tedavi yaklaşımları ve yönetsel sistemlerin komplikasyon gelişimindeki etkinliğini araştıran prospektif çalışmaların sayısı sınırlıdır. Bu çalışma ile ameliyat sonrası dönemde morbidite ve mortaliteyi azaltmada önemli ölçüde yer tutan derlenme ünitelerindeki hastaların

izlenmesi ve komplikasyonların belirlenmesi amaçlandı.

Materyal ve Metot

Bu araştırma, ameliyat sonrası derlenme ünitesinde görülen erken dönem komplikasyonların değerlendirilmesi amacıyla gözlemsel türde bir çalışma olarak planlandı ve yapıldı. Araştırmaya etik kurul onayı (Karar No: 2020/02-08) ve Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden gerekli izinler alınarak başlandı. Araştırmanın evrenini, Eylül 2019 ile Şubat 2020 tarihleri arasında, Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde, ameliyat sonrası derlenme ünitesinde tedavi ve bakım alan hastalar oluşturdu. Araştırmanın örneklemini ise, genel veya reyonel anestezi ile planlı cerrahi uygulanan, 18

yaş ve üstü, son altı ay içerisinde cerrahi operasyon geçirmemiş olan ve araştırmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden 265 hasta oluşturdu. Cerrahi sırasında yaşamı tehdit eden ciddi komplikasyon gelişen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Örnekleme alınan hastalara araştırmanın amacı ve kendilerinden ne beklediği preoperatif dönemde açıklanarak, araştırmaya ancak gönüllü olmaları halinde katılacakları ve elde edilen bilgilerin sonuçlarının kimlik bilgileri gizli tutularak yayınlanabileceği anlatılarak araştırmaya katılmayı kabul ettiklerine dair onam alındı. Hastalar araştırmacı tarafından izlendi ve değerlendirildi.

Verileri toplanmasında ilgili literatür¹²⁻¹⁵ ışığında hazırlanmış; hastalarının yaşı, cinsiyeti, ameliyat ve anestezi türü gibi bilgileri içeren 'Hasta Bilgi Formu' kullanıldı. Bununla birlikte, hastalar derlenme ünitesine alınıp cerrahi kliniğe nakil edilene kadar, bulantı-kusma, hipertermi, hipotermi, titreme, ağrı, baş ağrısı, uzamış sedasyon, delirium, alerji, hipotansiyon, hipertansiyon, bradikardi, taşikardi, kardiyak arrest, miyokardiyal enfarktüs, hipoksi, aspirasyon, laringospazm, reentübasyon, bronko-spazm, dispne, solunumsal arrest, pnömotoraks, oligüri ve ölüm komplikasyon olarak değerlendirildi ve kaydedildi.

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesi IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 24.0 programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler için; yüzdelik, oran, ortalama, kategorik değişkenler için ise ki kare (χ^2) testi kullanıldı. Çalışmada $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 265 hastanın %59,2'si (n=157) kadın, %40,8'i (n=108) erkek olup, ortalama yaşları 58.62 ± 6.32 yılıdır. Hastaların %55,52'i (n=118) ≥ 65 yaş iken, %44,5'i (n=147) ise 18-64 yaş arasında idi. Kronik hastalığı olanlar tüm hastaların %35,5'ini (n=94) oluşturdu. Çalışmaya alınan hastalar ASA risk skoruna göre I (%59,6), II (%26,4) ve III (%14) olmak üzere sınıflandırıldı (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

	n (265)	%
Yaş		
18-64 yaş	147	44.5
65 yaş ve üstü	118	55.5
Cinsiyet		
Kadın	157	59.2
Erkek	108	40.8
Kronik Hastalık		
Var	94	35.5
Yok	171	64.5
ASA		
I	158	59.6
II	70	26.4
III	37	14.0

265 hastanın 131'inde (%49,4) en az bir komplikasyon olmak üzere çeşitli komplikasyonlar görüldü. Ameliyat sonrası derlenme ünitesine alınıp en az 30 dakika süre ile takip edilen hastaların hiçbirinde ölüm, kardiyak arrest, miyokardiyal enfarktüs, hipoksi, aspirasyon, laringospazm, bronkospazm, solunumsal

arrest, reentübasyon, pnömotoraks ve taşikardi gibi ciddi komplikasyonlar gözlenmezken, %31,3'ünde (n=41) ağrı, %29'unda (n=38) bulantı-kusma, %11,5'inde (n=15) titreme, %8,4'ünde (n=11) hipotansiyon ve %7,6'sında (n=10) baş ağrısı en çok gözlenen ilk beş komplikasyon oldu (Tablo 2).

Tablo 2. Derlenme ünitesinde gelişen komplikasyonların dağılımı

	n (131)	%
Ağrı	41	31.3
Bulantı-Kusma	38	29.0
Titreme	15	11.5
Hipotansiyon	11	8.4
Baş Ağrısı	10	7.6
Bradikardi	5	3.8
Hipertansiyon	3	2.3
Dispne	3	2.3
Oligüri	3	2.3
Hipotermi	2	1.5

Yaş gruplarının ameliyat sonrası erken komplikasyonlarla ilişkisinin araştırılmasında; 18-64 yaş arası en sık karşılaşılan erken ameliyat sonrası

komplikasyonların ağrı ve bulantı-kusma olduğu belirlenmiştir. Ayrıca ve bu komplikasyonların 65 yaş ve üstü hastalara kıyasla 18-64 yaş arasında görülme sıklığının yüksek, istatistiksel açıdan anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$) (Tablo 3).

Cinsiyetin ameliyat sonrası erken komplikasyonlar üzerine etkisine bakıldığında, en sık karşılaşılan komplikasyonun ağrı ve bulantı-kusma olduğu gözlemlendi. Kadınlarda ağrı ve bulantı-kusmanın görülme sıklığının erkek hastalara nazaran yüksek, istatistiksel açıdan anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$) (Tablo 3).

Anestezi yönteminin ameliyat sonrası erken dönem komplikasyonları üzerine etkisine bakıldığında; genel anestezi (GA) alan hastalarda rejyonel anestezi (RA) alanlara göre ağrı, bulantı-kusma ve titreme komplikasyonlarının görülme sıklığının daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 3).

ASA skorunun, operasyon süresinin ve kronik hastalık varlığının erken ameliyat sonrası komplikasyonlar açısından istatistiksel farka yol açmadığı tespit edildi ($p>0.05$) (Tablo 3).

Genel cerrahi (GC), Üroloji (ÜRJ), Nöroşirurji (NŞR), Kadın hastalıkları ve doğum (KHD), Ortopedi ve Travmatoloji (ORT), Göğüs cerrahisi (GÇC), Plastik ve rekonstrüktif cerrahi (PRC) ve Kardiyovasküler cerrahi (KVC) bölümlerinde ameliyat geçiren hastalar incelendiğinde komplikasyonların %44,3'ü (n=58) GC bölümü ameliyatlarında olduğu saptandı (Tablo 4).

Tablo 3. Değişkenler ile komplikasyonlar arasındaki ilişki

Değişkenler	Ağrı	Bulantı Kusma	Titreme	Hipotansiyon	Baş Ağrısı
n	41	38	15	11	10
Yaş	25	25	9	7	6
18-64 yaş	16	13	6	4	4
65 yaş ve üstü					
p	0.00	0.00	0.66	0.67	0.70
Cinsiyet					
Kadın	31	29	10	5	5
Erkek	7	12	5	6	5
p	0.00	0.00	0.71	0.76	0.63
Anestezi yöntemi					
GA	29	38	15	6	3
RA	12	0	0	5	7
p	0.00	*	*	0.07	0.09
ASA					
I	21	18	6	4	8
II	11	15	7	5	1
III	9	5	2	2	1
p	0.40	0.59	0.76	0.15	0.11
Operasyon süresi					
Kısa (30dk-59dk)	21	11	4	2	6
Orta (60dk-239dk)	11	11	6	5	3
Uzun (240dk ve üzeri)	9	16	5	4	1
p	0.38	0.08	0.90	0.62	0.11
Kronik Hastalık Durumu					
Var	19	15	7	7	8
Yok	22	23	8	4	2
p	0.53	0.35	0.28	0.09	0.53

Tablo 4. Cerrahi bölümlere göre gelişen komplikasyonların dağılımı

	n (131)	%
GC	58	44.3
ORT	22	16.7
KHD	14	10.7
NŞR	13	9.9
ÜRJ	8	6.1
GĞC	7	5.4
KVC	7	5.4
PRC	2	1.5

GC: Genel cerrahi, ORT: Ortopedi ve Travmatoloji, KHD: Kadın hastalıkları ve doğum, NŞR: Nöroşirurji, ÜRJ: Üroloji, GĞC: Göğüs cerrahisi, KVC: Kardiyovasküler cerrahi, PRC: Plastik ve rekonstrüktif cerrahi.

Tartışma

Komplikasyonların ve ölüm oranlarının en yüksek olduğu erken ameliyat sonrası dönemde; komplikasyon gelişimindeki risk faktörlerini bilmek, komplikasyonların gelişimini önlemek ve komplikasyon geliştiğinde etkin, hızlı girişimde bulunabilmek son derece önemlidir²⁰.

Cerrahi operasyon sırasında uygulanan anesteziyi takiben ameliyat sonrası dönemde birçok sistemi içeren fizyolojik değişiklikler oluşur ve bu fizyolojik değişikliklere bağlı çeşitli komplikasyonlar gözlenir. En sık karşılaşılan ve önemli sonuçları olan komplikasyonlar hemodinamik, solunumsal ve termoregülasyon kaynaklıdır²¹⁻²⁴.

Literatürde komplikasyonların yarısının postoperatif ilk 1 saatte, %75'inin ise postoperatif ilk 5 saatte görülmekte olduğu ve bunların prognozunun intraoperatif dönemdekilere göre daha kötü olduğu belirtilmektedir²¹⁻²⁷. Yüksek ASA değeri, acil ameliyatlar, 2-4 saat süren anestezi

uygulamaları, abdominal ve ortopedik ameliyatlar en yüksek komplikasyon riskine sahip olanlar arasında sayılabilir²¹. Yapılan çalışmalarda, derlenme odasında komplikasyon görülme sıklığı %2,7-30 arasında belirtilmektedir²¹⁻²⁷.

Ameliyat sonrası, derlenme ünitesinde erken dönemin değerlendirildiği bu çalışmada hastaların demografik özellikleri incelendiğinde; 265 hastanın %59,2'sinin (n=157) kadın, %55,5'inin (n=118) 65 yaş üstü (yaş ortalaması 58,62±6,32), %35,5'inin (n=94) kronik hastalığı olduğu, %59,6'sının (n=158) ASA I sınıflamasında yer aldığı belirlenmiştir.

Yavaşcaoğlu ve ark.¹⁹'nın erişkinlerde anestezi sonrası görülen komplikasyonların değerlendirilmesini içeren çalışmasında, genel cerrahi ameliyatı uygulanan hastaların %63,2'sinin kadın olduğu ve yaş ortalamasının ise 43,48±0,35 olduğu belirtilmiştir.

Popov ve Peniche¹⁸, Brezilya'da derlenme ünitesinde komplikasyonların belirlenmesi amacıyla gerçekleştirdikleri çalışmada, genel cerrahi ameliyatı uygulanan hastaların %44,6'sının kadın olduğunu, %55'inin ASA 3 sınıfında yer aldığını ve yaş ortalamalarının 53.3 olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada çeşitli komplikasyonlar %49,4 oranında görülmüştür. İlk sırada %31,3'lük bir oranla ağrı yer alırken ardından %29 bulantı-kusma, %11,5 titreme, %8,4 hipotansiyon, %7,6 baş ağrısı, %3,8 bradikardi, %2,3 hipertansiyon, %2,3 dispne, %2,3 oligüri ve %1,5 oranında hipotermi komplikasyonlarının geldiği belirlenmiştir. Bu çalışmada istatistiksel olarak anlamlılık gösteren komplikasyonların ağrı, bulantı-kusma ve titreme olduğu görülmüştür. Literatürde bu komplikasyonların görülme sıklıklarının daha fazla olduğu bildirilmiştir¹⁴⁻¹⁷. Bu oranların azalmasında, derlenme ünitelerindeki bakım ve tedavi kalitesinin artması,

anestezi yöntemlerindeki değişme ve gelişmeler, cerrahi yöntemlerdeki gelişmeler, ameliyat sürelerinin teknolojideki değişme ve gelişmelere paralel olarak kısılmasının etkili olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmada, yaş gruplarının ameliyat sonrası erken komplikasyonlarla ilişkisinin araştırılmasında; 18-64 yaş arası en sık karşılaşılan erken ameliyat sonrası komplikasyonların ağrı ve bulantı-kusma olduğu belirlenmiş ve bu komplikasyonların 65 yaş ve üstü hastalara kıyasla 18-64 yaş arasında görülme sıklığının, istatistiksel açıdan anlamlı yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0.5$). Benzer şekilde Güngör²⁸ de 18-64 yaş arası hastalarda, derlenme ünitesinde ağrı ve bulantı-kusma düzeylerinin yüksek oranlarda olduğunu belirtmiştir.

Cinsiyetin ameliyat sonrası erken dönem komplikasyonlarından ağrı ve bulantı-kusma üzerinde etkili olduğu saptanmıştır. Kadınlarda ağrı ve bulantı-kusmanın görülme sıklığının erkek hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0.5$).

Benzer şekilde Conti ve ark.²⁹'nın çalışmasında da derlenme ünitesinde kadınlarda ağrı ve bulantı-kusma düzeylerinin yüksek oranlarda olduğu belirtilmiştir.

Uygulanan anestezi yönteminin ameliyat sonrası erken komplikasyonlar üzerine etkisinin değerlendirilmesinde, genel anestezi alan hastalarda ağrı, bulantı-kusma ve titremenin yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0.5$). Bu bulguları destekleyecek şekilde Siddiqui ve ark.³⁰'nın çalışmasında da genel anestezi alan hastalarda ağrı, bulantı-kusma ve titremenin yüksek oranlarda olduğu görülmüştür.

Cerrahi bölümlere göre ameliyat sonrası erken komplikasyonlar incelendiğinde, komplikasyonların %44,3'ünün ($n=58$) GC bölümü ameliyatlarında geliştiği

saptandı. Ancak bu durumun genel cerrahi ameliyatı geçiren hastaların sayısının fazla olmasından ve ameliyat sırasında karın içi organların elle manipülasyonu sonucu postoperatif dönemde ağrı ve bulantı-kusma gibi komplikasyonların diğer bölümlere göre daha yüksek oranda görülmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu çalışma ile paralel bir şekilde, Hines ve ark.¹³'ün yapmış olduğu çalışmada abdominal ameliyatların sıklıkla yapıldığı genel cerrahi operasyonlarında komplikasyon oranının çok daha fazla olduğunu belirtmiştir.

Bu çalışmada, derlenme odalarında gözlem altında tutulan hastalarda ağrı şikâyeti hastaların %31,3'ünde tespit edilmiştir. Yapılan birçok ortopedik, abdominal ve kardiyak operasyonlar sonrası ağrı insidansının %25 ile %75 olduğu ve bunun da hasta memnuniyetsizliğinin başlıca nedeni olduğu bildirilmiştir³¹⁻³⁵. Farklı olarak Kıvrak³⁶'ın çalışmasında ise ağrı insidansının %12,4 olduğu tespit edilmiştir.

Bu çalışmada, derlenme odalarında gözlem altında tutulan hastalarda bulantı-kusma hastaların %29'unda tespit edilmiştir. Yavaşçaoğlu ve ark.¹⁹'ünün çalışmasında bu oran %35,5 ile bu çalışmayı destekler niteliktedir. Birçok klinikte yapılan çalışmalarda ameliyat sonrası bulantı-kusma insidansı %20'lerde seyrederken^{37,38}, Kıvrak³⁶'ın çalışmasında %4,1 civarında tespit edilmiştir. Bu çalışmada bulantı-kusma insidansının yüksek çıkma nedeninin abdominal, jinekolojik, ortopedik ve ürolojik cerrahi müdahaleler olduğu düşünülmektedir.

Derlenme ünitelerinde gözlem altında tutulan hastalarda titreme, bu çalışmada hastaların %11,5'inde saptanmıştır. Genel anestezi alan hastalarda diğer anestezi alan hastalara göre titreme sıklığının daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir. Benzer şekilde literatürde genel anestezi alan hastalarda

titreme görülme sıklığının yüksek olduğu tespit edilmiştir^{39,40}.

Ameliyat sonrası erken dönemde; ölüm, kardiyak arrest, hipoksi, aspirasyon, hipertansiyon, laringospazm, reentübasyon ve pnömotoraks gibi komplikasyonlar görülmemiştir.

Sonuç

Bu çalışmada ameliyat sonrası derlenme ünitesinde, sıklıkla görülen erken dönem komplikasyonların ağrı, bulantı-kusma ve titreme olduğu saptandı. Ameliyat öncesi dönemde bu komplikasyon oranları göz önünde bulundurularak cerrahi yöntemin tipine, anestezi şekline ve hastanın mevcut durumuna göre (kronik hastalıkları, laboratuvar bulguları, ameliyat öncesi anksiyete seviyesi gibi) önceden gerekli tedbirlerin alınmasının komplikasyonları azaltacağı düşünülmektedir. Gerekli tedbirlerin alınmasının etkin, hızlı tedavi uygulanmasına ve ameliyat sonrası bakımın iyileştirilmesine de katkı sağlayacağı ön görülmektedir.

Finansal Destek:

Bu makalede açıklanan çalışma için herhangi bir finansman alınmadı.

Çıkar Çatışması:

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Etik Onam:

Araştırmaya etik kurul onayı (Karar No: 2020/02-08) ve Niğde Ömer Halisdemir

Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden gerekli izinler alınarak başlandı.

Kaynaklar

1. Morgan EG. Care of the postanesthesia patients. In: Clinical Anesthesiology. 4th ed. New York: The McGrawHill Companies; 2006.
2. Phillips NM. Postoperative patient care. In: Berry & Kohn's, eds. Operating Room Technigue. 11th ed. Mosby; 2007.
3. Smeltzer S, Bare B, Hinkle J, Cheer K. The postanesthetic care unit. In: Brunner & Suddarth's, eds. Textbook of Medical Surgical Nursing. 11th ed. Lippincott: Williams& Wilkins; 2008.
4. Kaplow R. Care of the postanesthesia patients. Critical Care Nurse. 2010; 30(1): 60-62. doi:/10.4037/ccn2010386.
5. Trevisan P, Gobber G. Quality of post-anesthetic care in a hospital without a post-anesthetic care unit. Minerva Anesthesiologica. 2004; 70(9): 631-642.
6. Freeley TW, Macario A. Postanesthesia care unit. Miller RD, eds. Miller's Anaesthesia. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005.
7. Odom Forren J. Postoperative patient care and pain management. Rothrock C, eds. Alexander's Care of the Patient Surgery. 13th ed. Mosby; 2007.
8. TARD. Anestezi Uygulama Kılavuzları. Postanestezi Bakım. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği. 2005.
9. Pregler J, Kapur P. Postanesthesia care recovery and management. Twersky R, Beverly K, eds. Handbook of Ambulatory Anesthesia. 2nd ed. Springer; 2008.
10. Goldhill D.R.(2005). Preventing surgical deaths:critical care and intensive care outreach services in the postoperative period. Br J Anesthesia. 2005; 95(1): 88-94. doi:/10.1093/bja/ae281.
11. Mayson KV, Beestro JE, Peter TC. The incidence of postoperative complications in the PACU. Canadion Journal of Anesthesia. 2005; 52(A62): 1230-1400. doi:/10.1007/BF03023149.
12. Vimlati L, Gilsanz, F, Goldik Z. Quality and safety guidelines of postanaesthesia care: Working Party on Post Anesthesia Care. Eur J Anaesthesiol. 2009; 26(9): 715-721. doi:/10.1097/EJA.0b013e32832bb68f.
13. Hines R, Barash PG, Watrous G, Connor O. Complications occurring in the post-anesthesia care unit:a survey. Anesth Analg. 1992; 74(4):

- 503-509. doi:/10.1213/00000539-199204000-00006.
14. Wan Der Walt JH, Webb RK, Osborne GA, Morgan C, Mackay P. Recovery room incidents in the first 2000 incident reports. *Anaesthesia and Intensive Care*. 1993; 21(5): 650-652. doi:/10.1177/0310057X9302100527.
15. Rose DK. Recovery room problems or problems in the PACU. *Canadian Journal of Anesthesia*. 1996; 43: 116-128. doi:/10.1007/BF03011674.
16. Kluger MT, Bullock MF. Recovery room incidents: a review of 419 reports from the Anesthetic Incident Monitoring Study (AIMS). *Anesthesia*. 2002; 57(11): 1060-1066. doi:/10.1046/j.1365-2044.2002.02865.x.
17. Tarrac SE. A Description of intraoperative and postanesthesia complication rates. *Journal of PeriAnesthesia Nursing*. 2006; 21(2): 88-96.
18. Popov D, Peniche A. Nurse intervention and the complication in the post anesthesia recovery room. *Rev Esc Enferm USP*. 2009; 43(4): 953-961. doi:/10.1590/s0080-62342009000400030.
19. Yavaşcaoğlu B, Kaya FN, Özcan B, Uzunalioglu S, Güven T, Yazıcı Ş, et al. Erişkinlerde anestezi sonrası görülen komplikasyonların retrospektif değerlendirilmesi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2009; 35(2): 73-78.
20. Waddle JP, Evers AS, Piccirillo JF. Postanesthesia care unit length of stay: Quantifying and assessing dependent factors. *Anesth Analg*. 1998; 87(3): 628-633. doi:/10.1097/00000539-199809000-00026.
21. Özmen H, Aydınlı B, Titiz L, Dericci D. Uyandırma odasında hasta takibinde modifiye Aldrete skorlama sistemi (MASS) ile çalışmanın postoperatif komplikasyon görülme sıklığı üzerine etkisi: Retrospektif Çalışma. *JARSS*. 2020; 28(3): 188-193.
22. Kirdemir P, Solmaz FA. Postanesthesia recovery in general anesthesia. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim-Special Topics*. 2013; 6(1): 82-90.
23. Rose DK, Cohen MM, De Boer DP. Cardiovascular events in the postanesthesia care unit: contribution of risk factors. *Anesthesiology*. 1996; 84(4): 772-781. doi:/10.1097/00000542-199604000-00003.
24. Faraj JH, Vegesna ARR, Mudali IN, Khairay MA, Nissar S, Alfathan M, et al. Survey and management of anaesthesia related complications in PACU. *Qatar Med J*. 2013; 2012(2): 64-70. doi:/10.5339/qmj.2012.2.15.
25. Wan Der Walt JH, Weeb RK, Osborne GA, Morgan C, MacKay P. Recovery room incidents in the first 2000 incident report. *Anesth Intens Care*. 1993; 21: 650-652. doi:/10.1177/0310057X9302100527.
26. Street M, Phillips NM, Kent B, Colgan S, Mohebbi M. Minimising post-operative risk using a Post-Anaesthetic Care Tool (PACT): protocol for a prospective observational study and cost-effectiveness analysis. *BMJ Open*. 2015; 5(6): e007200. doi:/10.1136/bmjopen-2014-007200.
27. Pazar B, Yava A. Post-surgical operation care by application of an early warning scoring system and nursing guidance. *Turk J Anaesth Reanim*. 2013; 41(6): 216-222. doi:/10.5152/TJAR.2013.37.
28. Güngör PD. Erişkin hastalarda postoperatif derlenme ünitesinde görülen erken dönem komplikasyonlarının değerlendirilmesi. *Kocaeli, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık*, 2015.
29. Conti D, Ballo P, Boccacini R, Boccherini A, Cantini S, Venni A, et al. The effect of patient sex on the incidence of early adverse effects in a population of elderly patients. *Anaesth Intensive Care*. 2014; 42: 455-459. doi:/10.1177/0310057X1404200405
30. Siddiqui N, Arzola C, Teresi J, Fox G, Guerina L, Friedman Z. Predictors of desaturation in the postoperative anesthesia care unit: an observational study. *J Clin Anesth*. 2013; 25(8): 612-617. doi:/10.1016/j.jclinane.2013.04.018.
31. Wilding JR, Manias E, Diarmuid GL. Pain assessment and management in patients after abdominal surgery from PACU to the postoperative unit. *Journal of PeriAnesthesia Nursing*. 2009; 24(4): 233-240. doi:/10.1016/j.jopan.2009.03.013.
32. Huang N, Cunningham F, Laurito CE, Chen C. Can we do better with postoperative pain management? *Am J Surg*. 2001; 182(5): 440-448. doi:/10.1016/s0002-9610(01)00766-8.
33. Dove P, Gilmour F, Weightman WM, Flocking G. Patient perceptions of regional anesthesia influence of gender, recent anesthesia experience, and perioperative concerns. *Reg Anesth Pain Med*. 2011; 36(4): 332-335. doi:/10.1097/AAP.0b013e318217a89b.
34. Taenzer AH, Clark C, Curry CS. Gender affects report of pain and function after arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction. *Anesthesiology*. 2000; 93(3): 670-675. doi:/10.1097/00000542-200009000-00015.
35. Myles PS, Williams DL, Hendrata M, Anderson H. Patient satisfaction after anesthesia and surgery: results of a prospective survey of 10811 patients. *British Journal of Anaesthesia*. 2000; 84(1): 6-10. doi:/10.1093/oxfordjournals.bja.a013383.
36. Kıvrak V. Postoperatif erken dönemde derlenme Ünitesinde gelişen komplikasyonlar. *Aydın, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı*, 2013.
37. Dolin SJ, Cashmann JN, Bland JM. Effectiveness of acute postoperative management; evidence

- from published data. *Br J Anaesth.* 2002; 89(3): 409-423.
38. Wu CC, Berenholtz SM, Pronovost PJ, Fleisher LA. Systematic review and analysis of postdischarge symptoms after outpatient surgery. *Anesthesiology.* 2002; 96(4): 994-1003. doi:/10.1097/0000542-200204000-00030.
39. Buggy DJ, Crossley AW. Thermoregulation, mild perioperative hypothermia and postanesthetic shivering. *Brj of Anesth.* 2000; 84(5): 615-628. doi:/10.1093/bja/84.5.615.
40. Crossley AW. Peri-operative shivering. *Anaesthesia,* 1992;47:193-195.



OPERATIVE OUTCOMES OF PERCUTANEOUS NEPHROLITHOTOMY IN DIFFERENT CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGES FARKLI KRONİK BÖBREK HASTALIĞI EVRELERİNDE PERKÜTAN NEFROLİTOTOMİNİN OPERATİF SONUÇLARI

Nebil Akdoğan¹, Mutlu Deger¹, Volkan Izol¹, Yıldırım Bayazıt¹, İbrahim Atilla Arıdoğan¹


1 Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Çukurova, Adana, Turkey

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Mutlu Değer E-mail: drmutludeger@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 15.12.2020 Kabul Tarihi-Accepted: 25.12.2020 Available Online Date/Çevrimiçi Yayın Tarihi: 31.12.2020

Cite this article as: Akdoğan N, Deger M, Izol V, Bayazıt Y, Atilla Arıdoğan I. Operative Outcomes of Percutaneous Nephrolithotomy in Different Chronic Kidney Disease Stages.

J Cukurova Anesth Surg. 2020;3(3):223-9. Doi: 10.36516/jocass.2020.59

 0000-0001-9756-8775, 0000-0002-8357-5744, 0000-0001-5007-6781, 0000-0001-7598-9667, 0000-0002-3805-7817

Abstract

Objective: We aimed to compare the results of percutaneous nephrolithotomy (PCNL) performed in patients with nephrolithiasis at different stages of chronic kidney disease (CKD).

Materials and Methods: Two hundred eighty patients with preoperative eGFR levels below 90 ml/min / 1.73 m² and underwent PCNL were analyzed retrospectively. The patients were divided into three groups according to their GFR levels.

Group A: eGFR 60-90 ml / min / 1.73 m², stage II CKD,

Group B: eGFR = 30-59 ml / min / 1.73 m², stage III CKD,

Group C: eGFR <30 ml / min / 1.73 m², stage IV / V CKD.

PCNL results were compared between groups.

