



Ahi Evran Medical Journal

Ahi Evran Tıp Dergisi

Year/Yıl:2020 Volume/Cilt: 4 Issue/Sayı:3

Relationship of İndex of Cardiac Electrophysiological Balance with Cigarette Smoking in Young Adults ... Sayfa: 60-65

Mustafa ÇELİK, Serkan SİVRİ, Alp YILDIRIM, Murat ERER, Ahmet KIVRAK

Erken Doğum Tehdidi Olan Gebelerde İdrar ve Rektovajinal Kültür Sonuçlarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi... Sayfa:66-71

Özge KÖMÜRCÜ KARUSERCİ, Seyhun SUCU

Yenidoğan Kandida Sepsisli Olguların Retrospektif Değerlendirilmesi... Sayfa:72-76

Mehmet Reşat CEYLAN, Hüseyin GÜMÜŞ, Abdullah SOLMAZ

Does Phlebotomy for Donor Purposes in Healthy People Have Effects on Total Oxidant and Total Antioxidant Levels?... Sayfa 77-81

Kenan GÜÇLÜ, Hasan Esat YÜCEL

Hemoroid Tedavisinde Stapler Hemoroidopeksi Deneyimlerimiz... Sayfa: 82-87

Muhammed GÖMEÇ, Hüseyin ÖZDEN

Karaciğer Transplantasyonu Yapılan Hastalarda İmmünsupresif İlaç Kullanımına Uyum: Tek Merkez Deneyimi... Sayfa 88-95

Zeliha ÖZDEMİR KÖKEN, Sabri KARAHAN, Rana Elçin SEZER, Osman ABBASOĞLU

Kondromalazi Patella Tanılı Hastalarda Patellofemoral Uyum ile Diz Ekleminin Fonksiyonelliği Arasındaki İlişki... Sayfa: 96-102

Fatih Hakan Tufanoğlu, Fatih Bağcıer

Kırşehir İlinde Rotavirüs ve Adenovirüs Pozitifliği Olan Hastaların Laboratuvar Testlerinin Retrospektif Değerlendirilmesi... Sayfa 103-108

Gamze TURNA, Fikriye MİLLETLİ SEZGİN, Bilal İLANBEY, Ülken Tunga BABAĞLU, Erdal ÜNLÜ

Covid-19 Tanılı Hastalarımızın Bilgisayarlı Tomografi Sonuçları: Tipik ve Atipik Bulgular... Sayfa 109-116

Muhammed ALPASLAN, Sercan ÖZKAÇMAZ, Yeliz DADALI, İlyas DÜNDAR

Relationship of index of cardiac electrophysiological balance with cigarette smoking in young adults.

Genç Erişkinlerde Kardiyak Elektrofizyolojik Denge İndeksinin Sigara İçimi ile İlişkisi

Mustafa ÇELİK¹, Serkan SIVRİ¹, Alp YILDIRIM¹, Murat ERER¹, Ahmet KIVRAK¹

ÖZ

Amaç: Sigara içmek kardiyovasküler hastalıklar için güçlü bir risk teşkil etmekte olup mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Kardiyak elektrofizyolojik denge endeksi (iCEB), ventriküler aritmiyi öngörebilecek yeni ve basit bir EKG belirteçidir. QT, düzeltilmiş QT (QTc), Tp-Te aralığı ve iCEB gibi yeni ventriküler repolarizasyon parametrelerinin sigara içen ve sigara içmeyen genç erkeklerde uzayıp uzamadığını araştırdık.

Araçlar ve Yöntem: Çalışmamız retrospektif olarak dizayn edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalar Haziran 2019 - Ekim 2019 tarihleri arasında hastanemiz kardiyoloji polikliniğine başvuran 20-30 yaşları arası erkeklerdi. Sigara içen (n: 91) ve sigara içmeyenler (n: 118) olarak 2 gruba ayrıldı. QT aralığı, QRS başlangıcı ile T dalgasının sonuna kadar QT aralığı ölçüldü. Bazett formülleri kullanılarak hesaplandı. Daha sonra, Tp-e / QTc, Tp-e / QT, QTc / QRS ve QT/QRS oranları hesaplandı. iCEB, yüzey EKG'sinden hesaplanan QT'nin QRS'ye (QT / QRS) oranı olarak hesaplandı.

Bulgular: QT, QT / QRS (iCEB), Tp-Te, QTc, QRS, QTc / QRS ve Tp-Te / QTc değerleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi. Sigara içenlerin beyaz küre ortalamaları ve lenfosit değerleri sigara içmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlıydı (p <0.05)

Sonuç: Çalışmamızda genç erkek sigara içicilerinde, sigara içmeyenlere göre T peak- T end, Tp-Te / QT, iCEB ve Tp-Te / QTc' nin değişmediğini gösterdik. Bildiğimiz kadarıyla, bu çalışma sigara içen gençlerde ICEB değerlerini araştıran ilk çalışmadır.

Anahtar Kelimeler: sigara; T peak-to-end; Tpe / QT

ABSTRACT

Purpose: Cigarette smoking constitutes a robust risk for cardiovascular diseases, and is associated with mortality and morbidity. Index of cardiac electrophysiological balance (iCEB), is calculated from surface ECG. It is a new and simple ECG marker capable of predicting ventricular arrhythmogenesis. We investigated whether QT, corrected QT (QTc), Tp-Te interval as well as new ventricular repolarization parameters such as iCEB are prolonged or not in the smoking and non-smoking young males.

Materials and Methods: Our study was designed retrospectively. The included patients were between 20-30 of age-old males who admitted to our hospital's cardiology outpatient clinic between June 2019 and October 2019. They were divided into 2 groups as smokers (n:91) and non-smokers (n:118). From the beginning of the QRS complex to the end of the T wave, QT interval was measured and QT interval was corrected using the Bazett's formulae. Then, QTc/QRS, Tp-e/QTc, QT/QRS, and Tp-e/QT ratios were calculated. iCEB, namely the ratio of QT to QRS (QT/QRS) was calculated from surface ECG.

Results: QT/QRS (iCEB), Tpeak-Tend, QTc, Tp-Te/QT, QT, Tp-Te/QTc, QRS, and QTc/QRS values were not significantly different between the groups. The mean white Blood Cell (WBC) and lymphocyte counts of the smokers were higher compared to non-smokers, which was statistically significant (p<0.05).

Conclusion: We showed that Tp-Te interval, iCEB, Tp-Te/QT and Tp-Te/QTc did not change significantly in the otherwise healthy young male smokers as compared to the nonsmokers. As far as we know, this study is the first to investigate the ICEB values in young smoker subjects.

Key Words: cigarette, T peak-to-end; Tpe/QT

Received:28.04.2020; Accepted: 08.06.2020

¹ Department of Cardiology, Kırşehir Ahi Evran University Training and Research Hospital, Kırşehir, Turkey

Corresponding Author: Mustafa ÇELİK, Department of Cardiology, Ahi Evran University Training and Research Hospital, Kırşehir, Turkey. e-posta: muscelik50@gmail.com

How to cite: Çelik M, Sivri S, Yıldırım A, Erer M, Kıvrak A. Relationship of index of cardiac electrophysiological balance with cigarette smoking in young adults. Ahi Evran Med J. 2020;4(3):60-65

INTRODUCTION

Cigarette smoking constitutes a robust risk for cardiovascular diseases, and is associated with mortality and morbidity.¹ The studies showed that smoking cessation reduces all-cause mortality by 36% in smoking patients with coronary artery disease (CAD).² During smoking, nicotine is released into circulation and causes increased catecholamine levels in plasma, leading to an elevated heart rate and blood pressure. Therefore, myocardial work load and oxygen requirement may increase, and cardiac arrhythmias may develop.³

Animal experiments showed that nicotine prolongs interatrial conduction time and effective refractory period, causing supraventricular arrhythmia, atrio-ventricular junctional arrhythmia and ventricular arrhythmia.^{4,5}

The interval between the QRS onset and T-wave end in the surface electrocardiogram (ECG) reflects ventricular depolarization and repolarization. Furthermore, the end of T-wave (Tp-Te) and the interval between the peak was suggested as a predictor of the total dispersion of repolarization, and any prolongation in Tp-Te interval was found to be associated with ventricular arrhythmia.⁶ Additionally, corrected QT interval (QTc) and QT interval (QT) may also indicate myocardial repolarization in surface ECG.

Tp-Te/QTc and Tp-Te/QT ratios are the other markers reflecting ventricular arrhythmogenesis.⁷ Index of cardiac electrophysiological balance (iCEB), the ratio of QT to QRS (QT/QRS), is calculated from surface ECG. It is a new and simple ECG marker capable of predicting ventricular arrhythmogenesis.⁸ In the present study, we investigated whether QT, corrected QT (QTc), Tp-Te interval as well as new ventricular repolarization parameters such as iCEB are prolonged or not in the smoking and non-smoking young males.

METHODS

Study Population

Our study was designed retrospectively. The included patients were between 20-30 of age males who admitted to our hospital's cardiology outpatient clinic for pre-military

examination between June 2019 and October 2019 without any cardiac pathology. They were divided into 2 groups as smokers (n:91) and nonsmokers(n:118). Routine ECG was performed after the patients rested in the supine position for 5 minutes. Clinical follow-up has not been performed in terms of ventricular arrhythmia. The exclusion criteria were as follows: Detection of any arrhythmia in ECG, use of antiarrhythmic drugs, moderate-severe cardiac valvular disease, hepatic and renal dysfunction, active infection, hypertension (HT), coronary artery disease (CAD), diabetes (DM), and morbid obesity.

Fasting blood samples were drawn at admission for the measurement of complete blood count (CBC) and blood chemistry. In addition, every participant underwent a comprehensive transthoracic echocardiographic examination (Toshiba, Version: 3.0.2.0003, Andover, USA). All the participants underwent a scrutiny including and a thorough physical examination, a detailed medical history and recording baseline demographic features including age, coronary arterial disease, sex, diabetes mellitus, hypertension, peripheral arterial disease, chronic obstructive pulmonary disease, smoking habit, chronic obstructive pulmonary disease. Either a written or an oral-witnessed informed consent was taken from all subjects. Our study was approved by the local ethics committee (Approval Number: 2019-20/192 Date:26/11/2019) and was performed in compliance with the set of principles by the Declaration of Helsinki.

ECG Examination

12-lead ECGs were obtained from all participants with 10 mm/mV and 25 mm/s paper speed amplitude via a standard device (MAC 1600, 8400 W, Milwaukee, USA) in supine position. ECG papers were then transferred to computer and evaluated on a personalized computer with x400 magnification. ECG measurement values were transferred to the database by averaging 3 consecutive beats on precordial lead V5.^{9,10} From the beginning of the QRS complex to the end of the T wave, QT interval was measured and QT interval was corrected using the Bazett's formulae.¹¹ Also, Tp-Te interval was accepted as the time interval between the peak of T-wave and intersection point between the isoelectric line and tangent of downsloping T-wave.¹² Then, Tp-Te/QTc and Tp-Te/QT were

calculated. All the measurements were performed by two cardiologists blinded to the study data. Index of cardiac electrophysiological balance (iCEB), namely the ratio of QT to QRS (QT/QRS) was calculated from surface ECG.

Statistics

The study data was analyzed using SPSS version 21.0 software for Windows (IBM SPSS Statistics for Windows version 21.0. (IBM Corp, Armonk, New York)

The assumption of normality for quantitative variables was tested by Shapiro-Wilk and Kolmogorov-Smirnov tests. Descriptive statistics of variables were given as mean \pm standard deviation or median (interquartile ranges at the 25th and 75th percentiles, IQR). Independent-t test or Mann-Whitney-U were used according to the proposed assumptions for univariate analysis of the variables in the study. A p value of <0.05 was accepted to be of statistical significance.

RESULTS

Whole study group was composed of male subjects. 118 of which were in the non-smokers group, while 91 were in the smokers group. The average smoking duration in the smokers group is 8.52 packs/year. Laboratory, clinical and echocardiographic results were presented in Table 1-2.

Age distribution was homogeneous between the groups ($p>0.05$). Glucose values of non-smokers were found to be greater compared with the smoker group but the difference was statistically insignificant ($p>0.05$). The mean white Blood Cell (WBC) count of the smokers were higher compared with non-smokers, which was statistically significant ($p<0.01$). The mean neutrophil counts of the smokers (4.46 \pm 1.46) were higher compared to those of non-smokers (4.06 \pm 1.21). The difference was statistically significant between two groups ($p<0.05$). The lymphocyte values of the smokers were also higher compared to the non-smokers ($p<0.05$).

Table 1. Clinical characteristics, laboratory, and echocardiographic results of the study population.

Variables	Non-smokers (n=118)	Smokers (n=91)	p value
Age(years)	25.67 \pm 1.83	26.0 \pm 1.85	0.200
Glukoz(mg/dL)	89.01 \pm 9.34	87.60 \pm 6.67	0.224
GFR(mL/min)	116(108~121)	117(108~122)	0.279
AST(U/L)	19(17~22)	18(16~21)	0.195
ALT(U/L)	18(13~23.5)	19(15~23)	0.406
CK(U/L)	129.5(98~191.75)	148(107~225)	0.201
CRP(mg/L)	0.06(0.04~0.13)	0.09(0.05~0.17)	0.068
Sedimentation (mm / hour)	5(3~5)	5(3~6)	0.935
TSH(IU/mL)	1.52(1.15~2.0)	1.46(1.16~1.99)	0.837
WBC(K/uL)	6.87(5.89~7.72)	7.46(6.47~8.86)	0.003
HGB (gr/dL)	15.45 \pm 0.97	15.49 \pm 1.56	0.815
RDW, %	12.52 \pm 1.33	12.62 \pm 1.64	0.608
PLT(K/uL)	250.75 \pm 52.09	249.05 \pm 54.88	0.819
NEU(K/uL)	4.06 \pm 1.21	4.46 \pm 1.46	0.030
LYM(K/uL)	2.05(1.76 \pm 2.42)	2.25(1.90 \pm 2.75)	0.025
MPW(fL)	10.30(9.80 \pm 11.0)	10.40(9.811.20)	0.584
PCT, %	0.25 \pm 0.04	0.25 \pm 0.05	0.919
LVEF,%	64(62~65)	65(63~67)	0.150
Cigarette smoking (pack-years)	-----	8.52 \pm 2.33	< 0.001

GFR, Glomerular filtration rate; ALT, Alanine Amino transferase; AST, Aspartate amino transferase; CK, creatine kinase; CRP,C-reactive protein; TSH, Thyroid stimulating hormone; WBC, White Blood Cell; HGB, Hemoglobin; RDW, Red Cell Distribution Width; PLT ,Platelet; NEU, Neutrophil; LYM, Lymphocytes ;MPW, mean platelet volume; PCT, Plateletcrit ;LVEF, left ventricle ejection fraction

QT,QT/QRS (iCEB), Tp-Te, QRS Tp-Te/QT, Tp-Te/QTc, QTc and QTc/QRS values were not significantly different between the groups.

Table 2. Electrocardiographic results of the study population.

Variables	Non-smokers (n=118)	smokers (n=91)	p value
QRS(ms)	91.79 \pm 11.64	91.94 \pm 12.42	0.929
QT (ms)	325.39 \pm 24.60	326.0 \pm 22.88	0.865
TP-e (ms)	70.84 \pm 11.90	69.35 \pm 11.05	0.362
HR(beats/min)	84.19 \pm 14.17	85.58 \pm 12.80	0.469
QTc(ms)	381.93 \pm 24.32	385.64 \pm 23.23	0.270
TP-e/QT	0.21 \pm 0.034	0.21 \pm 0.034	0.345
TP-e/QTc	0.18 \pm 0.02	0.17 \pm 0.02	0.140
QT/QRS	3.59 \pm 0.49	3.60 \pm 0.49	0.939
QTc/QRS	4.22 \pm 0.57	4.21 \pm 0.73	0.933

HR, Heart rate;Tp-e, T peak and end interval;QTc, Corrected QT interval;ms, millisecond

DISCUSSION

In this study performed on smoker and non-smoker young males, no significant inter-group differences were documented concerning such ECG parameters as QT, QTc, Tp-Te/QTc, Tp-Te and Tp-Te/QT, QT/QRS, QTc/QRS indicating ventricular repolarization. Smoking is among the well-established risk factors for cardiovascular illnesses such as diabetes mellitus and hypertension, and causes death worldwide.¹³ It causes cardiovascular adverse events by decreasing the oxygen transport capability of blood, increasing the workload of myocardium, enhancing catecholamine release and inducing endothelial cell dysfunction.¹⁴ Nicotine, carbon monoxide (CO) and tar are among the toxic chemicals of cigarette. More specifically, nicotine may lead to cardiac rhythm disorders including atrial fibrillation, transient sinus arrest, sinus tachycardia, bradycardia and ventricular tachyarrhythmia.¹⁵

Tp-Te/QT and Tp-Te ratio have been suggested to be among novel ECG parameters indicating dispersion of ventricular repolarization. Previous data suggested that prolonged Tp-Te interval is related with sudden death and ventricular arrhythmia.¹⁶⁻¹⁹

Moreover, some other electrophysiological studies showed that a prolonged Tp-Te is associated with ventricular arrhythmias induction.^{17,18} Greater Tp-Te/QT ratios were reported to be associated with cardiac arrhythmias in diverse clinical scenarios, such as acute myocardial infarction, hypertrophic cardiomyopathy and Brugada syndrome.¹⁷⁻¹⁹ Ilgenli et al. reported that exposure to chronic cigarette smoke was associated with a prolonged Tp-Te, and increased Tp-Te/QTc and Tp-Te/QT. This study suggested that there might be a correlation between smoking and ventricular repolarization and abnormal ventricular repolarization in long-term heavy smokers may explain the risk of increased cardiovascular events.²⁰ However, a total of 47 male and female patients were included, and the mean age of the patients was 42 years. There are significant differences between our study and this study in terms of the number of study population and mean age. The mean age of our study was 25.8 years. Comparing two studies, we may suggest that ventricular repolarization parameters are not affected

by smoking at younger ages, however, these parameters are gradually affected at older ages, and the risk of cardiovascular events and arrhythmia is increased.

In a study on smoker adolescents performed by Kayalı et al, it was found that cigarette prolonged Tp-Te, Tp-Te/QTc and Tp-Te/QT ratios. They concluded that smoking could be associated with arrhythmias. The results of that study did not correspond to the results of our study. In the study of Kayalı et al, the study population consisted of 87 subjects and the mean age was 17 years. The number of cigarettes per day and years of smoking, Tpe interval, Tpe/QTc and Tpe/QT ratios were also different compared to the current study.²¹ This study is also contradicted with the study of Hallstrom et al showing that smoking and cardiovascular events are dose-dependent.²² Taşolar et al observed that cTp-Te, Tp-Te/QTc or Tp-Te/QT ratios were elevated in smokers, and these elevations showed significant correlation with the amount of cigarettes.²³ The mean age of the subjects included in the study of Taşolar et al was 35 years. We may suggest that ventricular repolarization parameters that may cause ventricular arrhythmias in the early period are not prolonged, and the risk of cardiovascular events may increase as the amount and duration of smoking increases. iCEB is a non-invasive parameter which indicates ventricular proarrhythmic risk. Since QT interval represents ERP and duration of QRS complex changes with conduction velocity, iCEB may give insight concerning both of cardiac depolarization and repolarization. Hence, iCEB can predict more precisely the cardiac proarrhythmic risk compared to sole QT interval or transmural T-wave dispersion both of which points out to the instabilities only in cardiac repolarization.²⁴ Yumurtacı et al showed in the patients with acute myocarditis that Tp-Te, iCEB, Tp-Te/QT and Tp-Te/QTc were significantly greater in subjects with cardiac arrhythmia than those who did not develop arrhythmia.²⁵ Furthermore, another study we conducted showed that iCEB calculated following hemodialysis were significantly greater in the end-stage renal failure patients, and this might be associated with ventricular arrhythmia.²⁶ Besides, Özdemir et al showed that ICEB changed in individuals with smoking habits.²

Our study should be assessed in the light of a number of limitations. First, our study population is relatively small and it is a single-center study. Multi-center studies with larger populations are needed. The second important limitation is that only young males were included in the study group. Third, long-term outpatient ECG monitoring (ECG Holter) methods could be used to evaluate the relationship between arrhythmia and the studied ventricular repolarization parameters. The Fourth important limitation is that measurements were manually performed instead of computer-aided calculations. Automated measuring systems have been developed for QT measurement; however, there are current problems with these systems.²⁸ Manual identification of end of the T-wave may possess low reproducibility, and be problematic and cardiologist-dependent. For this reason, automated softwares should be preferred.

To sum up, in this study, we showed that iCEB, Tp-Te, Tp-Te/QTc or Tp-Te/QT did not change significantly in the otherwise healthy young male smokers compared to the nonsmokers. As far as we know, this study is the first to investigate ICEB values in smoker subjects. Interpreting our study results together with the current ones, we suggest that ventricular repolarization is not impaired in smokers younger than ~25 years old, while individuals older than ~35 years old may have prolonged ventricular repolarization parameters and an elevated risk of adverse cardiovascular arrhythmic events. In conclusion, the sooner we quit smoking, the less adverse effects associated with cardiac arrhythmia would occur.

Conflict of Interests

The authors declare that there is no conflict of interests.

REFERENCES

1. Tonstad S, Andrew Johnston J. Cardiovascular risks associated with smoking: a review for clinicians. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006;13(4):507-514.
2. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA.* 2003;290(1):86-97.
3. Schrör K, Zimmermann KC, Tannhäuser R. Augmented myocardial ischaemia by nicotine--mechanisms and their possible significance. *Br J Pharmacol.* 1998;125(1):79-86.
4. Mehta MC, Jain AC, Mehta A, Billie M. Cardiac Arrhythmias Following Intravenous Nicotine: Experimental Study in Dogs. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 1997;2(4):291-298.
5. Hayashi H, Omichi C, Miyauchi Y, Mandel WJ, Lin SF, Chen PS, et al. Age-related sensitivity to nicotine for inducible atrial tachycardia and atrial fibrillation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;285(5):2091-2098.
6. Kors JA, Ritsema van Eck HJ, van Herpen G. The meaning of the Tp-Te interval and its diagnostic value. *J Electrocardiol.* 2008;41(6):575-580.
7. Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanaswamy S, Malhotra B, Green JT, et al. T(p-e)/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol.* 2008;41(6):567-574.
8. Robyns T, Lu HR, Gallacher DJ, Garweg C, Ector J, Willems R, et al. Evaluation of Index of Cardio-Electrophysiological Balance (iCEB) as a New Biomarker for the Identification of Patients at Increased Arrhythmic Risk. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2016;21(3):294-304.
9. Castro-Torres Y, Carmona-Puerta R, Katholi RE. Ventricular repolarization markers for predicting malignant arrhythmias in clinical practice. *World J Clin Cases.* 2015;3(8):705-720.
10. Castro Hevia J, Antzelevitch C, TornésBárcaga F, et al. Tpeak-Tend and Tpeak-Tend dispersion as risk factors for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with the Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(9):1828-1834.
11. Haarmark C, Graff C, Andersen MP, et al. Reference values of electrocardiogram repolarization variables in a healthy population. *J Electrocardiol.* 2010;43(1):31-39.
12. Charbit B, Samain E, Merckx P, Funck-Brentano C. QT interval measurement: evaluation of automatic QTc measurement and new simple method to calculate and interpret corrected QT interval. *Anesthesiology.* 2006;104(2):255-260.
13. Perou R, Bitsko RH, Blumberg SJ, et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Mental health surveillance among children--United States, 2005-2011. *MMWR Suppl.* 2013;62(2):1-35.
14. Benowitz NL, Hansson A, Jacob P 3rd. Cardiovascular effects of nasal and transdermal nicotine and cigarette smoking. *Hypertension.* 2002;39(6):1107-1112.
15. D'Alessandro A, Boeckelmann I, Hammwöhner M, Goette A. Nicotine, cigarette smoking and cardiac arrhythmia: an overview. *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19(3):297-305.
16. Kors JA, Ritsema van Eck HJ, van Herpen G. The meaning of the Tp-Te interval and its diagnostic value. *J Electrocardiol.* 2008;41(6):575-580.
17. Smetana P, Schmidt A, Zabel M, Hnatkova K, Franz M, Huber K, et al. Assessment of repolarization heterogeneity for prediction of mortality in cardiovascular disease: peak to the end of the T wave interval and nondipolar repolarization components. *J Electrocardiol.* 2011;44(3):301-308.
18. Erikssen G, Liestøl K, Gullestad L, Haugaa KH, Bendz B, Amlie JP. The terminal part of the QT interval (T peak to T end): a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2012;17(2):85-94.
19. Panikkath R, Reinier K, Uy-Evanado A, Teodorescu C, Hattenhauer J, Mariani R, et al. Prolonged Tpeak-to-tend interval on the resting ECG is associated with increased risk of sudden cardiac death. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4(4):441-447.
20. İlgenli, T.F, Tokath A, Akpınar O, Kılıçbaşlan F. The Effects of Cigarette Smoking on the Tp-e Interval, Tp-e/QT Ratio and Tp-e/QTc Ratio. *Adv Clin Exp Med.* 2015;24(6):973-978.
21. Kayali S, Demir F. The effects of cigarette smoking on ventricular repolarization in adolescents. *Einstein (Sao Paulo).* 2017;15(3):251-255.
22. Hallstrom AP, Cobb LA, Ray R. Smoking as a risk factor for recurrence of sudden cardiac arrest. *N Engl J Med.* 1986;314(5):271-275.
23. Taşolar H, Ballı M, Bayramoğlu A, et al. Effect of smoking on Tp-e interval, Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios as indices of ventricular arrhythmogenesis. *Heart Lung Circ.*

- 2014;23(9):827-832.
24. Lu HR, Yan GX, Gallacher DJ. A new biomarker--index of cardiac electrophysiological balance (iCEB) plays an important role in drug-induced cardiac arrhythmias: beyond QT-prolongation and Torsades de Pointes (TdPs). *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2013;68(2):250-259.
 25. Yumurtacı O, Kurt C, Ucar FM, Ozturk C. Usefulness of electrocardiographic markers to predict ventricular arrhythmia in acute myocarditis. *Turkish Med Stud J*. 2017;4(1):6-10.
 26. Sivri S, Çelik M. Evaluation of index of cardiac-electrophysiological balance before and after hemodialysis in patients with end-stage renal disease. *J Electrocardiol*. 2019;54:72-75.
 27. Özdemir L, Sökmen E. Effect of habitual cigarette smoking on the index of cardiac electrophysiological balance in apparently healthy individuals. *J Electrocardiol*. 2020;59:41-44.
 28. Grasser EK, Ernst B, Thurnheer M, Schultes B. QT Interval Shortening After Bariatric Surgery Depends on the Applied Heart Rate Correction Equation. *Obes Surg*. 2017;27(4):973-982.

Erken Doğum Tehdidi Olan Gebelerde İdrar ve Rektovajinal Kültür Sonuçlarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Retrospective Evaluation of Urine and Rectovaginal Culture Results in Pregnant Women with Threatened Preterm Labor

Özge KÖMÜRÇÜ KARUSERCİ¹  Seyhun SUCU¹ 

ÖZ

Amaç: Doğum eyleminin 20 0/7 ile 36 6/7 gebelik haftaları arasında başlamasına erken doğum tehdidi denir. En önemli sebeplerinden biri ürogenital enfeksiyonlardır. Bu çalışmada erken doğum tehdidi ile ürogenital enfeksiyonlar arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Araçlar ve Yöntem: Ekim 2018-Ekim 2019 tarihleri arasında erken doğum tehdidi sebebiyle Kadın Hastalıkları ve Doğum servisine yatırılan 49 adet gebe çalışmaya dahil edildi. Her hastaya jinekolojik muayene yapıldı ve mikrobiyolojik inceleme için idrar ve rektovajinal sürüntü örnekleri alındı. Elde edilen veriler bir veri tabanında toplandı ve analiz edildi.

Bulgular: Hastaların %24.5'inde vajinal kültürde (n=12), %16.3'ünde idrar kültüründe (n=8), %6.1'inde rektal kültürde (n=3) üreme oldu. Vajen kültürü sonuçları; 5 adet vajinal kandidiyazis (Candida albicans), 3 adet Grup B streptokok, 2 adet bakteriyel vajinozis (Gardnerella vaginalis), 2 adet Trichomonas vaginalis, idrar kültürü sonuçları; 5 adet Escherichia coli, 2 adet Staphylococcus aureus, 1 adet Proteus mirabilis, rektal kültür sonuçları; 3 adet rektovajinal grup B streptokok idi. Kültürde üremesi olan ve uygun antibiyoterapi ile tedavi edilen 20 hastanın 1'inde erken doğum gözlemlendi.

Sonuç: Erken doğum tehdidi olan hastalarda idrar ve rektovajinal kültür yapıp belirlenen patojene göre uygun tedavi verilmesi doğum eyleminin ilerlemesini engellemek için atılacak en önemli adımdır.

Anahtar Kelimeler: doğum, kandidiyazis, ürogenital enfeksiyon

ABSTRACT

Purpose: The onset of labor between 20 0/7 and 36 6/7 weeks of pregnancy is described as threatened preterm labor. One of the most important causes are urogenital infections. In this study, we aimed to investigate the relationship between urogenital infections on threatened preterm labor.

Materials and Methods: A total of 45 pregnant patients who were hospitalized in the Gynecology and Obstetrics Clinic between October 2018 and October 2019 with a diagnosis of threatened preterm labor were included in the study. Gynecological examination was performed for each patient, and urine and rectovaginal swab samples were taken for microbiological examination. The obtained data were collected in a database and analyzed.

Results: Reproduction occurred in 24.5% of patients in vaginal culture (n=12), 16.3% in urine culture (n = 8), and 6.1% in rectal culture (n=3). Vaginal culture results were as follows; 5 vaginal candidiasis (Candida albicans), 3 group B streptococcus, 2 Bacterial vaginosis (Gardnerella vaginalis), 2 Trichomonas vaginalis. Urine culture results were as follows; 5 Escherichia coli, 2 Staphylococcus aureus, 1 Proteus mirabilis. Rectal culture results: 3 rectovaginal group B streptococcus. Preterm labor was observed in only one of culture positive patients who were treated with appropriate antibiotherapy.

Conclusions: Urinary and rectovaginal culture and appropriate treatment according to the identified pathogen are the most important steps to be taken to prevent the progression of labor.

Key Words: candidiasis, labor, urogenital infection

Gönderilme tarihi: 07.04.2020, Kabul edilme tarihi: 14.07.2020

¹Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Gaziantep, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Özge KÖMÜRÇÜ KARUSERCİ, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Gaziantep, Türkiye.

e-posta: ozgekomurcu@hotmail.com

Makaleye atıf için: Kömürçü Karuserci Ö, Sucu S. Erken doğum tehdidi olan gebelerde idrar ve rektovajinal kültür sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi. Ahi Evran Med J. 2020;4(3):66-71.

GİRİŞ

Erken doğum tehdidi 20 0/7 ile 36 6/7 haftalar arasında gerçekleşen düzenli uterin kasılmalar (4/20 dakika ya da 8/saat), 1 cm'den az servikal açılma, %80'den az servikal silinme ile kendini gösteren bir durumdur. Erken doğum eylemi ise bu kasılmalara ek olarak %80'den fazla servikal silinme ya da 3 cm'den fazla servikal açılma olmasıdır. Erken doğum insidansı %9.6 olarak belirtilmiştir.¹ Etiyolojisinde stress, enfeksiyon, plasenta dekolmanı, plasenta previa, madde kullanımı, erken doğum öyküsü, yetersiz prenatal bakım, sigara, <18 ya da >40 anne yaşı, yetersiz beslenme, düşük vücut kitle indeksi, fetal anomali, fetal büyüme geriliği, oligo-polihidramnios, vajinal kanama, erken membran rüptürü ve çevresel faktörler gibi etkenler bulunmaktadır.^{2,3} Klinik olarak erken doğum tehdidi tanısı koyulan kadınların %10'undan azı 7 gün içinde doğum yapar.⁴ Erken doğum yenidoğan mortalitesinin ve doğum öncesi hastaneye yatışın en önemli nedenidir.⁵ Bu sebeple etiolojisindeki faktörlerin belirlenmesi ve uygun müdahale edilmesi hayat kurtarıcıdır.

Ürogenital enfeksiyonlar gebelik sırasında oldukça yaygındır ve spontan erken doğumların ortalama %50'si asendan genital yol enfeksiyonları sebebiyle gerçekleşmektedir.^{6,7} Normal servikovajinal flora patojenlerin artışına karşı savunmada önemli bir rol oynar. Hamilelik sırasında, vajinal florada dengesizlik, ürogenital sistemin mikroorganizmalar tarafından kolonizasyonunu kolaylaştırır, bu da erken doğumu tetikleyebilir.

Bakteriyel vajinozis (BV), vulvovajinal kandidiyazis (VC) ve trikomonyazis; korioamnionit ve prematürite gibi obstetrik komplikasyonlara yol açabilen enfeksiyöz vulvovajinit vakalarının %90'ından sorumludur.⁸ Grup B streptokok (GBS)'un da gebelik sırasında rektovajinal kolonizasyonunun erken doğumu tetikleyen önemli bir faktör olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir.⁹

Üriner sistem enfeksiyonları da gebelik döneminde komplikasyonlara neden olmaktadır. Gebe kadınların mesanesinde patojenik bakteri varlığı, enfeksiyon subklinik

olmasına rağmen, alt genital sistemin kolonizasyonu ve korioamnionit varlığı ile ilişkilidir.¹⁰

Doğum öncesi dönemde ürogenital enfeksiyonların teşhisi ve tedavisi elzemdir. Bununla birlikte, büyük merkezlerin, üniversitelerin ve eğitim araştırma hastanelerinin erken doğum tehdidi altındaki gebelerinin ürogenital enfeksiyon prevalansları araştırılmalı ve bu enfeksiyonların gebelik sonuçlarını ve yeni doğanların sağlığını belirlemedeki önemi değerlendirilmelidir.

Bu çalışmanın amacı erken doğum tehdidi tanısı almış olan gebelerden eş zamanlı idrar ve rektovajinal kültür alınarak etken mikroorganizmaları tespit etmek, ürogenital enfeksiyonların erken doğum tehdidi üzerine olan etkisini ve gebelik sonuçlarının mevcut enfeksiyondan ne ölçüde etkilendiği belirlemektir.

ARAÇLAR ve YÖNTEM

Bu retrospektif çalışma Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2017/223 karar numarası ile onaylanmıştır. Ekim 2018-Ekim 2019 tarihleri arasında erken doğum tehdidi sebebiyle Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisine yatışı yapılan 49 adet gebe çalışmaya dahil edildi. Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri; 20 0/7 ile 36 6/7 gebelik haftaları arasında (son adet tarihi ve/veya ilk trimester ultrasonu ile doğrulandı) erken doğum tehdidi tanısı almış olması (Non-stres testte 4/20 dakika ya da 8/saat uterin kasılmalar, elle muayenede 1 cm'den az servikal açılma, %80'den az servikal silinme), hastanın önceden bilinen bir enfeksiyonunun olmaması, tekil gebelik olması, 18-40 yaş arasında olması, hastanın gebeliğin sonuna kadar gözlemlenmesi idi.

Hastaların çalışmaya dahil edilmeme kriterleri; hastanın kültür ve takip işlemlerini kabul etmemesi, erken doğuma sebebiyet verebilecek enfeksiyon dışı öyküsü olması (kısa serviks, fetal anomali, fetal büyüme geriliği gibi), çoğul gebelik, plasenta dekolmanı, plasenta previa, oligo-polihidramnios, erken membran rüptürü ya da vajinal kanaması olması, sigara ya da madde kullanması, hastanın

kültür alınmadan önceki son 4 hafta içinde antibiyotik kullanması, son 10 gün içinde vajinal krem, kayganlaştırıcı ya da sterilize edici ajan kullanması idi .

Tüm kadınlar araştırmacılarından biri ile kişisel olarak görüşmüş ve bilgilendirilmiş rıza onam formlarının imzalanmasından sonra çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar erken doğum öyküsü, önceki kötü obstetrik öykü ve ürogenital enfeksiyonlar açısından değerlendirildi. Her hastaya genel fiziksel, sistemik ve obstetrik muayene yapıldı. Mikrobiyolojik inceleme için hastalardan idrar ve rektovajinal sürüntü örnekleri alındı. Tüm hastalara ilk muayenede ve takip süresince düzenli ultrason ve non-stres test (NST) takibi yapıldı.