Results: In groups A, B, and C, the stone-free rates of clinically nonsignificant stones were 91.4%, 88.9%, and 86.6%, respectively, and there was no significant difference among the groups (p=0.56, 0.40, and 0.67, respectively). No significant difference was observed among the three groups in terms of complications, and the most common complications were bleeding requiring transfusion (12.5%) and fever (12.1%) (p> 0.05). In all three groups, one patient each underwent angioembolization due to uncontrolled hematuria.

Conclusion: CKD and urinary stone disease are significant public health problems, and more studies are needed to learn more about this group of patients.

Keywords: Kidney stones, chronic kidney disease, percutaneous nephrolithotomy

Öz

Amaç: Kronik böbrek hastalığının (KBH) farklı evrelerinde yapılan perkütan nefrolitotomi (PCNL) sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Preoperatif eGFR düzeyleri 90 ml / dak / 1.73 m²'nin altında olan ve PCNL uygulanan 208 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastalar GFR düzeylerine göre üç gruba ayrıldı.

Grup A: eGFR 60-90 ml / dak / 1.73 m², aşama II CKD,

Grup B: eGFR = 30-59 ml / dak / 1.73 m², evre III CKD,

Grup C: eGFR <30 ml / dak / 1.73 m², aşama IV / V CKD.

PCNL sonuçları gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: A, B ve C gruplarında klinik olarak anlamlı olmayan taşsızlık oranları sırasıyla %91,4, %88,9 ve %86,6 idi ve gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p = 0,56, 0,40 ve 0,67, sırasıyla). Üç grup arasında komplikasyonlar açısından anlamlı fark görülmedi ve en sık görülen komplikasyonlar transfüzyon gerektiren kanama (%12,5) ve ateş (%12,1) idi (p > 0,05). Her üç grupta da birer hastaya kontrolsüz hematüri nedeniyle anjiyoembolizasyon yapıldı.

Sonuç: KBH ve üriner taş hastalığı önemli halk sağlığı problemleridir. Bu hasta grubu hakkında daha fazla bilgi edinmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Böbrek taşı, kronik böbrek hastalığı, perkütan nefrolitotomi

Introduction

Kidney stone disease is commonly seen in different geographical regions, with an incidence ranging from 7-13% in North America, 5-9% in Europe, and 1-5% in Asia. It has a high level of acute and chronic morbidity¹. The prevalence of nephrolithiasis in patients with chronic kidney disease (CKD) is estimated to be 17.5%². Percutaneous interventions seem to be the most appropriate treatment option with minimal morbidity and mortality³. Some conditions, such as chronic kidney disease (CKD), obesity, staghorn stones, spinal deformity, and previous surgery, are also known to further complicate this procedure⁴. CKD is a significant public health problem with higher anesthesia and postoperative complications⁵.

Surgical interventions used in the treatment of kidney stones should provide a good stone cleansing and preserve maximum kidney function. Management of nephrolithiasis in CKD patients requires careful consideration of benefits versus risks.

In this study, we aimed to compare the results of PCNL applied in patients with nephrolithiasis at different CKD stages.

Material and Methods

The data from 2,660 patients who underwent PCNL in our clinic between September 2007 and April 2019 were retrospectively evaluated, and 280 patients with preoperative eGFR levels less than 90 ml/min/1.73 m² were included in the study. The patients with eGFR value of higher than 90 ml/min/1.73 m², those who underwent a secondary PCNL procedure, children (under 16 years of age), and patients with incomplete data were excluded from the study. All steps of the study were planned and conducted under the principles of the Declaration of Helsinki. Written informed consent on admittance to the hospital was obtained from all individuals who permitted their respective medical information in clinical studies. Before the procedure, the patients' medical history was obtained, and physical examination, urinalysis, urine culture, complete blood count, serum biochemistry, coagulation tests, plain urinary radiography, or ultrasonography

were performed. All patients underwent non-contrast computed tomography (CT) preoperatively to assess the kidney's anatomy and the stone's localization and size in terms of percutaneous access. The K/DOQI guidelines of the National Kidney Foundation for the diagnosis and classification of CKD recommend using the equation of modification of diet in renal disease (MDRD) in predicting kidney function and diagnosing CKD⁶. The eGFR was calculated according to the MDRD formula based on the serum creatinine level of the patients, and the patients were divided into the following three groups (Table 1):

Group A: eGFR 60-90 ml/min/1.73 m², stage II CKD,

Group B: eGFR = 30-59 ml/ min/1.73 m², stage III CKD,

Group C: eGFR < 30 ml/ min/1.73 m², stage IV/V CKD.

The patients with a urinary tract infection were treated with appropriate antibiotics before the operation. A percutaneous nephrostomy tube (single or multiple) or double-J (DJ) stents were placed before surgery in patients with renal obstruction. PCNL was performed after the patients' serum creatinine level was stabilized.

Operation Technique

All operations were performed under general anesthesia by urologists with PCNL experience. Prophylactic antibiotics were administered to the patients one hour before surgery. Under cystoscopic guidance, a 5F or 6F open-ended ureteral catheter was inserted into the ureter and fixed to the Foley catheter in the lithotomy position. The patients were placed in the prone position, and an 18 G needle puncture through the

appropriate calyx was performed by the urologist under fluoroscopic guidance while moving the C-arm. A 0.038-inch super-stiff polytetrafluoroethylene-coated guidewire was placed in the collecting system, and after performing 24-30F dilatation using Amplatz dilators, a suitable Amplatz sheath (Boston Scientific, USA) was established. A 26F rigid or flexible nephroscope was used in all patients. The stones were fragmented using a pneumatic lithotripter and extracted with percutaneous forceps. At the end of the operation, the residual fragments were evaluated by fluoroscopy, a 14-20F reentry catheter was placed in the renal pelvis, and the procedure was terminated. An antegrade nephrostogram was performed two to three days after the operation when deemed necessary. The reentry catheter was removed if there was no hematuria, fever, extravasation, or ureteral obstruction.

For each procedure, the following were examined:

- The operation data, including stone size and location
- Duration of surgery and fluoroscopy
- Number and location of renal access sites
- Intraoperative and postoperative complication rates
- Nephrostomy withdrawal time
- Length of hospital stay

The stone size was calculated based on the digitized surface area as previously described and was calculated as the sum of products with a maximum stone size on plain X-ray⁷. The presence of residual stones was evaluated with a postoperative nephrostogram and abdominal ultrasonography. In cases of suspicious findings, non-contrast CT was performed. Fragments larger than 3 mm were considered to be significant residues. Finally, the effect of PCNL on the eGFR

was analyzed by comparing the eGFR values obtained from the preoperative period, postoperative first month, and postoperative 12th month. The complications were classified according to the modified Clavien system⁸.

Statistical Analysis

SPSS® program version 20.0 was used for statistical analysis. The chi-square test, independent samples t-test, and one-way analysis of variance were utilized for these analyses. The rate of vital variables was obtained for descriptive statistics. For quantitative variables, the mean (minimum-maximum) values were calculated for nonparametric test results, and the mean ± standard deviation values were calculated for parametric test results. Statistical significance was accepted as $p < 0.05$.

Results

The mean age of 280 patients who underwent PCNL was 51.98 ± 15.94 years: 212 (75.7%) were male, and 68 (24.2%) were female. When the distribution of cases was evaluated according to the groups, there were 81 patients (29%) in group A (stage II), 154 (55%) in group B (stage III), and 45 (16%) in group C (stage IV/V). The patients' demographic data in all groups are summarized in Table 1, and the operational data are given in Table 2. In groups A, B, and C, the stone-free rates of clinically nonsignificant stones were 91.4%, 88.9%, and 86.6%, respectively, and there was no significant difference among the groups ($p=0.56, 0.40, \text{ and } 0.67$, respectively) (Table 2).

Table 1. Patients' characteristics by CKD stages

	STAGE II (Grup A)	STAGE III (Grup B)	STAGE IV/V (Grup C)	p value		
				II vs III	II vs IV/V	III Vs IV/V
Patients N	81	154	45			
Mean Age (Years)	45.9±15.7	54.48±15.9	54.36±13.6	0.00	0.00	0.96
Gender:						
Male	80	105	27			
Female	1	49	18			
Mean Body Mass Index (Kg/M²)	27.2±4.2	28±5.2	27.1±4.7	0.21	0.93	0.29
Mean Preoperative Creatinine (Mg/Dl)	1.26±0.7	1.58±0.3	2.94±0.9	0.00	0.00	0.00
Mean Stone Burden (Mm²)	581.48±464.3	618.1±806.8	637.3±516.8	0.70	0.53	0.88
Prior Nephrostomy N (%)	1(1.2)	3(1.9)	3(6.7)	0.68	0.10	0.13
Prior Double-J Stent N (%)	9(11.1)	26(16.9)	3(6.7)	0.22	0.40	0.06
Diabetes Mellitus N (%)	2(2.5)	6(3.9)	1(2.2)	0.55	0.93	0.50

Table 2. Operative Outcomes of Percutaneous Nephrolithotomy in Different CKD

	STAGE II (Grup A)	STAGE III (Grup B)	STAGE IV/V (Grup C)	p value		
				II vs III	II vs IV/V	III vs IV/V
NUMBER OF						
ACCESSES:	65(80.2)	115(74.7)	36(80)	0.33	0.97	0.45
SINGLE N (%)	16(19.8)	39(25.3)	9(20)	0.21	0.57	0.30
MULTIPLE N (%)						
MEAN OPERATIVE	81.6±40.6	83.4±45.7	85.2±40.2	0.77	0.63	0.80
TIME (MINS)						
MEAN SCOPY TIME	10.5±5.8	10.8±6.2	10.9±7	0.69	0.72	0.94
(MINS)						
MEAN NEPHROSTOMY	2.02±1.2	2.12±1.4	3.13±3.5	0.62	0.01	0.04
WITHDRAWAL TIME						
(DAYS)						
MEAN HOSPITAL	4.06±3.8	4.2±3.2	5.0±3.8	0.76	0.19	0.16
STAY (DAYS)						
SF+CIRF N (%)	74(91.4)	137(88.9)	39(86.6)	0.56	0.40	0.67
FEVER N (%)	8(9.9)	19(12.3)	7(15.6)	0.57	0.35	0.58
BLOOD TRANSFUSION	9(11.1)	19(12.3)	7(15.6)	0.78	0.48	0.58
N (%)						
CLAVIEN SCORE: N						
(%)	16(19.8)	38(24.6)	14(31.1)	0.39	0.15	0.38
II	1(1.2)	2(1.3)	2(4.4)	0.96	0.27	0.22
IIIA	0	6(3.9)	1(2.2)	0.02	0.15	0.57
IIIB	0	1(0.6)	0	0.19	1.16	0.22
IVA						

No significant difference was observed among the three groups in terms of complications, and the most common complications were bleeding requiring transfusion (12.5%) and fever (12.1%) ($p > 0.05$). In all three groups, one patient each underwent angioembolization due to uncontrolled hematuria. DJ stents were placed in six patients in group B (3.8%) and two patients in group C (4.4%) due to prolonged urinary leakage from the nephrostomy tract. In group B, hemodialysis was initiated for one patient who developed postoperative anuria, but no additional dialysis was required for this patient in the follow-up period. Colon injury occurred in one patient (detected postoperatively) who was conservatively treated using tube colostomy and DJ stent

placement and was discharged on the eighth day.

Discussion

Kidney stone disease is a risk factor for CKD. The incidence of renal dysfunction or the need for renal replacement therapy in this patient group is approximately twice that of the general population^{9,10}. The etiology of renal failure in patients with kidney stones includes renal obstruction, urinary tract infections, frequent surgical interventions, and concomitant diseases^{2,11,12}. The duration

of stone disease, the presence of multiple procedures, and stone recurrence have been shown to have a negative effect on renal function². PCNL has been safely applied for a long time in the treatment of patients with comorbid conditions, such as CKD, as well as the treatment of kidney stones larger than 2 cm in size⁶. In this study, we evaluated patients with different stages of CKD who underwent PCNL for kidney stones.

In patients with CKD, PCNL provides a high stone-free rate^{13,14}. Kurien et al. reported a high stone-free rate (83.7%) in 91 patients with CKD⁶. Similarly, Etemadian et al. calculated a high stone-free rate of 83.3% in CKD patients¹⁵. In the current study, we divided the patients into three groups according to the CKD stage and found high and similar stone-free rates in all groups ($p = 0.56, 0.4,$ and 0.67 for groups A, B, and C, respectively).

Patients with CKD have impaired platelet function, leukopenia, anemia, and increased bleeding tendency during surgical interventions^{6,16}. They also become more susceptible to infections. Also, excessive fluid overload, electrolyte imbalance, pulmonary edema, and cardiac dysfunction are common in patients with extreme renal dysfunction^{16,17}. Therefore, patients with CKD are at high risk for any anesthesia and surgery¹⁶. These patients are more vulnerable to infectious and hemorrhagic complications during PCNL procedures. One of the essential concerns when treating stone disease in patients with CKD is the risk of complications.

Sairam et al reported a significant difference in total complication rate comparing PCNL in CKD 0-2 and CKD 4/5 groups (18.5% vs. 33.8%, $p < 0.001$)¹⁸. Seitz et al. recorded a typical transfusion rate of 7% for PCNL procedures in populations with normal function¹⁹. In the CROES study, the transfusion rate for patients with CKD 4/5 was 18.4% compared to 6.1% for the patient with CKD 3 ($p < 0.001$)¹⁸.

In our study, the patients were divided into three groups according to the eGFR. A high eGFR did not affect bleeding requiring blood transfusion, fever, or other complications associated with the PCNL procedure.

The limitations of the current study include its retrospective nature and the fact that multiple surgeons performed the PCNL procedures.

Conclusion

PCNL is an effective and applicable method for patients with chronic kidney failure. Care should be taken in patient selection to achieve successful results. CKD and urinary stone disease are significant public health problems, and more studies are needed to learn more about this group of patients.

Ethics approval

The study's ethics committee approval was obtained from the ethics committee of the University of Çukurova (approval number-April 5,2019;87/53).

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest

Funding

None

References

1. Sorokin I, Mamoulakis C, Miyazawa K, Rodgers A, Talati J, Lotan Y. Epidemiology of stone disease across the World. *World J Urol.* 2017 Sep;35(9):1301-1320. doi: 10.1007/s00345-017-2008-6.
2. Marangella M, Bruno M, Cosseddu D et al. Prevalence of chronic renal insufficiency in the course of idiopathic recurrent calcium stone disease: risk factors and patterns of progression. *Nephron.* 1990 Jul 1;54(4):302-6.
3. Kukreja R, Desai M, Patel SH, et al. Nephrolithiasis associated with renal insufficiency: Factors predicting outcome. *J Endourol.* 2003;17:875-879.
4. Yanaral F, Ozgor F, Savun M, Sahan M, Sarilar O, Binbay M. Comparison of CROES, S.T.O.N.E, and Guy's scoring systems for the prediction of stone-free status and complication rates following percutaneous nephrolithotomy in patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol.* 2017 Sep;49(9):1569-1575. doi: 10.1007/s11255-017-1631-x
5. Akman T, Binbay M, Aslan R et al. Long-term outcomes of percutaneous nephrolithotomy in 177 patients with chronic kidney disease: a single center experience. *The Journal of urology.* 2012 Jan 31;187(1):173-7.
6. Kurien A, Baishya R, Mishra S, et al. The impact of percutaneous nephrolithotomy in patients with chronic kidney disease. *J Endourol.* 2009;23:1403-7.
7. Raj GV, Auge BK, Weizer AZ, Denstedt JD, Watterson JD, Beiko DT, Assimos DG and Preminger GM. Percutaneous management of calculi within horseshoe kidneys. *J Urol* 2003; 170: 48-51
8. Dindo D, Demartines N, Clavien PA (2004) Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 240:205–213
9. Rule AD, Bergstralh EJ, Melton LJ, et al. Kidney stones and the risk for chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:804-811.
10. Gambaro G, Croppi E, Bushinsky D, Jaeger P, Cupisti A, Ticinesi A, Mazzaferro S, D'Addressi A, Ferraro PM. The Risk of Chronic Kidney Disease Associated with Urolithiasis and its Urological Treatments: A Review. *J Urol.* 2017 Aug;198(2):268-273. doi: 10.1016/j.juro.2016.12.135. Epub 2017 Mar 10.
11. Gupta M, Bolton DM, Gupta PN, Stoller ML. Improved renal function following aggressive treatment of urolithiasis and concurrent mild to moderate renal insufficiency. *J Urol.* 1994;152:1086-90.
12. Gambaro G, D'Angelo A, Favaro S. Risk for renal failure in nephrolithiasis. *Am J Kidney Dis.* 2001;37:233-43.
13. Bilen CY, Inci K, Kocak B, et al. Impact of percutaneous nephrolithotomy on estimated glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *J Endourol.* 2008;22:895-900.
14. Yaycioglu O, Egilmez T, Gul U, Turunc T, Ozkardes H. Percutaneous nephrolithotomy in patients with normal versus impaired renal function. *Urol Res.* 2007;35:101-5.
15. Etemadian M, Maghsoudi R, Shadpour P, Ghasemi H, Shati M. Outcomes of tubeless percutaneous nephrolithotomy in patients with chronic renal insufficiency. *Iran J Kidney Dis.* 2012 May;6(3):216-8.
16. Lukaszyc E, Lukaszyc M, Koc-Zorawska E, Bodzenta-Lukaszyc A, Malyszko J (2016) GDF-15, iron, and inflammation in early chronic kidney disease among elderly patients. *Int Urol Nephrol* 48:839–844
17. Cader RA, Ibrahim OA, Paul S, Gafor HA, Mohd R (2014) Left ventricular hypertrophy and chronic fluid overload in peritoneal dialysis patients. *Int Urol Nephrol* 46:1209–1215
18. Sairam K, Scoffone CM, Alken P et al. Percutaneous nephrolithotomy and chronic kidney disease: results from the CROES PCNL Global Study. *The Journal of urology.* 2012 Oct 31;188(4):1195-200.
19. Seitz C, Desai M, Häcker A, et al. Incidence, prevention, and management of complications following percutaneous nephrolitholapaxy. *European urology.* 2012 Jan 31;61(1):146-58.



PAGET'S DISEASE OF THE BREAST: CLINICAL-PATHOLOGICAL FINDINGS AND SURVEILLANCE

MEMENİN PAGET HASTALIĞINDA KLİNİK-PATOLOJİK BULGULAR VE TAKİP SONUÇLARI

Tevfik Avcı¹, Hakan Yabanoğlu², Murathan Erkent¹, Pelin Börcek³, Murat Kuş²

1 Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

2 Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Adana, Türkiye


3 Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Tevfik Avcı E-mail: tevfikavci@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 15.12.2020 Kabul Tarihi-Accepted: 23.12.2020 Available Online Date/Çevrimiçi Yayın Tarihi: 31.12.2020

Cite this article as: Avcı T, Yabanoğlu H, Erkent M, Börcek P, Kuş M. Paget's Disease of the Breast: Clinical-Pathological Findings and Surveillance.

J Cukurova Anesth Surg. 2020;3(3):230-8. Doi: 10.36516/jocass.2020.60

 0000-0001-5225-959X, 0000-0002-1161-3369, 0000-0002-3592-5092, 0000-0001-8565-0667, 0000-0001-6529-7579

Abstract

Objective: In this study we aimed to examine the clinicopathological findings and surveillance of patients with Paget's disease of the breast (PD).

Materials and Method: The medical records of 49 patients diagnosed and treated with PD at Başkent University Faculty of Medicine, General Surgery Clinic between January 2013 and October 2018 were retrospectively analyzed.

Results: Mean age of the patients was 52.9±13.6 (26-90). The majority of the patients were women (n:45, 91.8%). The most frequent symptom at the time of admission was palpable mass (n:22, 44.9%). Modified radical mastectomy (MRM) was performed in 31 patients (63.3%), simple mastectomy in 16 patients (32.6%) and breast conserving surgery in 2 patients (4.1%). Sentinel lymph node biopsy (SLNB) in 7 (14.2%) patients and axillary lymph node dissection was performed in one patient. Invasive ductal carcinoma constituted the major histology concomitant with Paget Disease (89.8%). Lymph node involvement (LNI) was present in 29 (59.2%) patients. Palpable mass noticed by the patient and mass size over 20 mm was statistically associated with LNI (p:0.004 for both). Over 50 years of age was associated with a lower recurrence free survival (RFS) (39.2 months vs 64.1 months, p:0.012). RFS was lower in Her2 negative patients (p:0.002).

Conclusion: PD is rare, it is an important disease that should not be missed. Although Her2 positivity is generally considered as a poor prognostic factor in breast cancers, we think that those with Her2 negativity may also have a poor prognosis in PD.

Keywords: Diagnosis, male breast neoplasm, Paget's disease of breast, prognosis

Öz

Amaç: Bu çalışmada, memenin Paget hastalığı (PH) tanısı olan hastaların klinik ve patolojik verilerini ve takip sonuçlarını incelemeyi amaçladık. **Gereç ve Yöntem:** Ocak 2013- Ekim 2018 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniği'nde PH tanısı ve tedavisi alan 49 hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 52.9 ± 13.6 (26-90) idi. Hastaların çoğu kadındı (45/49, %91,8). Başvuru anında en sık görülen semptom ele gelen kitle idi (n: 22, %44,9). 31 hastaya (%63,3) modifiye radikal mastektomi (MRM), 16 hastaya (%32,6) basit mastektomi ve 2 hastaya (%4,1) meme koruyucu cerrahi uygulandı. Yedi (%14,2) hastaya sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) ve bir hastaya aksiller lenf nodu diseksiyonu yapıldı. İnvazif duktal karsinom, PH (%89,8) ile görülen majör histolojiyi oluşturdu. Lenf nodu tutulumu (LNI) 29 (%59,2) hastada mevcuttu. Hasta tarafından fark edilen ele gelen kitle ve 20 mm'nin üzerindeki kitle boyutu LNI ile istatistiksel olarak ilişkiliydi (her ikisi için p: 0,004). 50 yaş üstü, daha düşük hastalısız sağ kalım ile ilişkilendirildi (39,2 aya karşı 64,1 ay, p: 0,012). Hastalısız sağ kalım, Her2 negatif hastalarda daha düşüktü (p: 0.002).

Sonuç: PH nadir görülen ancak gözden kaçmaması gereken önemli bir hastalıktır. Her2 pozitifliği genellikle meme kanserlerinde kötü prognostik faktör olarak kabul edilmekle birlikte, Her2 negatifliği olanların da PH'de kötü prognoza sahip olabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Erkek meme neoplazmları, memenin Paget hastalığı, prognoz

Introduction

Paget's disease of the breast (PD) is a rare disease of the nipple-areola complex (NAC), usually an underlying breast carcinoma is thought to be due to carcinomatous cell migration to the nipple via intraepidermal route¹. It constitutes 0.5-5% of all breast carcinomas². PD is characterized by ulcerated, crusty or scaly lesions on the nipple or extending to the areola. It may be difficult to make the diagnosis at the time of presentation because mammography can be reported normally in 50% of cases³. In addition, some studies have shown that PD may actually be associated with an underlying ductal carcinoma or lobular carcinoma⁴⁻⁶. Biopsy should be done in suspected cases. After the biopsy, the diagnosis is made after immunohistochemical staining and histopathological examinations. Immunohistochemistry should be done to differentiate from other intraepidermal clear cell neoplasms (Bowen's disease, Pagetoid melanoma)⁷.

The aim of this study is to examine the diagnosis, treatment and risk factors of patients with PD of the breast and to share

the experiences of 49 patients gathered in a single center related to this rare disease with the scientific community.

Material and Methods

This is a retrospective case series including a single institute experience of Paget's Disease of Breast. Study which was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. 49 patients who were diagnosed with Paget's disease of breast between January 2013 and October 2018 were included. Inclusion and exclusion criteria are shown in figure 1. This study was approved by Baskent University Institutional Review Board (Project no: KA20/439) and supported by Baskent University Research Fund.

Age, histopathological results, surgical approaches and imaging results were analyzed from the patient records. Morbidity and mortality of patients was obtained from hospital system.

Patients underwent either breast conserving surgery (BCS) including a complete excision of the nipple-areola complex or mastectomy, with or without

sentinel lymph node biopsy and/or axillary lymph node dissection.

Statistical analyses were performed using the statistical software package SPSS version 22.0 (SPSS, Inc. Chicago, IL). The data were expressed as median and range for continuous variables. Binary variables were reported as counts and percentages. Cross-tab analyses were used for sensitivity and specificity calculations.

Categorical variables were compared using the χ^2 test or Fisher's exact test where appropriate. The Kaplan–Meier test was used to identify differences between curves and in analysis of risk factors for recurrence. Multivariate analysis calculated with cox regression test. Survival was measured from the time of diagnosis. A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

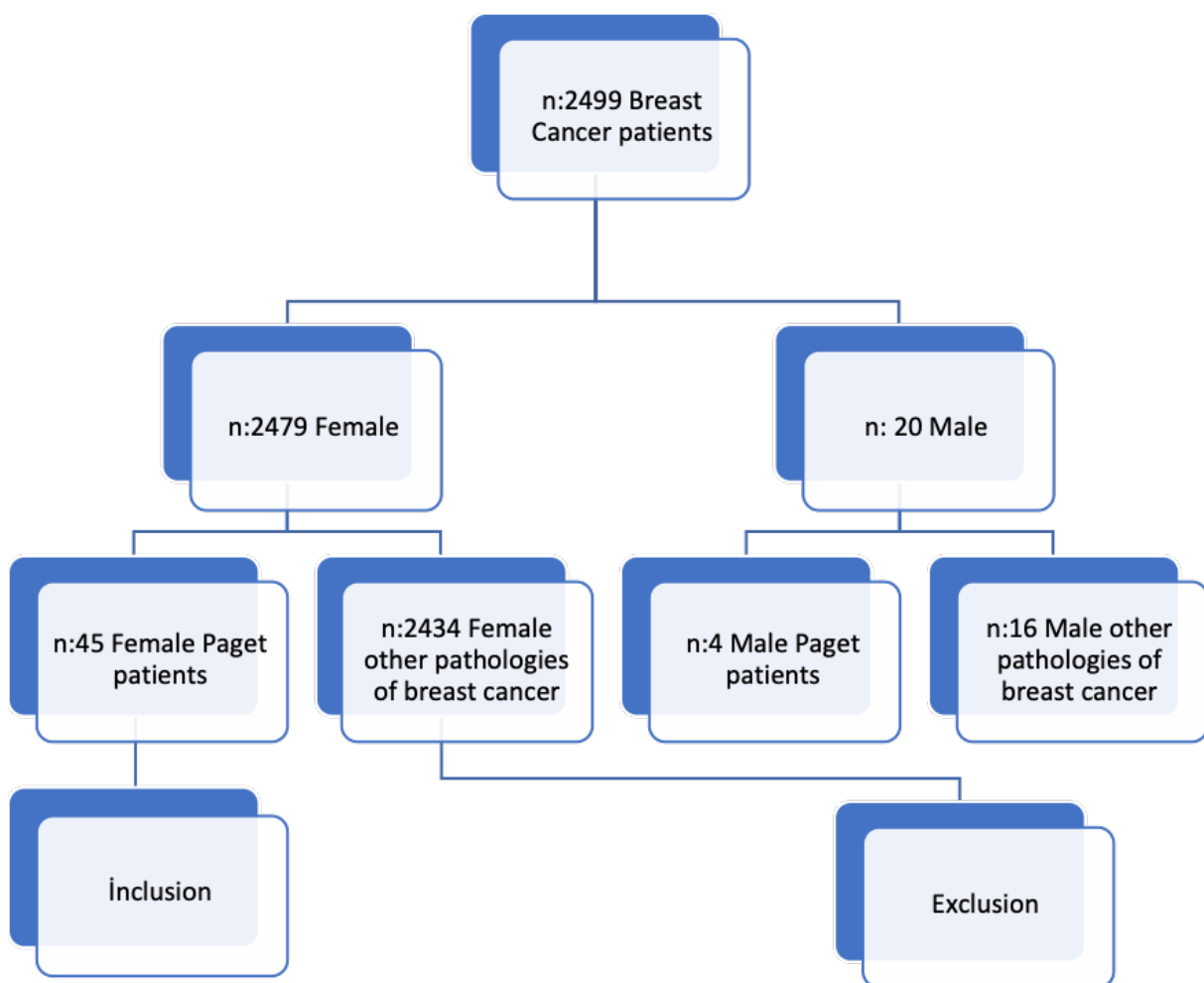


Figure 1. Flowchart of inclusion and exclusion criteria

Results

Mean age of the patients was 52.9±13.6 (26-90). The majority of the patients were women with a portio of 91.8% (45/49) The most frequent symptom at the time of admission was palpable mass followed by excoriation of epidermis and skin dimpling: 22(44.9%), 14 (28.6%) and 7 (14.3), respectively. General characteristics of patients was summarized in table 1.

Modified radical mastectomy (MRM) was performed in 31 patients (63.3%), simple mastectomy in 16 patients (32.6%) and breast conserving surgery in 2 patients (4.1%) was performed. Sentinel lymph node biopsy (SLNB) was performed in 7 (14.2%) and axillary lymph node dissection was performed in one patient. Distribution of surgical approaches were shown in table 2.

Table 1. Characteristics of Patients

	Mean±Std.Dev.	Median (Range)
Age	52.9±13.6	53 (26-90)
	N	%
Any complaint		
Present	47	95.9
Absent	2	4.1
Distribution of Complaints		
Wound	14	28.6
Nipple discharge	6	12.2
Palpable Mass	22	44.9
Skin dimpling	7	14.3
Pain	6	12.2
Family History		
Present	8	16.3
Absent	41	83.7
Pre-operative Topical Treatment		
Present	3	6.1
Absent	46	93.9

Table 2. Surgical approaches

	n	%
Modified Radical Mastectomy	28	57.1
Modified Radical Mastectomy + Latissimus Dorsi Flap	1	2.0
Modified Radical Mastectomy + Implant	1	2.0
Bilateral Modified Radical Mastectomy	1	2.0
Simple Mastectomy	10	20.4
Simple Mastectomy + Sentinel Lymph Node Biopsy	6	12.2
Breast conserving surgery + Axillary Lymph Node Dissection	1	2.0
Breast conserving surgery + Sentinel Lymph Node Biopsy	1	2.0

Invasive ductal carcinoma constituted the major histology concomitant with PD (89.8%). Lobular carcinoma was the second frequent histology (18.4%) and all of them were also accompanied by invasive ductal carcinoma. Lymph node involvement (LNI) was present in 29 (59.2%) patients. Palpable mass noticed by the patient and mass size of >20mm was statistically associated with LNI in univariate analysis (p:0.004 for both). LNI was present in 18/22 (81.8%) of patients who noticed a palpable mass while in 11/27 (40.7%) who did not. Moreover LNI rate was 74.2% when mass size was >20 mm and 31.3% when mass size was ≤20 mm. Besides LNI was not associated with any of molecular marker expression, histology or age (p>0.05, for all).

26 patients continued their follow-up in our center. Only one of these patients died of disease in the follow-up thus overall survival analysis was not performed. Risk factors were evaluated with univariate analysis. Age >50 years old was associated with a lower recurrence free survival (RFS) (39.2 months vs 64.1 months, p:0.012). Mass size (>20mm) was also associated with a clinically lower RFS (40.6 months vs. 62.5 months) whereas this difference was not statistically significant (p:0.055). In analysis of expression of the molecular markers, positivity of any molecular marker was not associated with recurrence. RFS was lower in Her2 negative patients (p:0.002). Univariate analyses were summarized in table 4.

Table 3. Histopathological findings

	n	%	
Expression rate of molecular markers			
Steroid hormone receptors	ER	12	24.5
	PR	12	24.5
Oncoproteins	Her2	23	46.9
	Cyclin D1	31	63.3
	Bcl2	27	55.1
	Vimentin	12	24.5
Intermediate filaments	Cytokeratin	49	100
	P53	30	61.2
Distribution of Histologic Results Concomitant with Paget			
Invasive Ductal Carcinoma	34	69.4	
Ductal Carcinoma Insitu	3	6.1	
Invasive Ductal + Invasiv Lobular Carcinoma	9	18.4	
Invasive Ductal + Mucinous Carcinoma	1	2.0	
Invasive Papillary Carcinoma	1	2.0	
Paget's disease only	1	2.0	

Table 4. Univariate analysis of risk factors for recurrence

Univariate Survival Analysis				
	Mean Survival (Months-Estimate)	95% CI		p-value
Age (year)				
≤50	64.1	54.1	74.1	0.012
>50	39.2	27.5	50.9	
Mass Size				
≤20mm	62.5	50.6	74.3	0.055
>50mm	40.6	29.5	51.7	
Lymph Node Status				
Positive	44.1	33.1	55.2	0.214
Negative	48.2	45.2	71.2	
ER				
Positive	42.7	31.7	53.7	0.235
Negative	57.0	46.1	67.9	
PR				
Positive	43.2	32.5	54.0	0.314
Negative	56.3	44.8	67.7	
Her2				
Positive	58.4	49.7	67.2	0.002
Negative	21.5	16.3	26.7	
Cyclin-D1				
Positive	58.2	48.2	68.2	0.076
Negative	33.0	20.9	45.1	
Bcl-2				
Positive	49.2	40.6	57.8	0.751
Negative	51.6	35.7	67.5	
Vimentin				
Positive	57.6	45.0	70.2	0.548
Negative	45.7	32.4	59.1	
P53				
Positive	45.3	35.8	54.8	0.908
Negative	51.0	36.1	65.8	

Discussion

Paget's disease is a rare disease. It is an intraepithelial adenocarcinoma that can be seen in the mammary or extramammary⁸. In this study, PD of the breast were analyzed. PD is more common in the fifth or sixth decade of life but can also be seen in adults and elderly⁹. In our study, our patient population was compatible with the literature. PD is more common in females than males, but it can also be seen in males. In a review published in the literature in 2016, only 57 cases of male Paget's disease were reported so far¹⁰. The unique aspect of our study from other studies was that we had 4 patients with male PD. The most common symptom may be ulcerated, crusty or scaly lesions in the nipple that can extend to the areola, and there may be shrinkage in the nipple, especially bloody nipple discharge should be considered¹¹. Patients often suffer from pain, itching and burning. For this reason, patients who apply to dermatology are treated with atopic dermatitis pre-diagnosis¹²⁻¹⁵. In our series, the most common reason for application was palpable mass. There was a decreasing frequency of application with skin lesions on the nipple.

Surgery should be considered in the first place as a treatment². Mastectomy has been the standard of care for many years. In breast conserving surgery (BCS), maybe preferred in selected patient group^{16,17}. In our study, in accordance with the literature, 2/3 patients had MRM and 14% SLND. BCS was applied to two patients.

In addition to cytopathology, immunohistochemical analyzes are used in the diagnosis of PD¹⁰. Oncoproteins, tumor suppressors, steroid hormone receptors, intermediate filaments, glycoproteins and other proteins are used for immunohistochemical analysis⁷. Immunohistochemistry, is useful in differential diagnosis of PD. Her2 is a

transmembrane growth factor receptor protein. Its overexpression correlates with high grade tumors and poorer prognosis. Cyclin D1 is a nuclear protein associated with good prognosis. Bcl2 is an outer mitochondrial membrane protein associated with good prognosis. P53 is a tumor suppressor and its overexpression has been associated with poor prognosis. Cytokeratins are epithelial tissue proteins often found in glandular epithelium and expression in 98–100 % of PD cases. Vimentin is an intermediate filament protein its expression is associated with high tumor invasiveness and metastasis⁷. In our study, most of these analyzes were used for pathological diagnosis.

Approximately 80-90% of cases are associated with an underlying breast malignancy in the form of in situ ductal carcinoma (DCIS) or invasive breast cancer⁹. In our present study, invasive breast cancer accompanied PD in 91.8% of the patients. Although only PD was detected in 1 patient, DCIS was detected in 3 patients.

It will be related to the high frequency of palpable masses that our patients with lesions > 2 cm have a statistically significant higher LNI frequency ($p = 0.04$). However, none of the markers with positive staining properties detected by immunohistochemistry could not be found to be statistically significant with LNI ($p > 0.05$). In addition, there was no statistically significant difference between female PD and male PD in terms of immunohistochemical positive staining ($p > 0.05$).

Surveillance in PD patients was generally low (18). They attributed this to the fact that PD usually accompanies another underlying malignant breast tumor and the frequency of Her2 positivity⁷. In our study, while over 50 years of age were statistically significant ($p: 0.012$) as poor prognostic factors for PD, and although there was a difference in lesions diameter over 20 mm, this difference was not

statistically significant (p: 0.055). In addition, interestingly, unlike the literature, it was determined that patients with Her2 positivity status were better in surveillance and this difference was statistically significant (p: 0.002). This difference: we attribute the fact that our male patients, whom we know had a worse prognosis for breast cancer, were Her2 negative in our study.

Our study has some limitations. First of all, factors such as the fact that it is a retrospective study and that 23 patients do not follow-up in our center reduce the quality of our study, but the investigation of risk factors for PD in terms of surveillance is unique in that the number of male PD patients in our study is higher than similar studies in the literature.

Conclusion

In conclusion, although PD is rare, it is an important disease that should not be missed. Even if imaging methods do not detect any pathology in the breast, it is still seen that physical examination is very important in this disease. We think that the breast examination of the patients who apply to us with breast disease should definitely be done and the nipple should be evaluated carefully during the examination. In addition, it should be kept in mind that PD can also be seen in men. Although Her2 positivity is generally considered as a poor prognostic factor in breast cancers, we think that those with Her2 negativity may also have a poor prognosis in PD.

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest

Funding

None

References

1. Raivoherivony ZI, Feron J, Klijanienko J. The utility of nipple scraping in the diagnosis of Paget disease of the breast. *Diagn Cytopathol.* 2019 Mar;47(3):249-250. doi: 10.1002/dc.24033. Epub 2018 Nov 28. PMID: 30484956.
2. Lim HS, Jeong SJ, Lee JS, Park MH, Kim JW, Shin SS, Park JG, Kang HK. Paget disease of the breast: mammographic, US, and MR imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics.* 2011 Nov-Dec;31(7):1973-87. doi: 10.1148/rg.317115070. PMID: 22084182.
3. Ikeda DM, Helvie MA, Frank TS, Chapel KL, Andersson IT. Paget disease of the nipple: radiologic-pathologic correlation. *Radiology.* 1993 Oct;189(1):89-94. doi: 10.1148/radiology.189.1.8396786. PMID: 8396786.
4. Sek P, Zawrocki A, Biernat W, Piekarski JH. HER2 molecular subtype is a dominant subtype of mammary Paget's cells. An immunohistochemical study. *Histopathology.* 2010 Oct;57(4):564-71. doi: 10.1111/j.1365-2559.2010.03665.x. Erratum in: *Histopathology.* 2010 Dec;57(6):944. PMID: 20955381.
5. Fu W, Mittel VK, Young SC. Paget disease of the breast: analysis of 41 patients. *Am J Clin Oncol.* 2001 Aug;24(4):397-400. doi: 10.1097/0000421-200108000-00019. PMID: 11474272.
6. Tanaka VD, Sanches JA, Torezan L, Niwa AB, Festa Neto C. Mammary and extramammary Paget's disease: a study of 14 cases and the associated therapeutic difficulties. *Clinics (Sao Paulo).* 2009;64(6):599-606. doi: 10.1590/s1807-59322009000600018. PMID: 19578667; PMCID: PMC2705154.
7. Sandoval-Leon AC, Drews-Elger K, Gomez-Fernandez CR, Yepes MM, Lippman ME. Paget's disease of the nipple. *Breast Cancer Res Treat.* 2013 Aug;141(1):1-12. doi: 10.1007/s10549-013-2661-4. Epub 2013 Aug 9. PMID: 23929251.
8. Challa VR, Deshmane V. Challenges in Diagnosis and Management of Paget's Disease of the Breast-a Retrospective Study. *Indian J Surg.* 2015 Dec;77(Suppl 3):1083-7. doi: 10.1007/s12262-014-1167-6. Epub 2014 Sep 18. PMID: 27011515; PMCID: PMC4775644.

9. Sripathi S, Ayachit A, Kadavigere R, Kumar S, Eleti A, Sraj A. Spectrum of Imaging Findings in Paget's Disease of the Breast-A Pictorial Review. *Insights Imaging*. 2015 Aug;6(4):419-29. doi: 10.1007/s13244-015-0415-z. Epub 2015 Jul 5. PMID: 26142549; PMCID: PMC4519816.
10. Adams SJ, Kanthan R. Paget's disease of the male breast in the 21st century: A systematic review. *Breast*. 2016 Oct;29:14-23. doi: 10.1016/j.breast.2016.06.015. Epub 2016 Jul 6. PMID: 27394005.
11. Lohsiriwat V, Martella S, Rietjens M, Botteri E, Rotmensz N, Mastropasqua MG, Garusi C, De Lorenzi F, Manconi A, Sommario M, Barbieri B, Cassilha M, Minotti I, Petit JY. Paget's disease as a local recurrence after nipple-sparing mastectomy: clinical presentation, treatment, outcome, and risk factor analysis. *Ann Surg Oncol*. 2012 Jun;19(6):1850-5. doi: 10.1245/s10434-012-2226-5. Epub 2012 Feb 10. PMID: 22322949.
12. Kanwar AJ, De D, Vaiphei K, Bhatia A, Sharma RK, Singh G. Extensive mammary Paget's disease. *Clin Exp Dermatol*. 2007 May;32(3):326-7. doi: 10.1111/j.1365-2230.2006.02326.x. PMID: 17397359.
13. Nicoletti G, Scevola S, Ruggiero R, Coghi AM, Tousoun GS. Gigantic Paget disease of the breast. *Breast*. 2004 Oct;13(5):425-7. doi: 10.1016/j.breast.2003.11.005. PMID: 15454200.
14. Ucar AE, Korukluoglu B, Ergul E, Aydin R, Kusdemir A. Bilateral Paget disease of the male nipple: first report. *Breast*. 2008 Jun;17(3):317-8. doi: 10.1016/j.breast.2007.11.007. Epub 2008 Jan 2. PMID: 18171616.
15. Yen PP, Sinha N, Barnes PJ, Butt R, Iles S. Benign and Malignant Male Breast Diseases: Radiologic and Pathologic Correlation. *Can Assoc Radiol J*. 2015 Aug;66(3):198-207. doi: 10.1016/j.carj.2015.01.002. Epub 2015 Jun 12. PMID: 26073217.
16. Dominici LS, Lester S, Liao GS, Guo L, Specht M, Smith BL, Golshan M. Current surgical approach to Paget's disease. *Am J Surg*. 2012 Jul;204(1):18-22. doi: 10.1016/j.amjsurg.2011.07.010. Epub 2011 Oct 28. PMID: 22036205.
17. Marshall JK, Griffith KA, Haffty BG, Solin LJ, Vicini FA, McCormick B, Wazer DE, Recht A, Pierce LJ. Conservative management of Paget disease of the breast with radiotherapy: 10- and 15-year results. *Cancer*. 2003 May 1;97(9):2142-9. doi: 10.1002/cncr.11337. PMID: 12712465.
18. Ortiz-Pagan S, Cunto-Amesty G, Narayan S, Crawford S, Derrick C, Larkin A, Khan A, Quinlan R, Layeequr Rahman R. Effect of Paget's disease on survival in breast cancer: an exploratory study. *Arch Surg*. 2011 Nov;146(11):1267-70. doi: 10.1001/archsurg.2011.278. PMID: 22106318.



THE RESULTS OF LOCALLY ADVANCED AND METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER THERAPIES AND THE COMPARISON OF THE DIFFERENT CHEMOTHERAPY PROTOCOLS

LOKAL İLERİ METASTATİK KÜÇÜK HÜCRE DIŞI AKCİĞER KANSERLERİNDE TEDAVİ SONUÇLARI VE FARKLI KEMOTERAPİ REJİMLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Güzin Özden¹

1 Adana Eğitim Araştırma ve Şehir Hastanesi Alerji ve İmmünoloji Departmanı, Adana, Türkiye


Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Güzin Özden E-mail: drkocamazguzin@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 23.11.2020 Kabul Tarihi-Accepted: 30.12.2020 Available Online Date/Çevrimiçi Yayın Tarihi: 31.12.2020

Cite this article as: Özden G. The Results of Locally Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung

Cancer Therapies and the Comparison of the Different Chemotherapy Protocols.

J Cukurova Anesth Surg. 2020;3(3):239-53. Doi: 10.36516/jocass.2020.61

 0000-0003-4856-2267

Öz

Amaç: Çalışmamızda, mevcut literatür verilerinden yola çıkılarak ileri evre ve metastatik Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri'nde uyguladığımız 4 farklı kemoterapi kombinasyonlarının etkinliklerinin ve toksisitelerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza, Ocak 2000 ile Ocak 2007 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalında, platinum içeren 4 farklı kombinasyon tedavisi (gemsitabin/sisplatin, paklitaksel/karboplatin, etoposid/sisplatin ve dosetaksel/sisplatin) uygulanmış, ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group) performans skalası 0-1 olan, ileri evrede (evre IIIB, evre IV) toplam 91 hasta dahil edildi. Tedavilerin yan etkileri, hematolojik olan ve hematolojik olmayan yan etkiler olarak belirlendi. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde WHO yanıt kriterleri kullanıldı ve bunlar sağkalım analizleri ile değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma sonucunda kemoterapi rejimleri arasında yanıt oranında, progresyonsuz sağkalımda ve ortalama genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, 1 yıllık sağkalımda dosetaksel/sisplatin tedavisinin gemsitabin/sisplatin tedavisine oranla avantaj sağladığı tespit edildi ($p<0.05$). Gruplar arasında hematolojik olmayan yan etkilerde anlamlı fark bulunmazken, hematolojik yan etkilerden anemi; etoposid/sisplatin koluna göre paklitaksel/karboplatin kolunda ve trombositopeni de diğer kollara göre gemsitabin/sisplatin kolunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$).

Sonuç: Sonuç olarak sınırlı sayıda hastalar ile yapılmış çalışmamızda 4 farklı platinum kombinasyon tedavileri içinde dosetaksel/sisplatin kombinasyonun göreceli olarak uygun bir tolerabiliteye ve daha üstün bir etkinliğe sahip olduğu düşünülmüştür. Prognozu oldukça kötü olan bu hasta grubunda optimal tedavi rejiminin belirlenmesi için daha fazla vaka sayısı içeren, prospektif çalışmaların gerçekleştirilmesi kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Küçük hücre dışı akciğer kanseri, sistemik kemoterapi, sisplatin.

Abstract

Objective: In our study, it was aimed to compare the efficacy and toxicity of 4 different chemotherapy combinations applied in advanced stage and metastatic Non-Small Cell Lung Cancer based on current literature data.

Materials and Methods: There were 4 different types of combinations containing platinum therapy (gemcitabine/cisplatin, paclitaxel/carboplatin, etoposid/cisplatin and docetaxel/cisplatin) applied in advanced stages (stage IIIB, stage IV), with ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Score 0-1, to 91 patients in total between January 2000 and January 2007 in Uludağ University, Department of Internal Medicine . Two kinds of side effects of the treatment are considered as the hematological and non-hematological side effects. WHO response criteria were used to evaluate the response to treatment, and these were evaluated with survival analyzes.

Results: Statistically there is no significant difference observed at progression free survival and overall survival of patients. On the other hand, in 1 year survival rates docetaxel/cisplatin treatment is more superior than gemcitabin/cisplatin treatment ($p<0.05$). There were no significant differences found among the group of non-hematological side effects, in hematological side effects anemia observed more in paclitaxel/cisplatin treatment than etoposid/cisplatin treatment and thrombocytopenic observed more in gemcitabin/cisplatin treatment comparing to other types of treatments.

Conclusion: As a result, applying four different platinum combinations to a limited number of patients in our study docetaxel/cisplatin is considered as relatively more efficient than other platinum combinations. In order to determine the optimal treatment protocol for this group of patients have poor prognosis, more number of cases should be included, also the conviction was the realization of prospective studies.

Keywords: Non-small cell lung cancer, systemic chemotherapy, cisplatin

Giriş

Akciğer kanseri tüm dünyada en çok görülen malignitedir ve görülme sıklığı giderek artmaktadır¹. ABD’nde erkeklerde en sık ölüm nedeni olan akciğer kanseri, 1980’de erkeklerde pik yaptıktan sonra azalırken, kadınlarda ise artmaya başlamıştır. Bu artış kadınlarda sigara içme sıklığının artışı ile ilişkilendirilmiştir¹.

Akciğer kanseri tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de en sık görülen ve ölüme neden olan kanserler arasındadır. Sağlık Bakanlığı Kanser Daire Başkanlığı’nın 2012 yılı verilerine göre akciğer kanseri ülkemizde tüm nüfus ve erkeklerde en sık görülen kanser tipidir; kadınlarda ise beşinci sıklıktadır. Erkeklerde tüm kanserlerin %21,8’ini, kadınlarda ise %4,9’unu oluşturmaktadır. Türkiye’de akciğer kanserinin yaşa standardize insidans hızı erkeklerde 100,000’de 60.4, kadınlarda ise 100.000’de 9,3 olarak bildirilmektedir².

Akciğer kanserinde histolojik tipin belirlenmesinde en önemli nokta; küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ile küçük hücre dışı akciğer kanserinin (KHDAK) ayrımının yapılmasıdır. Çünkü bu gruplar, tedavi modalitesi açısından farklılık göstermektedirler. KHDAK için major histolojik gruplar; adenokarsinom, yassı epitel hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinomdur.

Yeni tanı konulan akciğer kanserli olgu sayısının 2012 yılında 1,8 milyon olduğu tahmin edilmektedir. Tüm dünyada her yıl yaklaşık 1,6 milyon kişinin bu hastalıktan öldüğü tahmin edilmektedir¹. Akciğer kanserine bağlı ölümlerin oranı, diğer en sık görülen üç kansere bağlı (meme, prostat, kolon) ölüm oranının toplamından daha fazladır³. Ülkemizde 2001 yılında ilk defa topluma dayalı olarak hesaplanan insidans, erkeklerde 61.6/100.000 ve kadınlarda 5.1/100.000’dir⁴. Aynı çalışmada akciğer kanseri erkeklerde en

sık görülen kanser tipi olup, kadınlarda sıklık açısından 7. sırada bulunmuştur.

Evre IV (metastatik) küçük hücre dışı akciğer kanseri sistemik bir hastalık olduğundan, birincil tedavisi sistemik kemoterapidir. Tedavi seçenekleri destek tedavisi, kemoterapi ve kemoradyoterapidir. Genel destek tedavisi ile ortalama yaşam süresi 5 aydır⁵ ve 1 yıllık yaşam süresi de yaklaşık %10'dur⁶. Verilen kemoterapinin ana amacı, kür sağlamak olmayıp, semptomların palyasyonu ve sağkalımın uzatılması amacını gütmektedir. Nadiren soliter metastazlı olgularda, primer lezyona ve metastatik lezyona yönelik cerrahi ve küratif amaçlı lokal tedaviler uygulanabilir.

Çalışmamızda, mevcut literatür verilerinden yola çıkılarak ileri evre ve metastatik KHDAK'nde uyguladığımız 4 farklı kemoterapi kombinasyonlarının etkinliklerinin ve toksisitelerinin karşılaştırılması böylece bu hastalarda en uygun ilaç tedavisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Ocak 2000 ile Ocak 2007 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalında, evre IIIB ve evre IV küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) nedeniyle platin bazlı ilk hat en az 2 kemoterapi alan hastalar dahil edildi. Olgulara ait bilgiler retrospektif olarak arşiv dosyası taranarak dokümente edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri, tümörün histolojik tipi, hastalığın evresi, uygulanan kemoterapi protokolü, siklus sayısı, kemoterapiye bağlı gözlenen yan etkiler, tümörün tedaviye yanıtı gibi verileri kaydedildi. Tümörün histolojik tipi adenokarsinom, yassı hücreli karsinom ve diğer tipler olarak 3 grupta incelendi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların performans durumu ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group) performans skalası ile değerlendirildi. Uzak metastazı olan hastalardan kemoterapi öncesi uzak metastaza yönelik lokal tedavi (cerrahi ve/veya radyoterapi) alarak durumu stabil hale gelmiş hastalar dahil edildi. Tedavilerin etkinliği açısından cevap oranları dışında sağkalım analizleri de yapılarak gruplar karşılaştırıldı.

Progresyonsuz sağkalım: Kemoterapi başlangıcından progresyon tespit edilene kadar geçen süre veya progresyon olmadan başka bir sebeple kaybedilen hastalarda ölüm tarihine kadar geçen süre olarak belirlendi.

Genel sağkalım: Tanı anından hastanın ölümüne veya yaşayan hastalar için son takip vizitine kadar geçen süre olarak belirlendi.

İlk hat tedavide kliniklerde en sık uygulanan 4 farklı platin-bazlı ikili kombinasyon tedavisinin karşılaştırılması planlandı.

Dosetaksel/Sisplatin (DC) kolundaki hastalara;

Dosetaksel; 75 mg/m², 1. gün (%0,9 NaCl içinde 60 dakikalık IV infüzyon)

Sisplatin; 75 mg/m², 1. gün (%0,9 NaCl içinde 3 saatte IV infüzyon)

Paklitaksel/ Karboplatin (PCb) kolundaki hastalara;

Paklitaksel; 175 mg/m², 1. gün (%5 dekstroza içinde 3 saatte IV infüzyon)

Karboplatin; 6 AUC (Eğri altındaki alan), 1. gün (%0,9 NaCl içinde 1 saatte IV infüzyon)

Gemsitabin/ Sisplatin (GC) kolundaki hastalara;

Gemsitabin; 1250 mg/m², 1. ve 8. gün

Sisplatin; 75 mg/m², 1. gün (%0,9 NaCl içinde 3 saatte IV infüzyon)

Etoposid/ Sisplatin (EC) kolundaki hastalara;

Etoposid; 100 mg/m², 1. ve 3. gün (%0,9 NaCl içinde 1 saatte IV infüzyon)

Sisplatin; 75 mg/m², 1. gün (%0,9 NaCl içinde 3 saatte IV infüzyon)

Kemoterapi öncesi sisplatin alan hastalara uygun hidrasyon ile anti-emetik premedikasyon yapıldı. Taksan tedavisi alan hastalara yine anti-emetik ve deksametazon ile premedikasyon uygulandı.

Hastalarda doz kısıtlayıcı yan etkiler (böbrek yetmezliği, trombositopeni, nöropati, miyelosüpresyon) görüldüğünde uygun doz modifikasyonu yapılarak, tedaviye devam edilirken ciddi yan etkiler görülen hastalarda gerekli tedavi değişikliği yapıldı. Çalışmaya alınan hastaların en az 2 kez kemoterapi almış olması gerekliydi. 3 kemoterapi sonrası ve en az 2 kür sonrası tedaviye bağlı ciddi yan etkiler gelişip tedavisi sonlandırılmak durumunda kalan hastalar da görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilip tedaviye yanıtları belirlendi.

“Ulusal Kanser Enstitüsü Ortak Toksikite Kriterleri, versiyon 2⁷’ye göre kemoterapi yan etkileri derecelendirildi ve yan etkiler hematolojik olan ve olmayan olarak 2 grup halinde değerlendirildi.

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde aşağıda özetlenen WHO yanıt kriterleri kullanıldı⁸.