Hastaların idrar örnekleri, perine temizliği yapıldıktan sonra sabah ilk idrardan, steril kaplar içerisine, orta akım idrar örneği olacak şekilde alındı. Alınan örneğin dip kısmından 0.01 ml kalibre öze ile alınarak KKK'a kantitatif, MAC veya EMB agara kantitatif/azaltma yöntemi ile ekim yapıldı. Plaklar 16-24 saat süre ile 35-37 derecelik etüvde inkübe edildi ve değerlendirildi. İdrar örneğinde, aynı mikroorganizmadan 100.000 kob/ml ve üzerinde etken patojenin saptanması pozitif olarak kabul edildi. Vajen sürüntü örneği Sims spekulumu takılarak arka vajenden eküvyon ile alındı, eş zamanlı rektal sürüntü örneği başka bir eküvyonun anüsten 2 cm kadar içeriye itilip içeride döndürülmesiyle dışkıya bulaştırılmadan alındı ve 2 saatten kısa bir süre içinde laboratuvara ulaştırıldı. Tüm bakteriler için Amies veya modifiye Stuart taşıma besiyeri kullanıldı. Bakteriye vajinozis, Amsel kriterlerine göre tanımlandı ve vajinal smear analizleri ile VC teşhisi kondu. Vajinal trikomonyozis doğrudan mikroskopik inceleme ile teşhis edildi ve rektal-vajinal kültürlerde GBS varlığı Todd-Hewitt ortamı kullanılarak belirlendi.¹¹

Hastalara tokolitik (gerektiğinde) ya da steroid tedavisi (<34. gebelik haftası) uygulandı. Kültür sonuçlarında üreme tespit edilen hastalara antibiyogram sonuçlarına göre uygun antibiyotik tedavisi başlandı.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler bir veri tabanında toplandı ve SPSS 20.0 (12- IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp) kullanılarak analiz edildi. Sosyodemografik veriler ve enfeksiyon varlığı sayı (n), yüzde (%), ortalama \pm standart sapma ve ortanca (en küçük - en büyük) olarak verildi.

BULGULAR

Dahil edilme ve dışlanma kriterleri uygulandıktan sonra toplamda 49 gebe çalışmaya dahil edildi. Olguların 17'si (%34,7) primipar, 32'si (%65.3) multipardı. Hastaların %12.2'sinde (n=6) abortus öyküsü mevcuttu. Hastaların hiçbiri sigara kullanmıyordu ve hepsi evliydi. Toplamda 23 adet hastanın kültür sonuçlarında üreme oldu. Bunların 12 tanesi vajinal, 8 tanesi idrar, 3 tanesi rektal kültürde üreme idi. Eş zamanlı vajinal ve idrar kültürü pozitifliği gözlenmedi.

Kültürde üremesi olan ve uygun antibiyoterapi ile tedavi edilen 20 hastanın %5'inde (n=1) erken doğum gözlemlendi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların sosyodemografik verileri, hastalardaki urogenital enfeksiyon prevalansları, idrardan, vajenden ve rektumdan izole edilen patojenlerin dağılımları sırasıyla sunulmuştur.

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen gebelerin sosyodemografik verileri (n=49).

Sosyodemografik Özellikler	Ortalama \pm sd
Ortalama Yaş	24,5 \pm 2,74
Ortalama Gebelik haftası	32,1 \pm 3.2
Median Gravida	2 (1-4)
Median Parite	0 (0-3)
Median Abortus	0 (0-2)
Ek hastalık	n (%)
Diabetes mellitus	1 (2.04)
Kalp hastalığı	1 (2.04)
Otoimmün hastalık	1 (2.04)
Gastrointestinal sistem hastalığı	1 (2.04)

Tablo 2. Hastalardaki ürogenital enfeksiyon prevalansı.

Klinik Enfeksiyon	n=23	%
Vajinal enfeksiyon	12	52.2
C.albicans	5	41.6
GBS*	3	25.0
BV (G.vaginalis)	2	16.7
T.Vaginalis.	2	16.7
Üriner enfeksiyon	8	34.8
E. coli	5	62.5
S.aureus	2	25.0
Proteus mirabilis	1	12.5
Rektal enfeksiyon	3	13.0
GBS	3	100

Kısaltmalar: GBS: Grup B Streptokok; BV: Bakteriyel vajinozis; G.vaginalis: Gardnerella vaginalis, T.Vaginalis: Trichomonas vaginalis, E. coli: Escherichia coli; S.aureus: Staphylococcus aureus; C.albicans: Candida albicans

*: Eş zamanlı rektal kültürde üreme

TARTIŞMA

Erken doğum tehdidinde ürogenital enfeksiyonların prevalansını ve etkisini araştıran bu çalışmada %46.9 oranında kültür pozitifliği saptadık; 12 hastada vajinal kültürde, 8 hastada idrar kültüründe, 3 hastada rektal kültürde üreme oldu. İlginç olarak hem idrarda hem de vajinada eş zamanlı üremesi olan hasta izlenmedi.

Vajinal kültür sonuçlarına göre tüm örnekleme 2 adet hastada (% 4.1) Gardnerella vaginalis (BV) üredi. Vajinal enfeksiyon sebepleri içindeki oranı %16.7 idi. Bakteriyel vajinozis; laktobasillerden oluşan mikrobiyotanın fakültatif anaerobik bakteriler tarafından istila edilmesi sonucu ortaya çıkar. En sık sebebi Gardnerella vajinalistir. Güncel literatürde bakteriyel vajinozis prevalansı %3.9- %18.9 arasındadır. Burada dikkatle üzerinde durulması gereken konu; Gardnerella vaginalis'in farklı genotiplerinin olduğu ve sağlıklı gebelerin normal vajinal florasında da bulunabileceğidir. Bu ayrıntılı tiplendirme için geniş kapsamlı genetik çalışmalara ihtiyaç vardır.¹²⁻¹⁴

Trichomonas vaginalis vajinal pH>4.5 olduğunda laktobasil konsantrasyonunu azaltırken Candida gibi başka enfeksiyon ajanlarının da girişini kolaylaştırır.¹⁵ Bizim çalışmamızda da vajende trichomonas üreyen 2 adet hastada (vajinal

enfeksiyon sebepleri içindeki oranı %16.7 idi) aynı zamanda C.albicans da üredi. Çalışmamızdaki trichomonas prevalansı (% 4.1) son birkaç on yılda artan sağlık hizmeti ve temizlik koşullarıyla azalmış olan trichomonas prevalansına yakındı (%5.3).¹⁶

Çalışmamızda rektovajinal Grup B streptokok (GBS) prevalansı %6.1, vajinal enfeksiyon sebepleri arasındaki oranı %25 idi. Literatürde 78 adet çalışmanın dahil edildiği geniş kapsamlı bir derleme yazısında ortalama GBS prevalansı %17.9 olarak belirtilmiş olup en yüksek oran sırasıyla Afrika (%22.4), Amerika (19.7) ve Avrupa'da (%19), en düşük oran güneydoğu Asya'da (%11.1) görülmüştür.¹⁷ Ülkemizde yapılan bir çalışmada prevalans %9.8 olarak raporlanmış ve GBS kolonizasyonunun sosyokültürel ve coğrafi değişkenlere, örneklemin bulunduğu yer ve zamana ve GBS'yi tanımlamak için kullanılan bakteriyolojik metodolojiye bağlı olduğu belirtilmiştir.¹⁸

Vulvovajinal kandidiyazis bakteriyel vajinozisten sonraki en sık vajinit sebebidir ve ortalama prevalansı %10- 45 gibi geniş bir aralıktadır.^{19,20} Bizim çalışmamızda erken doğum tehdidi olan gebelerdeki vajinal candida prevalansı %10.2, vajinal enfeksiyonlar arasındaki oranı %41.6 idi. Bu oran kültür sonuçlarına göre ortaya çıkan ajanlar içerisinde en büyük dilimin vajinal kandidiyazise ait olduğunu göstermekte.

Hamilelik sırasında üriner sistem enfeksiyonu sıklığı ve ciddiyeti bir yüzyıldan fazla bir süredir belirlenmiştir ancak detaylı bir analiz yapılamamıştır ve bu konu halen klinik araştırmalar için bir neden haline gelmiştir. Gebelikte üriner enfeksiyon ve buna bağlı komplikasyon oranlarını azaltmak için çeşitli önlemler alınmalıdır. Asemptomatik bakteriüri vakalarını teşhis etmek ve tedavi etmek için prenatal takip sırasında idrar kültürleri alınmalı, etkili antimikrobiyal tedavi kullanılmalı, hastanelerde yüksek riskli doğum öncesi olgular için yakın tıbbi bakım uygulanmalı ve hastanelerde maternal ve perinatal komplikasyonların tedavisi yapılmalıdır. Bizim çalışmamızda 8 adet gebede (%16.3) idrar kültüründe üreme gözlemlendi (%10.2). Bu oran

literatürde %7-%15 olup bizim sonuçlarımızla benzerlik göstermektedir.^{21,22}

Güncel literatürde gebelik takibinde genitoüriner sistemden kültür örnekleri alınması ve buna göre uygun tedavinin verilmesi gerektiğini savunan²³⁻²⁶, ya da kültür alınmadan direk ampirik tedavi ile de başarı oranlarının değişmediğini gösteren çalışmalar²⁷⁻³⁰ bulunmaktadır. Ampirik antibiyotik uygulamaları kültür sonucunu beklemeden hızlı tedavi seçeneği sağlamakta ancak etkene yönelik antibiyotik verilmediğinde sonuç alınamayan vakalarda ek antibiyotik yükü ve ek zaman kaybına da yol açabilmektedir. Bizim çalışmamızda %46.9'luk kültür pozitifliği saptadık, bu sonuca dayanarak rutin idrar kültürü dışındaki genitoüriner sistem kültür çalışmalarının rutin uygulamaya eklenmesi ve sonuca göre uygun antibiyoterapinin verilmesi gerektiğini söyleyebiliriz.

Çalışmamızın yetersizlikleri; tek merkezli bir çalışma olması, retrospektif olması, kısıtlı vaka sayısı, kontrol grubunun olmaması, çalışma süresinin 1 yıla sınırlandırılmasıdır. Bu nedenle metodolojisi daha sistematik ve daha geniş ölçekli çalışmalarla bulgularımızın desteklenmesi gerekmektedir.

Ürogenital enfeksiyonlar erken doğum eylemine neden olmaktadır ve büyük bir kısmının asemptomatik olması nedeniyle erken tarama ve tedavi gereklidir. Bu enfeksiyonların erken tedavisi erken doğum ve buna bağlı yenidoğan ve anne morbidite insidansını azaltacaktır. Rutin işleyişte erken doğum tehdidi olan hastalarda kimi zaman idrar kültürü dışında hiçbir örnek alınmamaktadır, oysa kültürü bu hastalarda önemsemek ve rutine sokmak gerekir.

Çıkar Beyanname

Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını yazarlar beyan etmektedirler.

KAYNAKÇA

1. Beck S, Wojdyla D, Say L, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ.* 2010;88:31-38
2. Suman V, Luther EE. Preterm labor. *Stat Pearls.* StatPearls Publishing; 2019.
3. Armson AB. Preterm labor. Vincenzo Berghella, editors. *Obstetric Evidence-Based Guidelines.* 3. Ed., Philadelphia, CRC Press; 2017:213-227
4. Sameshima H, Saito S, Matsuda Y, et al. Annual report of the Perinatology Committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology, 2016: Overall report on a comprehensive retrospective study of obstetric management of preterm labor and preterm premature rupture of the membranes. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018;4(1):5-12.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor.* *Obstet Gynecol.* 2016;128(4):155-164
6. Lockwood CJ. Predicting premature delivery- no easy task. *N Eng J Med.* 2002;346(4):282-284.
7. Balkaya NA, Vural G, Eroğlu K. Gebelikte belirlenen risk faktörlerinin anne ve bebek sağlığı açısından ortaya çıkardığı sorunlar. *Düzce Tıp Fak Derg.* 2014;1(1):6-16.
8. Giraldo PC, Araújo ED, Junior JE, Amaral RLGD, Passos MR, Gonçalves AK. The prevalence of urogenital infections in pregnant women experiencing preterm and full-term labor. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2012. Article ID: 878241
9. Bianchi-Jassir F, Seale AC, Kohli-Lynch M, et al. Preterm birth associated with group B Streptococcus maternal colonization worldwide: systematic review and meta-analyses. *Clin Infect Dis.* 2017;65(2):133-142.
10. Koutarou D. Multiple Mechanisms of Preterm Labor Other Than Intrauterine Infection. Hiroshi Sameshima, editor. *Preterm Labor and Delivery.* Singapore:Springer;2020:89-94
11. Klinik örnekten sonuç raporuna uygulama rehberi, Genital Sistem Örnekleri KLİMUD, Çağhan Ofset Matbaacılık Ltd. Şti. 2015, Erişim linki: <https://www.klimud.org/public/uploads/files/genital-sistem-ornekleri.pdf>. Erişim tarihi: 7 Nisan, 2020.
12. Machado A, Castro J, Cereija T, Almeida C, Cerca N. Diagnosis of bacterial vaginosis by a new multiplex peptide nucleic acid fluorescence *in situ* hybridization method. *Peer J.* 2015;3:e780.
13. Machado D, Castro J, Martinez-de-Oliveira J, Nogueira-Silva C, Cerca, N. Prevalence of bacterial vaginosis in Portuguese pregnant women and vaginal colonization by *Gardnerella vaginalis*. *Peer J.* 2017;5:e3750.
14. Sabour S, Arzanlou M, Vaez H, Rahimi G, Sahebkar A, Khademi F. Prevalence of bacterial vaginosis in pregnant and non-pregnant Iranian women: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;297(5):1101-1113.
15. Martin DH, Zozaya M, Lillis RA, Myers L, Nsuami MJ, Ferris MJ. Unique Vaginal Microbiota That Includes an Unknown Mycoplasma-Like Organism Is Associated with *Trichomonas vaginalis* Infection. *J Infect Dis.* 2013;207(12):1922-1931.
16. Rowley J, Vander Hoorn S, Korenromp E, et al. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ.* 2019;97(8):548-562.
17. Kwatra G, Cunnington MC, Merrall E., et al. Prevalence of maternal colonisation with group B streptococcus: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(9):1076-1084.
18. Alp F, Findik D, Dagi HT, Arslan U, Pekin AT, Yılmaz SA. Screening and genotyping of group B streptococcus in pregnant and non-pregnant women in Turkey. *J Infect Dev Ctries.* 2016;10(3):222-226.

19. Gonçalves B, Ferreira C, Alves CT, Henriques M, Azeredo J, Silva S. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Crit Rev Microbiol.* 2016;42(6):905-927.
20. Sutaria P, Cholera M, Donga SB. A prevalence study of vaginal candidiasis among pregnant women. *Int J Adv Med.* 2019;6(3):922-926.
21. Rogozinska E, Formina S, Zamora J, et al. Accuracy of onsite tests to detect asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2016;128(3):495-503.
22. Kalinderi K, Delkos D, Kalinderis M, Athanasiadis A, Kalogiannidis I. Urinary tract infection during pregnancy: current concepts on a common multifaceted problem. *J Obstet Gynaecol.* 2018;38(4):448-453.
23. Fiona M Smaill, Juan C Vazquez. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group. Cochrane Database Syst Rev.* 2019(11) Art. No. CD000490
24. Siemefo Kamgang FDP, Maise HC, Moodley J. Pregnant women admitted with urinary tract infections to a public sector hospital in South Africa: Are there lessons to learn? *S Afr J Infect Dis.* 2016;31(3):79-83.
25. Bakhtiari R, Dallal MS, Mehrabadi JF, Heidarzadeh S, Pourmand MR. Evaluation of culture and PCR methods for diagnosis of group B streptococcus carriage in Iranian pregnant women. *Iran J Public Health.* 2012;41(3):65-70
26. Lee J, Chew KL, Charan N, Chan YH, Lin RTP, Yong EL. Preventing early-onset group B streptococcal sepsis: clinical risk factor-based screening or culture-based screening? *Singapore Med J* 2019.
27. Unlu BS, Yidiz Y, Kaba M, et al. Urinary tract infection in pregnant population, which empirical antimicrobial agent should be specified in each of the three trimesters?. *Ginekol Pol.* 2014;85(5):371-376.
28. Mithal LB, Shah N, Romanova A, Miller ES. Antenatal Screening for Group B Streptococcus in the Setting of Preterm Premature Rupture of Membranes: Empiric versus Culture-based Prophylaxis. *Am J Perinat.* 2020;10(01):26-31.
29. Keating GM. Fosfomycin trometamol: a review of its use as a single-dose oral treatment for patients with acute lower urinary tract infections and pregnant women with asymptomatic bacteriuria. *Drugs.* 2013;73(17):1951-1966
30. Wagenlehner FM, Schmiemann G, Hoyme U, et al. National S3 guideline on uncomplicated urinary tract infection: recommendations for treatment and management of uncomplicated community-acquired bacterial urinary tract infections in adult patients. *Der Urologe Ausg A.* 2011;50(2):153-169.

Yenidoğan Kandida Sepsisli Olguların Retrospektif Değerlendirilmesi

Retrospective Evaluation of the Cases with Newborn Candida Sepsis

Mehmet Reşat CEYLAN¹  Hüseyin GÜMÜŞ²  Abdullah SOLMAZ² **ÖZ**

Amaç: Yenidoğan yoğun bakım kliniğimizde kandida sepsisi nedeniyle takip ve tedavi edilen bebeklerin demografik özelliklerini, risk faktörlerini, mortalite oranlarını ve laboratuvar bulgularını retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Araçlar ve Yöntem: Bu çalışma retrospektif olarak, 2015 Ocak-2019 Haziran yılları arasında, 3. Basamak bir üniversite hastanesi yenidoğan yoğun bakım kliniğinde gerçekleştirildi. Sepsis düşünülen 4385 bebekten kan kültürü alındı. Birden fazla sayıda sepsis atağı geçiren hastaların ilk atağı çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Çalışma döneminde sepsis şüphesiyle bakılan 4385 kan kültürünün 33'ünde (%0,75) *Candida spp.* üremesi görüldü. Sepsis tanısı alarak tedavi gören 33 bebek çalışmaya dahil edildi. Olguların %72,7'si prematür ve %57,6'sı ≤ 2500 gr idi. Olguların % 39,4'ünde mortalite geliştiği ve %87,9'unda ek patoloji olduğu tespit edildi. Kandida sepsisli olguların C-reaktif protein ve nötrofil, değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik ve trombosit değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı düşüklük tespit edildi. Lenfosit ve beyaz küre değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Sonuç: Düşük doğum haftası, periferik ve santral kateter kullanımı, total parenteral nutrisyon ve ek patolojileri olan hastalarda CRP ve nötrofil değerlerinde anlamlı yükseklik, trombosit değerlerinde ise anlamlı düşüklük olan hastalarda Kandida sepsisi ön tanılar arasında düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: Kandida sepsisi, kateter, neonatal yoğun bakım, total parenteral nutrisyon,

ABSTRACT

Purpose: We aimed to evaluate demographic characteristics, risk factors, mortality rates and laboratory findings of the infants who were followed up due to the candida sepsis in the neonatal intensive care unit.

Materials and Methods: This retrospective study was carried out in the neonatal intensive care unit of a university hospital between January 2015 and June 2019. Blood samples were taken from 4385 infants with sepsis. Only the first attack of the patients who underwent multiple sepsis attacks was included in the study.