Tam yanıt:

Fizik muayene veya radyolojik görüntüleme ile en az 4 hafta tümörün tamamen kaybolması

Parsiyel yanıt:

İki boyutlu ölçülebilen lezyonlarda \leq %50 küçülme

Tek boyutlu ölçülebilen lezyonlarda \leq %30 küçülme

Stabil hastalık:

Ölçülebilen lezyonlarda $<$ %50 küçülme veya $<$ %25 büyüme

Progresyon:

Lezyonlarda \geq %25 büyüme

Toplam yanıt (cevap oranı):

Tam yanıt ve parsiyel yanıtların toplamı

Hastalara uygulanmış olan 4 farklı birincil kemoterapi tedavilerinde; (gemsitabin +sisplatin, paklitaksel+karboplatin, dosetaksel+sisplatin ve sisplatin +etoposid) kemoterapi sonrası tümör yanıtı, yan etkiler, progresyonsuz sağkalım, genel sağkalım ve 1 yıllık sağkalım verileri karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz:

Tüm istatistiksel analizler için SPSS for Windows 15.0 istatistik paket programı kullanıldı. Demografik özellikler, evre, tümör histolojisi gibi özelliklerin karşılaştırılması için Pearson Ki-kare ve Fisher’in kesin Ki-kare testleri yapıldı. Kemoterapi grupları ve yaş faktörünün karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi yapıldı. Progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımın kemoterapi gruplarında karşılaştırılması için Kaplan-Meier analizi yapıldı ve sonuçların karşılaştırılmasında

log-rank testi kullanıldı. Sağkalım sonuçları ortalama değer ve parantez içinde %95 güven aralığı ile belirtildi ve

Bulgular

Çalışmaya 8 (%8,8) kadın, 83 (%91,2) erkek olmak üzere toplam 91 hasta alındı. Ortalama yaş GC kolunda 59.13 ± 10.138 (38-79), PCb kolunda 58.56 ± 9.108 (43-74), EC kolunda 57.28 ± 7.101 (45-71), DC kolunda 55.05 ± 9.003 (30-69) olup, %27,5 (25) hastada evre IIIB ve %72,52 (66) hastada evre IV hastalık tespit edildi. Histolojik olarak 3 gruba alınan hastaların 41'i (%45,1) adenokarsinom, 36'sı (%39,6) yassı epitelyum hücreli karsinom ve 14'ü (%15,4) diğer gruptandır. Hastaların demografik özellikleri, tümör evreleri ve histolojik alt tipleri ve tedavi kollarına göre dağılımları tablo 1'de özetlenmiştir. Tablo 2'de de kemoterapi yanıt ilişkisi verilmiştir.

karşılaştırmada $p < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Hastaların kemoterapi kollarına göre dağılımı; gemitabin/sisplatin (GC) kolunda 16 hasta (%17,6), paklitaksel/karboplatin (PCb) kolunda 27 hasta (%29,7), etoposid/sisplatin (EC) kolunda 29 hasta (%31,9), dosetaksel/sisplatin (DC) kolunda 19 hasta (%20,9) şeklindedir. Hastaların %30,7'sinde beyin metastazı ve %16,4'ünde kemik metastazı mevcuttur.

Tedavi prensiplerinin Tablo 1'da özetlenen parametrelere göre dağılımı için yapılan tek yönlü varyans analizinde gruplar arasında yaş açısından fark saptanmazken ($p=0.482$) GC ve PCb kollarında histolojik alt tiplerin dağılımında ($p=0.03$) ve PCb ve DC kollarında cinsiyetlerin dağılımında fark saptandı ($p=0.024$).

Tablo 1 Hastaların demografik özelliklerinin tedavilere göre dağılımı

	GC	PCb	EC	DC	Toplam
Yaş					
Ortalama	59.13	58.56	57.28	55.05	57.52
Yaş aralığı (min-maks)	38-79	43-74	45-71	30-69	30-79
Cinsiyet					
Kadın (n, %)	0	0	4 (50)	4 (50)	8
Erkek (n, %)	16 (19,2)	27*(32,5)	35(42,1)	15(18,0)	83
Evre					
Evre 3B (n)	3	11	6	5	25
Evre 4 (n)	13	16	23	14	66
Histoloji					
Skuamöz (n)	7	10	10	9	36
Adenokarsinom (n)	9**	14	11	7	41
Diğer (n)	0	3	8	3	14

P: paklitaksel; C: sisplatin; G: gemitabin; Cb: karboplatin; E: Etoposid; D: dosetaksel

* PCb kolu, DC kolu ile karşılaştırıldığında $p < 0.05$, ** GC kolu, PCb kolu ile karşılaştırıldığında $p < 0.05$

Tablo 2 Kemoterapi yanıt ilişkisi

Yanıt (n)	GC (16)	PCb (27)	EC (29)	DC (19)	Toplam (91)
Tam yanıt	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	2 (10.5)	3 (3.3)
(n, %)					
Parsiyel yanıt	3 (18.8)	5 (18.5)	4 (13.8)	4 (21.1)	16 (17.6)
(n, %)					
Stabil hastalık	5 (31.3)	9 (33.3)	10 (34.5)	4(21.1)	28 (30.8)
(n, %)					
Progresyon	8 (50)	12 (44.4)	15 (51.7)	9 (47.4)	44 (48.4)
(n, %)					
Toplam yanıt	%8,8	22.2	13.8	31.6	20.9
(%)					

P: paklitaksel; C: sisplatin; G: gemitabin; Cb: karboplatin; E: Etoposid; D: dosetaksel n: hasta sayısı

Toksisite analizi: Kemoterapilere bağlı yan etkiler hematolojik ve hematolojik olmayan olarak 2 ana grupta incelendi.

Hematolojik yan etkiler lökopeni, nötropeni, anemi, trombositopeni ve febril nötropeni olarak değerlendirildi. Bu yan etkiler derecelendirilip grade $\frac{3}{4}$ olanlar gruplar arasında karşılaştırıldı. GC kolunda 9 (%43,8), PCb kolunda 13 (%51,9), EC kolunda 16 (%44,8), DC kolunda ise 10 (%47,4) hastada grade $\frac{3}{4}$ lökopeni gözlemlendi. GC kolunda 8 (%50), PCb kolunda 13 (%48,1), EC kolunda 16 (%55,2), DC kolunda 10 (%52,6) hastada grade $\frac{3}{4}$ nötropeni gözlemlendi. GC kolunda 2 (%12,5), PCb kolunda 4 (%14,8) hastada grade $\frac{3}{4}$ anemi gözlenirken EC ve DC kolunda grade $\frac{3}{4}$ anemi gözlenmedi (Tablo 3). Sadece PCb ve EC kolunda anemi açısından istatistiksel anlamlılık saptandı (p=0.048). GC kolunda 6 (%37,5), PCb kolunda 1 (%3,7), EC kolunda 1 (%3,4), DC kolunda 1 (%5,3) hastada grade $\frac{3}{4}$ trombositopeni gözlemlendi. Yapılan

istatistiksel analizde trombositopeni GC kolunda; PCb kolu, EC kolu ve DC kolu kemoterapi rejimleri ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla p=0.007, p=0.005, p=0.032).

Hematolojik olmayan yan etkiler; halsizlik, bulantı kusma, nöropati, diyare, renal yetmezlik, alerjik reaksiyon, kardiyak yan etkiler, karaciğer yetmezliği ve serebrovasküler yan etkiler olarak değerlendirildi (Tablo 4). Hastalarda kemoterapiye bağlı alerjik reaksiyon, karaciğer hasarı ve serebrovasküler sisteme ait yan etki gözlenmedi. Grade $\frac{3}{4}$ diyare dört kemoterapi kolunda da gözlenmedi. En sık yan etki olarak kemoterapi sonrası halsizlik bulundu. Bu semptom GC kolunda 5 hastada (%31,3), PCb kolunda 8 hastada (%29,6), EC kolunda 9 hastada (%31), DC kolunda ise 5 hastada (%26,3) gözlemlendi (p>0.05). Yine gruplar arasında bulantı, kusma, nöropati, nefrotoksisite açısından fark saptanmadı.

Tablo 3 Grade ¾ hematolojik yan etkilerin karşılaştırılması

Yan etkiler (Grade ¾)	GC	PCb	EC	DC	Toplam
Lökopeni (n, %)	9 (43,8)	13 (51,9)	16 (44,8)	10 (47,4)	43 (47,3)
Nötropeni (n, %)	8 (50)	13 (48,1)	16 (55,2)	10 (52,6)	47 (51,6)
Anemi (n, %)	2 (12,5)	4 (14,8) *	0 (%0)	0 (%0)	6 (6,6)
Trombositopeni (n, %)	6 (37,5) **	1 (3,7)	1 (3,4)	1 (5,3)	9 (9,9)
Febril nötropeni (n, %)	4 (25)	7 (25,9)	10 (34,5)	6 (31,6)	27 (29,7)

P: paklitaksel; C: sisplatin; G: gemsitabin; Cb: karboplatin; E: Etoposid; D: dosetaksel n: hasta sayısı *PCb kolu ile EC karşılaştırıldığında p=0.048 **GC kolu diğer 3 tedavi kolu ile karşılaştırıldığında sırasıyla p değerleri; p=0.007, p=0.005, p=0.032

Tablo 4 Hematolojik olmayan grade ¾ yan etkilerin karşılaştırılması

Yan etki (grade ¾)	GC	PCb	EC	DC	Toplam
Halsizlik (n, %)	5 (31.3)	8 (29.6)	9 (31)	5 (26.3)	27 (29.7)
Bulantı (n, %)	2 (12.5)	4 (14.8)	4 (13.8)	4 (21.1)	14 (15.4)
Kusma (n, %)	2 (12.5)	4 (14.8)	3 (10.3)	4 (21.1)	13 (14.3)
Nöropati (n, %)	1 (6.3)	4 (14.8)	0 (0)	1 (5.3)	6 (6.6)
Renal (n, %)	0 (0)	0 (0)	2 (6.9)	2 (10.5)	4 (4.4)
Kardiak (n, %)	0 (0)	0 (0)	1 (3.4)	0 (0)	1 (1.1)

P: paklitaksel; C: sisplatin; G: gemsitabin; Cb: karboplatin; E: Etoposid; D: dosetaksel n: hasta sayısı

Sağkalım analizi: Ortalama progresyonsuz sağkalım; GC kolunda 3 ay (%95 güven aralığı 0.000-6.118), PCb kolunda 4,8 ay (%95 güven aralığı 3.417-6.183), EC kolunda 4,2 ay (%95 güven aralığı 2.770-5.630), DC kolunda 4,2 ay (%95 güven aralığı 0.000-9.888) olarak bulundu. Kemoterapi kolları arasında hastaliksız sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.931) (şekil 1).

Ortalama genel sağkalım; GC kolunda 8 ay (%95 güven aralığı, 5.779-10.221), PCb kolunda 11,5 ay (%95 güven aralığı 7.098-15.092), CE kolunda 11 ay (%95 güven aralığı 9.250-12.750), DC kolunda 12,2 ay (%95 güven aralığı 1.487-22.913) olarak

bulundu. Kemoterapi kolları arasında genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.115) (Şekil 2).

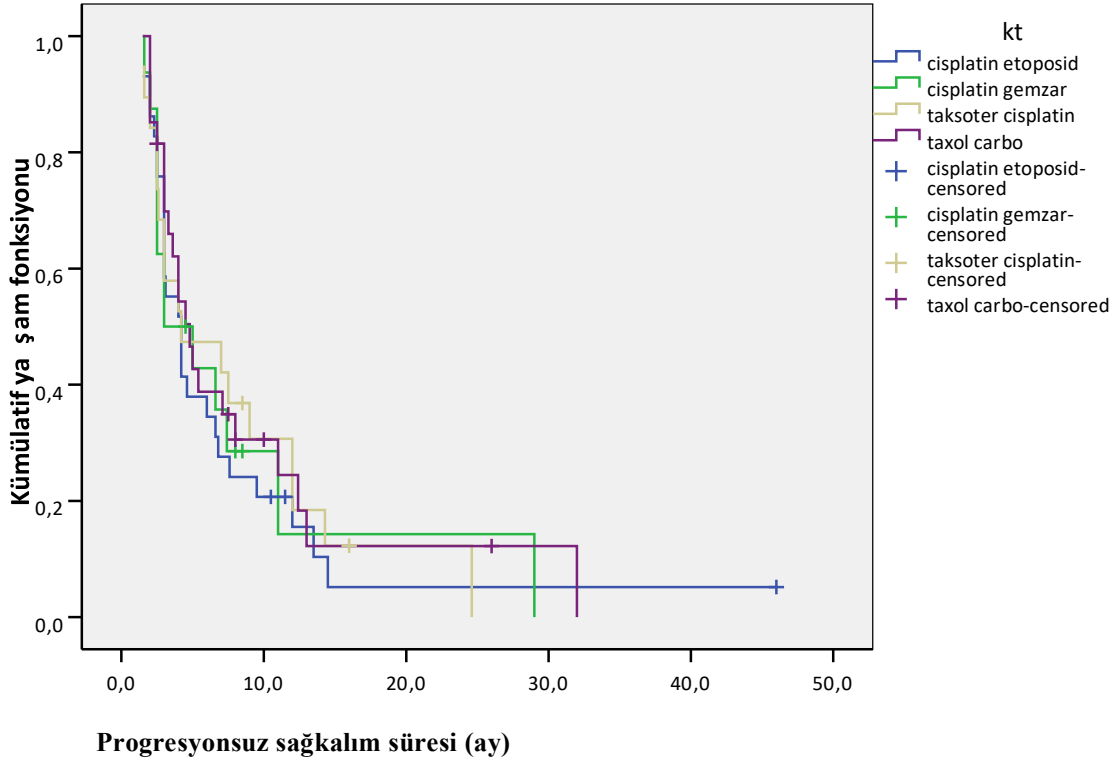
Bir yıllık sağkalım oranları GC kolunda %18,8, PCb kolunda %37, EC kolunda %37,9, DC kolunda %52,6 olarak bulundu. GC kolu ile DC kolu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken (p=0.039), diğer kollar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Gruplar arasında ortalama genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım ve 1 yıllık sağkalım tablo 5’te özetlenmiştir.

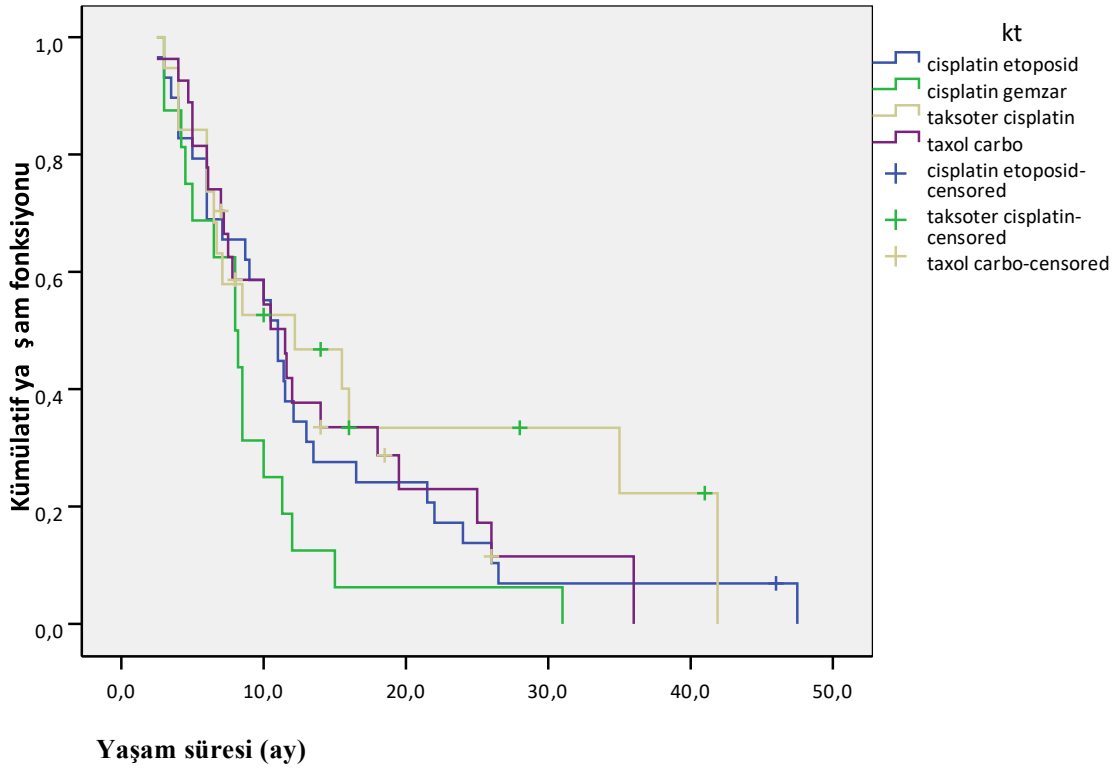
Tablo 5 Kemoterapi kollarına göre sağkalım

	GC	PCb	EC	DC
Progresyonsuz ortalama sağkalım (ay)	3	4.8	4.2	4.2
Ortalama sağkalım (ay)	8.0	11.5	11.0	12.2
1 yıllık sağkalım (%)	18.8*	37	37.9	52.6

* 1 yıllık sağkalımda GC kolu ile DC kolu karşılaştırıldığında p=0.039



Şekil 1 Kemoterapi rejimlerinin progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi.



Şekil 2 Kemoterapi rejimlerinin genel sağkalım ile ilişkisi.

Tartışma

Akciğer kanseri en sık görülen ve mortalitesi en yüksek olan kanserlerin başında gelmektedir^{3,4}. Küçük hücre dışı akciğer kanserleri, tüm akciğer kanserlerinin %80'den fazlasını oluşturur. Çalışma sonucunda kemoterapi rejimleri arasında yanıt oranında, progresyonsuz sağkalımda ve ortalama genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, 1 yıllık sağkalımda dosetaksel/sisplatin tedavisinin gemsitabin/sisplatin tedavisine oranla avantaj sağladığı tespit edildi.

Akciğer kanserli hastaların %85'inden fazlası başvuru sırasında inoperabl durumdadır. İnoperabl ileri evre ve metastatik (evre IIIB ve evre IV) KHDAK hastalarda birincil tedavi sistemik kemoterapidir. Bu evrelerde hastanın tedavi seçeneğinin belirlenmesinde en önemli faktör hastanın performans durumudur⁹. Performans durumu ECOG 0-1 olan olgularda standart tedavi kemoterapi kombinasyonudur¹⁰. Performans durumu 2 olan olgularda prognoz kötüdür ve ortalama sağkalım 4 aydır¹¹. Bu hastalarda genellikle kemoterapi uygulaması mümkün olmamaktadır ve çalışmalarda da bu gruplar genellikle çalışma dışına alınmaktadır. Bizim çalışmamızda bu nedenle performans durumunun sağkalım üzerine istenmeyen etkisini en aza indirmek amacıyla performans durumu 2 olan hastalar dahil edilmemiştir.

Yapılan meta-analizlerde ikili kombinasyon tedavileri, tekli kemoterapi tedavisi ile karşılaştırıldığında yanıt ve sağkalım açısından daha iyi sonuçlar elde edildiği bildirilirken, 3'lü ilaç kombinasyonları incelendiğinde yanıt oranını arttırabileceği ancak sağkalıma etkisi olmadığı ileri sürülmüştür¹². Çalışmamızda, bu çalışmalardan yola çıkarak günümüzde standart kabul edilen

platin bazlı ikili kombinasyon tedavileri incelenmesi planlanmıştır.

Platin bazlı (sisplatin, karboplatin) kombinasyonlar sağkalıma etkisi olduğu bulunan ilk tedaviler olup, 1996 'American Society of Clinical Oncology'inde'' (ASCO) desteklemesiyle standart tedavide yerini almıştır^{13,14}. Sisplatinin modern 3. jenerasyon ilaçlarla kombinasyonu ortalama sağkalım 8-10 aya ve 1 yıllık sağkalım da %35'e yükselmiştir.⁽¹³⁾ Yapılan çalışmalarda bu oranın ECOG PS 0-1 olan hastalarda sınırlı olduğu saptanmıştır¹⁵. Çalışmamızda platinlerle, 3. jenerasyon ilaçları kombine eden gruplarda (GC, PCb, DC) 8-12,2 ay ortalama genel sağkalım süreleri ve %18,8-52.6 ay 1 yıllık sağkalım oranları elde edilmiş olup bu veriler literatür verileri ile uyumludur.

Literatürde karboplatin ve sisplatin bazlı kemoterapileri karşılaştıran metaanalizler mevcuttur¹⁶. Burada önemli olan konulardan birisi sisplatine göre daha düşük emetojenite ve nefrotoksisite riski olan karboplatinin sisplatine eşdeğer etki sağlayabilip sağlayamadığıdır. Bir meta-analizde sisplatinin 3. jenerasyon ilaçlarla kombinasyonu, karboplatinin kombinasyonuna göre sağkalımda sadece sınırlı bir üstünlük gösterilebilmiş olup¹⁷, bu gözlem diğer başka bir çalışma ile de desteklenmiştir¹⁸. Yine bu çalışmalar sonucunda sisplatin bazlı rejimlerin karboplatin bazlı rejimlere göre yanıt oranı açısından çok az bir üstünlüğü olduğu söylenebilir. Üçüncü jenerasyon ajanların (gemsitabin veya taksanlar gibi) sisplatinle uygulanmasının, karboplatin bazlı tedavilere göre genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmayan avantajlı olduğu gösterilmiştir¹⁹. Çalışmamızda karboplatin kullanılan PCb grubu ile sisplatin kullanılan diğer üç grup arasında yanıt oranları ve ortalama sağkalım açısından fark olmaması literatür verileri ile uyumludur. ECOG 1594

çalışmasında, çalışmamıza benzer şekilde PCb kolu ile GC, DC, PC kolları arasında yanıt oranı ve ortalama sağkalım arasında fark bulunmamıştır²⁰. Bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde karboplatinin 3. jenerasyon bir ilaçla birlikte (paklitaksel gibi) kullanıldığında sisplatin alternatif olabileceğini göstermektedir. Önemli olan ikinci nokta, platin grubu ilaca en iyi eşlik edecek 3. jenerasyon ilacın hangisi olduğudur. İlk hat kemoterapide gemsitabinin etkinliği, yapılmış 2 çalışma ile gösterilmiştir. Bu çalışmalardan birincisi; beş yüz yirmi iki hastayı içeren bir faz III randomize çalışmasıyla, gemsitabin/sisplatin (GC) ikili tedavisi, sisplatin tekli tedavisi ile karşılaştırılmış ve kombinasyonun tekli tedaviye göre yanıt oranında ve sağkalımda daha üstün olduğu bulunmuştur²¹. İkinci çalışma ise klasik bir tedavi olan etoposid/sisplatin (EC), GC ile karşılaştırılmış ve GC kolunda daha iyi yanıt oranı ve genel sağkalım elde edilmiştir²². Bu çalışmalar sonucunda gemsitabin/sisplatin ikili tedavisi ilk hat kemoterapi tedavisinde yerini almıştır. Bu iki ilacın beraber kullanımında artan ortak bir yan etki olmadığından ilaçlar tam doz kullanılabilir. Hatta farklı ve potansiyel sinerjistik etki mekanizmaları olduğu da gösterilmiştir²³. Bizim çalışmamızda da istatistiksel anlamlı fark olmasa da GC kolunda EC koluna göre daha iyi yanıt oranı saptanmıştır (%18,8'e karşı %13,8). Vaka sayısının artımı ile istatistiksel anlamlılığa ulaşabileceğini düşündüğümüz bu farkın literatüre paralel olduğunu düşünmekteyiz.

Üçüncü jenerasyon ilaçlardan en umut verici olanlardan birisi de dosetakseldir. Faz III, TAX 326 çalışmasında; standart sisplatin/vinorelbin (VC) tedavisi dosetaksel/sisplatin (DC) ve dosetaksel/karboplatin (DCb) ile karşılaştırılmış ve dosetaksel içeren tedavilerde daha iyi tolerans ve hayat kalitesi gözlenmiştir²⁴. DC tedavisi ile sağkalımda standart tedaviye oranla

istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (11,3 ay ile 10,1 ay; p=0.044). Bu çalışmada DC kolunda %46 olarak saptanan 1 yıllık sağkalım bizim çalışmamızda %52,6 olarak saptanmıştır. DC kolunda saptanan %31,6 cevap oranı ile aynı sonucu elde etmemizin nedeni performans durumu 0-1 olan hastaların alınması ve ilaçların aynı doz ile uygulanması gibi benzer metodoloji kullanımı olabilir. Bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da DC kolunda diğer 3 gruba göre yüksek total yanıt oranları, genel sağkalım oranları ve istatistiksel olarak anlamlı bulunan 1 yıllık sağkalım avantajı ile yukardaki çalışmayı desteklemektedir. Sonuçta ileri evre ve metastatik KHDAK vakalarında DC tedavisi tolerabl ve muhtemelen diğer bazı platin+ 3. jenerasyon ilaç kombinasyonlarına üstündür.

Yapı olarak çalışmamıza oldukça benzeyen ECOG 1594 çalışması ileri evre KHDAK tedavisinde önemli bir aşamayı gerçekleştirmiştir (20). Bu randomize faz III çalışması olan ECOG 1594'te GC, DC, PCb tedavileri; çalışmanın standart protokolü olan paklitaksel/sisplatin (PC) tedavisi ile karşılaştırılmıştır. Toplam 1200 hastada cevap oranı, ortalama sağkalım ve 1-2 yıllık sağkalım açısından fark bulunmazken, GC kolunda progresyonsuz sağkalımda önemli bir avantaj sağlanmıştır²⁵. Kemoterapiye yanıt incelendiğinde, toplam yanıt oranları; GC kolunda %21, DC kolunda %17,3 ve PC kolunda %21,3, PCb kolunda %15,3 olarak bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

TAX 326²⁴ ve SWOG 9509²⁶ çalışmaları, ECOG 1594²⁰ çalışması ile karşılaştırıldığında cevap oranı ve ortalama sağkalım bakımından daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda da cevap oranı incelendiğinde, DC kolunda elde ettiğimiz cevap oranı %31,6 ECOG 1594'e göre daha yüksek bulunmuş olup, diğer 3 kolun

cevap oranları faz III çalışma verileri ile oldukça benzerdir. Vaka sayısının artırılması durumunda daha da netleşecek olan bu numerik farkların ileri çalışmalarla daha ayrıntılı incelenmesi gerekmektedir. PC kolu ile karşılaştırıldığında grade $\frac{3}{4}$ trombositopeni, anemi ve renal toksisite, GC kolunda istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da trombositopeni kemoterapi kolları arasında karşılaştırıldığında GC kolunda diğer tedavi kollarından anlamlı yüksek bulundu. Ancak yaptığımız çalışmada uygulanan GC rejimini ECOG 1594 çalışmasıyla karşılaştırırsak; sisplatin aynı doz ve protokolle uygulanırken ECOG 1594'te gemsitabin 1000 mg/m² 1+8+15 gün olarak daha yüksek kümülatif dozda uygulanmıştır. Bu durum GC rejiminin uygulanması sırasında trombositopeniye dikkat edilmesi gerektiğini göstermektedir. ECOG 1594 çalışmasına göre, TAX 326 çalışması ve çalışmamızda daha iyi sonuç elde edilmesinin nedeni ECOG çalışmasında evre IV hastaların oranının (ECOG 1594: % 87, TAX 326:% 66.6, çalışmamızda:% 72.5) daha fazla olması olabilir. Bu çalışmaların verileri ve çalışmamızın sonuçları birlikte ele alındığında platinum+3. jenerasyon ilaç kombinasyonlarının benzer etkide olduğu görülmektedir. Faz III çalışma verisi olarak bir platin+3. jenerasyon kombinasyona üstünlüğü gösterilen kombinasyon DC olup (TAX 326) çalışmamızın sonuçları bu görüşü desteklemektedir.

ECOG 1594'e benzer bir çalışma olan 600 hastalık 'The Italian Lung Cancer Project' (ILCP) faz III çalışmasında; sisplatin/vinorelbin, PCb ve GC kemoterapi rejimleri karşılaştırılmış ve cevap oranları sırasıyla %30, %32 ve %30 olarak bulunmuş; çalışma sonucunda cevap oranları, ortalama sağ kalımlar ve 1 yıllık sağkalımlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır²⁷. Bu çalışmada PCb kolunda paklitaksel 225 mg/m² olarak uygulanmıştır ve bizim

çalışmamız paklitaksel dozu daha düşük (175 mg/m² 'a karşı 225 mg/m²) uygulanmasına rağmen PCb kolunda 1 yıllık sağkalımda benzer sonuçlar elde edilmiştir (ILCP'de %43, çalışmamızda %44,4). Ancak GC kolunda gemsitabin ve sisplatin benzer protokolle uygulanmasına rağmen, daha düşük sağkalım (ILCP 9,8 ay, bizim çalışmamızda 8 ay) ve cevap oranı (ILCP %30, bizim çalışmamızda %18,8) elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda GC kolunda cevap oranında ve sağkalımda diğer çalışmalara göre daha düşük sonuç elde etmemizin nedeni bu grupta hasta sayısının az olması ve evre 4 hastaların oranının (%81.2) fazla olması olabilir. ILCP çalışmasında grade $\frac{3}{4}$ nötropeni, anemi, bulantı, kusma VC kolunda daha sık gözlenirken, grade $\frac{3}{4}$ trombositopeni ise PCb ve çalışmamızda olduğu gibi GC kollarında daha sık gözlemlenmiştir.