Results: During the study period, the breeding of *Candida spp.* was seen in 33 (0,75%) of 4385 blood cultures which were suspected of the sepsis. 33 babies were included in the study. 72.7% of the cases were premature and 57.6% were ≤ 2500 gram. It was found that the mortality developed in the 39.4% of the cases and there was an additional pathology in 87.9% of them. Patients with candida sepsis showed a statistically significant elevation in C-reactive protein and neutrophil levels while platelet count was significantly lower. No statistically significant difference was found for the lymphocyte and white blood cell counts.

Conclusion Candida sepsis should be considered in patients with comorbid conditions, low gestational age, use of peripheral and central catheters, and total parenteral nutrition. High C-reactive protein and neutrophil levels and low platelet counts may indicate candida sepsis in the setting of the above-mentioned conditions.

Key Words: Candida sepsis, catheter, neonatal intensive care, total parenteral nutrition,

Gönderilme tarihi: 05.06.2020, Kabul edilme tarihi: 11.08.2020

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD Şanlıurfa, Türkiye.

²Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Şanlıurfa, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Mehmet Reşat CEYLAN, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Şanlıurfa, Türkiye.
e-posta: dr.mresatceylan@gmail.com.tr

GİRİŞ

Yenidoğan sepsisi, yaşamın ilk ayında sistemik enfeksiyon bulgularının olduğu ve kan kültürlerinden enfeksiyon etkeni olan bir patojenin ürettiği, klinik bir durum olarak tanımlanmıştır.¹⁻³ Kandidaya bağlı yenidoğan sepsisi, enfeksiyöz nedenli morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerindedir.⁴

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki (YYBÜ) gelişmeler, çok düşük doğum ağırlıklı ve konjenital anomalili yenidoğanların hayatta kalma şansını arttırmaktadır.⁵ Düşük doğum ağırlıklı bebeklerin immün sistemin işlevsel bozukluğu, plasental edinilmiş anne kaynaklı Ig G antikorların eksikliği, genellikle uzun süreli intravenöz tedaviler, endotrakeal entübasyon, olgunlaşmamış cilt yapısı, uzun süreli antibiyotik kullanımı, santral yada umbilikal venöz kateterler, parenteral beslenme gibi invazif prosedürlere daha sık ihtiyaç duymaları prematüre bebeklerde enfeksiyon riskini artırabilir.⁶⁻¹⁰ Kandidaya bağlı yenidoğan sepsisi, tipik olarak, yaşamın ilk 6 haftasında meydana gelir. Kandida sepsisi, altta yatan ağır hastalıkları olan pediatrik hastalarda gelişen hastane enfeksiyonlarının %10-%20'sinin ve çocuklarda gelişen toplam mortalitenin %20-%30'unun sebebidir.¹¹⁻¹³ Çeşitli laboratuvar tetkikleri ve alınan kültür örnekleri, her ne kadar tanıya yardımcı olsa da, klinik bulgular nonspesifik olup birçok sepsis dışı durumla da karışabilmektedir.¹⁴

Kan kültüründe patojen mikroorganizmanın izole edilmesi, neonatal sepsis tanısında altın standart olmasına karşın her zaman doğru sonuç vermemektedir. Bundan dolayı detaylı fizik muayene ve çeşitli laboratuvar belirteçleri tanıyı desteklemek için büyük önem taşımaktadır.¹⁵ Bu çalışmada, literatürdeki güncel veriler ışığında, üçüncü basamak yenidoğan yoğun bakım kliniğinde Kandida sepsisi tanısıyla takip edilen bebeklerin altta yatan risk faktörleri, ek patolojiler, klinik seyir ve mortalitenin araştırılması amaçlanmıştır. Bununla birlikte bu çalışmada nötrofil ve trombosit sayısı ve CRP biyobelirtecinin neonatal sepsis tanısını koymadaki tanısal değeri irdelenmiştir.

ARAÇLAR ve YÖNTEM

Bu çalışma, retrospektif olarak, 2015 Ocak-2019 Haziran tarihleri arasında, 3. basamak bir hastane olan Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, yenidoğan yoğun bakım kliniğinde gerçekleştirildi. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (14.09.2017 tarih ve 09 nolu oturum, 10 sayılı karar). Veriler, enfeksiyon kontrol komite kayıtları, hasta dosyaları ve hastane veri sisteminden elde edildi. Belirtilen tarihler arasında gelişen tüm kandidemi epizodları retrospektif olarak analiz edildi. Sepsis şüphesiyle 4385 bebekten venöz kan kültürü için alınan örnekler incelendi. Kan kültürü örneklerinin 3153'ünde üreme olmadığı, 613'ünün kontamine olduğu, 566'sında bakteri ve 53'ünde ise *Candida* türleri (spp.) ürettiği tespit edildi. Klinik belirti ve bulgular ile birlikte bir kan kültüründe *Candida spp.* izole edilmesi kandidemi olarak tanımlandı.¹⁶ Kan kültürü örneklerinde üreyen, klinik belirti ve bulguları olan 33 *Candida spp.* olgusu çalışmaya dahil edildi. Yaşamın ilk 72 saat içerisinde kan kültürü örneğinde üreme olanlar erken neonatal sepsis (ENS), 72. saatten sonra kan kültürü örneğinde üreme olanlar ise geç neonatal sepsis (GNS) grubuna dahil edildi.

Kan kültürlerinde üreme olmayan veya üreme olmasına rağmen klinik ve laboratuvar bulguları sepsis ile uyumlu olmayan, fetal/neonatal allo immün trombositopeni veya maternal immün trombositopenik purpura, yenidoğan trombositopenisi gibi diğer trombositopeni nedenleri olan yenidoğanlar, term bebekler ve kan değişimi uygulanan olgular çalışma kapsamı dışında bırakıldı. Kontrol grubu; sağlıklı, kontrol için polikliniğe başvuran 7-28 günlük olgulardan seçildi.

Kan Kültürü Örneklerinin Alınması ve Analizleri

Kan kültürü örnekleri periferik venlerden aseptik kurallara dikkat edilerek alındı. Toplam 2 ml kan örneği alındı. Kan kültürü için alınan örnekler Bactec Peds Plus / F (Bactec Q 240, BactecDickinson) vasatına ekildi. Üreyen olgular için sırasıyla kanlı agar, EMB ve çikolatalı agara pasaj yapıldı. Üreyen bakterilerde antibiyotik duyarlılıkları, Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute) kriterlerine uygun olarak Müller-Hinton Agar'a

yapılarak değerlendirildi.¹⁷ Ayrıca mantar üremeleri için Saboraud dekstroza agara (SDA) ekilerek 37 C⁰ de inkübe edilerek 24 ve 48. saatlerde değerlendirildi. Kültürde üreme saptanan örneklerin antibiyotik direnci ve duyarlılığı irdelendi. Kan sayımı için örnekler K2 EDTA'lı (potasyum-2 etilen diamin tetra asetik asit) tüpe alındı. Parametreler hematolojik analizatör Cell-Dyn Ruby (Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL) ile elde edildi.

Platelet değeri <150x10⁹/L olanlar trombositopeni, ≥150x10⁹/L olanlar ise normal trombosit değerleri olarak tanımlandı.¹⁸ CRP değerleri >10 mg/dl yüksek düzey, ≤10 mg/dl olanlar ise orta-düşük düzey olarak iki gruba ayrılıp değerlendirildi.¹⁹

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 24.0 versiyonu (SPSS Inc., Chicago, IL) paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma şeklinde özetlendi. Sürekli değişkenlerin analizi, verilerin dağılımı ve homojenliği göz önünde bulundurularak Student-t testi ve Mann-Whitney U testinden uygun olanı kullanılarak yapıldı. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi, p<0.05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

2015-2019 yıllarında kültür kanıtı 33 Kandida sepsisi olgusu çalışmaya dahil edildi. Olguların 33'ü(%100), postnatal 7. günden sonra üreme olduğundan vakaların hepsi GNS olarak değerlendirildi. Cinsiyet dağılımı incelendiğinde, 18 erkek (% 54,5) ve 15 kız (% 45,5) bebek olduğu görüldü. Olgular doğum haftalarına ve doğum ağırlıklarına göre incelendiğinde; %72,7'si ≤37hafta, %57,6'sı <2.500 gr olduğu görüldü (Tablo 1).

Kandida sepsisi tespit edilen yenidoğanların 29'unun (%87,9) ek patolojiye sahip olduğu 27'sinin (%81,8) mekanik ventilatör desteği aldığı, 2'sinin (%6,1) nazal CPAP'ta takip edildiği görüldü.

Tablo 1.Kandida sepsis olgularının demografik özellikleri.

Demografik özellikler	N	%	
	<28	5	15,2
	29-33	7	21,2
Gebelik Haftası	34-37	12	36,4
	>37	9	27,3
	Toplam	33	100
Cinsiyet	Erkek	18	54,5
	Kız	15	45,5
	Toplam	33	100
Ağırlık	999 gr	6	18,2
	1000-1499 gr	2	6,1
	1.500-2499 gr	11	33,3
	>2.500gr	14	42,4

Kandida sepsisi tespit edilen yenidoğanların 13'ünde (%39,4) mortalite geliştiği görüldü. Bunlardan 5'i nin>37 hafta, 4'ü nün 34-37 hafta, 1'inin 29-33 hafta ve 3'ünün<28 hafta olduğu tespit edildi. Kaybedilen bebeklerin dördünde preterm ve nekrotizan enterokolit birlikteliği, ikisinde asfiksi, ikisinde intestinal atrezi ve birer olguda omfalosel, intrakraniyal kanama ve hidrosefali birlikteliği olmak üzere toplam 11'inde (%84,6) ek patoloji vardı.

Tablo 2.Kandida sepsisi olgularında ek patolojiler.

Ek Patoloji	N	%
Omfalosel	1	3
Yanık damak	1	3
Posterior üretral valv	1	3
İKK + Hidrosefali	1	3
PDA + VSD	2	6,1
İntestinal atrezi	4	12,1
Ek patoloji yok	4	12,1
Asfiksi	5	15,2
Prematür + santral Katater	5	15,2
Prematür + NEK	9	27,3
Toplam	33	100

İKK: İntrakraniyal kanama, VSD:Ventriküler septal defekt, NEK: Neonatal nekrotizan enterokolit, PDA: Patent Duktus Arteriosus,

NEK gelişen olguların kan kültürlerinde *Candida spp.* dışında diğer patojenler üremedi. Kaybedilen 13 olgunun 3'ü aşırı preterm iken, diğer 5'i orta derecede preterm ve 5'i miad idi. İleri derecede preterm olan bebeklerin tümünde respiratuar distress sendromu (RDS) tablosu mevcuttu (Tablo 2).

Kandida sepsisli yenidoğanların trombosit ve CRP değerlerine bakıldığında: Olguların %90,9'inde CRP değerlerinde yükseklik ve %69,7'inde trombosit düşüklüğü görüldü. Kandida sepsisli olgular, sağlıklı olgular ile karşılaştırıldığında CRP(p<0,001) ve nötrofil(p:0,001) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik ve trombosit (p<0,001) değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı düşüklük tespit edildi. Lenfosit(p:0,6) ve lökosit (p:0,73) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 3).

Tablo 3.Kandida sepsis olgularının laboratuvar parametrelerinin sağlıklı olgularla karşılaştırılması.

Parametre	Kandida sepsisi (N:33)	Kontrol grubu (N:33)	P değeri ^a
	Median (min-maks)	Median (min-maks)	
WBC	12,16 (3,93-33,94)	11,50 (5,39-13,90)	0,730
LYM	4,17 (0,69-17,70)	3,94(1,25-7,69)	0,600
PLT	64,00 (10,00-540,00)	273,00 (115,50-591,00)	<0,001
CRP	5,13(0,01-26,17)	0,21(0,02-1,00)	<0,001
Parametre	Ort±sd	Ort±sd	P değeri ^b
NEU	7,32±3,67	4,88±1,81	0,001

^a Mann-Whitney U Test ile gerçekleştirilmiştir.

^b Independent Samples Test ile gerçekleştirilmiştir.

WBC: Lökosit, NEU: Nötrofil, LYM: Lenfosit, PLT: Platelet, CRP: C-reaktif protein, N: Olgu sayısı

TARTIŞMA

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde GNS neonatal morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebi olup, hastanede kalış süresinin uzamasından ve sağlık harcamalarının artışıyla da sorumludur. Bu nedenle, GNS etkenlerinin surveyans ve önlenmesine yönelik çalışmalar önemlidir.¹⁹ Gümüş H ve ark.²⁰ yaptığı çalışmada GNS' de kültür üremelerinde etkenleri; Gram pozitif bakteriler, Gram negatif bakteriler ve *Candida spp* sırasıyla %26,7, %67,3 ve %6 olduğunu tespit etmişler. Gülmez D. ve ark.²¹ nın çalışmasında izole edilen *Candida spp*, tüm mikroorganizmaların %10,8'ini oluşturmaktadır. Çopur ve ark. da kan kültürlerindeki üremelerin %3'ünde *Candida spp*. tespit etmişlerdir.²² Çalışmamızda da; kan kültürü kanıtli sepsis olgularının % 5,6'sı *Candida spp*. etken olduğu görüldü ve yapılan çalışmalara benzer olarak tespit edildi.

YYBÜ'deki gelişmeler, düşük doğum ağırlıklı (SGA) ve anomalili bebeklerin hayatta kalma olasılığını artırmıştır.⁵ Düşük doğum ağırlıklı bebeklerin immün işlev bozukluğu, genellikle uzun süreli intravenöz tedavileri, endotrakeal entübasyonu, olgunlaşmamış cilt yapıları, santral yada umbilikal venöz kateterleri, parenteral beslenme gibi invaziv girişimlere daha sık ihtiyaç duymaları prematüre bebeklerde enfeksiyon riskini artırabilmektedir.¹⁰ Kandida sepsisli olgularımızın %72,7'si düşük doğum haftalı idi. Olguların doğum ağırlıkları incelendiğinde ise %57,6'sı <2.500 gr idi. Olguların %87,9'unda ek patoloji vardı. Mekanik ventilatör ve nazal CPAP desteği alanların oranı sırasıyla %81,8 ve %6,1 idi.

Kandida sepsisli olgularda özgün bir laboratuvar bulgusu yoktur. Burada en önemli bulgu, hastayı izleyen ekibin klinik gözlemidir. Akova F ve ark.²³ nın yaptığı çalışmada; hastanın genel durumunun kötüleşmesi, emmeme, karın şişliği, mide sondasından gelenin artmasının yanında geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve diğer hazırlayıcı etkenler de varsa mantar sepsisi olabileceği ifade edilmiştir. Makhoul IR ve ark.²⁴ yaptıkları bir çalışmada; Kandida sepsisli olguların %40,9'unda beyaz küre yüksekliği, % 59,1'inde kan sayımında sepsis lehine lökositoz veya lökopeni saptanmıştır. Çalışmamızda ise Kandida sepsisi tespit edilen olguların %90,9'inde CRP değerlerinde yükseklik ve %69,7'inde trombosit düşüklüğü olduğu görüldü. Ortalama nötrofil ve CRP değerleri anlamlı olarak yüksek, trombosit değerleri ise anlamlı derecede düşük saptandı. Lenfosit ve lökosit değerlerinde yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Kandidaya bağlı yenidoğan sepsisi, enfeksiyöz nedenli morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenidir.⁴ Ülkemizde Acar A ve ark.²⁵ yaptıkları çalışmada Kandida sepsisine bağlı ölüm oranını %30,8 olarak tespit etmişler. Çalışmamızda da bu oran % 42,3 olarak tespit edildi.

Düşük doğum haftası, periferik ve santral kateterler, TPN kullanımı ve ek patolojileri olan hastalarda CRP ve nötrofil değerlerinde anlamlı yükseklik, trombosit değerlerinde ise anlamlı düşüklük olan hastalarda Kandida sepsisi tanılar arasında düşünülmelidir. Kandida

sepsisi görülme sıklığının yüksek olduğu ünitelerde düşük doğum haftası, santral kateterler ve TPN kullanımı olan hastalarda ampirik antifungal tedavi kullanımının uygun olacağı düşünülmektedir.

Çıkar Beyanamesi

Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını yazarlar beyan etmektedirler.

KAYNAKÇA

1. Waliullah MS, Islam MN, Siddika M, Hossain MK, Hossain MA. Risk factors, clinical manifestation and bacteriological profile of neonatalsepsis in a tertiary level pediatric hospital. *Mymensingh Med J.* 2009;18(1):66-72.
2. Iregbu KC, Elegba OY, Babaniyi IB. Bacteriological profile of neonatal septicaemia in a tertiary hospital in Nigeria. *Afr Health Sci.* 2006;6(3):151-154.
3. Shitaye D, Asrat D, Woldeamanuel Y, Worku B. Risk factors and etiology of neonatalsepsis in Tikur Anbessa University Hospital, Ethiopia. *Ethiop Med J.* 2010;48(1):11-21.
4. Kelly MS, Benjamin DK, Smith PB. The epidemiology and diagnosis of invasive candidiasis among premature infants. *Clin Perinatol.* 2015;42(1):105-117.
5. Uslu S, Bolat F, Can E, Comert S, Nuhoglu A. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde hastane enfeksiyonlarını önleme çalışmaları. *Med J Bakirkoy.* 2010;6(1):1-7.
6. Garzillo C, Bagattini M, Bogdanović L, Di Popolo A, Iula VD, Catania MR. Risk factors for Candida parapsilosis bloodstream infection in a neonatal intensive care unit: a case-control study. *Ital J Pediatr.* 2017;19(43):10
7. Lupetti A, Tavanti A, Davini P, Ghelardi E, Corsini V, Merusi I. Horizontal transmission of Candida parapsilosis candidemia in a neonatal intensive care unit. *J. Clin. Microbiol.* 2002;40(7):2363-2369.
8. Benjamin DK, Ross K, McKinney RE, Auten R, Fisher RG. When to suspect fungal infection in neonates: a clinical comparison of Candida albicans and Candida parapsilosis fungemia with coagulase-negative staphylococcal bacteremia. *Pediatrics.* 2000;106(4):712-718.
9. V. Krcmery, M. Huttova, F. Mateicka, et al. Breakthrough fungemia in neonates and infants caused by Candida albicans and Candida parapsilosis susceptible to fluconazole in vitro. *J Antimicrob Chemother.* 2001;48(4):521-525.
10. B. Almirante, D. Rodriguez, M. Cuenca Estrella, et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of Candida bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol.* 2005; 43(4):1829-1835.
11. Zaoutis T. Candidemia in children. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(7):1761-1768.
12. Steinbach WJ, Roilides E, Berman D, Hoffman J.A, Groll AH, Bin-Hussain İ. Results from a prospective, international, epidemiologic study of invasive candidiasis in children and neonates. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(12):1252-1257.
13. Brissaud O, Guichoux J, Harambat J, Tandonnet O, Zaoutis T. Invasive fungal disease in PICU: epidemiology and risk factors. *Ann Intensive Care.* 2012;2(1):1-8.
14. Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology.* 2012;102(1):25-36.
15. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48(5):503-535.
16. Weinstein MP, Patel JB, Bobenchik AM, et al. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 29. Ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute;2019:32
17. Bhat S, Naik S, Rafiq W, Tariq A. Incidence of thrombocytopenia and changes in various platelet parameters, in blood culture positive neonatal sepsis. *Int J Pediatr.* 2015;3(4.1):757-766.
18. MY Lai, MH Tsai, CW Lee, et al. Characteristics of neonates with culture-proven bloodstream infection who have low levels of C-reactive protein (≤ 10 mg/L). *BMC Infect. Dis.* 2015;15(320):1-10.
19. Nosocomial Infections Study Group. Nosocomial infections in neonatal units in Turkey: epidemiology, problems, unit policies and opinions of healthcare workers. *Turk J Pediatr.* 2010;52(1): 50-57.
20. Gümüş H, Kazanasmaz H. Kültür Kanıtı Geç Neonatal Sepsis Olgularında Sıklık, İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Direncinin Araştırılması. *KSÜ Tıp Fak Der.* 2018;13(3):88-91.
21. Gülmez D, Gür D. Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde 2000 - 2011 yılları arasında kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar: 12 yıllık değerlendirme. *J Pediatr Inf.* 2012;6(13):679-683.
22. Çopur Çiçek A, Şentürk Köksal Z, Ertürk A, Köksal E. Rize 82. Yıl Devlet Hastanesi'nde bir yıllık sürede kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Turk Hij Den Biyol Derg.* 2011; 68(4):175-184.
23. Akova F, İlçe Z, Köksal F, Celayir S. The evaluation of septicemia in the surgical newborn intensive care unit. *Cerrahpaşa Med J.* 2001;32(4):214-220.
24. Makhoul IR, Kassis I, Smolkin T, Tamir A, Sujov P. Review of 49 neonates with acquired fungal sepsis: Further characterization. *Pediatrics.* 2001;107(1):61-66.
25. Acar A, Öncül O, Küçükardalı Y, Ozyurt M, Haznedaroğlu T, Cavuşlu S. Epidemiological features of Candida infections detected in intensive care units and risk factors affecting mortality. *Mikrobiyol Bul.* 2008;42(3):451-461.