Le Chevalier ve ark.²⁸ tarafından yapılan, gemsitabin/platin kombinasyon tedavisini diğer platin bazlı kemoterapiler ile karşılaştıran 5000'den fazla hastanın katıldığı meta-analizde; gemsitabin bazlı kemoterapide progresyonsuz sağkalımın istatistiksel olarak anlamlı olması (p<0.001) nedeniyle gemsitabin/sisplatin kombinasyonu diğer platin bazlı kombine kemoterapilere oranla daha üstün olduğunu düşündürmüştür. Ancak bu analizde özellikle yarar görülen gruplar, karşılaştırma grubunda platin+2. jenerasyon ilaç kombinasyonlarının olduğu gruplardır. Çalışmamızda GC kolunun verileri göz önüne alınarak bu meta-analiz verilerini destekler bir özellik saptanmamaktadır. Bunun nedeni hasta sayısının azlığı olabileceği gibi, meta-analizlerin bazı çalışmaların metodolojik hatalarını belirginleştirme ve artırma şeklindeki bir yanılğı olabilir. Konunun faz III verileri ile incelenmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda EC gibi eski bir rejime göre, diğer platin+3. jenerasyon ilaçların

(GC, PCb, DC) üstünlük göstermemesi de başta ilginç gelebilir. Ancak literatürde benzer bulgular mevcuttur. Belani ve ark.'larının¹⁹ yaptığı bir faz III çalışmada EC tedavisi ile PCb tedavisi karşılaştırıldığında, çalışmamız ile benzer olarak PCb kolunda sağkalım avantajı sağlanamamıştır. Yine de bu sonuçlara karşıt verilerin çokluğu ve matür oluşu, EC tedavisinin platin+3. jenerasyon rejimlere eşdeğer olduğunu kesin olarak ileri sürmeyi güçleştirmektedir.

Sonuç olarak; inoperabl ileri evre (evre IIIB) ve metastatik (evre IV) KHDAK'nde bilinen küratif tedavisi olmamasına rağmen, semptomlarda iyileşme sağlayıp hayat kalitesini artırması ve sağkalımı uzatması amacıyla sistemik kemoterapi önerilmektedir. Kemoterapi verilmesinde en önemli etken hastanın performans durumudur. Performans durumu iyi olan hastalarda en uygun kemoterapi seçimi günümüzde halen tartışmalıdır, ancak en sık tercih edilen platin ve 3. jenerasyon ilaç kombinasyonlarıdır. Günümüzde kullanılan ve çalışmamızda incelediğimiz platinum içeren 4 farklı kombinasyon rejimi içerisinde platinum/taksan kombinasyonları ve özellikle dosetaksel/sisplatin kombinasyonu tolerabl ve etkin olarak gözükmektedir. Ortalama sağkalım ve kemoterapiye yanıtta birbirlerine üstünlüğü olmayan mevcut tedavilerde hematolojik yan etkiler değerlendirilirken farklılıklar gözlemlenmesi hastalara özgü bireysel değerlendirmelerin yapılarak tedavi verilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Özellikle KHDAK'nde moleküler patogenezin daha ayrıntılı anlaşılması ile tedaviye girecek olan yeni hedeflenmiş moleküllerin kemoterapi ile uygulanmasını inceleyen, farklı ilaçların etkinliğini de inceleyen yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Finansal Destek:

Bu makalede açıklanan çalışma için herhangi bir finansman alınmadı.

Çıkar Çatışması:

Herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Bilgilendirme:

Bu çalışma, "Lokal ileri metastatik küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde tedavi sonuçları ve farklı kemoterapi rejimlerin karşılaştırılması" isimli tezinden üretilmiştir. Bu vesileyle, 2019 yılında vefat eden tez danışmanım, hocam, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Kurucu Başkanı Prof. Dr. Osman Manavoğlu'nu sevgi ve saygıyla anıyorum.

Kaynaklar

1. Miller KD, Goding Sauer A, Ortiz AP, Fedewa SA, Pinheiro PS, Tortolero-Luna G, et al. Cancer Statistics for Hispanics/Latinos, 2018. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):425-45.
2. Şencan İ. Türkiye Kanser İstatistikleri. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2015, Ankara. 2015.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin. 2018;68(1):7-30.
4. Fidaner C, Eser SY, Parkin DM. Incidence in Izmir in 1993-1994: first results from Izmir Cancer Registry. Eur J Cancer. 2001;37(1):83-92.
5. Roszkowski K, Pluzanska A, Krzakowski M, Smith AP, Saigi E, Aasebo U, et al. A multicenter, randomized, phase III study of docetaxel plus best supportive care versus best supportive care in chemotherapy-naïve patients with metastatic or non-resectable localized non-

- small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer*. 2000;27(3):145-57.
6. Kris MG, Tonato M. New approaches in the treatment of non-small cell lung cancer: taxanes in the treatment of NSCLC: pathways to progress. *Lung Cancer*. 2002;38 Suppl 4:1-3.
 7. Shimizu T, Saijo N. [Common toxicity criteria: version 2.0, an improved reference for grading the adverse reaction of cancer treatment]. *Nihon Rinsho*. 2003;61(6):937-42.
 8. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*. 1981;47(1):207-14.
 9. Mao Y, Yang D, He J, Krasna MJ. Epidemiology of Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016;25(3):439-45.
 10. Friedlaender A, Banna GL, Buffoni L, Addeo A. Poor-Performance Status Assessment of Patients with Non-small Cell Lung Cancer Remains Vague and Blurred in the Immunotherapy Era. *Curr Oncol Rep*. 2019;21(12):107.
 11. Bahij R, Jeppesen SS, Olsen KE, Halekoh U, Holmskov K, Hansen O. Outcome of treatment in patients with small cell lung cancer in poor performance status. *Acta Oncol*. 2019;58(11):1612-7.
 12. Hensing TA, Peterman AH, Schell MJ, Lee JH, Socinski MA. The impact of age on toxicity, response rate, quality of life, and survival in patients with advanced, Stage IIIB or IV nonsmall cell lung carcinoma treated with carboplatin and paclitaxel. *Cancer*. 2003;98(4):779-88.
 13. Bunn PA, Jr. Chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: who, what, when, why? *J Clin Oncol*. 2002;20(18 Suppl):23S-33S.
 14. Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. Adopted on May 16, 1997 by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 1997;15(8):2996-3018.
 15. Manegold C, Bergman B, Chemaissani A, Dornoff W, Drings P, Kellokumpu-Lehtinen P, et al. Single-agent gemcitabine versus cisplatin-etoposide: early results of a randomised phase II study in locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 1997;8(6):525-9.
 16. Baggstrom MQ, Stinchcombe TE, Fried DB, Poole C, Hensing TA, Socinski MA. Third-generation chemotherapy agents in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *J Thorac Oncol*. 2007;2(9):845-53.
 17. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing Cisplatin to Carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(19):3852-9.
 18. Lew JB, Simms K, Smith M, Lewis H, Neal H, Canfell K. Effectiveness Modelling and Economic Evaluation of Primary HPV Screening for Cervical Cancer Prevention in New Zealand. *PLoS One*. 2016;11(5):e0151619.
 19. Belani CP, Lee JS, Socinski MA, Robert F, Waterhouse D, Rowland K, et al. Randomized phase III trial comparing cisplatin-etoposide to carboplatin-paclitaxel in advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2005;16(7):1069-75.
 20. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002;346(2):92-8.
 21. Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C, von Pawel J, Cormier Y, Gatzemeier U, et al. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18(1):122-30.
 22. Cardenal F, Lopez-Cabrerizo MP, Anton A, Alberola V, Massuti B, Carrato A, et al. Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17(1):12-8.
 23. van Moorsel CJ, Pinedo HM, Veerman G, Bergman AM, Kuiper CM, Vermorken JB, et al. Mechanisms of synergism between cisplatin and gemcitabine in ovarian and non-small-cell lung cancer cell lines. *Br J Cancer*. 1999;80(7):981-90.
 24. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, Pluzanska A, Gorbounova V, Kaukel E, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol*. 2003;21(16):3016-24.
 25. Jensen PB, Holm B, Sorensen M, Christensen IJ, Sehested M. In vitro cross-resistance and collateral sensitivity in seven resistant small-cell lung cancer cell lines: preclinical identification of suitable drug partners to taxotere, taxol, topotecan and gemcitabine. *Br J Cancer*. 1997;75(6):869-77.
 26. Kelly K, Crowley J, Bunn PA, Jr., Presant CA, Grevstad PK, Moinpour CM, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non--small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol*. 2001;19(13):3210-8.
 27. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, Crino L, Gridelli C, Ricci S, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20(21):4285-91.

28. Le Chevalier T, Scagliotti G, Natale R, Danson S, Rosell R, Stahel R, et al. Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes. *Lung Cancer*. 2005;47(1):69-80.



ULTRASON EŞLİĞİNDE SUPRAKLAVİKULER BLOK DENEYİMİMİZ OUR EXPERIENCE WITH ULTRASOUND GUIDED SUPRACLAVICULAR BLOCK

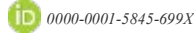
Özlem Özmete

1 Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı, Adana, Türkiye

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Özlem Özmete E-mail: ozlemyilma@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 22.12.2020 Kabul Tarihi-Accepted: 30.12.2020 Available Online Date/Çevrimiçi Yayın Tarihi: 31.12.2020

Cite this article as: Özmete Ö. Ultrason Eşliğinde Supraklaviküler Blok Deneyimimiz. J Cukurova Anesth Surg. 2020;3(3):254-60. Doi: 10.36516/jocass.2020.62



Öz

Amaç: Ultrason rehberliğinde yapılan supraklaviküler blok üst ekstremité cerrahisinde sıklıkla uygulanmaktadır. Bu çalışmanın birinci amacı ultrason rehberliğinde yapılan supraklaviküler bloğun başarısı, blok uygulama süresi ve blok başlama zamanı, ikinci amacı istenmeyen yan etkilerin görülme sıklığının araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya arteriovenöz fistül cerrahisi geçiren, ASA III grubu, 31-72 yaş arası 27 hasta dahil edilmiştir. Lokal anestezi olarak tüm hastalara 20 ml %0,5'lik bupivakain ve 10 ml %2'lik lidokain uygulandı. Tüm hastalarda blok uygulama süresi, blok başlama zamanı, toplam blok süresi, blok başarısı ve hasta memnuniyeti kaydedildi.

Bulgular: Hastaların yaş aralığı 31 ile 72 arasında değiştiği ve %66'sının erkek olduğu saptandı. Blok uygulama süresi ortalama 4 dakika, blok oluşma süresi ortalama 10 dakika, ortalama blok süresi 9 saat ve blok başarısı %96 olarak tespit edildi.

Sonuç: Üst ekstremité cerrahisi için ultrason yardımı ile uygulanan brakial pleksus blokajı yeterli anestezi ve analjezi sağladığı için genel anestezinin istenmeyen yan etkilerinden korunmada iyi bir alternatif olabilir.

Anahtar kelimeler: Supraklaviküler brakial pleksus bloğu, ultrason, bupivakain, ağrı

Abstract

Aim: Ultrasound-guided supraclavicular block is commonly used for upper extremity surgery. The primary aims of this study is to investigate the success of ultrasound-guided supraclavicular block, the block application time and the block initiation time, and the second purpose is to investigate the incidence of undesirable side effects.

Materials and methods: Twenty-seven patients who were ASA physical status III, aged 31-72, performed arteriovenous fistula surgery were included to study. All the patients were given a mixture of 20 ml 0.5% bupivacaine and 10 ml 2% lidocaine as local anesthetics.

Block application time, block initiation time, total block time, block success and patient satisfaction were recorded in all patients.

Results: It was determined that the age of the patients ranged from 31 to 72 years and 66% of them were male. The mean block application time was 4 minutes, the mean block onset time was 10 minutes, the mean block time was 9 hours and block success was 96%.

Conclusion: Since the brachial plexus blockade guided ultrasound for upper extremity surgery provide adequate depth of anesthesia and analgesia, it may be a good alternative to general anesthesia because of unwanted side effects.

Keywords: Supraclavicular brachial plexus block, ultrasound, bupivacaine, pain

Giriş

Cerrahi girişimler esnasında uygulanan rejyonel anestezi yöntemleri her geçen gün daha güncel hale gelmektedir. Rejyonel anestezi uygulamalarının; bilincin açık olması, şikayetlerin söylenebilmesi, spontan solunumun devam etmesi, havayolu reflekslerinin korunması, postoperatif dönemde analjezinin devam etmesi ve hastanın erken mobilizasyonu gibi avantajları vardır. Ayrıca morbidite ve hastanede kalış süresini azaltması, maliyeti düşürmesi açısından uygun vakalarda genel anesteziye göre tercih sebebi olmaktadır. Rejyonel anestezi uygulanmasının zaman alması, etkisinin geç başlaması tercih edilmemesinin primer nedenidir. Günümüzde ultrasonografi ile sinir görüntüleme tekniklerinin gelişimi ve periferik sinir bloklarında artan kullanımı, daha güvenli, hızlı ve kaliteli blokların yapılabilmesine olanak sağlamıştır¹.

Brakial pleksus bloğu, omuz ekleminin altındaki üst ekstremitte ameliyatları için tercih edilen bir anestezi tekniğidir. Supraklavikuler blok; genel anesteziye alternatif veya ek olarak veya üst ekstremitte ameliyatlarında postoperatif ağrı kontrolü için kullanılan bölgesel bir anestezi tekniğidir. "Kol spinali" olarak da bilinen bu yaklaşımda brakial pleksus sinirlerin birarada olması nedeniyle etkin analjezi ve anesteziye hızla ulaşılması en büyük avantajıdır¹.

Çalışmamızda, genel cerrahi kliniği tarafından operasyona alınan üst ekstremitte arteriovenöz (A-V) fistül açılan kronik böbrek yetmezlikli 27 hastada uyguladığımız brakial pleksus sinir bloğu deneyimlerimizi retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metot

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezinde; Ocak 2019 ile Aralık 2019 yılları arasında brakial pleksus bloğu ile elektif koşullarda üst ekstremitte cerrahisi uygulanan ve kaydı tutulan 27 hastanın ağrı ve hasta takip formları ile gerçekleştirildi. Genel cerrahi kliniği tarafından aynı hekimle elektif koşullarda A-V fistül cerrahisi uygulanan 31-72 yaş aralığında ve Amerikan Anestezi Uzmanları Derneği (ASA) III risk grubunda yer alan ve takip formu tam olan 27 hasta araştırmaya dahil edildi. Nonkoopere, üst ekstremitte duyu bloğu değerlendirmesine engel hastalığı olan, koagülopatisi bulunan, çalışmada kullanılacak ilaçlara bilinen allerjisi olan, enjeksiyon noktalarında anatomik bozukluğu olanlar, gebe hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmamız prospektif planlanıp retrospektif olarak yapılmıştır.

Hastaların yazılı onamları alınarak yapılacak işlem hakkında bilgilendirme yapıldı. Hastalar ameliyathanede blok uygulama odasına alındı ve standart anestezi monitorizasyonu (elektrokardiyografi, pulsoksimetre, non invaziv kan basıncı) uygulandı. Tüm hastalara cerrahi uygulanmayacak el üzerinden periferik damar yolu açıldı. Klinik durumlarına göre blok uygulamasından önce intravenöz (iv) 1-3 mg midazolam ve 50-100 mikrogram fentanil ile premedikasyon yapıldı. Tüm bloklar, US rehberliğinde iki anestezi tarafından gerçekleştirildi ve blok değerlendirilmesi blok tekniğinden habersiz başka bir anestezi teknisyeni tarafından yapıldı. Genel anestezi şartları sağlandıktan ve damar yolu açıldıktan sonra cilt antisepsisini takiben hastalara supin pozisyonda US eşliğinde supraklavikuler brakial pleksus bloğu uygulandı. Blok için Sonosite M Turbo US

cihazı (SonoSite™, Bothell, WA, USA) ve 6 MHz lineer prob kullanıldı. Blok yapılacak bölgenin antisepsisinden sonra subkutanöz dokuya 2 ml %2'lik lidokain infiltrasyonu yapıldı. Blok uygulamalarında supraklavikuler yaklaşımda 22 G, 50 mm'lik iğne kullanıldı. Tüm iğne giriş ve yönlendirmeleri esnasında olası damar ponksiyon tesbiti için bir anestezi teknisyeni tarafından aralıklı negatif aspirasyon yapıldı. Lokal anestezi karışımı olarak 20 ml %0,5'lik bupivakain ve 10 ml %2 lidokain solüsyonu kullanıldı. Aspirasyonlar 3-5 ml lokal anestezi solüsyon verdikten sonra tekrarlandı. Lokal anestezi tüm pleksusu çevreleyecek şekilde uygulandı. Blok süresince 4-6 litre/dakika yüz maskesi ile oksijen verildi.

Supraklavikuler blok uygulamasında hastaların blok uygulanacak olan kolu addüksiyonda, ön kolu 90 derece fleksiyonda ve eli karnının üzerinde olacak şekilde pozisyon verildi. Hastaların supraklavikuler bölgesi %10 povidon iyot ile silinip steril örtü ile örtüldü. Hastanın baş tarafında ayakta durularak US cihazı blok yapılan tarafta karşıya yerleştirildi. Ultrason probunun işaretli kısmı oryantasyon kolaylığı sağlaması açısından monitörde aynı tarafa gelecek şekilde yerleştirildi. Supraklavikuler blok uygulamasında; prob, koronal oblik planda klavikula üzerinde yerleştirildi. Subklavian arter, birinci kosta üzerinde tesbit edildi. Uygulama sırasında inplane teknik kullanıldı ve iğne işlem sırasında sürekli görüntüldü. Optimal görüntü elde edildikten sonra blok iğnesinin gireceği bölgedeki cilt, cilt altına %2'lik lidokainden 2 mL cilt infiltrasyonu için verildi. Blok başlangıcı olarak iğnesinin cilde giriş anı, blok bitişi olarak iğnenin ciltten çıkış anı kaydedildi. İğnenin cilde giriş anı ile ciltten çıkış anı arasında geçen süre 'blok uygulama süresi' olarak kaydedildi.

Blok oluşma süresi; lokal anestezi enjeksiyonundan motor blok (omuz kaldıramama) oluşmasına kadar geçen zaman, total blok süresi ise lokal anestezi enjeksiyonundan girişim bölgesinde tekrar ağrı duyana kadar geçen süre olarak kaydedildi.

Damar ponksiyonu, hematoma, ağrılı paresteziler, LA toksisite bulguları, solunum sıkıntısı, pnömotoraks, Horner sendromu gibi erken komplikasyonlar bir anestezi uzmanı tarafından kaydedildi. Hastalar postoperatif dönemde cerrahi ekip tarafından takip edildiler. Hastaların ağrı başlama süreleri postoperatif ikinci gün ziyaret edildiklerinde sorularak öğrenildi. 24 saatten uzun süren parestezi, solunum güçlüğü, enjeksiyon noktasında hematoma geç komplikasyon olarak kaydedildi.

İstatistiksel Yöntem

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 16.0 istatistik paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) olarak kategorik değişkenler ise olgu sayısı (n) ve yüzde (%) şeklinde gösterildi.

Bulgular

Çalışmaya toplam 27 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1 de belirtilmiştir. Blok uygulama süresi ortalama 4 dk, blok başlangıç zamanı ortalama 10 dk, blok süresi ise ortalama 9 saat olarak tespit edilmiştir (Tablo 2). Bir hastada bloğun 24 saate kadar uzadığı saptandı. Blok başarısı ise %96 olarak belirlenmiştir (Tablo 2).

İki hastaya ağrı dışında diğer nedenlerle (ameliyathanede düşük sıcaklık nedeniyle üşüme hissi, ameliyat öncesi kaygı) 1-2 mg midazolam IV ve 20-30 mg propofol enjeksiyonu ile rahatsız edici hisleri hafifletildi.

Tablo 1. Demografik veriler (Ort.±SS veya n)

	Ort.±SS veya n (%)
Yaş (yıl)	52 (31-72)
Cinsiyet	
Kadın	9 (%33)
Erkek	18(%66)
ASA III	27 (%100)
Cerrahi süre (dk)	39.3 ± 7.9

Tablo 2. Blok uygulama süresi, blok oluşma süresi, blok süresi, blok başarısı

	Ort.±SS veya n (%)
Blok uygulama süresi (sn)	246.3±45,6
Blok oluşma süresi (dk)	10.1±4.3
Blok süresi (saat)	9 (6-24)
Blok başarısı	26 (96.2)
Komplikasyon	0 (%0)

[Ort.±SS, ort(min-maks) veya n (%)]

Tablo 3. Komplikasyon ve hasta memnuniyeti

	n (%)
Vasküler ponksiyon	0 (%0)
Enjeksiyon sırasında ağrı	0 (%0)
Horner Sendromu	0 (%0)
Solunum güçlüğü	0 (%0)
Operasyon bölgesi dışında ağrı	0 (%0)
Ek komplikasyon	0 (%0)
Memnuniyet (var)	27 (%100)

Operasyon sırasında rahatsızlık hissi açısından başka bir problem yaşanmadı. Bu çalışmada ciddi bir komplikasyonla karşılaşılmamış (pnömotoraks, dispne ile geçici ipsilateral hemidiyafragma parezi ve hemidiyafram, kaza sonucu vasküler ponksiyon, lokal anestezi toksisite, sinir

hasarına bağlı uzamış nörolojik defisit) olup hasta memnuniyeti %100 olarak tespit edilmiştir (Tablo 3).

Tartışma

Rejyonal anestezi birçok avantajı nedeniyle üst ekstremitelerde cerrahisinde sıklıkla tercih edilen bir anestezi tekniğidir. Yeterli analjezi ve optimum cerrahi koşullar sağlandığı için rejyonal anestezi genel anesteziye göre daha güvenilir bir yöntem olarak kabul edilmektedir.

Rejyonal anestezide US kullanımının artmasıyla özellikle üst ekstremitelerde brakial pleksus blokları sıklıkla US eşliğinde uygulanmaya başlanmıştır. Brakial pleksus blok teknikleri arasında supraklavikuler blok, üst ekstremitenin tamamı için en etkili bloktur ve brakial pleksusun bölümlere (division) ayrıldığı seviyede uygulandığından periferik sinirler hemen hemen tamamen bloke olur. Supraklavikuler yaklaşımın en büyük avantajı sinirlerin burada sıkıca paketlenmiş olmasıdır ki bu da hızlı blok başlangıcı ve derin bloğa neden olur.

Supraklavikular bölge özellikle cilde yakınlığı ve subklavian arter ile anatomik komşuluğu nedeniyle US'de rahatlıkla görülebilmektedir. Bu da bloğun başarı oranını artırmasının yanında kolay ve yaygın kullanılmasına olanak sağlamıştır¹. Ultrasonografinin rejyonal blok uygulamasındaki en önemli avantajlarından biri lokal anestezi dozunu, lokal anestezi toksisite riskini ve komplikasyonları azaltmasıdır.

Chan ve arkadaşlarının çalışmasında supraklavikular blok uyguladıkları hastalarda başarı oranı %95 olarak belirtilmiştir². Deneyimli olabilmek için Sandhu ve ark. US eşliğinde en az 20 blok yapılmasını önermişlerdir³. Bizim çalışmamızda deneyimli el ile bu oran benzer şekilde %96 olarak yüksek tespit

edilmiştir. Perlas ve ark ise 510 hastanın 12'sinde (%2,6) başarısız blok belirtmiştir⁴. Bizim çalışmamızda ise sadece 1 (%3) hastada blok sonrası operasyon esnasında ek analjezik ihtiyacı olup başarısız blok olarak değerlendirilmiştir.

Literatürde blok uygulama süresiyle ilgili sonuçlar supraklavikuler blok için 4-9 dk arasındadır^{2,5}. Gürkan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bu süre ortalama 3 dk olarak belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda blok uygulama süresi literatürle uyumlu olarak ortalama 4 dk olarak saptanmıştır.

Literatürde blok oluşma süresi supraklaviküler blokta 16-22 dk, infraklavikuler blokta ise 12.5-19 dk arasındadır^{2,6}. Başka bir çalışmada ise motor bloğun başlama zamanı ortalama 2,26-19,33 dk arasında değişirken; motor bloğun yeniden negatifleşme süresi ise ortalama 370-1050 dakika arasında değişmektedir⁷. Sunulan çalışmada blok oluşma süresi ortalama 10 dk ve uygulanan bloğun geri dönüş süresi ortalama 9 saat saptanmış olup bir hastamızda ise motor bloğun 24 saate kadar uzadığı tespit edilmiştir.

US eşliğinde uygulanan supraklavikuler ve infraklavikuler bloklarda, blok başarısı ile bloğun başlama ve uygulama süresinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, supraklavikuler blok uygulanan grupta blok oluşma süresinin ortalama 11,6 dk olduğu bildirilmiştir⁸. Blok uygulama süresi ve blok oluşma süresine ait farklı sonuçlar, kullanılan lokal anestetiklerin ve solüsyona eklenen adjuvan maddelerin farklılığı (sodyum bikarbonat, adrenalin) ve materyal metod farklılığı (değerlendirilen sinir sayısı, değerlendirme aralıkları) ve uygulayıcının deneyimiyle ilişkili olabilir. Kullanılan lokal anesteziğin volümü de blok üzerinde etkili olabilir. Arcand ve arkadaşları⁵ 0.5 ml/kg (maks. 40 ml), Koscielniak ve arkadaşları⁶ 0.5 ml/ kg (30-50) ml

kullanırken biz standart olarak 30 ml lokal anestetik solüsyonu kullandık. Sandhu ve ark.³ ise total 21 ml ile başarılı sonuçlar elde ettiklerini belirtmişlerdir.

US eşliğinde yapılan supraklavikuler bloğun en büyük avantajı brakial pleksusa rahat ulaşmanın yanında plevra, subklavian arter ve ven gibi çevre dokuların görülebilmesidir ve intravasküler enjeksiyon ve pnömotoraks gibi komplikasyonların önlenmesidir. Ancak tüm avantajlarına rağmen intravasküler enjeksiyon gibi komplikasyonların US ile de oluşabileceğini gösteren yayınlar vardır^{1,8}.

Pnömotoraks supraklavikuler bloğun ciddi bir komplikasyonudur ve %0,5 ile %6,1 oranında görülür¹. Ultrason rehberliğinin en önemli avantajı sadece hedef dokuların değil aynı zamanda risk altındaki ilişkili diğer anatomik yapıların da görüntülenebilmesidir. Supraklavikuler blok sırasında US ile plevra net olarak görüntülenebilmesine rağmen yine de US rehberliğinde uygulanan supraklavikuler bloklarda pnömotoraks olguları bildirilmiştir^{11,12}. Brakial pleksusun tüm dallarının blokajını sağlayan bir teknik olan supraklaviküler blokta Neal ve arkadaşları ise %1 oranında pnömotoraks bildirmişlerdir¹³.

Supraklavikuler blok sonrasında %29-50 oranında oranında Horner sendromu görülebilir^{13,14}. Daha az olmakla birlikte infraklavikuler blok ile de Horner sendromu görülebilir¹⁵. Ayrıca frenik sinir bloğu ve büyük damarların yaralanmasına bağlı hematoma görülebilmektedir. Bu teknikte girişim yapılan tarafta %28 ile %80 oranında tek taraflı diafragma paralizisi gelişmektedir. Mak ve arkadaşları¹⁶ 18-60 yaş arası 30 hastada yaptıkları çalışmada; supraklavikuler blok sonrası diafragma paralizisini ve pulmoner fonksiyonları değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak bloğun uygulandığı tarafta %50 hastada tam diafragma paralizisi, %17

hastada ise diafragma kısmi paralizi saptamışlardır. Kısmi ya da tam paralizi gelişen hastalarda da oksijen saturasyon düşüklüğü ve semptomlara rastlamamışlardır. Bu sebepten de oluşan tek taraflı diyafragma paralizisinin klinik olarak önemli olmadığını vurgulamışlardır. Bizim çalışmamızda 27 hastaya supraklavikuler blok uygulandı ve hastalarımızın hiçbirinde desaturasyon, pulmoner komplikasyonlar veya semptomatik bulgulara rastlanmadı. Dolayısıyla biz de tek taraflı diafragma paralizisinin klinik olarak önemli olmadığını düşünmekteyiz. Çalışmamızda supraklavikuler yaklaşımda ortaya çıkabilen Horner sendromu ile karşılaşmamıştır. Horner sendromunun sonuçları klinik olarak önemli olmasa da hasta tarafından hoş olmayan rahatsızlık verici bir durum olarak hissedilip anksiyeteye ve hasta memnuniyetsizliğine neden olabilir.

Supraklavikuler blokta lokal anesteziğin brakial pleksus içinde yayılımıyla aynı taraf frenik sinirde %67 oranında paralizi görülebilir^{13,17}. Bu nedenle supraklavikuler bloğun bilateral uygulanması önerilmez. Oysa infraklavikuler bloğun çift taraflı yapılabileceğine dair veriler bulunmaktadır¹⁸. Literatür çalışmalarına göre ağrılı parestezi sıklığı supraklavikuler yaklaşımla %28, infraklavikuler yaklaşımla %3-20 olarak belirtilmiş¹⁹ olup çalışmamızda ağrılı parestezi görülmediği gibi ciddi bir komplikasyonla da karşılaşmamıştır (pnömotoraks, dispne ile geçici ipsilateral hemidiyafragma parezi ve hemidiyafram, kaza sonucu vasküler ponksiyon, lokal anestezi toksisite, sinir hasarına bağlı uzamış nörolojik defisite).

Sonuç

Supraklavikuler brakial pleksus blokajı için 20 ml %0,5 bupivakain ve 10 ml %10 lidokain ile etkili bir blok oluşturulmuş olup ilave bir etki saptamadık. US eşliğinde supraklavikuler brakial pleksus blokajı tecrübeli ellerde güvenle kullanılabilir genel anesteziye iyi bir alternatif olduğu sonucuna varıldı.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın ana kısıtlılığı, retrospektif olması ve tek merkezin tecrübesine dayanılarak gerçekleştirilmiş olmasıdır. İncelenen hastalar genel popülasyonu temsil etmeyen tek bir merkezde brakial pleksus bloğu uygulanan hastalarla sınırlı olmasıdır. Retrospektif bir çalışma olarak, sonuçlarımız veri toplama ve dokümantasyondaki olası hatalarla sınırlı olabilir.

Finansal Destek:

Bu makalede açıklanan çalışma için herhangi bir finansman alınmadı.

Çıkar Çatışması:

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Etik Onam:

2020 öncesi tamamlanmış ve retrospektif bir çalışma olduğundan etik onam şartı aranmamıştır.

Kaynaklar

1. Liu SS, Ngeow JE, Yadeau JT. Ultrasound-guided regional anesthesia and analgesia: a qualitative systematic review. *Reg Anesth Pain Med.* 2009; 34: 47-59.
2. Chan VW, Perlas A, Rawson R, Odukoya O. Ultrasound – guided supraclavicular brachial plexus block. *Anesth Analg.* 2003; 97: 1514-17
3. Sandhu NS, Capan LM. Ultrasound-guided infraclavicular brachial plexus block. *Br J Anaesth* 2002; 89(2): 254-59.
4. Perlas A, Lobo G, Lo N, Brull R, Chan V W.S, Karkhanis R. Ultrasound-guided supraclavicular block: outcome of 510 consecutive cases. *Reg Anesth Pain Med.* 2009; 34(2):171-76.
5. Arcand G, Williams SR, Chouinard P, Boudreault D, Harris P, Ruel M, et al. Ultrasound-guided infraclavicular versus supraclavicular block. *Anesth Analg* 2005; 101(3):886-90.
6. Koscielniak-Nielsen ZJ, Frederiksen BS, Rasmussen H, Hesselbjerg L. A comparison of ultrasound-guided supraclavicular and infraclavicular blocks for upper extremity surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53(5): 620-6.
7. Purcu O, Yavaşcaoğlu B, Kaya FN, Gurbet A, Turkcan S, Orhan G. Pregabalinin aksiller blok sonrası analjeziye etkisi. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 2013; 41 :18-23.
8. Piangatelli C, De CA, Pecora L, Recanatini F, Cerchiara P, Testasecca D. Levobupivacaine and ropivacaine in the infraclavicular brachial plexus block. *Minerva Anestesiologica* 2006; 72: 217-21.
9. Ozgur M, Hasde A, Koseoğlu A. Ust ekstremite periferik arter yaralanmalarında ultrason eşliğinde supraklavikuler blok; hızlı, kolay ve güvenilir bir anestezi yaklaşımı. *Cağdaş Tıp Dergisi* 2015; 5: 1-5.
10. Wedel DJ. Nerve blocks. In: Miller RD, editor. *Anesthesia.* 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 1523-5.
11. Bhatia A, Lai J, Chan VW, Brull R. Case report: pneumothorax as a complication of the ultrasound-guided supraclavicular approach for brachial plexus block. *Anesth Analg* 2010; 111(3): 817-9.
12. Koscielniak-Nielsen ZJ, Rasmussen H, Hesselbjerg L. Pneumothorax after an ultrasound-guided lateral sagittal infraclavicular block. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52(8): 1176-7.
13. Neal JM, Moore JM, Kopacz DJ, Liu SS, Kramer DJ, Plorde JJ. Quantitative analysis of respiratory, motor, and sensory function after supraclavicular block. *Anesth Analg* 1998; 86(6): 1239-44.
14. Yang CW, Kwon HU, Cho CK, Jung SM, Kang PS, Park ES, et al. A comparison of infraclavicular and supraclavicular approaches to the brachial plexus using neurostimulation. *Korean J Anesthesiol* 2010; 58(3): 260-6.
15. Hoşten T, Gürkan Y, Solak M, Toker K. A case of Horner's syndrome following lateral sagittal infraclavicular block. *Agri* 2008; 20(4): 45-8.
16. Mak PH, Irwin MG, Ooi CG, Chow BF. Incidence of Diaphragmatic Paralysis Following Supraclavicular Brachial Plexus Block and its Effect on Pulmonary Function. *Anaesthesia* 2001; 56(4): 352-6
17. Knoblanche GE. The incidence and aetiology of phrenic nerve blockade associated with supraclavicular brachial plexus block. *Anaesth Intensive Care* 1979; 7(4):346-9.
18. Tekin M, Gürkan Y, Baykal Ceylan D, Solak M, Toker M. Ultrason rehberliğinde bilateral infraklavikuler blok: Olgu sunumu. *Agri* 2010; 22: 41-3.
19. Sandhu NS, Manne JS, Medabalmi PK, Capan LM. Sonographically guided infraclavicular brachial plexus block in adults: a retrospective analysis of 1146 cases. *J Ultrasound Med* 2006; 25(12): 1555-61.



VITAMIN B12 AND FOLIC ACID LEVELS AFTER IRON THERAPY IN IRON-DEFICIENCY ANEMIA

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDE DEMİR TEDAVİSİ SONRASI B12 VİTAMİNİ VE FOLİK ASİT SEVİYELERİ

Didar Yanardag Acik¹, Bilal Aygun¹


1 Department of Internal Medicine and Haematology, Adana City Education and Research Hospital, Adana, Turkey

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Didar Yanardağ Açık E-mail: didaryanardag@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 15.10.2020 Kabul Tarihi-Accepted: 14.12.2020 Available Online Date/Çevrimiçi Yayın Tarihi: 31.12.2020

Cite this article as: Acik DY, Aygün B. Vitamin B12 and folic acid levels after iron therapy in iron-deficiency anemia.

J Cukurova Anesth Surg. 2020;3(3):261-7. Doi: 10.36516/jocass.2020.63

 0000-0001-7282-0188, 0000-0001-7368-8123

Abstract

Objective: In this study, our intent was to determine whether serum levels of B12 and folic acid in patients diagnosed with iron deficiency anemia undergo change in response to iron supplements.

Methods: In this retrospective study, 202 female patients with iron deficiency anemia and only iron treatment were included. Complete blood count, vitamin B12, ferritin, folate levels of patients at the time of initial presentation and 4-8 weeks after treatment were examined.

Results: Overall, significant increases were detected in mean hemoglobin, mean hematocrit, mean corpuscular volume, median white blood cell and median serum ferritin levels in all patients treated with iron therapy (both oral and intravenous); significant decreases were observed in post-treatment median platelet, median folate, and median B12 levels in this patient cohort.

Conclusions: Erythropoiesis slows in the deficiency of any of the critical factors that promote erythropoiesis, serum vitamin B12, folate, and iron. We can say that the serum levels of these vitamins decrease with the use of vitamin B12 and folate after increased erythropoiesis with iron treatment.

Keywords: Vitamin B12, folic acid, Iron deficiency anemia, Iron therapy

Öz

Giriş: Bu çalışmada amacımız, demir eksikliği anemisi teşhisi konulan hastalarda serum B12 ve folik asit düzeylerinin demir takviyesine yanıt olarak değişip değişmediğini belirlemektir.

Materyal metot: Retrospektif yapılan bu çalışmaya demir eksikliği anemisi olan ve sadece demir tedavisi alan 202 kadın hasta dahil edildi. Hastaların ilk başvuru anında ve tedaviden 4-8 hafta sonra tam kan sayımı, B12 vitamini, ferritin, folat seviyeleri incelendi.

Bulgular: Genel olarak, demir tedavisi ile tedavi edilen tüm hastalarda (hem oral hem de intravenöz) ortalama hemoglobin, ortalama hematokrit, ortalama korpusküler hacim, medyan beyaz kan hücresi ve medyan serum ferritin seviyelerinde önemli artışlar tespit edildi; bu hasta kohortunda tedavi sonrası medyan trombosit, medyan folat ve medyan B12 seviyelerinde önemli düşüşler gözlemlenmiştir.

Sonuç: Eritropoezi teşvik eden kritik faktörler olan serum vitamin B12, folat ve demirin herhangi birinin eksikliğinde eritropoez yavaşlar. Demir tedavisi ile artan eritropoez sonrası vitamin B12 ve folatın da kullanılmasıyla birlikte bu vitaminlerin serum seviyelerinin düştüğünü söyleyebiliriz.

Anahtar kelimeler: Vitamin B12, folik asit, demir eksikliği anemisi, demir tedavisi

Introduction

Iron deficiency and iron deficiency anemia (IDA) are diagnosed worldwide; this finding is particularly common among women of reproductive age¹. Folate, vitamin B12 (B12) and iron are critical for normal erythropoiesis; erythroblasts specifically require folate and B12 for both proliferation and differentiation. Folate and/or B12 deficiency have direct impact on purine and thymine metabolism and can disrupt DNA synthesis and promotes erythroblast apoptosis; this will ultimately result in ineffective erythropoiesis and anemia. Erythroblasts require substantial amounts of iron for hemoglobin biosynthesis². Iron deficiency suppresses erythropoietin production via activation of the iron regulatory protein 1 (IRP1) - hypoxia inducible factor 2 α (HIF2 α) axis; this limits erythropoiesis under conditions of systemic iron restriction³. Iron deficiency also results in diminished consumption of vitamin B12 and folate, although serum levels may remain within normal limits.

In the light of this information, we hypothesized that serum levels of vitamin B12 and folate may undergo a rapid decrease in association with sudden accelerations in erythropoiesis observed in response to iron treatment; our preliminary clinical observations suggested that administration of iron supplements resulted in a substantial decrease in serum B12 levels among patients in our cohort. In this study, our intent was to determine whether serum levels of B12 and folic acid in patients diagnosed with IDA undergo change in response to iron supplements.

Material and Methods

This study is a retrospective, cross-sectional, single-center study. Our subjects included 202 female patients of reproductive age who presented to our hospital between July 2018 and July 2019 and who were diagnosed with iron deficiency anemia (IDA) according to the World Health Organization (WHO) 2001 criteria (1) and who were treated with iron supplements only. This study was approved by the ethics committee. Laboratory values for hemoglobin (Hb), hematocrit (Hct), mean corpuscular volume (MCV), white blood cells count (WBC), platelet count (Plt), as well as serum ferritin, folate and B12 levels were evaluated at presentation and again at 4–8 weeks after the treatment. Patients were diagnosed with IDA based on Hb levels <12 g/dL and serum ferritin levels <30 μ g/L at presentation; we diagnosed vitamin B12 deficiency in patients with serum B12 levels <126.5 ng/L (reference range: 126.5–505 ng/L) and folate deficiency among those with folate levels <3.1 μ g/L (reference range: 3.1–19.9 μ g/L). Exclusion criteria included: patients diagnosed with a disease or disorder other than iron deficiency, patients diagnosed with iron deficiency secondary to malignant disease or gastrointestinal surgery, women who were pregnant or lactating at the time of presentation, women who were in menopause or who were amenorrheic, patients who were undergoing erythrocyte transfusion, patients undergoing concomitant treatment with vitamin B12, vitamin complexes and/or folic acid supplements in addition to iron therapy, and those who were not available for follow-up within the 4–8 week designated in this study.

Statistics

Statistical analysis was carried out using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) software. Normal distribution of the data was assessed with the Kolmogorov-Smirnov test. Numerical variables that exhibit normal distribution were presented as mean \pm standard deviation; those that exhibited non-normal distributions were presented as median (min-max). Categorical variables were presented as numbers and percentages. In all populations including the treatment groups (oral and intravenous administration groups), laboratory results before and after iron supplementation were assessed with generalized linear mixed model (GLMM) for the analysis of longitudinal data with repeated measurements. The relationship between the changes in the laboratory parameters after iron replacement was examined by Spearman Correlation Analysis. For the

purposes of statistical analysis, p values <0.05 were considered to be significant.

Results

We enrolled 202 patients in our study; 51 patients (25.2%) were treated with oral iron supplementation and 151 (74.8%) were treated with IV iron replacement. The age range of the patients was between 18-55 years and their mean age was 38.7 ± 8.7 years. There was no difference in the mean age of patients that received oral iron replacement *vs.* those treated with IV iron replacement (37.4 ± 9.3 *vs.* 39.2 ± 8.5 ; $p = 0.188$). The Hcts of the patients who received oral iron therapy were higher at presentation compared to Hcts of patients treated with IV iron replacement (31.9 ± 4.6 *vs.* 30.2 ± 4.3 ; $p = 0.015$). No other laboratory findings differed significantly between the two treatment groups (Table 1).

Table 1. Patient demographics and laboratory values at presentation

Variables	Total population n = 202	Oral Iron n = 51	IV Iron n = 151	p
Age (years)	38.7 ± 8.7	37.4 ± 9.3	39.2 ± 8.5	0.188
Hb (g/dL)	9.4 ± 1.6	9.7 ± 1.7	9.3 ± 1.6	0.094
Hct (%)	30.6 ± 4.4	31.9 ± 4.6	30.2 ± 4.3	0.015*
MCV (fL)	69.1 ± 8.6	71.1 ± 8.9	68.5 ± 8.4	0.061
WBC ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	6.6 (2.7-15.7)	6.4 (2.7-13.9)	6.7 (2.7-15.7)	0.845
Plt ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	319 (107-4880)	324 (107-4880)	319 (139-573)	0.790
Ferritin ($\mu\text{g/L}$)	3.5 (0.5-23.3)	3.7 (1.4-23.3)	3.4 (0.5-16.6)	0.074
Folate ($\mu\text{g/L}$)	8.3 (3.1-24.4)	8.8 (3.1-20)	8 (3.4-24.4)	0.500
B12 (ng/L)	258 (96-635)	276 (147-526)	253 (96-635)	0.115

Values are presented as mean \pm standard deviation or median (min-max) as noted in the Methods.

* $p < 0.05$ indicates statistical significance.

Table 2. Responses to iron replacement therapy

Variables	Pre-treatment	Post-treatment	p
	n = 202	n = 202	
Hb (g/dL)	9.4 ± 1.6	11.8 ± 1.3	<0.001*
Hct (%)	30.6 ± 4.4	36.6 ± 3.5	<0.001*
MCV (fL)	69.1 ± 8.6	76.9 ± 8.4	<0.001*
WBC (x10 ³ /μl)	6.6 (2.7-15.7)	6.9 (3.3-14.7)	0.025*
Plt (x10 ³ /μl)	319 (107-4880)	268 (28-520)	<0.001*
Ferritin (μg/L)	3.5 (0.5-23.3)	41.1(2.4-288.8)	<0.001*
Folate (μg/L)	8.3 (3.1-24.4)	8.0 (2.1-24)	0.005*
B12 (ng/L)	258 (96-635)	244 (51-652)	<0.001*

Values are presented as mean ± standard deviation or median (min-max).

*p < 0.05 indicates statistical significance.

Table 3. Laboratory values evaluated pre- and post-treatment in patients treated with oral or IV iron replacement therapy

Variables	Oral Iron Replacement n=51			IV Iron Replacement n=151			Δp oral vs IV
	Pre-treatment	Post-treatment	p	Pre-treatment	Post-treatment	p	
Hb (g/dL)	9.7±1.7	11.6±1.6	<0.001*	9.3±1.6	11.9±1.2	<0.001*	0.004*
Hct (%)	31.9±4.6	36.8±4.5	<0.001*	30.2±4.3	36.5±3.1	<0.001*	0.023*
MCV (fL)	71.1±8.9	77.3±8.4	<0.001*	68.5±8.4	76.7±8.5	<0.001*	0.104
WBC(x10 ³ /μl)	6.4 (2.7-13.9)	7.2 (3.7-11.4)	0.123	6.7 (2.7-15.7)	6.7 (3.3-14.7)	0.096	0.690
Plt (x10 ³ / μl)	324 (107-4880)	262 (105-461)	<0.001*	319 (139-573)	269.5 (28-520)	<0.001*	0.083
Ferritin(μg/L)	3.7 (1.4-23.3)	12.4 (2.9-66.7)	<0.001*	3.4 (0.5-16.6)	68.4 (2.4-288.8)	<0.001*	<0.001*
Folate (μg/L)	8.8 (3.1-20)	8.5 (3.1-23.9)	0.570	8 (3.4-24.4)	7.6 (2.1-24)	0.013*	0.037*
B12 (ng/L)	276 (147-526)	249 (141-428)	0.007*	253 (96-635)	243.5 (51-652)	<0.001*	0.217

Values are presented as mean ± standard deviation or median (min-max).

*p < 0.05 indicates statistical significance.

Overall, significant increases were detected in mean Hb, mean Hct, mean MCV, median WBC, and median serum ferritin levels in all patients treated with iron therapy (both oral and intravenous); significant decreases were observed in post-treatment median Plt, median folate, and median B12 levels in this patient cohort (Table 2).

When evaluated by treatment group, we observed significant increases in post-treatment mean Hb, Hct, and MCV and median serum ferritin levels among patients treated with oral iron replacement; significant decreases were observed in median Plt and serum B12 levels after treatment. Analogous findings were observed in response to IV iron supplementation, albeit with an additional significant decrease in median serum folate levels. Of note, more substantial increases in post-treatment mean Hb, mean Hct and median serum ferritin levels were identified among the patients treated with IV iron replacement compared to those provided with oral iron therapy; as noted above, those on IV iron therapy also responded with a significant decrease in serum folate levels. No additional statistically significant differences were noted (Table 3).

Discussion

In this study, we evaluated serum B12 and folate levels both before and after iron treatment in patients diagnosed with IDA. We found that Hb, MCV, serum ferritin, and WBC all increased, whereas serum levels of B12 and folate and Plts all decreased in response to iron treatment. Interestingly, serum folate levels responded to oral iron therapy with a small but not statistically significant decrease; by contrast, we found a larger and statistically significant decrease in serum folate levels in response to IV iron therapy. This may be because IV iron results in a more rapid mobilization of

reticulocytes and promotes accelerated erythropoiesis⁴ with insufficient time to correct diminishing folate levels secondary to increased utilization.

Roberts et al.⁵ previously demonstrated that both serum and erythrocyte levels of folate were decreased in response to IV iron therapy together with improvements in associated megaloblastic changes in the bone marrow. They explained this observation with a focus on the iron-dependent folate biosynthetic enzyme, glutamate formimino transferase. Specifically, iron deficiency may interfere with folate metabolism by reducing the activity of this critical enzyme. Velez et al.⁶ also reported decreases in serum folate levels following iron treatment in four of six iron-deficient patients. Following iron treatment, folate metabolism improved together with resolution of findings associated with folate deficiency in the bone marrow; increased uptake of folate in the bone marrow resulted in a decrease in the serum and erythrocyte folate levels. In these cases, an absolute folate deficiency could be masked by concomitant iron deficiency^{4,7}. The findings from our study are consistent with these observations.

We have also found that the serum B12 levels decreased in response to both oral and IV iron treatments. Harrison⁸ reported that patients diagnosed with hypochromic anemia presented with low levels of vitamin B12 associated with peripheral erythrocytes; erythrocyte B12 levels became abnormally high in response to iron treatment and only gradually returned to normal levels. Among possible explanations provided for this observation, iron deficiency may lead to diminished enzyme content within the erythrocytes which may result in diminished intake of B12 through the cell membrane and/or limitations on its use within cells⁸. This hypothesis also explains why serum B12 levels decrease following iron treatment. Morphological changes in the peripheral

blood erythrocytes and their precursors in bone marrow due to iron deficiency may mask the evidence of co-existing folate and vitamin B12 deficiencies⁴. In contrast to the findings from our study, Remacha et al.⁹ reported that serum B12 and folate levels increased in response to iron treatment in a series that included 35 otherwise healthy young women. However, the authors noted that, while iron deficiency has an impact on multiple metabolic pathways including those involving B12 and folate, levels may have normalized in response to iron treatment. Similarly, in a study including 50 patients, Roberts et al.⁴ found that IV iron therapy had no impact on serum B12 levels, and Metz et al.¹⁰ reported no significant changes in serum B12 levels following intravenous iron infusion used to treat 81 patients with postnatal anemia. These discrepancies may relate to the number of patients included in each of these studies and to their individual nutritional habits.

Taken together, our results suggest that insufficient erythropoiesis due to iron deficiency limits the use of endogenous B12 and folate; the intracellular and/or surface enzymes modulated by serum iron levels may also have an impact on B12 and folate metabolism. As such, serum B12 and folate levels may appear to be normal despite ongoing and potentially inefficient use^{4,8}. Furthermore, iron, folate and B12 deficiencies may co-exist^{11,12}. It is critical to recognize that microcytosis associated with iron deficiency may mask the morphological findings of B12 and/or folate deficiency; a low or normal MCV determined as part of an evaluation of IDA does not fully exclude concomitant problems associated directly with B12 and/or folate. For this reason, it is critical to include an evaluation of serum B12 and folate levels in any evaluation performed to assess responses to iron treatment so as to be certain to include the possibility of these associated deficiencies. Similarly, patients who do not mount an adequate response to iron treatment, including

reticulocytosis and an increase in Hb and Hct should be re-evaluated immediately to rule out B12 and/or folate deficiency.

Study Limitations

Among the limitations of this study, we were unable to compare our findings to those reported previously because, to the best of our knowledge, there are no current and comprehensive published studies that addressed the impact of iron therapy on serum B12 and folate levels. Similarly, due to the retrospective nature of the study design, peripheral blood smear and bone marrow data were not available to us at this time.

Conclusion

We conclude that deficiencies in serum levels B12, folate and iron, which are critical factors promoting erythropoiesis may effectively mask one another in a basic clinical assessment of anemia. As such, we recommend a full assessment of B12, folate and iron as part of the comprehensive diagnosis, treatment and follow-up of any patient presenting with anemia.

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest

Funding

None

References

1. World Health Organization (WHO), Geneva. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers. Google Sch. 2020.
2. Koury MJ, Ponka P. New insights into erythropoiesis: the roles of folate, vitamin B₁₂, and iron. *Annu Rev Nutr.* 2004;24:105-131.
3. Kim A, Nemeth E. New insights into iron regulation and erythropoiesis. *Curr Opin Hematol.* 2015;22(3):199-205.
4. Ralley FE. Erythropoietin and intravenous iron in PBM. *Transfus Apher Sci.* 2014;50:16-19.
5. Roberts PD, St John DJ, Sinha R et al. Apparent folate deficiency in iron-deficiency anaemia. *Br J Haematol.* 1971;20:165-176.
6. Velez H, Restrepo A, Vitale JJ, et al. Folic acid deficiency secondary to iron deficiency in man. Remission with iron therapy and a diet low in folic acid. *Am J Clin Nutr.* 1966;19:27-36.
7. Vitale JJ, Restrepo A, Velez H, et al. Secondary folate deficiency induced in the rat by dietary iron deficiency. *J Nutr.* 1966;88:315-322.
8. Harrison RJ. Vitamin B₁₂ levels in erythrocytes in hypochromic anaemia. *J Clin Pathol.* 1971;24:698-700.
9. Remacha AF, Wright I, Fernández-Jiménez MC, et al. Vitamin B₁₂ and folate levels increase during treatment of iron deficiency anaemia in young adult woman. *Int J Lab Hematol.* 2015;37:641-648.
10. Metz J, Edelstein T, Divaris M, et al. Effect of total dose infusion of iron-dextran on iron, folate, and vitamin B₁₂ nutrition in postpartum anaemia. *Br Med J.* 1967;3:403-406.
11. Toh B-H. Pathophysiology and laboratory diagnosis of pernicious anemia. *Immunol Res.* 2017 ;65:326-330.
12. Berry N, Basha J, Varma N, et al. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology: A prospective study from India. *JGH Open.* 2018;2:196-200.



LENF NODU METASTAZINI TAKLİT EDEN SCHWANNOMA OLGUSU VE KLİNİK DENEYİMLERİMİZ A CASE OF SCHWANNOMA MIMICKING LYMPH NODE METASTASIS AND OUR CLINICAL EXPERIENCE

Ferdane Melike Duran¹, Hıdır Esme¹, Meryem İlkey Eren KARANİS²

1 Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahisi Kliniği, Konya, Türkiye


2 Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği, Konya, Türkiye

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Ferdane Melike Duran E-mail: fmdgerceker@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 04.07.2020 Kabul Tarihi-Accepted: 30.12.2020 Available Online Date/Çevrimiçi Yayın Tarihi: 31.12.2020

Cite this article as: Duran FM, Esme H, Karanis MİE. Lenf Nodu Metastazını Taklit Eden Schwannoma Olgusu ve Klinik Deneyimlerimiz.

J Cukurova Anesth Surg. 2020;3(3):268-74. Doi: 10.36516/jocass.2020.64

 0000-0002-2886-7285, 0000-0002-1097-4592, 0000-0001-9183-9124, 0000-0002-1097-4592

Öz

Schwannomalar ikinci en sık görülen benign periferik sinir kılıfı tümörüdür. Schwann hücrelerinden gelişmesi nedeniyle bu hücrelerin bulunduğu intrakranial, ekstrakranial ya da spinal sinir seyirleri boyunca tüm organ veya dokularda görülebilirler. Çoğunlukla baş boyun bölgesinde ve ekstremitelerde, her iki cinste eşit sıklıkta ve 30-60 yaşları arasında görülür. Bu makalede lenf nodu metastazını taklit eden sol brakiyal pleksus kaynaklı schwannoma olgusu 2011-2020 yılları arasındaki klinik deneyimlerimiz ile birlikte değerlendirildi.

Anahtar Sözcükler: Brakiyal pleksus, Lenfadenopati, Schwannoma.

Abstract

Schwannomas are the most common benign peripheral nerve sheath tumor that are seen secondly. These cells can be seen in all organs or tissues during intracranial, extracranial, spinal nerve courses due to the development of Schwann cells. They are mostly seen in the head and neck region and extremities, equally dispersed at both gender and frequently seen between the ages 30s-60s. In this article schwannoma case stemming from left brachial plexus that imitates the lymph node metastasis was evaluated with our clinical experience between the years 2011-2020.

Keywords: Brachial Plexus, Lymphadenopathy, Schwannoma

Giriş

Schwannomalar çoğunlukla baş boyun bölgesinde ve ekstremitelerde görülür¹. Toraksta özellikle posterior mediastende yaygınken, brakial pleksusdan kaynaklanmaları nadirdir². Brakial pleksustan kaynaklananlar genellikle genişleyen kitle ya da radiküler ağrı bulguları verirler³. Cerrahin günlük pratiğinin dışındaki işlemler, brakial pleksusun karmaşık anatomik yapısının anlaşılmasındaki güçlük, nadir görülmesi, cerrahisinde nörolojik defisit oluşturma riskini arttırmaktadır⁴. 9 yıl boyunca kliniğimizde opere edilip schwannoma tanısı alan hastalarımızla birlikte lenf nodu metastazını taklit eden schwannoma olgusunu aktarmaya değer bulduk.