Does Phlebotomy for Donor Purposes in Healthy People Have Effects on Total Oxidant and Total Antioxidant Levels?

Sağlıklı İnsanlarda Donör Amaçlı Yapılan Flebotominin Total Oksidan ve Total Antioksidan Düzeylere Etkisi Var Mıdır?

Kenan GÜÇLÜ¹ , Hasan Esat YÜCEL² 

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada, sağlıklı kişilerde yapılan flebotomi işleminin uzun dönemde vücut oksidan ve antioksidan sistem üzerindeki olası etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Araçlar ve Yöntem: Bu çalışma prospektif olarak tasarlanmış olup, çalışmaya Kızılay Kan Merkezine donör amaçlı kan bağışında bulunmak için başvuran sağlıklı ve gönüllü 30 kişi (15 erkek 15 kadın) dâhil edilmiştir. Flebotomi işlemi öncesinde ve işlemden sonraki 14. günde total antioksidan seviye, total oksidan seviye, oksidatif stres indeksi, hemoglobin, doymamış demir bağlama kapasitesi, demir ve ferritin düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: İşlem öncesi ve işlemden sonraki 14. günde total antioksidan seviye, total oksidan seviye, oksidatif stres indeksi, hemoglobin, doymamış demir bağlama kapasitesi ve demir değerleri istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). İşlemden önceki hemoglobin ve ferritin değerleri ile 14. gündeki değerler anlamlı bulundu ($p<0.001$).

Sonuç: Tek defa yapılan flebotomi işleminin uzun dönemde vücut total oksidan ve total antioksidan düzeylerine etkisinin olmadığı görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: demir; flebotomi; oksidatif stres.

ABSTRACT

Purpose: In this study, we aimed to evaluate the possible long-term effects of phlebotomy on body oxidant and antioxidant system in healthy people.

Materials and Methods: This prospective study included 30 healthy volunteers (15 men and 15 women) who applied to donate blood to the Red Crescent Blood Center. Total antioxidant capacity, total oxidant status, oxidative stress index, hemoglobin, unsaturated iron binding capacity, iron and ferritin levels were measured before the phlebotomy and on the 14th day following the procedure.

Results: The levels of total antioxidant capacity, total oxidant status, oxidative stress index, hemoglobin, unsaturated iron binding capacity, and iron values showed no statistically significant difference before and after the procedure ($p>0.05$). Hemoglobin and ferritin values showed statistically significant difference before and after the procedure.

Conclusion: It seems that single-season phlebotomy has no long-term effect on the body total oxidant and antioxidant levels.

Key Words: iron; oxidative stress; phlebotomy

Received: 15.06.2020; Accepted: 18.09.2020

¹Kırşehir Training and Research Hospital, Department of Biochemistry, Kırşehir, Turkey.

²Kırşehir Training and Research Hospital, Department of Internal Medicine, Kırşehir, Turkey.

Corresponding Author: Dr. Öğr. Üyesi Kenan Güçlü, Kırşehir Training and Research Hospital, Department of Biochemistry, 40200, Kırşehir, Turkey.
e-posta: kgucclu2001@gmail.com

INTRODUCTION

Taking blood from the body for therapeutic purposes is a traditional procedure that has been practiced since ancient civilizations. Considering that donating blood heals illness, ancient civilizations have enabled the blood to move away from the body with many different methods.¹ Today, phlebotomy procedure is carried out for two main purposes. The most common method is carried out with blood from healthy and voluntary blood donors to re-infuse blood (red blood cell suspension, fresh frozen plasma, etc.) to a specified or defined recipient. The other method of phlebotomy is therapeutic phlebotomy performed in primary and secondary polycythemia to reduce the excessive hemoglobin and hematocrit height and to remove excess iron load such as hemochromatosis.²

Disruption of the balance between the oxidant system and the antioxidant system in favor of oxidants is called oxidative stress. Increased free oxygen radical (FOR) production in the body with various physiological or environmental factors causes oxidative stress and subsequent cell damage.³ Iron and copper, which are metal ions, located in various oxidation steps under physiological conditions, act as catalysts by accelerating free radical reactions. Especially with the Fenton reaction, iron causes an increase in FOR production. These radicals, which are formed by oxidation, react with the structures of cells such as lipid, protein, DNA, and cause diseases such as diabetes, cardiovascular diseases and cancer.⁴⁻⁶ The positive effect of reducing iron load and oxidative stress in the body with phlebotomy for therapeutic purposes has been shown in many studies.⁷⁻¹² However, studies on the effect of phlebotomy, which is performed in healthy individuals for blood donation, on oxidative stress levels are limited. Phlebotomy, which is performed regularly in healthy people, can reduce FOR production. Reducing the oxidative stress which is present in the physiopathology of many chronic diseases can help to prevent possible diseases. A study by Yunce et al showed that in people who donated blood, super oxide dismutase levels increased and pentraxin-3 and c-reactive protein (CRP) levels decreased 24 hours after phlebotomy¹². We evaluated total antioxidant capacity

(TAC), total oxidant level (TOS) and oxidative stress index (OSI) levels in order to show the long-term results of phlebotomy treatment in healthy and voluntary individuals and to evaluate possible effects on the body oxidant and antioxidant system.

MATERIALS AND METHOD

Study Population

The study was conducted in Kırşehir Training and Research Hospital between February 2020 and April 2020. 30 healthy volunteers (15 females, 15 males) who applied to Kırşehir Red Crescent for blood donation for phlebotomy were included in the study. While individuals were included in the study, the criteria of the Red Crescent institution were taken into consideration, and also smokers, the individuals who took multivitamins or antioxidants were excluded from the study. After phlebotomy was applied for donor purposes, volunteers were followed up. People who had to use medication such as analgesics or who had an acute infection attack were not included in the study. The study was approved local ethics committee (Approval number:2020-03/30, Date: 25/02/2020) and informed consents were obtained from all the participants.

Collection of Blood Samples

Blood samples were obtained through venipuncture to routine biochemistry tubes and tubes containing K₂EDTA just before the procedure and on the 14th day following the procedure. The blood was placed for 30 min at room temperature before the centrifugation (3000 rpm/10 min). The serum samples were stored at -80°C until the time of analyses of TAC and TOS. Approximately 400-500 cc blood was collected by phlebotomy.

Measurement of TAC and TOS

Hemoglobin levels were determined with autoanalyzer (Sysmex Corporation, Kobe, Japan); TAC, TOS levels were measured using Rel Assay brand commercial kits (Rel Assay

Kit Diagnostics, Gaziantep, Turkey) on autoanalyzer (Cobas c501, Roche Diagnostic Corp., Mannheim, Germany).

OSI value was calculated as the following formula;

$$\text{OSI} = [(\text{TOS}, \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eq/l}) / (\text{TAC}, \mu\text{mol Trolox Eq/l}) \times 100].$$

Statistical analysis

Statistical analysis of the data was performed using the SPSS 21.0 software package and Power analysis G-Power 3.1.9.4. Power analysis ($\alpha = 0.05$, Effect size = 0.50, Power (1- β) = 0.80) was performed to determine the total sample size. Distributions were evaluated by using One Sample Kolmogorov Smirnov and Shapiro-Wilk tests. Results are expressed as mean \pm standard deviation, Median (25th percentile – 75th percentile). Differences were regarded as significant at $p < 0.05$.

RESULTS

The mean age of 30 people included in the study was 33.63 ± 13.12 , and body mass index (BMI) mean was 25.20 ± 3.94 . In the study 50% of the participants were male and 50% were female.

Explanatory statistics of the values of TAC, TOS, OSI, Hemoglobin (Hgb), Unsaturated Iron Binding Capacity (UIBC), Iron and Ferritin belonging to 30 people before the procedure and on the 14th day of phlebotomy are presented in Table 1.

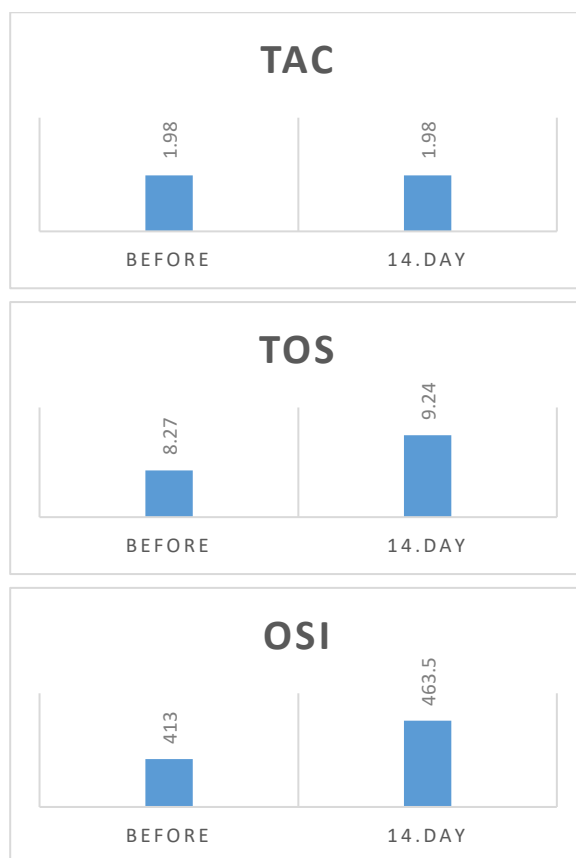
Table 1. Descriptive statistics of the variables

Variables	Before Phlebotomy	After 14 days	P values
Total antioxidant status, (mmol Trolox Equiv./L)	1.98 \pm 0.15	1.98 \pm 0.16	0.844
Total oxidant status, ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L)	8.27 (6.01~10.74)	9.24 (7.57~12.37)	0.199
Oxidative stress index, (ABSUs)	413.0 (308.0~511.25)	463.5 (383.25~575.0)	0.221
Hemoglobin, (g/dL)	16.34 \pm 1.45	15.14 \pm 1.58	<0.001
Unsaturated Iron Binding Capacity, ($\mu\text{g/dL}$)	268.2 \pm 62.0	280.0 \pm 97.2	0.418
Iron ($\mu\text{g/dL}$)	90.0 \pm 31.1	88.3 \pm 50.2	0.862
Ferritin (ng/mL)	64(31.5~98.0)	29(19.5~64.5)	<0.001

When Table 1 is examined, it is seen that we found no significant difference between TAC, TOS, OSI, UIBC and Iron values before the procedure and on the 14th day ($p > 0.05$). Although there is a numerical increase in TOS and OSI values on the 14th day after the procedure, this increase is not significant. The difference between the Hgb and ferritin values before the procedure and the values on the 14th day is significant ($p < 0.001$).

DISCUSSION

This study is the first study in which the body total oxidant and total antioxidant system were evaluated as long-term in healthy volunteers who underwent phlebotomy. In our study, we found that the phlebotomy procedure applied in healthy individuals did not affect body TAC levels after 14 days. There was a relative increase in TOS and OSI levels, however, it was not significant



TAC: Total antioxidant capacity, TOS: Total oxidant status, OSI: Oxidative stress index

Figure 1. Graphical representation of TAC, TOS, OSI mean values.

Yunce et al. observed in their study that phlebotomy procedure reduced acute phase reactants and increased superoxide dismutase (SOD) level in the short term (24 hours later), however, in our study, we found that it had no efficacy in the longer term (14 days).¹²

In primary and secondary polystymes with excessive hemoglobin and hematocrit levels, and in diseases such as hemacromatosis with an excessive iron height, the primary treatment is to eliminate the underlying cause.¹³ Additionally, when rbc and iron is removed from the body with therapeutic phlebotomy it provides an effective method in managing disease symptoms and complications. The purpose of therapeutic phlebotomy in such diseases is to reduce red blood cells and serum iron.¹³ Therapeutic phlebotomy application provides relief of symptoms and also reduces probable organ damage which is caused by high serum iron levels.¹⁴ Approximately 225-250 mg of heme iron is extracted with 500 ml whole blood donation.¹⁵ Iron is vital for most living things and has an important role in cellular functions. Iron's toxicity stems from iron's tendency to form oxygen radicals that ultimately causes cell damage.¹⁵ Iron has the capacity to easily import and export electrons. With this feature, it has an important function in the body, especially in cytochrome systems. On the other hand, iron is biochemically hazardous; it can indirectly damage protein, lipid and DNA by Fenton reaction.¹⁶ In the studies conducted in the literature, it was observed that iron was removed from the body with maintenance phlebotomy treatment and it was beneficial in the course of many diseases. Yano et al. have shown that maintenance phlebotomy therapy suppresses the progression of iron-induced liver fibrosis in chronic hepatitis C.¹⁷ A large-scale study found that regular phlebotomy reduced the risk of acute myocardial infarction in middle-aged men.⁷ With regular phlebotomy applied to people with peripheral artery disease, Zacharski et al. showed that potential cancer and mortality associated with it may decrease.⁸ Houschyar et al. suggested that oxidative stress catalyzed by iron deposition plays a role in the pathogenesis of metabolic syndrome. They showed that regular blood donation improves clinical presentation in patients with metabolic syndrome, resulting in improved cardiovascular

risk and glycemic control markers.⁹ Dwyer BE et al. showed in their study that the reduction of increased blood iron stores with phlebotomy improves the clinical picture of Alzheimer's disease.¹⁰ In a study by Durmus et al., TOS, OSI and malondialdehyde (MDA) levels, which are oxidative stress parameters, have been shown to be significantly high in Polistemia vera patients. With phlebotomy treatment, TOS, OSI and MDA values were found significantly lower in patients than pre-treatment values.¹¹ Rajpathak et al. suggested that the decrease in iron levels in the body caused by phlebotomy can increase insulin sensitivity in humans.

A positive relationship has been reported between the circulating ferritin level and the risk of other insulin-resistant conditions, such as type 2 diabetes and metabolic syndrome, gestational diabetes, and polycystic ovary syndrome.¹⁸ The fact that maintenance phlebotomy effectively benefits many diseases suggests the idea that it may prevent the formation of chronic diseases caused by oxidative stress that may occur in the future in healthy individuals. In addition, people who donate blood declare that their life comfort increases after they donate blood and that they are more vigorous and active during the day supports this idea.

Our study has two main limitations. First, this was a single-center study. Second, low number of patients consisted of healthy volunteers may not fully reflect the population. More studies should be carried out to regularly monitor donors' blood pressure and phlebotomy's impact on cholesterol levels.

In our study, although there was a significant decrease in hemoglobin and ferritin levels with one-time phlebotomy, there was no significant decrease in serum iron and iron binding capacity. The absence of this reduction can be explained by iron transfer from ferrite, which is an iron depot, to plasma for use in hemoglobin synthesis by compensatory physiological mechanisms. The main purpose and vital importance of phlebotomy in healthy people is to obtain blood and blood product materials. In addition, there are many benefits such as blood pressure, hyperlipidemia, atherosclerotic vascular diseases, and easier regeneration of

cellular elements (leukocyte, erythrocyte and platelet).¹⁵

Therefore, in order to promote blood donation, studies involving multi-centered and wider participants are needed to observe the effects on both the oxidant parameters and the immune system.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Parapia LA. History of bloodletting by phlebotomy. *Br J Haematol.* 2008;143(4):490-495.
2. Zivot A, Lipton JM, Narla A, Blanc L. Erythropoiesis: insights into pathophysiology and treatments in 2017. *Mol Med.* 2018;24(1):11.
3. Rahal A, Kumar A, Singh V, et al. Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay. *Biomed Res Int.* 2014. Article ID:761264
4. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact.* 2006;160(1):1-40.
5. Poprac P, Jomova K, Simunkova M, Kollar V, Rhodes CJ, Valko M. Targeting Free Radicals in Oxidative Stress-Related Human Diseases. *Trends Pharmacol Sci* 2017;38(7):592-607.
6. Kattoor AJ, Pothineni NVK, Palagiri D, Mehta JL. Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2017;19(11):42.
7. Salonen JT, Tuomainen TP, Salonen R, Lakka TA, Nyyssonen K. Donation of blood is associated with reduced risk of myocardial infarction. The Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Am J Epidemiol.* 1998;148(5):445-451.
8. Zacharski LR, Chow BK, Howes PS, et al. Decreased cancer risk after iron reduction in patients with peripheral arterial disease: results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(14):996-1002.
9. Houshyar KS, Ludtke R, Dobos GJ, et al. Effects of phlebotomy-induced reduction of body iron stores on metabolic syndrome: results from a randomized clinical trial. *BMC Med.* 2012;10:54.
10. Dwyer BE, Zacharski LR, Balestra DJ, et al. Getting the iron out: phlebotomy for Alzheimer's disease? *Med Hypotheses.* 2009;72(5):504-509.
11. Durmus A, Mentese A, Yilmaz M, et al. The thrombotic events in polycythemia vera patients may be related to increased oxidative stress. *Med Princ Pract.* 2014;23(3):253-258.
12. Yunce M, Erdamar H, Bayram NA, Gok S. One more health benefit of blood donation: reduces acute-phase reactants, oxidants and increases antioxidant capacity. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2016;27(6):653-657.
13. Sposi NM. Oxidative Stress and Iron Overload in β -Thalassemia: An Overview. Zakaria M., editor. *Beta Thalassemia.* UK;IntechOpen;2019
14. Kim KH, Oh KY. Clinical applications of therapeutic phlebotomy. *J Blood Med.* 2016;7:139-144.
15. Cook LS. Therapeutic phlebotomy: a review of diagnoses and treatment considerations. *J Infus Nurs.* 2010;33(2):81-88.
16. Emerit J, Beaumont C, Trivin F. Iron metabolism, free radicals, and oxidative injury. *Biomed Pharmacother.* 2001;55(6):333-339.
17. Yano M, Hayashi H, Wakusawa S, et al. Long term effects of phlebotomy on biochemical and histological parameters of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(1):133-137.
18. Rajpathak SN, Crandall JP, Wylie-Rosett J, Kabat GC, Rohan TE, Hu FB. The role of iron in type 2 diabetes in humans. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1790(7):671-681.

Hemoroid Tedavisinde Stapler Hemoroidopeksi Deneyimlerimiz

Our Experience of Stapler Hemorrhoidopexy in the Treatment of Hemorrhoids

Muhammed GÖMEÇ¹  Hüseyin ÖZDEN² 

ÖZ

Amaç: Stapler hemoroidopeksi (Longo prosedürü) ile yapılan hemoroid ameliyatları, daha az ağrı ve daha kısa hastanede kalış süresi ile özellikle evre III-IV hemoroidli hastaların tedavisinde sık tercih edilebilen bir cerrahi yöntemdir. Bu çalışmanın amacı kliniğimizde stapler hemoroidopeksi (SH) yöntemi ile tedavi etmiş olduğumuz hastalarla ilgili klinik deneyimlerimizi değerlendirmektir.

Araçlar ve Yöntem: İkinci basamak bir devlet hastanesinde Haziran 2018 ile Ekim 2019 tarihleri arasında SH yöntemi uygulanarak tedavi edilen evre III-IV hemoroidli 26 hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik verileri, eşlik eden anal bölge hastalıkları, ameliyat ve hastanede yatış süreleri, postoperatif dönemde gelişen ağrıları, komplikasyonları ve erken dönem nüks oranları değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 26 hastanın 18'i erkek (%69), 8'i kadındı (%31). Hastalar 18-64 yaş aralığında ve ortalama yaş 36,4 olarak hesaplandı. Ortalama ameliyat süresi 14 dakika ve ameliyat sonrası ortalama hastanede kalış süresi 2.8 gündü. Bir hastada kanama (% 3,8), 2 hastada idrar retansiyonu (% 7,7) ve 2 hastada deri katlantısı (skin tag) (% 7,7) görüldü. 1 hastada ilk 6 ayda nüks izlendi. Hiçbir hastada tenesmus, apse, inkontinans, rektovajinal fistül veya anal darlık görülmedi.

Sonuç: Stepler hemoroidopeksi, evre III-IV hemoroid hastalarını tedavi etmek için kullanılan, tek seansta etkili bir tedavi ortaya koyabilen, minimal invaziv, uygulanabilir bir tekniktir. Ancak erken ve geç dönemde nüks ve kanama gibi komplikasyonlar nadir de olsa görülebildiğinden cerrahi prosedür seçiminin önemli olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: hemoroid; longo prosedürü, minimal invaziv

ABSTRACT

Purpose: Hemorrhoid surgeries performed with stapler hemorrhoidopexy are frequently preferred in the treatment of patients with stage III-IV hemorrhoids, with less pain and shorter hospital stay. The aim of this study is to evaluate our clinical experiences in patients underwent SH.

Material and Method: Hospital records of 26 patients with stage III-IV hemorrhoids treated with SH procedure between June 2018 and October 2019 at a secondary center were retrospectively analyzed. Demographic data of patients, accompanying anal diseases, duration of surgery and hospital stay, postoperative pain, complications and early recurrence rates were reviewed.

Results: A total of 26 patients was included in the study, 18 males (69%) and 8 females (31%). The mean age of the patients was 36,4 years (age range: 18-64). The mean operation time was 14 minutes and the mean hospital stay after the operation was 2.8 days. Bleeding was observed in one patient (3.8%), urinary retention in 2 (7.7%) and skin tag (7.7%) in 2. Recurrence was observed in one patient in the first six months. None of the patients had tenesmus, abscess, incontinence, rectovaginal fistula, or anal stenosis.

Conclusion: SH is a minimally invasive, feasible technique that can be used to treat stage III-IV hemorrhoids and can provide effective treatment in a single session. However, we believe that the choice of surgical procedures is important since complications such as recurrence and bleeding are rarely seen in the early and late periods.

Key Words: hemorrhoids; longo procedure; minimal invasive

Gönderilme tarihi: 24.07.2020; Kabul edilme tarihi: 22.09.2020

¹Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD, Sivas, Türkiye.

²Ahi Evran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD, Kırşehir, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Muhammed GÖMEÇ, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD Sivas, Türkiye. e-posta: muhammedgomec@cumhuriyet.edu.tr.

GİRİŞ

Hemoroidal hastalıklar benign anorektal hastalıklar içerisinde yer alan, prevalansı % 4-34 oranında olan yaygın bir hastalıktır.¹ Hastalar genellikle kanama, sarkma, kaşıntı, ağrı ve kirlenme gibi şikâyetlerle kliniğe başvururlar. Kliniğe başvuranların büyük çoğunluğu semptomları cerrahi tedaviye ihtiyaç duymayan ve semptomları medikal ve ofis prosedürleri ile ortadan kaldırılan hastalardır.² Semptomatik hastaların yaklaşık % 10-20'sinde cerrahiye ihtiyaç duyulmaktadır.³

Geleneksel cerrahi yaklaşım, 1937'de Milligan ve Morgan'ın (M&M) açıkladığı gibi açık bir prosedür olarak yapılan geleneksel eksizyonel hemoroidektomi (GEH) ile ya da Ferguson ve Parks'ı takiben kapalı bir yöntem olarak gösterilmiştir.⁴ Her iki prosedürde de perianal cilt ve anodermin doku travması, uzun süreli lokal bakım gerektiren ciddi ağrı, kanama ve ameliyat sonrası mukozal akıntı gibi komplikasyonlar karşımıza çıkabilmektedir.^{5,6}

Konservatif tedavilerle istenilen yanıt alınmayan hastalarda, evre III-IV hemoroidal hastalıklarda ve rektal mukozal prolapsus gibi ileri evre hastalıklarda cerrahi tedavi seçenekleri daha ön plana çıkmaktadır. Bu tür ileri evre perianal bölge hastalıklarının tedavisinde geleneksel cerrahi yöntemlere alternatif olarak 1998 yılında Longo tarafından Stapler Hemoroidopeksi (SH) yöntemi tarif edilmiştir.⁷

Longo prosedürü tedavi yöntemleri arasında oldukça yaygın tercih edilmesine rağmen halen etkinlik, komplikasyonlar ve maliyet analizleri açısından sorgulanmaya devam edildiği görülmektedir.^{8,9} Bu çalışmada evre III-IV hemoroid nedeni ile SH yaptığımız hastalardan elde ettiğimiz klinik deneyimlerimizi ve sonuçlarımızı literatür eşliğinde sunmayı amaçladık.

ARAÇLAR ve YÖNTEM

Bu çalışma, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik kurulunun 20.05.2020 tarih ve 2020-05/05 no'lu onayı ile Amasya Merzifon KMP Devlet Hastanesinde Haziran 2018 ile Ekim 2019 tarihleri arasında tek hekim tarafından SH yöntemi ile tedavi edilen 26 evre III-IV hemoroidli hastanın tıbbi

kayıtları incelenerek retrospektif olarak hazırlanmıştır. Ameliyat öyküsü olan ve eş zamanlı anal fistül veya anal darlığı olan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Hastalara ameliyat öncesi fizik muayene ve anoskopik muayene yapılmıştı. Kan pıhtılaşma fonksiyon bozukluğu veya diğer anormallikleri tespit etmek için temel kan testleri yapılmıştı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, ameliyat süresi ve hemoroidlerin ciddiyeti kaydedildi. Hemoroid evresi Goligher sınıflandırmasına göre değerlendirildi.

Tablo 1. Goligher sınıflandırması.

Goligher Sınıflandırması	
Evre I	Kanamalı ancak prolapsus olmayan hemoroidler.
Evre II	Dışkılama sırasında prolapsus olan ancak kendiliğinden redükte olan hemoroidler.
Evre III	Dışkılama esnasında prolapsus olan ancak el ile redükte olan hemoroidler.
Evre IV	Prolapsus olup herhangi bir şekilde redükte edilemeyen hemoroidler.

Ameliyat süreleri ve ameliyat sonrası hastanede kalış süreleri kaydedildi. Ameliyat sonrası ağrı, hastane süresince hemoraji, dışkılama dürtüsü ve idrar retansiyonu (en az bir kez nelaton kateterizasyonu yapılan hastalar için) gibi komplikasyonlar incelendi. Hasta taburcu edildikten sonra, kanama, dışkı inkontinansı, apse, rektovajinal fistül ve anal darlık gibi komplikasyonların görülme sıklığı 4-6 haftalık düzenli hasta gözlemleri sırasında takip edildi. Altıncı haftadan sonra ise ortaya çıkacak ağrı, dışkı inkontinansı, dışkılama zorluğu veya anüs çevresindeki aşık kitle gibi herhangi bir anormal semptom yaşanması halinde poliklinik ziyareti önerisi şeklinde takipleri yapıldı. Hastaların postoperatif 12 aylık dönemi bu çalışmaya dahil edildi.

Cerrahi işlem

26 hastaya spinal anestezi altında litotomi pozisyonunda cerrahi işlem uygulandı. Hastalara antibiyotik profilaksisi yapıldı. Anüs, kayganlaştırılmış bir dairesel anal dilatör kullanılarak genişletildi. Eksize edilecek doku ortaya konulduktan sonra anoskop perianal bölgeye sütür yardımı ile sabitlendi. Mukoza üzerinde dentat line'nın yaklaşık 3-4 cm süperiorundan 2/0 polipropilen sütür ile purse-string sütür atıldı. Bu sayede sütür hattının dentat çizgiye olan

uzaklığının yaklaşık 2cm olması hedeflendi. Otomatik zımba açıldıktan sonra anvil sütür hattının proksimaline yerleştirildi. Sütür anvildeki açıklıktan geçirilerek bağlandı ve tespit edildi. Anvil stapler cihazına yerleştirilerek tamamen kapatıldı ve ateşlendi. Ardından anvil gevşetildi ve stapler çıkarıldı. Zımba hattında kanama varsa, elektrikli bir koter yardımı ile ya da sütür yardımı ile hemostaz sağlandı. Spesmen patolojiye gönderildi. İşlemden sonra çıkarılmayan dış hemoroide veya cilt pililerine ek bir işlem uygulanmadı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 26 hastanın 18'i erkek, 8'i kadındı. Yaş ortalaması 36,4 idi. 19 hasta grade III hemoroid, 7 hasta ise grade IV hemoroid nedeni ile ameliyat edildi. 26 hastanın hiçbirinde geçirilmiş perianal bölgede cerrahi öyküsü yoktu. Hiçbir hastada hemoroid dışında eşzamanlı anal hastalık yoktu. Hastalara SH harici ek işlem uygulanmadı. Ameliyat öncesi yapılan kan testlerinde ve pıhtılaşma profillerinde anormal bir bulgu tespit edilmedi. Ortalama operasyon süresi 14 dakika, postoperatif ortalama hastanede kalış süresi 2.8 gündü. Kanama nedeniyle tedavisi uzayan hastaların hastanede yatış süresini artırdığını gördük. Hastalarımızda karşılaşılan komplikasyonlar Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Komplikasyonlar.

Komplikasyonlar	Hasta Sayısı	%
Nüks	1	3,84
Kanama	2	7,69
Ağrı	2	7,69
İdrar retansiyonu	2	7,69
Fekal inkontinans	0	0
Fistül	0	0
Stenoz	0	0

Postoperatif dönemde 2 hastada kanama meydana geldi. Her iki hastanın da kanaması postoperatif ikinci günde defekasyon sonrasında oluştu. Hastalardan birinin kanaması tampon yardımıyla durduruldu. Diğer hasta tekrar opere edildi. Operasyonda zımba hattının bir kısmının açıldığı görüldü. Hemostaz sütür ve elektrikli bir

koter yardımı ile sağlandı. Opere edilen hastaya 2 ünite eritrosit süspansiyonu verildi. Her iki hastada başka komplikasyon gelişmeden iyileşti. İki hastada idrar retansiyonu gerçekleşti. Bu durum ameliyat gecesi ve ameliyat sonrası 1. günde meydana geldi ve özel tedavi olmadan düzeldi. Bir yıllık takip sürecinde iki hasta taburculuk sonrası ilk iki ay içerisinde ağrı şikâyeti ile tekrar başvurdu. Ayrıca iki hasta ara ara kanama şikâyeti ile kliniğe başvurdu. Yapılan muayenelerde dört hastanın da şikâyetlerinin akut anal fissüre bağlı olduğu tespit edildi. Tüm hastaların şikâyetleri medikal tedavi ve yaşam tarzı değişikliği önerileri ile geriledi. Ayrıca bir hastada beşinci ayda nüks tespit edildi. Medikal tedavi eşliğinde hasta takip edildi. Hiçbir hastaya 1 yıl içerisinde tekrar cerrahi işlem yapılmadı. Hiçbir hasta dışkılama dürtüsünden şikâyet etmedi. Rektovajinal fistül, apse, fekal inkontinans ve anal stenoz gibi komplikasyonlar görülmedi.

TARTIŞMA

Hemoroidal hastalıklar en sık görülen anorektal bozukluklardandır. Her üç yetiştikenden birinde hemoroidal hastalık tespit edilmiştir.¹⁰ Bunların yaklaşık % 10-20'sinde cerrahiye ihtiyaç duyulmaktadır.¹¹ Her ne kadar hemoroidal hastalıkların etiyojisi henüz bilinmemekle birlikte, anal yastığın patolojik bir değişikliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ana nedenlerden birinin, anal kanalda bulunan epitelin dejenerasyonu nedeniyle anal yastığı destekleyen Parks ligamanında bozulma olduğu ve bunu takiben anal yastığın çeşitli semptomlara neden olacak şekilde anüsün dışına itilmiş olabileceği düşünülmektedir.¹²

SH günümüzde aktif olarak kullanılan cerrahi yöntemlerden biridir. Bu yöntem özellikle evre III-IV hemoroidlerde kullanılmaktadır. SH prosedüründe hemoroidal doku alınmaz. Prolabe olan iç hemoroidlerin ve distal rektal mukozanın zımbalanması ile anodermin yer değiştirilmesi ve sabitlenmesi esasına dayanmaktadır. Anodermaya ciddi bir işlem yapılmaması ve eksize edilen dokuda somatik inervasyonun olmaması nedeniyle ameliyat sonrası genellikle ağrı olmaz. Öte yandan, cerrahi prosedür genellikle süperior hemoroidal damarların kan akışını da bozduğundan semptomlarda gerilemeye neden olur.¹³ SH yönteminde düşük

postoperatif ağrı, düşük analjezik ihtiyacı, kısa cerrahi süresi, normal aktivitelere erken dönüş ve geleneksel hemoroidektomiye göre yüksek hasta memnuniyeti ile karşımıza çıkmaktadır. Bu kapsamda cerrahi yöntem önem arz etmektedir. Çünkü cerrahi zımba hattı ağrı duyu reseptörlerinin bol miktarda yer aldığı dentat çizginin üzerinde yer alması gerekmektedir. Bu sayede ağrı daha az olacaktır. Geleneksel cerrahi yöntemler ise ağrılı bir ameliyat olarak kabul edilmekte ve hastalarda hala ciddi endişeye neden olmaktadır. Shao ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada SH ameliyatını, geleneksel cerrahi yöntemlere göre karşılaştırmışlar ve daha kısa operasyon süresi, daha az ağrı ve daha hızlı iyileşme süresi olması nedeniyle avantajlı bulmuşlardır. Ayrıca toplam komplikasyon açısından ciddi bir fark görülmemesine rağmen nüks oranının SH ameliyatında daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.¹⁴ Thaha ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada SH'nin geleneksel cerrahi yöntemlere göre önemli ölçüde daha az ağrılı bir alternatif sunduğunu ve daha yüksek bir hasta memnuniyeti sağladığını bulmalarına rağmen, 1 yıllık takiplerinde nüks oranının SH'de daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.¹⁵ Yüksek bir zımba hattının olması erken nüksden sorumlu olabilir. Ayrıca düşük zımba hattı iç ve dış anal sfinkteri içerebilir ve sfinkter kusuruna sebep olabilir. Yapılan çalışmalarda SH yöntemi ile rezeke edilen dokuların patolojik incelemelerinde değişik miktarlarda kas tabakası tespit edilmiştir.^{16,17} Zımba hattının dentat çizgisinin yaklaşık 2 cm yukarısında olmasının uygun olacağı öne sürülmüştür.¹⁸ Hastanemizde yapılan cerrahi teknikle purse-string dentat çizginin yaklaşık 3-4 cm yukarısına yerleştirilmiştir ve bu sayede zımba hattı dentat çizginin yaklaşık 2 cm yukarısında elde edilmiştir. Cerrahi teknikle gösterilen bu hassasiyet neticesinde kliniğimizde tedavi edilen hiçbir hastamızda anal inkontinans izlenmemiştir.