Olgu

78 yaşındaki erkek hasta sol infraklavikular, yaklaşık 2,5 cm'lik ağrısız kitle şikâyeti ile başvurdu. Hasta 2 sene önce nazofarinks kanseri nedeniyle operasyon geçirmiş ve radyoterapi almıştı.

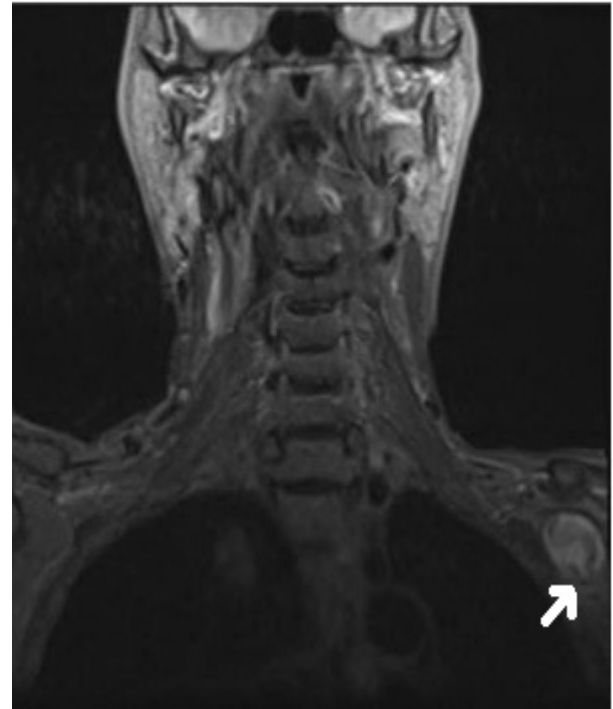
Tablo 1. Cerrahi prosedürlerin yüzde dağılımı

Cerrahi Prosedür	Sayı	%
Torakotomi	6	54,5
VATS	3	27,2
Diğer(Eksizyonel biyopsi)	2	18,1

Takiplerinde alınan MR'ı sol infraklavikular bölgede subklavian arter posterior bitişiğinde yaklaşık 32x23 mm boyutlarında T1'de hipo, T2'de heterojen hiperintens yapıda kontrast sonrası belirgin kontrast tutulumu göstermeyen

lezyon izlenmektedir (lenfadenopati?) şeklinde raporlanmıştı (Resim 1).

Onkoloji tarafından operasyon için kliniğimize yönlendirilen hastadan genel anestezi altında pektoral adale derinlerinde 3 cm büyüklüğündeki lezyon total olarak eksize edildi (Resim 2 ve 3). Postoperatif sol kolda güçsüzlük gelişti. Nöroloji konsültasyonu sonucu brachial pleksus posterior cord lezyonu düşünülen hastanın EMG'sinde brakial pleksusun üst ve orta trunkusunda motor, alt trunkusta duyu dalının belirgin etkilendiği aksonal dejenerasyon tespit edildi. Patoloji sonucu Ancient schwannoma geldi (Resim 4,5,6). Hastanın mevcut şikayetleri açısından nöroloji ve fizik tedavi takibi devam ediyor.



Resim 1. Hastaya ait MR görüntüsü



Resim 2. İnteroperatif görüntü

Tartışma

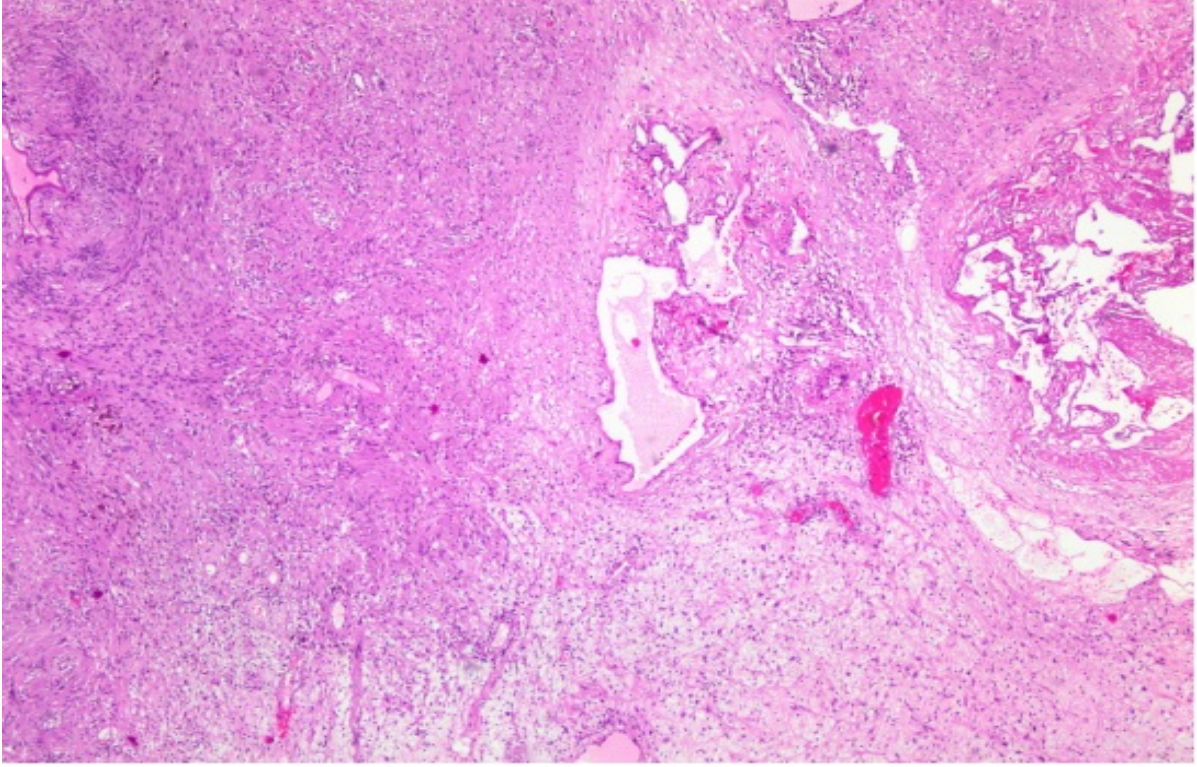
Kliniğimizde 2011-2020 yılları arasında 11 hastaya schwannoma teşhisi kondu ve cerrahi uygulandı. Serideki bir hasta nüks nedeniyle 2. kez opere edildi. Hastaların 5'i kadın, 6'sı erkekti. Ortalama yaş kadınlarda 40.2, erkeklerde 49.1 idi. Schwannomalar her iki cinsiyette eşit dağılım gösterirken 3. ve 6. dekat aralığında daha siktir. Hastalardaki cinsiyet ve yaş dağılımı literatürle uyumluydu⁵. Hepsini benign karakterliydi. Apeks yerleşimli bir olguda nüks izlendi, 2. operasyonda rezidü doku kalması ve ilk operasyondan 1 yıl sonra tekrar etmiş olması nedeniyle radyoterapi verildi. Bu hastada dahil olmak üzere 5 yıllık takipte nüks izlenmedi. 11 cerrahi işlemin 6'sında torakotomi, 3'ünde VATS, 2'sinde de diğer yöntemlerle (eksizyonel biyopsi) rezeksiyon uygulandı. Cerrahi prosedürlerin yüzde dağılımı Tablo 1 de verilmektedir.

İlk olarak 1908 yılında Verocay tarafından tanımlanan Schwannomalar⁶, 2. en sık görülen periferik sinir tümörleridir⁴. Schwann hücrelerinin bulunduğu intrakranial, ekstrakranial ya da spinal sinir seyirleri boyunca tüm organ veya dokularda görülürken %30-40'ı baş boyun bölgesinde rastlanır. Özellikle son dört kafa çiftinden daha nadir olarak da otonom sinirlerden köken alabilirler⁷. İnterkranyal

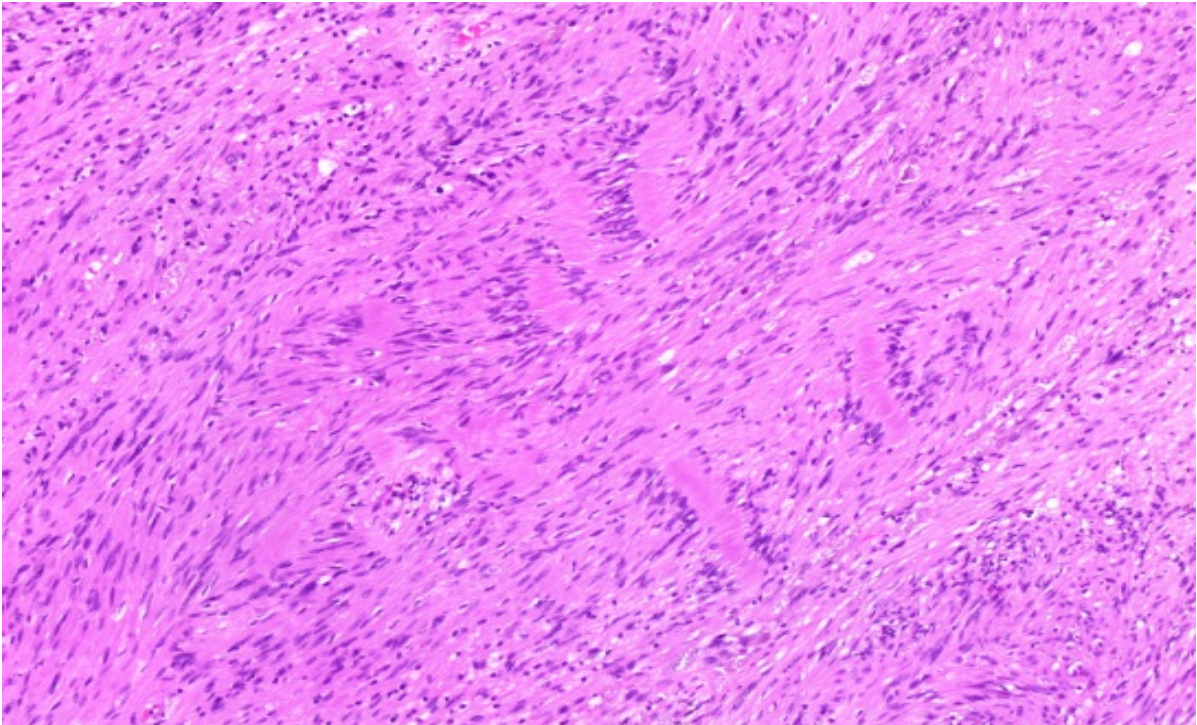
olarak daha çok sekizinci kranial sinirin vestibuler bölümünden köken aldıklarından, işitme güçlüğü, çınlama, denge bozukluğu gibi bulgular verirler⁴. Spinal bölgede, herhangi bir seviyedeki posterior sinir köklerinden de gelişebilir⁸. Bu bölgedeki tümörler tamamen spinal kanal içinde kalabildikleri gibi intervertebral foromenden dışarı çıkarak kum saati görüntüsü de verebilirler⁴.



Resim 3. Postoperatif görüntü



Resim 4. Hiperselüler alanlar, hiposelüler alanlar ve kistik boşlukları içeren tümoral lezyon. HEX20



Resim 5. Hiperselüler alanlarda tümör hücrelerinin palizatlanmasıyla karakterize "Verocay cisimleri" HEX100

Kliniğimizde opere edilen hastalarda intratorasik yerleşim ağırlıktaydı. Yerleşim bölgesine göre ayırıcı tanıda abse formasyonu oluşturan enfeksiyöz hastalıklar, tükrük bezi adenomları, lenfadenopatiler, karotis arter lezyonları, paragangliomalar, nörojenik tümörler, kraniyal sinir kökenli tümörler ve metastatik kitleler düşünülmelidir^{9,10}.

Extratorasik infraklavikular bölge yerleşimli olgumuzda postoperatif sol üst extremité güçsüzlüğü gelişti. Operasyonda sinir kesisi olmamasına rağmen dokuların retrakte edilmesi, hassas sinirlerin etrafında koter kullanımı sonrası termal hasara bağlı olarak gelişmiş olabileceğini düşünmekteyiz.

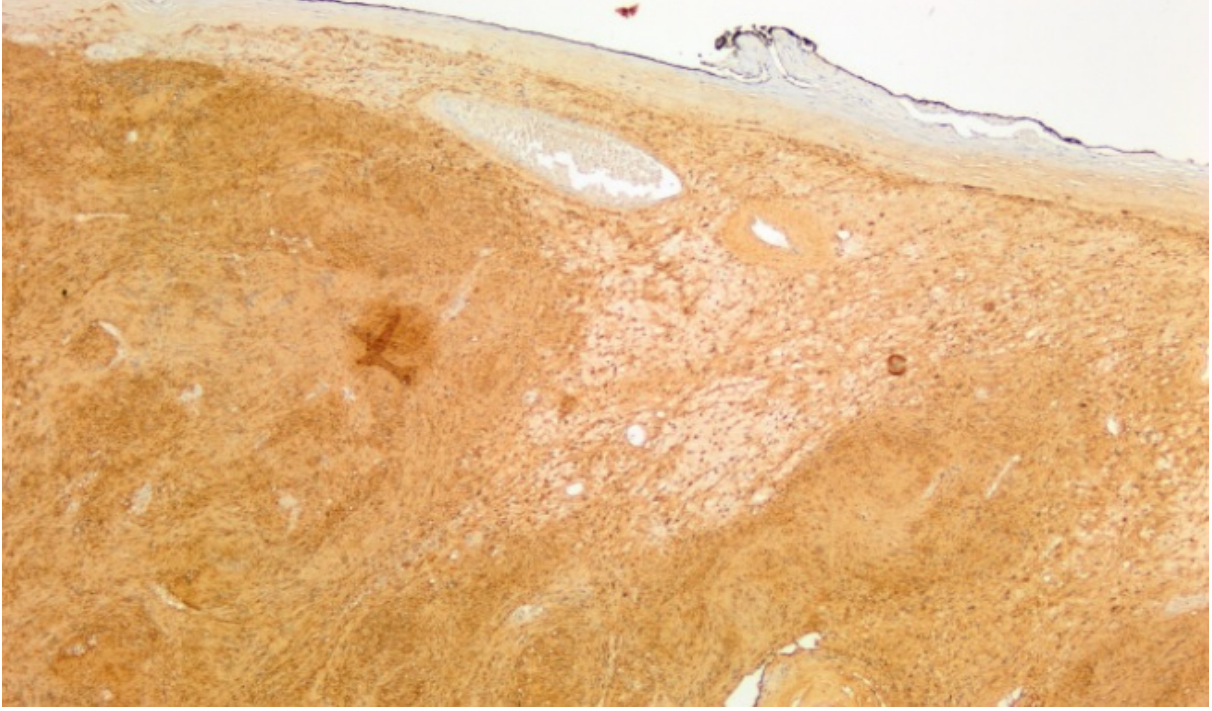
Yavaş büyüyen, soliter, sert, iyi sınırlı, kapsüllü, yuvarlak veya oval olabilen¹¹, schwannomaların semptomatik olmaları uzun zaman alır. Nadirinde olsa malign dönüşüm gösterebileceklerinden yakından izlenmeleri önem taşır^{12,13}. Eksizyon materyalinin makroskopik incelemesinde 3,5x3,5x2,5 cm boyutlarında, gri-mor renkte nodüler lezyon izlendi. Kesit yapılarak incelendiğinde kesit yüzü bazı alanlarda pembe-beyaz renkte solid görünümde idi, yer yer içinde kanamalı materyal bulunan kistik alanlar izlendi. Mikroskopik incelemede; düzgün sınırlı, hiperselüler ve hiposelüler alanlar, arada kistik boşluklar içeren tümöral lezyon görüldü. Hiperselüler alanlarda tümör hücrelerinin palizatlanarak Verocay cisimleri oluşturduğu dikkati çekti. Tümör, içsi nükleuslu, çoğu alanda uniform hücrelerden oluşmakta olup arada pleomorfik hücreler ve dev hücreler de içermekte idi. Mitoz ve nekroz saptanmadı. Tümör hücreleri immünohistokimyasal S-100 pozitif olarak saptanırken ayırıcı tanı amaçlı uygulanan Pan-CK, SMA, Desmin, CD34, NF, GFAP

negatif bulundu. Olgu “Schwannom” olarak raporlandı. Mikroskopik olarak Schwannomalarda yoğun selüler alanlar (Antony A) ve daha hiposelüler alanlar (Antony B) değişen oranlarda görülür. Ayrıca Antony A alanları içinde içsi schwann hücrelerinin yan yana dizilimiyle oluşturduğu yapı (Verocay cismi) karakteristiktir^{8,14,15,16}.

İmmünohistokimyasal olarak difüz ve kuvvetli S-100 boyanırlar. 11 histopatolojik değerlendirmenin 3’ünde Ancient schwannoma tespit edildi. Ancient schwannoma’da damar duvarı hiyalinizasyonu, kalsiyum birikimi, kanama, dejeneratif nükleer atipi izlenir, lokal rekürrens %18 ‘dir¹⁷.

Çoğu schwannoma olgusu asemptomatiktir tesadüfen rutin görüntüleme yöntemleri ile tespit edilirler. Görüntüleme yöntemlerinden BT ve MR’ın tümör ve çevresel yapıların lokalizasyon ve ilişkilerinin ortaya konması ve preoperatif sinir orijini varlığının tespit edilmesi açısından önemi vardır¹⁸ ve en duyarlı tetkik MR görüntülemidir³.

Tedavide altın standart tümörün köken aldığı sinirsel yapının olabildiğince korunarak bütünüyle eksize edilmesidir¹⁹, gelişebilecek motor, duysal geçici ya da kalıcı kayıplar hakkında hasta bilgilendirilmelidir²⁰. Serimizde apeks yerleşimli bir vakada nüks görüldü. 2. Rezeksiyon sonrası rezidü doku kalması nedeniyle postoperatif radyoterapi uygulandı. Schwannomalar radyoterapiye cevap vermeseler de 5 yıllık takibi süresince bu vakamızda rekürrens tespit etmedik.



Resim 6. Tümör hücreleri immünohistokimyasal S-100 pozitifliği. S100X20

Sonuç

Merkezimizde son 9 yıl içerisinde sadece 11 vaka tespit etmiş olduğumuz schwannomalar yaygın olmayan asemptomatik tümörlerdir. Brakiyal plexus bölgesinde görülmeleri ise çok nadir bir antitedir ve olgularımızdan birinde olduğu gibi bu tür vakalarda klinik ve radyolojik olarak yanlış preoperatif teşhis ve iatrojenik sinir hasarına yol açılabilir. Cerrahin günlük pratiğinin dışında bir bölgede yapılan ameliyatlarda iatrojenik periferik sinir hasarı oluşma riskini artırmaktadır. Ayrıca küçük insizyonlarla yapılan lenf nodu biyopsisi gibi işlemlerde lezyonun arkası ve çevresi tam olarak diseke edilmeli anatomik varyasyonlar olabileceği akılda tutulmalıdır. Ameliyat edilecek özellikle cilt altındaki lezyonların preoperatif dönemde tanısının konması tüm cerrahlar için önemlidir ve gelişebilecek komplikasyonları engelleyecektir.

Finansal Destek:

Bu makalede açıklanan çalışma için herhangi bir finansman alınmadı.

Çıkar Çatışması:

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Etik Onam:

Hastadan aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

Kaynaklar

1. Yıldırım M, Yorgancılar E, Bulut F, et al. [Nazal tip Schwannomu: Vaka sunumu ve literatürlerin kısaca gözden geçirilmesi] Turk Arch Otolaryngol 2009;doi:10.2399/tao.08.031.
2. Keleş E, Eroğlu O, Özercan İH, et al. [Schwannoma in the Supraclavicular Region: Case Report] Turk Arch Otorhinolaryngol 2018;56:54-7.
3. Yıldız M, E, Dinçer A. [Radiological Evaluation of Schwannomas] Türk Nöroşir Derg 2016;26(Ek Sayı 1):8-20.
4. Işık S, Okutan Ö, Saygılı B, et al. [Peripheral nerve sheath tumors]. Türkiye Klinikleri J Neurosurg Special Topics 2010;3(2):53-8.
5. Ramdaas AA, Yao M, Natarajan S, et al. [A Rare Case of Vagus Nerve Schwannoma Presenting as a Neck Mass] Am J Case Rep 2017;18:908-11.
6. Verokay J. [Multiple geschwulste als systemerkrankung am nervösen]. In: Festchrift F. Chiari. Wien and Leipzig: W. Braunmiller, 1908.p:378-415.
7. Moukarbel RV, Sabri AN. [Current management of head and neck schwannomas]. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2005;(13):117-122.
8. Topsakal C. [Peripheral nerve sheath tumors]. Aksoy K, editör. Temel Nöroşirürji.1. Baskı. Ankara: Türk Nöroşirürji Derneği;2005.p:1272-83.
9. Chang KC, Leu YS. [Hypoglossal Schwannoma in the submandibular space] J Laryngol Otol 2002;116:63-4
10. Biswas D, Marnane CN, Mal R, et al. [Extracranial head and neck schwannomas-a 10- year review] Auris Nasus Larynx 2007;34:353-9.
11. Ackerman LV, Taylor FH. [Neuogenous tumors within the thorax. A clinicopathological evaluation of fortyeight cases] Cancer 1951;4:669-91.
12. Otteschan AA, Saleem M, Manohar MB. [Malignant Schwannoma of the parapharyngeal space]. J laryngol Otol 1998;(112):883-87.
13. Son El, Kim SP. [Vestibular Schwannoma with malignant transformation. A case report]. J Korean Med Sci 2001;(16):817-21.
14. Düz B. [Peripheral nerve sheath tumors]. Demircan N, Zileli M, editör. Periferik sinir cerrahisi. 1. Baskı. Ankara: Türk Nöroşirürji Derneği;2008. p:385-410.
15. Skovronsky DM, Oberholtzer JC. [Pathologic classification of peripheral nerve tumors]. Neurosurg Clin N Am 2004;(5):157-66.
16. Baloğlu H. [Pathology of peripheral nerve sheath tumors]. Demircan N, Zileli M, editör. Periferik sinir cerrahisi. 1. Baskı. Ankara: Türk Nöroşirürji Derneği;2008. p:355-62.
17. Mc Keever PE, Blavias M. [The Brain, Spinal Cord and Meninges]. In: Sternberg SS. Diagnostic Surgical Pathology. Volume 1. Second ed. Newyork: Raven Press.;1994.p:460-92.
18. Furukawa M, Furukawa MK, Katoh K. [Differentiation between schwannoma of the vagus nerve and schwannoma of the cervical sympathetic chain by imaging diagnosis]. Laryngoscope 1996;(112):883-7.
19. Batsakis JG, Sneige N. [Parapharyngeal and retropharyngeal space diseases]. Ann Otol Rhinol Laryngol 1989;(98):320-1.
20. Angelini A, Bevoni R, Biz C, et al. [Schwannoma of the foot: report of four cases and literature review] Acta Biomed 2019;(90):214-20.



CAN FIBULIN-5 INDUCE GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR DEVELOPMENT?

FİBULİN-5 GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖR GELİŞİMİNİ İNDÜKLEYEBİLİR Mİ?

Meryem İlkay Eren Karanis¹, Hande Köksal²


1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği, Konya, Türkiye
2 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Konya, Türkiye

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Meryem İlkay Eren Karanis E-mail: dr-ilkay@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 02.10.2020 Kabul Tarihi-Accepted: 14.12.2020 Available Online Date/Çevrimiçi Yayın Tarihi: 31.12.2020

Cite this article as: Karanis MİE, Köksal H. Can Fibulin-5 Induce Gastrointestinal Stromal Tumor Development?

J Cukurova Anesth Surg. 2020;3(3):275-85. Doi: 10.36516/jocass.2020.65

 0000-0002-1097-4592, 0000-0002-9668-7913

Abstract

Objective: Gastrointestinal stromal tumors are the most common primary mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract and show Cajal cell differentiation. Fibulin-5 is a multifunctional extracellular matrix protein that inhibits epithelial and endothelial cell proliferation. Expression of fibulin-5 is down-regulated in various carcinomas. In contrast, fibulin-5 stimulates fibroblast and fibrosarcoma cells. In this study we aimed to investigate the expression of fibulin-5 in Cajal cells and gastrointestinal stromal tumors.

Materials and Methods: Immunohistochemical fibulin-5 staining is performed on 34 (22 gastric and 12 small intestinal) gastrointestinal stromal tumors. Fibulin-5 staining intensity was scored in 4 quantitative categories and compared with clinicopathological features of the patients.

Results: There was no staining in 4 of the gastrointestinal stromal tumors; weak staining in 20 cases, moderate staining in 6 cases, and strong staining in 4 cases were observed. In 3 cases Cajal cells were detected with fibulin-5 by moderately staining. The relationship between fibulin-5 staining intensity and age and gender of the cases, localization, size, grade, and the risk groups of the tumors was not statistically significant.

Conclusion: A great proportion of gastrointestinal stromal tumors show fibulin-5 expression, even if weak, in contrast to the infrequent fibulin-5 expression in Cajal cells. Based on these findings, it can be speculated that the expression of fibulin-5 in Cajal cells can be increase cell proliferation, but it would be useful to conduct new studies with larger series to clarify this issue. There is no correlation between fibulin-5 expression intensity and clinicopathological and prognostic data of gastrointestinal stromal tumors.

Key Words; FBLN5, fibulin-5, gastrointestinal stromal tumor, GIST

Öz

Amaç: Gastrointestinal stromal tümörler, gastrointestinal sistemin en sık görülen primer mezenkimal tümörleridir ve Cajal hücre farklılaşması gösterir. Fibulin-5, epitelyal ve endotelyal hücre proliferasyonunu inhibe eden çok fonksiyonlu ekstraselüler bir matriks proteindir. Fibulin-5 ekspresyonu çeşitli karsinomlarda aşağı regüle edilir. Buna karşılık, fibulin-5, fibroblast ve fibrosarkom hücrelerini uyarır. Bu çalışmada fibulin-5'in Cajal hücrelerinde ve gastrointestinal stromal tümörlerde ekspresyonunu araştırmayı amaçladık.

Materyal Metod: 34 (22 mide ve 12 ince bağırsak) gastrointestinal stromal tümöre immünohistokimyasal fibulin-5 boyası uygulandı. Fibulin-5 boyama yoğunluğu 4 kantitatif kategoride skorlandı ve hastaların klinikopatolojik özellikleri ile karşılaştırıldı.

Sonuçlar: Gastrointestinal stromal tümörlerin 4'ünde boyanma yoktu; 20 vakada zayıf, 6 vakada orta derecede ve 4 vakada kuvvetli boyanma gözlemlendi. 3 vakada orta derecede fibulin-5 boyanması ile Cajal hücreleri tespit edildi. Fibulin-5 boyanma yoğunluğu ile olguların yaş ve cinsiyeti; tümörlerin lokalizasyonu, boyutu, derecesi ve risk grupları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç: Cajal hücrelerindeki seyrek fibulin-5 ekspresyonunun aksine, zayıf da olsa gastrointestinal stromal tümörlerin büyük bir kısmı fibulin-5 ekspresyonu gösterdi. Bu bulgulara dayanarak, Cajal hücrelerinde fibulin-5 ekspresyonunun hücre proliferasyonunu artırabileceği tahmin edilebilir ancak bu konuyu netleştirmek için daha geniş serilerle yeni çalışmalar yapmak faydalı olacaktır. Fibulin-5 ekspresyon yoğunluğu ile gastrointestinal stromal tümörlerin klinikopatolojik ve prognostik verileri arasında herhangi bir korelasyon yoktur.

Anahtar Kelimeler: FBLN5, fibulin-5, gastrointestinal stromal tümör, GIST

Introduction

Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are the most common primary mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract. Usually presenting during a patient's seventh decade, they are mostly observed in the stomach, and they show phenotypically Cajal cell differentiation¹. Cajal cells are the pacemaker cells of the gastrointestinal tract and are thought to be specialized smooth muscle cells². Although Cajal cells constitute only 5% of the tunica muscularis cells in the gastrointestinal tract, they have important physiological roles in gastrointestinal motility^{3,4}. They have large oval nuclei, narrow cytoplasm, and dendritic-like extensions⁵.