Anal stenoz, anal kanalın daralmasıdır. Bu daralma gerçek bir anatomik darlıktan veya sfinkter tonusunun artmasına bağlı fonksiyonel darlıktan kaynaklanabilir. Cerrahi sonrası anal stenozun ana nedeni aşırı hemoroidektomiden kaynaklanır. Anoderm ve hemoroidal rektal mukozanın geniş alınması, yeterli mukokutanöz köprülerin korunmaması, skarlaşmaya ve ilerleyen kronik darlığa neden olabilmektedir. Geleneksel prosedürlerden sonra anal stenoz insidansı % 0-6'dır.¹⁹ SH'de stenoz

muhtemelen rektal stenozdur. Çünkü neden olan olay rektal mukozanın bir rezeksiyonudur. Stenoza neden olabilecek potansiyel mekanizma, submuköz inflamasyondur. Bir başka teoriye göre zımbalanmış halkanın anal kanalda yeterince derine yerleştirilmemesi ve skuamöz cilt hücrelerinin skar ve büzülme ile reaksiyon göstermesidir.²⁰ Kapsamlı bir çalışmada anal stenoz, olguların % 0.8'inde gözlenmiştir.²¹ Bizim çalışmamızda hiçbir hastada anal stenoz görülmedi.

Bazı yazarlara göre, tekrarlayan rektal prolapsus evre IV hemoroidli hastalarda anlamlı derecede daha sık görülmüştür.²² Bizim vaka serimizde nüks 1 hastada (%3,84) tespit edildi. Nüks olan hasta evre IV hemoroid nedeni ile opere edilmişti. Yapılan bazı çalışmalarda sadece üçüncü derece hemoroidli hastalarda, SH ile geleneksel hemoroidektomi arasında nüks açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.²³ Bizim hasta serimizde Evre III olan ve SH yapılan hastalarda bir yıllık takip sürecinde nüks tespit edilmedi. Evre IV hemoroidlerde SH sonrası göreceli olarak nüks oranı daha yüksektir. Bizim çalışmamızda 7 Evre IV hemoroid nedeni ile opere edilen hastada 1 tanesinde(%14,28) nüks tespit edildi. Bu durumun sarkan doku hacminin zımba haznesinin hacmini aşmasına bağlı eksik mukozal rezeksiyonla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Fekal aciliyet özellikle SH sonrası kısa bir komplikasyondur. Yapılan çalışmalara göre bu komplikasyon genellikle geçicidir ve operasyondan 2 yıl sonra hastaların yaklaşık %2.9'unda görülebilmektedir.²⁴ Bir yıllık takiplerimizde hastalarımızda fekal aciliyet şikayetine rastlanmadı.

Hemoroid ameliyatından sonra bir başka yaygın görülen komplikasyon da üriner retansiyondur. Çalışmalarda SH yöntemi ile yapılan hemoroidektomiden sonra gelişen idrar retansiyonunun tahmini insidansı % 0-22 arasında değişmektedir ve konvansiyonel yöntemle yapılan hemoroidektomi ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark tespit bildirilmemiştir.^{25,26} SH ve konvansiyonel hemoroidektomiye karşılaştıran bir meta-analizde üriner retansiyon insidansı benzer çıkmıştır.²⁷ Çalışmamızda hastalarımızın %7,69'unda geçici üriner retansiyon gerçekleşti. Retansiyon olan hastaların tamamı erkekti. Tekrarlayan retansiyon olmadı. Bu oran literatürle

uyumludur. Postoperatif kanama nispeten yaygın bir komplikasyondur. Postoperatif erken kanama genellikle yetersiz intraoperatif hemostazdan kaynaklanmaktadır. Ancak 24 saat sonrası ortaya çıkan kanama katı gaitanın mekanik travması sonucu oluşabilir. Mevcut literatürde, bu komplikasyon % 4-25 oranında görülmektedir.²⁰ Çalışmamıza dahil edilen hastaların %7,69'unda kanama oldu. Bu bulgu literatür ile uyumludur. Her iki hastanın da kanaması katı dışkılama ve ciddi zorlama neticesinde olması, bizlere kanamanın mekanik travmaya bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın retrospektif tasarımı ve nisbeten az sayıda hastanın dahil edilmesi, çalışmamızın temel sınırlılıklarıdır.

Günümüzde, hemoroidal hastalıkları tedavi etmek için benzer başarı oranlarına sahip çok çeşitli cerrahi prosedürler vardır. SH, konvansiyonel yöntemlere kıyasla hemoroidektomiye bağlı postoperatif ağrının daha az olması ve tek seansta tedavi olabilme imkânı sunması nedeni ile büyük bir popülerliğe sahiptir. Şu anda bu teknikle ilgili ana sorun nüks ihtimalidir. Özellikle evre IV hemoroidlerde rekürrens insidansının yüksek olması hasta seçimi konusunda hassas olunması gerektiğini hatırlatmaktadır. Cerrahın hastalara SH ile ilgili ayrıntılı bilgi vermesi, kısa ve uzun vadede avantajlarını ve dezavantajlarını iyi anlatarak objektif bir şekilde cerrahi tekniğe karar vermesini önermekteyiz.

Çıkar Beyannamesi

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını beyan etmektedirler.

KAYNAKÇA

- Loder PB, Kamm MA, Nicholls RJ, Phillips RK. Haemorrhoids: pathology, pathophysiology and aetiology. *Br J Surg.* 1994;81(7):946-954.
- Nisar PJ, Scholefield JH. Managing haemorrhoids. *BMJ.* 2003;327(7419):847-851.
- Bleday R, Pena JP, Rothenberger DA, Goldberg SM, Buls JG. Symptomatic hemorrhoids: current incidence and complications of operative therapy. *Dis Colon Rectum* 1992;35(5):477-481.
- Milito G, Cadeddu F, Muzi MG, Nigro C, Farinon AM. Haemorrhoidectomy with Ligasure vs conventional excisional techniques: meta-analysis of randomized controlled trials. *Colorectal Dis* 2010;12(2):85-93.
- Kaidar-Person O, Person B, Wexner SD. Hemorrhoidal disease: A comprehensive review. *J. Am. Coll. Surg.* 2007;204(1):102-117.
- Panarese A, Pironi D, Vendettuoli M, et al. Stapled and conventional Milligan-Morgan haemorrhoidectomy: different solutions for different targets. *Int J Colorectal Dis* 2012;27(4):483-487.
- Longo A. Treatment of hemorrhoidal disease by reduction of mucosa and hemorrhoidal prolapse with a circular stapler suturing device: a new procedure. *Proceeding of the 6th world Congress of Endoscopic Surgery.* 1998:777-784.
- Kilonzo MM, Brown SR, Bruhn H, et al. Cost Effectiveness of Stapled Haemorrhoidopexy and Traditional Excisional Surgery for the Treatment of Haemorrhoidal Disease. *Pharmacoeconomics.* 2018;2(3):271-280.
- Majumder KR, Karmakar R. Short Term and Long Term Outcome Following Stapled Haemorrhoidopexy. *Mymensingh Med J* 2019;28(4):866-871.
- Riss S, Weiser FA, Schwameis K, et al. The prevalence of hemorrhoids in adults. *Int J Colorectal Dis* 2012;27(2):215-220.
- Sturiale A, Fabiani B, Menconi C, et al. Long-term results after stapled hemorrhoidopexy: a survey study with mean follow-up of 12 years. *Tech Coloproctol.* 2018;22(9):689-696.
- Thomson WH. The nature of haemorrhoids. *Br J Surg* 1975;62(7):542-552.
- Corman ML, Gravié JF, Hager T, et al. Stapled haemorrhoidopexy: a consensus position paper by an international working party - indications, contra-indications and technique. *Int J Colorectal* 2003;5(4):304-310.
- Shao WJ, Li GC, Zhang ZH, Yang BL, Sun GD, Chen YQ. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing stapled haemorrhoidopexy with conventional haemorrhoidectomy. *Br J Surg* 2008;95(2):147-160.
- Thaha MA, Campbell KL, Kazmi SA, et al. Prospective randomised multi-centre trial comparing the clinical efficacy, safety and patient acceptability of circular stapled anopexy with closed diathermy haemorrhoidectomy. *Gut.* 2009;58(5):668-678.
- Naldini G, Martellucci J, Moraldi L, Romano N, Rossi M. Is simple mucosal resection really possible? Considerations about histological findings after stapled hemorrhoidopexy. *Int J Colorectal Dis* 2009;24(5):537-541.
- Festen S, Molthof H, van Geloven AA, Luchters S, Gerhards MF. Predictors of recurrence of prolapse after procedure for prolapse and haemorrhoids. *Int J Colorectal* 2012;14(8):989-996.
- Hosseini SV, Tahamtan M, Khazraei H, Bananzadeh A, Hajihosseini F, Shahidinia SS. Effects of Stapled Hemorrhoidopexy on Anorectal Function: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Iran J Med Sci* 2018;43(6):581-586.
- Madoff RD, Fleshman JW. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of hemorrhoids. *Gastroenterology.* 2004;126(5):1463-1473.
- Picchio M, Greco E, Di Filippo A, Marino G, Stipa F, Spaziani E. Clinical Outcome Following Hemorrhoid Surgery: a Narrative Review. *Indian J Surg Oncol.* 2015;77(3):1301-1307.
- Ravo B, Amato A, Bianco V, et al. Complications after stapled hemorrhoidectomy: can they be prevented? *Tech Coloproctol* 2002;6(2):83-88.
- Ceci F, Picchio M, Palimento D, Cali B, Corelli S, Spaziani E. Long-term Outcome of Stapled Hemorrhoidopexy for

- Grade III and Grade IV Hemorrhoids. *Dis Colon Rectum* 2008;51(7):1107-1112.
23. Kim J-S, Vashisth YK, Thielges S, et al. Stapled hemorrhoidopexy versus Milligan–Morgan hemorrhoidectomy in circumferential third-degree hemorrhoids: long-term results of a randomized controlled trial. *J Gastrointest Surg.* 2013;17(7):1292-1298.
 24. Schmidt J, Dogan N, Langenbach R, Zirngibl H. Fecal urge incontinence after stapled anopexia for prolapse and hemorrhoids: a prospective, observational study. *World J Surg.* 2009;33(2):355-364.
 25. Zaheer S, Reilly WT, Pemberton JH, Ilstrup D. Urinary retention after operations for benign anorectal diseases. *Dis. Colon Rectum* 1998;41(6):696-704.
 26. Wilson MS, Pope V, Doran HE, Fearn SJ, Brough WA. Objective Comparison of Stapled Anopexy and Open Hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum* 2002;45(11):1437-1444.
 27. Lan P, Wu X, Zhou X, Wang J, Zhang L. The safety and efficacy of stapled hemorrhoidectomy in the treatment of hemorrhoids: a systematic review and meta-analysis of ten randomized control trials. *Int J Colorectal Dis* 2006;21(2):172-178.

Karaciğer Transplantasyonu Yapılan Hastalarda İmmüsupresif İlaç Kullanımına Uyum: Tek Merkez Deneyimi

Immunosuppressive Medication Adherence in Liver Transplant Patients: A Single Center Experience

Zeliha ÖZDEMİR KÖKEN¹  Sabri KARAHAN¹  Rana Elçin SEZER¹  Osman ABBASOĞLU² 

ÖZ

Amaç: Bu çalışma karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda immüsupresif ilaç kullanımına uyumu belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Araçlar ve Yöntem: Bu kesitsel-tanımlayıcı araştırma, Hacettepe Üniversitesi Karaciğer Nakil Merkezi'nde Aralık 2018- Eylül 2019 tarihleri arasında yürütülmüştür. Çalışmaya bu merkezde karaciğer transplantasyonu yapılmış olan 31 hasta dahil edilmiştir. Çalışma verileri "İmmüsupresif Tedaviye Uyum Ölçeği" ve "İmmüsupresif İlaç Kullanımına Uyum Ölçeği" kullanılarak elde edilmiştir.

Bulgular: Katılımcıların İmmüsupresif İlaç Kullanımına Uyum Ölçeği puan ortalaması 48.10±6.61 ve İmmüsupresif Tedaviye Uyum Ölçeği puan ortalaması 10.90±1.16 olarak bulunmuştur. Her iki ölçekten elde edilen puanlara göre katılımcıların %13'ünün immüsupresif ilaç kullanımına uyumunun düşük olduğu saptanmıştır. İmmüsupresif İlaç Kullanımına Uyum Ölçeği puanları ile transplantasyon sonrası geçen süre arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r=-0.437$, $p=0.016$). Katılımcıların İmmüsupresif Tedaviye Uyum Ölçeği puanları ile çalışma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($t=-2.357$; $p=0.026$).

Sonuç: Karaciğer transplantasyon merkezlerinde, transplantasyon yapılan hastalarda immüsupresif ilaç kullanımına uyumun çeşitli ölçüm araçları ile değerlendirilerek hasta gereksinimleri doğrultusunda uyumu iyileştirecek yöntem ve stratejiler geliştirilmesinin gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: immüsupresif ajan; karaciğer nakli; tedaviye uyum; tedaviye uyumsuzluk

ABSTRACT

Purpose: This study aimed to determine immunosuppressive medication adherence in patients with liver transplant.

Materials and Methods: This cross-sectional, descriptive study was conducted between December 2018 and September 2019 in the Hacettepe University Liver Transplantation Center. A total of 31 patients who had liver transplantation in this center were included in the study. Data of the study were obtained using "Immunosuppressive Therapy Adherence Scale" and "Immunosuppressive Medication Adherence Scale".

Results: The mean scores of the Immunosuppressive Medication Adherence Scale and the Immunosuppressive Therapy Adherence Scale was 48.10 ± 6.61 and 10.90 ± 1.16, respectively. According to the scores obtained from both scales, it was determined that 13% of the participants had low immunosuppressive medication adherence. A significant negative correlation was found between the mean score of the Immunosuppressive Medication Adherence Scale and the time after transplantation ($r=-0.437$; $p=0.016$). A statistically significant relationship was found between the mean score of the Immunosuppressive Treatment Adherence Scale and the working status of the participants ($t=-2.357$; $p=0.026$).

Conclusion: We are of opinion that immunosuppressive medication adherence in liver transplant patients should be evaluated with various measurement tools and, liver transplantation centers need to develop methods and strategies to improve medication adherence according to the patient requirements.

Key Words: immunosuppressive agents; liver transplantation; medication adherence; medication nonadherence

Gönderilme tarihi: 25.08.2020, Kabul edilme tarihi: 22.09.2020

¹ Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Cerrahi Hastalıklar Hemşireliği Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.

² Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Zeliha ÖZDEMİR KÖKEN, Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Cerrahi Hastalıklar Hemşireliği Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.
e-posta: ozdemir.z@hotmail.com

Makaleye atf için: Özdemir Köken Z, Karahan S, Sezer RE, Abbasoğlu O. Karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda immüsupresif ilaç kullanımına uyum: tek merkez deneyimi. Ahi Evran Med J. 2020;4(3):88-95.

Bu makale, karaciğer transplantasyonu yapılan hastaların immüsupresif ilaç kullanımına uyumunun ve uyumu etkileyen faktörlerin incelendiği çalışmanın ilk aşamasına ilişkin sonuçları sunmaktadır.

GİRİŞ

Karaciğer transplantasyonu, son dönem karaciğer hastalığı ile izlenen hastalarda standart tıbbi ve cerrahi tedavilerden başarı elde edilemediğinde yaşam süresini ve kalitesini artıran önemli bir tedavi seçeneği haline gelmiştir.¹

Karaciğer transplantasyonun başarısı greft fonksiyonlarının korunmasına ve özellikle rejeksiyon olmak üzere transplantasyon sonrası gelişebilecek komplikasyonların önlenmesine bağlıdır. Rejeksiyonun önlenmesi ve greft fonksiyonlarının korunmasında immünsupresif tedavi ve hastanın tedavi rejimine uyum göstermesi önemli faktörlerdendir.^{1,2} Karaciğer transplantasyonu yapılan hastaların uzun yıllar çok sayıda ilaç kullanmak zorunda olmaları hastaların immünsupresif ilaç tedavisine uyumsuz davranmalarına neden olabilmektedir. İmmünsupresif ilaç kullanımına uyumsuzluk, transplantasyon yapılan hastaların ilaçları sağlık profesyonelinin belirttiği dozda ve zamanda almaması, doz atlaması, erteleme ya da ilaçları hiç almaması şeklinde görülmektedir.³⁻⁷ Literatürde karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda immünsupresif ilaç tedavisine uyumsuzluk oranlarının yüksek olduğu bildirilmektedir.⁸⁻¹⁰ Jain ve ark.'nın çalışmasında karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda immünsupresif ilaç tedavisine uyumsuzluk %16.5 olarak bildirilmektedir.¹¹ Kung ve ark.'nın kalp, karaciğer ve akciğer transplant hastaları ile gerçekleştirdikleri çalışmada ise karaciğer transplant hastalarında uyumsuzluk oranı %50 olarak bildirilmiştir.⁹ Karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda immünsupresif ilaç kullanımına uyumsuzluğun belirlenmesi ve buna yönelik girişimlerin uygulanması organ rejeksiyonunun önlenmesinde oldukça önemlidir. Türkiye'de karaciğer transplantasyonu yapılmış yetişkin hastalarda ilaç kullanımına uyum oranlarını değerlendiren çalışmaya rastlanmamıştır. Bu araştırma bir karaciğer nakli merkezinde karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda immünsupresif ilaç kullanımına uyumu belirlemek amacıyla yapılmıştır. İmmünsupresif ilaç kullanımına uyum oranlarının belirlenmesi hastaların uyumunun artırılmasına yönelik stratejilerin geliştirilmesinde önemli olacaktır. Çalışmada şu sorulara yanıt aranmıştır:

1. Karaciğer transplantasyonu yapılan hastaların immünsupresif ilaç kullanımına uyum/uyumsuzluk oranları nedir?
2. Karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda immünsupresif ilaç kullanımına uyum/uyumsuzluk durumları ile hastaların sosyodemografik özellikleri arasında ilişki var mıdır?

ARAÇLAR ve YÖNTEM

Bu kesitsel-tanımlayıcı araştırma, Hacettepe Üniversitesi Karaciğer Nakil Merkezi'nde Aralık 2018- Eylül 2019 tarihleri arasında yürütülmüştür.

Araştırma, Karaciğer Nakil Merkezinde 1998-2018 yılları arasında karaciğer transplantasyonu yapılmış hastaların immünsupresif ilaç kullanımına uyumunu belirlemek amacıyla yapılmıştır. Araştırmanın evrenini Karaciğer Nakil Merkezinde bu yıllar arasında karaciğer nakli yapılmış 42 yetişkin hasta oluşturmuştur.