It is difficult to differentiate GISTs from other mesenchymal tumors only by morphological findings. Pathologic diagnosis of a GIST is based on both characteristic microscopic features and ancillary immunohistochemical techniques such as DOG-1, CD117, CD34, actin, desmin and S-100¹. Tumor size,

mitosis count and anatomical location are useful in risk classification. There are also studies showing that CD117, Ki67, and other immune markers in the antibody panel appear to be useful in risk classification⁶. The main morphologic types of GISTs are the spindle cell type, epithelioid cell type, and mixed type.

Fibulin-5 is secreted by various cell types, such as fibroblasts, vascular smooth muscle cells, and endothelial cells⁷. Fibulin-5 acts as a multifunctional extracellular matrix protein. It plays a role in organogenesis and vasculogenesis by mediating intercellular and cell-matrix communication throughout embryonic development and is involved in the stabilization of the basement membrane and loose connective tissue by regulating elastic fiber formation. Fibulin-5 also regulates tissue regeneration and repair in arterial and lung injuries. Besides these roles and functions, they are also known to affect tumorigenesis⁸. Fibulin-5 inhibits epithelial and endothelial cell proliferation, and expression of fibulin-5 is down-regulated in various carcinomas, especially in carcinomas of the breast, colon, ovary, and kidney^{7,9,10}. In contrast,

fibulin-5 stimulates fibroblast and fibrosarcoma cells¹¹.

To the best of our knowledge, there are few studies researching the expression of fibulin-5 in human tumors, and these studies usually include carcinomas^{7, 9-12}. There are very few studies in the literature on the expression of fibulin-5 in mesenchymal tumors⁷.

In this study, we aimed to search fibulin-5 expression levels in Cajal cells and in GISTs immunohistochemically. We purposed to investigate whether fibulin-5 plays a role in GIST pathogenesis by comparing fibulin-5 staining intensity in Cajal cells and in GISTs. Moreover, we wanted to examine clinical importance of fibulin-5 in GISTs and search whether fibulin-5 could be a new prognostic parameter for GIST by analyzing the relationship between fibulin-5 expression intensity in GISTs and known prognostic factors of the GISTs.

Materials and Methods

For this study, ethical approval was obtained from the Ethics Committee of Selcuk University, Faculty of Medicine (2018/320). The ethics committee decided that informed consent was not required because the study was a retrospective study.

A total of 34 patients (22 gastric GISTs and 12 small intestinal GISTs) who underwent subtotal gastrectomy or partial bowel resection and were diagnosed with GIST in the Konya Education and Research Hospital between 2010-2018 were included in the study. The clinical and pathological data of the cases, such as age, gender, tumor localization and tumor dimension were obtained from the patient

files. Hematoxylin-Eosin and Ki67 stained preparations of the tumor specimens were re-evaluated by a pathologist, and histological type, mitosis count, grade and Ki67 proliferation index of the tumors were determined. Prognostic groups were determined according to tumor diameter and mitotic count (Table 1)¹.

Table 1. Risk groups of gastrointestinal stromal tumors according to United States Armed Forces Institute of Pathology

Category	Mitotic rate (mitosis/5 mm ²)	Tumor size (Cm)
1	≤5	≤ 2
2		> 2 to ≤ 5
3a		> 5 to ≤ 10
3b		> 10
4	>5	≤ 2
5		> 2 to ≤ 5
6a		> 5 to ≤ 10
6b		> 10

Sections of 4 µm thickness were prepared from the GISTs on polylysine slides. For immunohistochemical staining, fibulin-5 antibody for immunohistochemistry (UniProtKB, Inc, Q9UBX5 (FBLN5-HUMAN)) was used. The exhaustive protocol was attained from the datasheet of the product, and in accordance with the protocol, slides were stained with fibulin-5 (1/200 concentration) and then counterstained with Mayer hematoxylin by Leica Bond-Max fully automated IHC & ISH instrument. The stained preparations were then sealed with a coverslip using Entellan.

Finally, slides were evaluated under light microscope by an uncommitted pathologist. Only cytoplasmic staining was considered as positive staining. The results for fibulin-5 staining were scored in 4 quantitative categories according to the intensity of positively stained cells: score 0-negative; score 1-weak staining;

score 2-moderate staining; and score 3-strong staining.

The statistical analyses were performed using SPSS 22.0 for Windows (SPSS, Chicago, IL, USA). The Shapiro-Wilk test was used for examining the continuous variables with normal and non-normal distributions, while the one-way analysis of variance (ANOVA) was used for the normally distributed continuous variables. The Kruskal-Wallis test was used for the non-normally distributed continuous variables. When the Kruskal-Wallis test indicated statistically significant differences, the causes of those differences were determined using a Bonferroni-adjusted Mann-Whitney U test. Categorical data was analysed by Pearson's chi-square test, and Fisher's exact test was applied if the expected frequency was less than 5 in >20% of all cells. The continuous variables were presented as the mean \pm standard deviation (SD) or median (min-max), and the categorical variables were presented as the number of cases and percentage. For all possible multiple comparisons, the Bonferroni-adjustment was performed to control the type I errors. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

Of the 34 GISTs included in the study, 22 (64.7%) tumors originated from the stomach, and 12 (35.3%) tumors originated from the small intestine. The ages of the cases ranged from 37 to 87 years (median, 61.5 years). Twenty of 34 cases were immunohistochemically

evaluated with Ki67, and the Ki67 proliferative index was found to be at least 1%, with the highest at 60% and the median at 3%. Clinicopathological characteristics of the patients with gastrointestinal stromal tumors were briefed in Table 2.

When fibulin-5 was scored according to the intensity of staining, there was no staining in 4 (11.8%) GISTs; weak staining was observed in 20 (58.8%) GISTs; moderate staining occurred in 6 (17.6%) GISTs; and strong staining was observed in 4 (11.8%) GISTs (Figure 1).

Of the 34 cases, 24 had muscularis propria in the fibulin-5-stained sections, and Cajal cells were investigated in these areas. In 21 (87.8%) cases, Cajal cells could not be identified by immunohistochemical FBLN5, whereas in 3 (12.5%) cases Cajal cells were stained with fibulin-5 (Figure 2). The immunohistochemical staining of fibulin-5 in Cajal cells and GISTs is shown in Table 3. There was a statistically significant difference between GIST and Cajal cell in terms of fibulin-5 staining positivity ($p < 0.001$).

Fibulin-5 staining intensities in GISTs were compared to the gender of the cases, tumor localization, histological type of the tumors, tumor size, mitotic count, tumor grade due to mitotic rates and the risk groups determined according to mitotic rates and tumor dimensions. The relationship between fibulin-5 expression and clinical and pathological characteristics of gastrointestinal stromal tumors is shown in Table 4. The association between fibulin-5 staining intensities and clinical and pathological features of GISTs was not statistically significant ($p > 0.05$).

Table 2. Clinicopathological characteristics of the patients with gastrointestinal stromal tumors

Characteristics		Median	Min-Max
Age (years)		61.50	37-87
Ki67 proliferation index (%)		3	1-60
		Number (n)	Percentage (%)
Gender	Male	21	61.8
	Female	13	38.2
Tumor localisation	Stomach	22	64.7
	Duodenum	12	35.3
Histological type	Spindle	23	67.7
	Epithelioid	10	29.4
	Mixt (spindle+epithelioid)	1	2.9
Tumor size (cm)	≤ 2	2	5.9
	> 2 to ≤ 5	11	32.3
	> 5 to ≤ 10	14	41.2
	> 10	7	20.6
Mitotic count (/50 HPF)	≤ 5	25	73.5
	6-10	1	3.0
	> 10	8	23.5
Grade	Low mitotic rate	26	76.5
	High mitotic rate	8	23.5
Risk groups	1	2	5.9
	2	11	32.4
	3a	9	26.5
	3b	3	8.8
	6a	6	17.6
	6b	3	8.8

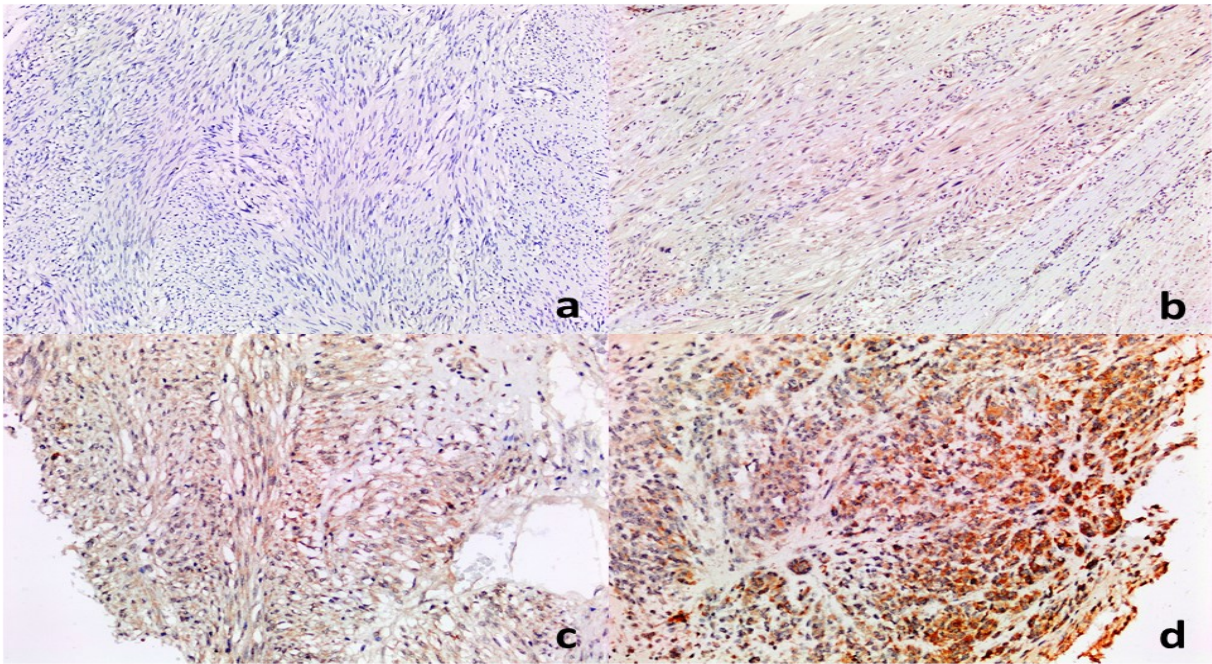


Figure 1. Staining scores with immunohistochemical fibulin-5 in GIST: a-score 0 (negative) Fibulin-5x100; b-score 1 (weak) Fibulin-5x200; c-score 2 (moderate) Fibulin-5x200; d-Score 3 (strong) Fibulin-5x200

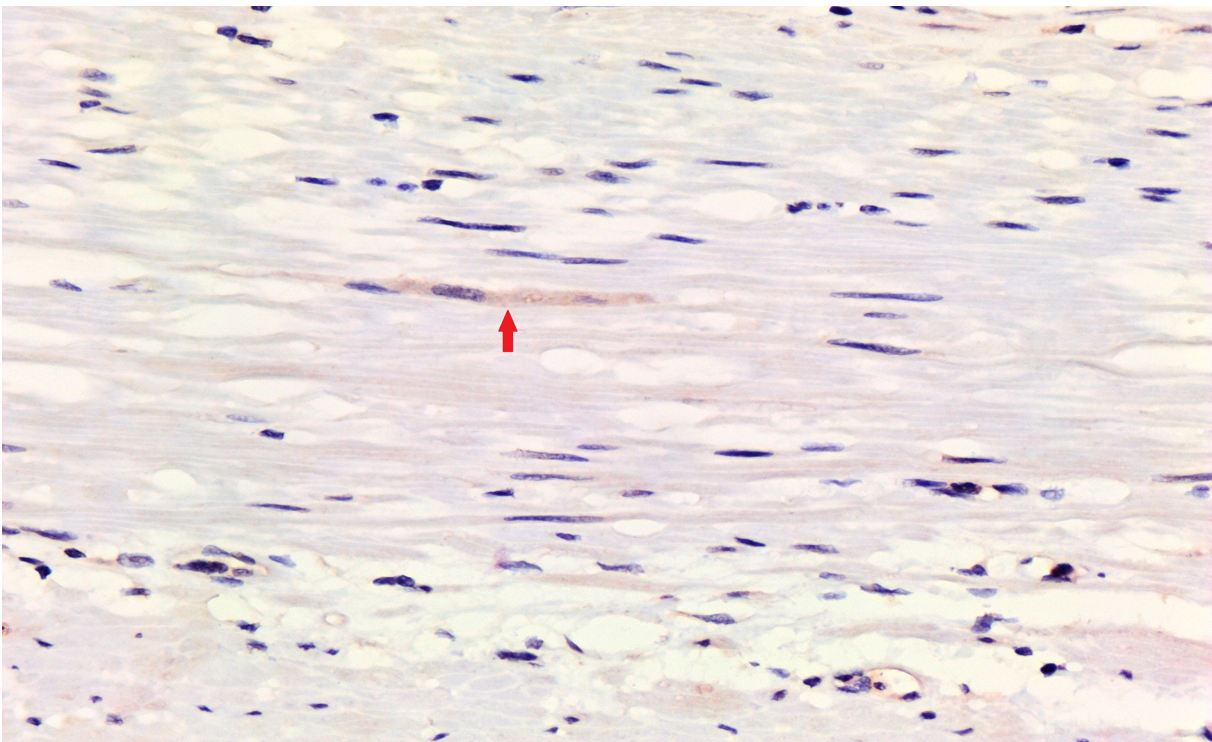


Figure 2. Moderate staining with immunohistochemical fibulin-5 in Cajal cell. FBLN5x400

Table 3. Immunohistochemical staining of fibulin-5 in Cajal cells and gastrointestinal stromal tumors

Immunohistochemical staining of FBLN5	Negative	Positive	p value
Cajal cells (n=24) (%)	21 (87.5)	3 (12.5)	<0.001
GIST (n=34) (%)	4 (11.8)	30 (88.2)	

Table 4. Relationship between fibulin-5 expression and clinical and pathological characteristics of gastrointestinal stromal tumors

Fibulin-5 staining skor in GIST		0 (n=4)	1 (n=20)	2 (n=6)	3 (n=4)	p value
Age (years)	Mean	61.75±11.33	60.95±12.23	60.50±14.58	65.75±8.54	0.903
Gender	Female	3	4	3	3	0.052
	Male	1	16	3	1	
Localisation	Stomach	1	15	3	3	0.217
	Small intestine	3	5	3	1	
Histological type	Spindlecell	4	15	4	0	0.019
	Epithelioid	0	5	2	3	
	Mixt	0	0	0	1	
Tumour size (cm)	≤ 2	1	1	0	0	0.373
	> 2 to ≤ 5	1	7	1	2	
	> 5 to ≤ 10	0	10	3	1	
	> 10	2	2	2	1	
Mitotic count (/50 HPF)	≤ 5	4	15	3	3	0.626
	6-10	0	1	0	0	
	> 10	0	4	3	1	
Grade	Low mitotic rate	4	16	3	3	0.294
	High mitotic rate	0	4	3	1	
Risk groups	1	1	1	0	0	0.174
	2	1	7	1	2	
	3a	0	7	1	1	
	3b	2	0	1	0	
	6a	0	3	2	0	
	6b	0	2	1	1	
Ki67 proliferation index (%)		(n=2)	(n=14)	(n=2)	(n=2)	0.155
	< 5	0	11	1	1	
	≥ 5	2	3	1	1	

Discussion

Fibulin-5 is an ECM protein that participates in the setting and stabilization of basal membranes, elastic fibers and loose connective tissue interacts with various extracellular matrix proteins such as tropoelastin, fibrillin, elastin microfibril interface 1, lysyl oxidase-like 1, or apolipoprotein⁸. Fibulin-5 provides intercellular and cell-matrix communication in embryonic development and organogenesis. It also plays a role in angiogenesis and epithelial-mesenchymal transition⁹. Besides these structural and developmental functions, studies to date have shown that fibulin-5 is effective in tumorigenesis⁷.

The expression of fibulin-5 is stimulated by transforming growth factor- β , which is a tumor suppressor¹⁰. It acts on tumor formation and progression by influencing cell proliferation control, angiogenic sprouting, and oncogenic epithelial-mesenchymal transition⁷. Fibulin-5 has a reducing effect on endothelial and epithelial cell proliferation^{10,12}. Compared to corresponding normal tissue, the expression of fibulin-5 is significantly reduced in many human tumors (such as breast, ovary, colon, and kidney), and associated with this condition the concentration of fibulin-5 in the tumor microenvironment suppresses tumor growth and progression¹⁰. Mohamedi et al.¹³ revealed that fibulin-5 down-regulates Ki-67, inhibiting proliferation and invasion of breast cancer cells, and thus breast cancer patients with a high level of fibulin-5 demonstrate better outcomes. Yue et al.¹⁴ found that epigenetic ineffectiveness of fibulin-5 increases the expansion of lung cancer.

In contrast to the effect of reducing proliferation in epithelial and endothelial cells, fibulin-5 enhances cell proliferation

in fibroblast and fibrosarcoma cells by stimulating DNA synthesis and motility⁷. Based on the knowledge that fibulin-5 enhances cell proliferation in fibroblasts, which are mesenchymal cells, we sought to determine whether fibulin-5 expression is present in Cajal cells (also mesenchymal cells) and in GISTs, tumors that sometimes show Cajal cell differentiation.

We evaluated muscularis propria in 24 cases, and in only 3 of these 24 (12.5%) cases were we able to demonstrate Cajal cells with fibulin-5. On the other hand, we observed fibulin-5 expression in 30 of 34 GIST (88.2%) cases, with variable intensity. Fibulin-5 expression was clearly higher in the GISTs than in Cajal cells; however, the expression of fibulin-5 in GISTs was weak in most cases. GISTs show fibulin-5 expression, even if weak, in a greater proportion than do Cajal cells, which show infrequent fibulin-5 expression. From this evidence, it appears that the expression of fibulin-5 in Cajal cells increases cell proliferation like fibroblast and fibrosarcoma cells.

Tumor diameter and mitotic count are the most important parameters for predicting prognosis in GISTs. Risk groups determined according to tumor diameter and mitotic count are important guides for predicting disease progression. Tumors localized in the small intestine of the same risk group show more rapid progression than those localized in the stomach. This shows us that localization of the tumor is an important criteria that determine prognosis in GIST beside the tumor size and mitotic count. GISTs are graded by the mitotic rate¹.

Ki67 proliferative index has been reported to be an important predictive factor and associated with malignancy risk in GISTs^{15,16}. Cerski et al.¹⁷ suggested that the Ki67 proliferation index $> 3\%$ is an important parameter in demonstrating poor prognosis. On the other hand,

Basilio-de-Oliveira et al.¹⁸ argued that Ki 67 proliferative index $\geq 5\%$ is closely related with poor prognosis. Although there are different opinions about the cut off value of Ki67 proliferation index, the authors agree that the prognosis is poor in patients with a high Ki67 proliferation index. JIAN et al.¹⁹ reported that the expression of protein interacting with never in mitosis A1 (PIN1) as well as Ki67 proliferative index are associated with the prognosis of GIST. They suggested that both Ki67 and PIN1 may be potential prognostic indicator of GIST and PIN1 may be a therapeutic target for GIST. It is suggested that angiogenic markers such as CD105, CD31 and VEGF may be prognostic parameters for GIST¹⁸. It is asserted that unfavorable prognosis in GIST may occur from overexpression of BMI-1 mRNA and protein and BMI-1 mRNA and protein levels which can be used as prognostic predictor and a novel therapeutic target²⁰. High blood fibrinogen level, gastrointestinal bleeding and tumor necrosis were associated with poor prognosis in GIST²¹⁻²³. The relationship between exon 11 mutations, p16INK4A and prognosis of GIST were investigated and no association was determined¹⁷.

Mohamedi et al.¹³ revealed that fibulin-5 down-regulates Ki-67, inhibits proliferation and invasion of breast cancer cells, and thus breast cancer patients with a high level of fibulin-5 demonstrate better outcomes. Yue et al.¹⁴ found that epigenetic ineffectiveness of fibulin-5 increases the expansion of lung cancer.

The prognostic assessment of GIST is a multifaceted issue indicating a complex multiparametric approach and it remains a matter of curiosity by the researchers. In this study, we aimed to reveal the expression and its prognostic value of fibulin-5, which plays a role in tumorigenesis and angiogenesis and affects the prognosis of tumors, in the GIST that is the most common

mesenchymal tumor of the gastrointestinal tract.

When the intensity of fibulin-5 in GISTs is compared to clinical data such as gender; to pathological data such as tumor localization and histological type of tumor; and to prognostic parameters such as mitotic count, tumor grade, tumor diameter, and risk group, Ki 67 proliferative index no statistically significant relationship is detected between them ($p > 0.05$). However, there are some limitations in our study. The number of cases in this series is limited and the long-term follow-up and treatment responses of our cases are unknown. Although the number of patients is small, there is a statistically significant relationship between the histological type of the tumor and fibulin-5 staining intensity. Epithelioid type GISTs exhibit stronger staining than spindle cell type GIST. Epithelioid type GISTs are known to be associated with poor prognosis²⁴. However, it is difficult to say that strong fibulin-5 staining is associated with poor prognosis in GIST with this finding alone. Because no correlation was found between fibulin-5 staining and all other parameters closely related to prognosis in GISTs.

According to our knowledge our study is the first study with fibulin-5 in human mesenchymal tumors and additionally in GISTs. We observed fibulin-5 expression in 30 of 34 GIST cases. However, fibulin-5 staining in GIST was weak in most cases. GISTs frequently express varying degrees of fibulin-5, while fibulin-5 expression is rare in Cajal cells. This situation brings to mind the question "Can fibulin 5 induce GIST development?". However, the limitation of the number of cases and the weakness of staining prevent us to clearly state the fibulin-5 function in GIST pathogenesis. It would be useful to conduct new studies with larger series to clarify this issue. Although GISTs frequently express varying degrees of

fibulin-5, there is no correlation between fibulin-5 expression intensity and clinical, pathological, and prognostic data of GISTs.

Conclusions

Further studies are required to elucidate this issue.

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest

Funding

None

References

1. Fukayama M, Goldblum JR, Miettinen M, et al. Mesenchymal tumours of the digestive system. In WHO Classification of Tumours Editorial Board, editors. Digestive system Tumours. 5th ed:439-444. Lyon, IARC Press, 2019.
2. Sanders KM, Koh SD, Ward SM. Interstitial cells of Cajal as pacemakers in the gastrointestinal tract. *Annu Rev Physiol.* 2006;68:307-343. PMID: 16460275 DOI: 10.1146/annurev.physiol.68.040504.094718
3. Ördög T, Redelman D, Horváth VJ, et al. Quantitative analysis by flowcytometry of interstitial cells of Cajal, pacemakers, and mediators of neurotransmission in the gastrointestinal tract. *Cytometry Part A: The Journal of the International Society for Analytical Cytology.* 2004;62(2):139-149. PMID: 15536638 DOI: 10.1002/cyto.a.20078
4. Sanders KM, Ward SM. Kit mutants and gastrointestinal physiology. *The Journal of physiology.* 2007;578(1):33-42. PMID: 17095561 DOI: 10.1113/jphysiol.2006.122473
5. Mostafa RM, Moustafa YM, Hamdy H. Interstitial cells of Cajal, the Maestro in health and disease. *World journal of gastroenterology: WJG.* 2010;16(26):3239. PMID: 20614479 DOI: 10.3748/wjg.v16.i26.3239
6. Bülbül GD. Gastrointestinal stromal tumors: A multicenter study of 1160 Turkish cases. *The Turkish journal of gastroenterology: the official journal of Turkish Society of Gastroenterology.* 2012;23(3):203-211. PMID: 22798108
7. Albig AR, Schiemann WP. Fibulin-5 function during tumorigenesis. *Future Oncol.* 2005 Feb;1(1):23-35. PMID: 16555973 DOI: 10.1517/14796694.1.1.23
8. Mohamedi Y, Fontanil T, Solares L, et al. Fibulin-5 downregulates Ki-67 and inhibits proliferation and invasion of breast cancer cells. *Int J Oncol.* 2016 Apr;48(4):1447-56. PMID: 26891749 doi: 10.3892/ijo.2016.3394.
9. Lee YH, Albig AR, Regner M, et al. Fibulin-5 initiates epithelial-mesenchymal transition (EMT) and enhances EMT induced by TGF-beta in mammary epithelial cells via a MMP dependent mechanism. *Carcinogenesis.* 2008;29:2243-2251. PMID: 18713838 doi: 10.1093/carcin/bgn199
10. Guadall A, Orriols M, Rodríguez-Calvo R, et al. Fibulin-5 is up-regulated by hypoxia in endothelial cells through a hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1alpha)-dependent mechanism. *J BiolChem.* 2011; 286:7093-7103. PMID:21193390 doi: 10.1074/jbc.M110.162917
11. Schiemann WP, Blobe GC, Kalume DE, et al. Context-specific effects of fibulin-5 (DANCE/EVEC) on cell proliferation, motility, and invasion. Fibulin-5 is induced by transforming growth factor-beta and affects protein kinase cascades. *J BiolChem.* 2002 Jul 26;277(30):27367-77. PMID: 12021267 DOI: 10.1074/jbc.M200148200
12. Yanagisawa H, Schluterman MK, Brekken RA. Fibulin-5, an integrin-binding matricellular protein: its function in development and disease. *Journal of cell communication and signaling.* 2009;3(3-4), 337-347.
13. Albig AR, Schiemann WP. Fibulin-5 antagonizes vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling and angiogenic sprouting by endothelial cells. *DNA and cell biology.* 2004; 23(6): 367-379. PMID: 15231070 DOI: 10.1089/104454904323145254
14. Argraves WS, Greene LM, Cooley MA, et al. Fibulins: physiological and disease perspectives. *EMBO Rep.* 2003 Dec;4(12):1127-31. PMID: 14647206 DOI: 10.1038/sj.embor.7400033
15. Yue W, Sun Q, Landreneau R, et al. Fibulin-5 suppresses lung cancer invasion by inhibiting matrix metalloproteinase-7 expression. *Cancer research.* 2009; 69(15): 6339-6346. PMID: 19584278 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-0398
16. Li H, Ren G, Cai R, et al. A correlation research of Ki67 index, CT features, and risk stratification in gastrointestinal stromal tumor. *Cancer medicine.* 2018;7(9), 4467-4474.
17. Zhou Y, Hu W, Chen P, et al. Ki67 is a biological marker of malignant risk of gastrointestinal

- stromal tumors: a systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2017;96(34).
18. Cerski MR, Pereira F, Matte US, et al. Exon 11 mutations, Ki67, and p16INK4A as predictors of prognosis in patients with GIST. *Pathology-Research and Practice*. 2011;207(11), 701-706.
 19. Basilio-de-Oliveira RP, Pannain VLN. Prognostic angiogenic markers (endoglin, VEGF, CD31) and tumor cell proliferation (Ki67) for gastrointestinal stromal tumors. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2015;21(22), 6924.
 20. Jiang L, Cao M, Hu J, et al. Expression of PIN1 in Gastrointestinal Stromal Tumours and its Clinical Significance. *Anticancer research*. 2016;36(3), 1275-1280.
 21. Zhu K, Li K, Yuan DW, et al. Clinicopathological and Prognostic Significance of Expression of B-Cell-Specific Moloney Murine Leukemia Virus Insertion Site 1 (BMI-1) Gene and Protein in Gastrointestinal Stromal Tumors. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2018;24, 6414.
 22. Lu J, Chen S, Li X, et al. Gastrointestinal stromal tumors: Fibrinogen levels are associated with prognosis of patients as blood-based biomarker. *Medicine*. 2018;97(17).
 23. Liu Q, Li Y, Dong M, et al. Gastrointestinal bleeding is an independent risk factor for poor prognosis in GIST patients. *BioMed research international*. 2017;2017.
 24. Yi M, Xia L, Zhou Y, et al. Prognostic value of tumor necrosis in gastrointestinal stromal tumor: A meta-analysis. *Medicine*. 2019;98(17).
 25. Haller F, Cortis J, Helfrich J, et al. Epithelioid/mixed phenotype in gastrointestinal stromal tumors with KIT mutation from the stomach is associated with accelerated passage of late phases of the cell cycle and shorter disease-free survival. *Modern Pathology*. 2011;24(2), 248-255.