Araştırma örneklemini karaciğer nakli yapılmış, araştırmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan ve araştırmaya katılmayı kabul eden 31 hasta oluşturmuştur. Araştırmaya dahil edilme kriterleri; (1) 18 yaş ve üstü olmak, (2) en az 3 aydır immünsupresif ilaç kullanıyor olmak, (3) ilaçlarını kendi kendine kullanabiliyor olmak, (4) tanılanmış ruh sağlığı problemi olmamak, (5) görme ve duyma ile ilgili herhangi bir problemi olmamaktır. Araştırmaya, çalışmanın yürütüldüğü tarihlerde hastanede yatmakta olan 3 hasta ve çalışmaya katılmaya gönüllü olmayan 8 hasta dahil edilmemiştir. Araştırma merkezinde karaciğer transplant hastalarına taburculuk öncesi immünsupresif ilaçlara yönelik organ nakli koordinatörleri ve hemşireler tarafından kapsamlı bir eğitim verilmektedir. Bu eğitim sırasında hastaya taburculuk sonrası döneme yönelik immünsupresif ilaç kullanım kartı hazırlanmaktadır. Taburculuk sonrası hastane kontrollerinde kan ilaç düzeyleri ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma tespit edilen hastalar immünsupresif ilaç kullanımına uyum açısından doktor ya da organ nakli koordinatörü tarafından görüşme yöntemi ile değerlendirilmektedir.

Verilerin Toplanması

Araştırma verilerinin toplanmasında araştırmacılar tarafından oluşturulan “Tanıtıcı Bilgi Formu” ve ilaç kullanımına uyum durumunun belirlenmesinde “İmmünoşpresif Tedaviye Uyum Ölçeği” ve “İmmünoşpresif İlaç Kullanımına Uyum Ölçeği” kullanılmıştır. “İmmünoşpresif İlaç Kullanımına Uyum Ölçeğinin” immünoşpresif ilaç kullanılan transplantasyon sonrası tüm sürece ve son iki haftaya ilişkin sorular içermesi, “İmmünoşpresif Tedaviye Uyum Ölçeğinin” ise son üç aya ilişkin değerlendirme yapması nedeniyle çalışmada iki uyum ölçeği kullanılmıştır. Araştırmacılar hastanenin karaciğer nakil merkezinde, hastalarla yüz yüze görüşerek araştırma hakkında bilgi vermiştir. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan onamları alınarak, tanıtıcı bilgiler formu ve ilaç kullanımına uyumu değerlendiren ölçekler tamamlanmıştır.

Tanıtıcı Bilgi Formu; hastanın tanısını, yaşını, cinsiyetini, medeni durumunu, eğitim düzeyini, çalışma durumunu, karaciğer nakli sonrası geçen süreyi, donör tipini, primer hastalığı, kullandığı immünoşpresif ilaçları, kullandığı diğer ilaçları, ilaç kullanımına yardımcı kişi (ilacını hatırlatan, temin etmesine yardım eden) olup olmama durumunu, immünoşpresif ilaçlar ile ilgili eğitim alma durumunu değerlendiren 16 soru içermektedir.

İmmünoşpresif Tedaviye Uyum Ölçeği: 1986’da hipertansiyon tanısı alan hastaların antihipertansif ilaçlara uyumunu değerlendirmek amacıyla Morisky ve ark. tarafından geliştirilen ölçek 2004 yılında Chisholm ve ark. tarafından organ transplantasyonu yapılan hastaların immünoşpresif ilaç kullanımına uyumunu değerlendirmek üzere uyarılma çalışması yapılmıştır. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2016 yılında Madran ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir¹². Ölçek toplam 4 sorudan oluşmaktadır. Ölçeğin değerlendirilmesinde, transplantasyon yapılan hastaya son üç ay içinde immünoşpresif ilaç tedavisini hiç aksatmamışsa her biri soru için 3 puan, son üç ay içinde uyumsuzluk %1-20 oranında ise 2 puan, %21-50 oranında ise 1 puan ve %50’nin üzeri oranda ise 0 puan verilmektedir. Ölçekten elde edilebilecek en düşük puan 0, en yüksek puan 12 olup, ölçek puanının artması immünoşpresif ilaç kullanımına uyumun arttığını göstermektedir.¹²

İmmünoşpresif İlaç Kullanımına Uyum Ölçeği: Ölçek, Özdemir Köken ve ark. tarafından solid organ transplantasyonu yapılan hastalarda immünoşpresif ilaç kullanımına uyumu değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir¹³. Ölçek 11 madde ve tek boyuttan oluşmakta ve puanlamasında 5’li ve 2’li likert tipi derecelendirme kullanılmaktadır. Beşli likert tipi derecelendirme yapılan maddelerde olumlu maddelere 1’den 5’e doğru, olumsuz maddelere 5’ten 1’e doğru puan, “Evet-hayır” lı cevaplama gerektiren maddelerde ise “evet” yanıtına 1, “hayır” yanıtına 5 puan verilmektedir. Ölçekten alınan en düşük puan 11, en yüksek puan 55 olup, ölçekten elde edilen puanın artması bireyin immünoşpresif ilaç kullanımına uyumunun arttığını göstermektedir.¹³

İstatistiksel Analiz

Çalışma verilerinin analizinde IBM SPSS Statistics 23 programı kullanılmıştır.¹⁴ Kategorik değişkenler için frekans dağılımı (sayı, yüzde), sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma hesaplanmıştır. Çalışma durumuna, donör tipine ve prednizolon kullanma durumuna göre ölçek puan ortalamalarında fark olup olmadığı bağımsız örneklem t testi ile analiz edilmiştir. Ölçekler arasındaki ilişki ve ölçek puanları ile değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile değerlendirilmiştir. Tüm verilerde istatistiksel anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak kabul edilmiştir.

Çalışmanın Etik Boyutu

Araştırmanın yapılabilmesi için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan etik kurul onayı alınmıştır (GO18/1178). Araştırmanın yapıldığı Hacettepe Üniversitesi Karaciğer Nakil Merkezinden uygulama izni alınmıştır. Araştırma verilerinin toplanmasında kullanılan İmmünoşpresif Tedaviye Uyum Ölçeği’nin Türkçeye geçerlilik-güvenilirlik çalışmasını yapan Madran ve Karayurt’tan e-posta aracılığıyla ölçeği kullanma izni alınmıştır. İmmünoşpresif İlaç Kullanımına Uyum Ölçeği’nin kullanımı için ölçeği geliştiren Özdemir Köken’den izin alınmıştır. Araştırma örnekleme alınan hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onamları alınmıştır.

BULGULAR

Katılımcıların yaş ortalaması 46.23±15.66, %74.2'si erkek, %80.6'sı evli, %42.0'si ilköğretim mezunu olup, %51.7'si çalışmaktadır. Katılımcıların %77.4'üne kadavra, %22.6'sına canlı vericiden karaciğer transplantasyonu gerçekleştirilmiştir ve transplantasyon sonrası geçen süre ortalama 9.12±7.18 yıldır. Karaciğer nakline neden olan primer hastalık, katılımcıların %51.6'sında kronik viral hepatite bağlı siroz, %19.3'ünde Wilson hastalığıdır. Katılımcıların %41.9'unun Tacrolimus, %22.6'sının Tacrolimus ve Prednizolon, %19.4'ünün Tacrolimus, Mikofenolat Mofetil ve Prednizolon kullandığı görülmektedir. Ayrıca katılımcıların diğer ilaçlarla birlikte günlük kullandığı tablet sayısı ortalama 7.40±3.30'dur (Tablo 1).

Tablo 1. Katılımcıların tanıtıcı özellikleri (N=31)

Değişkenler	N	%	
Cinsiyet	Kadın	8	25.8
	Erkek	23	74.2
Medeni durum	Evli	25	80.6
	Bekar	6	19.4
	İlköğretim	13	42.0
Eğitim durumu	Lise / Ön lisans	9	29.0
	Lisans / Lisansüstü	9	29.0
Çalışma durumu	Çalışıyor	15	48.3
	Çalışmıyor	16	51.7
Donör tipi	Kadavra	24	77.4
	Canlı	7	22.6
Primer hastalık	Kronik viral hepatite (B/C) bağlı siroz	16	51.6
	Wilson hastalığı	6	19.3
	Hepatoselüler kanser	3	9.7
	Otoimmün hepatit	2	6.4
	Diğer*	4	13.0
İlaç kullanımına yardımcı kişi	Var	12	38.7
	Yok	19	61.3
İmmünsupresif ilaç kullanımı konusunda eğitim alma durumu	Evet	27	87.1
	Hayır	4	12.9
	Tacrolimus + Mikofenolat mofetil	13	41.9
	Tacrolimus + Prednizolon	7	22.6
	Tacrolimus + Mikofenolat Mofetil + Prednizolon	6	19.4
Kullanılan immünsupresif ilaçlar	Tacrolimus	3	9.7
	Tacrolimus + Everolimus	1	3.2
	Mikofenolat mofetil + Siklosporin	1	3.2
Değişkenler	\bar{x}±SS	Min-Maks	
Yaş (yıl)	46.23 ±15.66	21-66	
Transplantasyon sonrası geçen süre (yıl)	9.12 ±7.18	1-23	
Bir günde kullanılan ilaç adedi (tablet)	7.40 ±3.30	2-13	

*: Kriptojenik siroz (2), toksik hepatit (1), non-alkolik yağlı karaciğer (1)
 \bar{x} : Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum değer, Maks: Maksimum değer

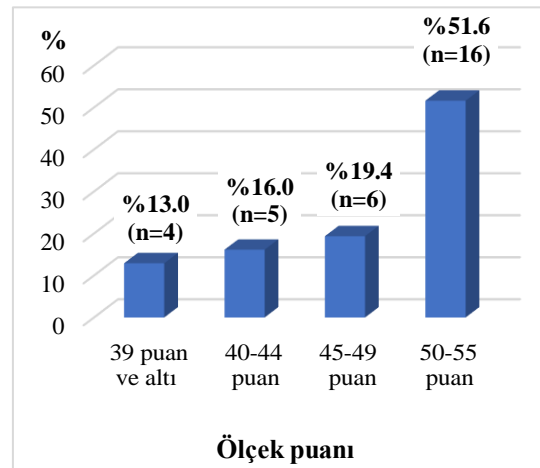
Katılımcıların İmmünsupresif İlaç Kullanımına Uyum Ölçeği puan ortalaması 48.10±6.61 ve İmmünosupresif Tedaviye Uyum Ölçeği puan ortalaması 10.90±1.16 olarak bulunmuştur.

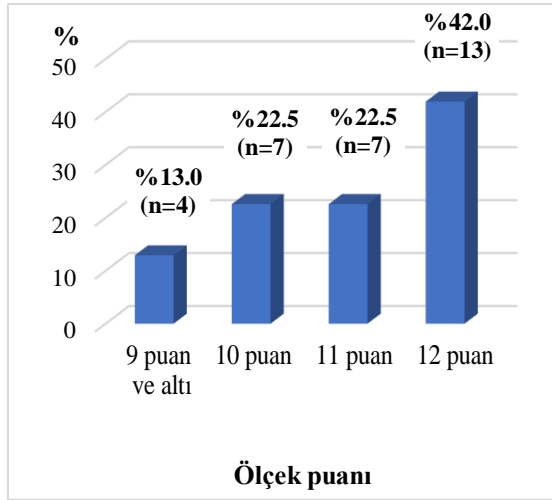
Tablo 2. Uyum Ölçekleri Puan Ortalamaları ve Ölçekler Arasındaki İlişki (N=31)

Ölçek Puan Ortalamaları	\bar{x}	SS	Min	Maks
İmmünsupresif ilaç kullanımına uyum ölçeği	48.10	6.61	34.00	55.00
İmmünosupresif tedaviye uyum ölçeği	10.90	1.16	8.00	12.00
Ölçekler Arasındaki İlişki		İmmünosupresif tedaviye uyum ölçeği		
İmmünsupresif ilaç kullanımına uyum ölçeği	r		0.772	
	p		<0.001	
	N		31	

Pearson korelasyon analizi sonucuna göre İmmünsupresif İlaç Kullanımına Uyum Ölçeği ile İmmünosupresif Tedaviye Uyum Ölçeği arasında pozitif yönde kuvvetli bir ilişki gözlenmiştir (r=0.772; p<0.001). İki ölçeğin ölçüm sonuçlarının birbiriyle uyumlu olduğu görülmektedir.(Tablo 2)

Katılımcıların İmmünsupresif İlaç Kullanımına Uyum Ölçeği puan dağılımı Grafik 1'de ve İmmünosupresif Tedaviye Uyum Ölçeği puan dağılımı Grafik 2'de görülmektedir. İmmünsupresif İlaç Kullanımına Uyum Ölçeği puanlarına göre katılımcıların %51.6'sının, İmmünosupresif Tedaviye Uyum Ölçeği puanlarına göre ise %42'sinin immünsupresif ilaç kullanımına çok iyi uyum gösterdiği görülmektedir. İmmünsupresif ilaç kullanımına uyumun çok düşük bulunduğu hasta oranı ise her iki ölçek için %13 olarak bulunmuştur.

**Grafik 1.** İmmünsupresif ilaç kullanımına uyum ölçeği puanları



Grafik 2. İmmünoşpresif tedaviye uyum ölçeği puanları

İmmünoşpresif İlaç Kullanımına Uyum Ölçeği puanları ile transplantasyon sonrası geçen süre arasında Pearson korelasyon analizi sonucuna göre negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p=0.016$, $r=-0.437$) (Tablo 3). Transplantasyon sonrası geçen süre arttıkça katılımcıların İmmünoşpresif İlaç Kullanımına Uyum Ölçeği puanlarının azaldığı saptanmıştır.

Katılımcıların ölçek puanları ile bir günde kullanılan toplam ilaç adedi (tablet) arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 3. Ölçek puanları ile transplantasyon sonrası geçen süre ve bir günde kullanılan ilaç adedi arasındaki ilişki (N=31)

Ölçekler	Transplantasyon sonrası geçen süre	Bir günde kullanılan ilaç adedi (tablet)
İmmünoşpresif ilaç kullanımına uyum ölçeği	r	-0.437
	p	0.016*
İmmünoşpresif tedaviye uyum ölçeği	r	-0.295
	p	0.114

Katılımcıların, bağımsız örneklem t testi analiz sonucuna göre İmmünoşpresif Tedaviye Uyum Ölçeği puanları ile çalışma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($t=-2.357$; $p=0.026$).

Buna göre çalışmayanların İmmünoşpresif Tedaviye Uyum Ölçeği puan ortalaması çalışanlara göre anlamlı derecede daha yüksektir. Çalışmada kullanılan her iki ölçeğin puan ortalamaları ile hastaların diğer sosyo-demografik değişkenleri, donör tipi ve prednizolon kullanma durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Bazı değişkenler ile ölçek puanları arasındaki ilişki (N=31)

Değişkenler		İmmünoşpresif ilaç kullanımına uyum ölçeği	İmmünoşpresif tedaviye uyum ölçeği
		$\bar{x}\pm SS$	$\bar{x}\pm SS$
Çalışma durumu	Çalışıyor	46.33±6.94	10.40±1.30
	Çalışmıyor	49.40±6.08	11.33±0.82
İstatistiksel analiz (t/p)		-1.288/0.208	-2.357/0.026*
Donör tipi	Kadavra	48.21±6.15	10.88±1.12
	Canlı	47.71±8.56	11.00±1.41
İstatistiksel analiz (t/p)		0.171/0.865	-0.246/0.808
Prednizolon	Kullanan	46.77±6.43	10.46±1.05
	Kullanmayan	49.06±6.75	11.22±1.17
İstatistiksel analiz (t/p)		-0.949/0.351	-1.867/0.072

t: Bağımsız örneklem t testi, \bar{x} : Ortalama, SS: Standart sapma*; $p<0.05$

TARTIŞMA

Karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda immünoşpresif ilaç kullanımına uyum rejeksiyonun önlenmesi ve greft fonksiyonlarının korunması açısından oldukça önemlidir. Bu çalışmada tek bir merkezde karaciğer transplantasyonu yapılmış hastaların immünoşpresif ilaç kullanımına uyumu iki farklı uyum ölçeği kullanılarak öz-bildirim yöntemiyle değerlendirilmiştir. Çalışmada her iki ölçekten alınan puan ortalamalarının uyumlu olduğu ve bu puanlara göre katılımcıların çoğunluğunun immünoşpresif ilaç kullanımına uyum oranlarının yüksek olduğu görülmektedir.

Çalışmada katılımcıların %71'inin İmmünoşpresif İlaç Kullanımına Uyum Ölçeğinden 45 ve üzeri puan, %87'sinin İmmünoşpresif Tedaviye Uyum Ölçeğinden 10 ve üzeri puan aldığı görülmektedir. Her iki ölçek için immünoşpresif ilaç kullanımına uyumsuzluk oranı ise %13 olarak bulunmuştur. De Bleser ve ark.'nın çalışmasında karaciğer transplant hastalarında immünoşpresif ilaç kullanımına uyum durumu öz-

bildirim, ilaç kan düzeyleri ve elektronik izlem yöntemleri kullanılarak değerlendirilmiş ve çalışmada uyumsuzluk oranı %38 olarak bulunmuştur.¹⁰ Jain ve ark.'nın çalışmasında ise araştırmacılar tarafından hazırlanan bir anket yoluyla toplanan veriler doğrultusunda hastaların %16.5'inin immüsupresif ilaç kullanımına uyumsuz olduğu bildirilmiştir.¹¹

Türkiye'de karaciğer transplant hastalarının immüsupresif ilaç kullanımına uyumsuzluk oranını bildiren çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda uyumsuzluk oranının, uluslararası literatürde bildirilen sonuçlara göre düşük olduğu görülmektedir.⁹⁻¹¹ Bu doğrultuda çalışma sonuçlarına göre karaciğer transplantasyonu yapılan hastaların çoğunluğunun immüsupresif ilaç kullanımına uyumunun iyi olduğu söylenebilir. Bunun yanı sıra, uyumsuzluk oranı bu çalışmada uluslararası literatüre göre düşük olmasına rağmen, transplant sonrası rejeksiyonun önlenmesi ve greft fonksiyonlarının korunabilmesi için transplant hastalarının tamamının ilaç kullanımına uyumlu davranış göstermesi beklenmektedir.^{15,16} Bu sonuçlar doğrultusunda karaciğer transplantasyonu merkezlerinin hastaların immüsupresif ilaç kullanımına uyum durumlarını öz-bildirim ya da diğer değerlendirme yöntemlerini (ilaç kan düzeyleri takibi, elektronik monitorizasyon gibi) kullanarak düzenli olarak değerlendirmesi ve uyumsuz davranış gösteren hastalarda bu durumu çözmeye yönelik stratejiler geliştirmesi gerektiği düşünülmektedir.

Literatürde transplantasyonu sonrası geçen süre arttıkça transplant hastalarının immüsupresif ilaç kullanımına uyumunun azaldığı bildirilmektedir.¹⁷⁻¹⁹ Bu çalışmada da İmmüsupresif İlaç Kullanımına Uyum Ölçeğinden elde edilen sonuçlara göre transplantasyonu sonrası geçen süre arttıkça uyumun azaldığı saptanmıştır. Uzun yıllar immüsupresif ilaç kullanmak zorunda olan transplant hastaları, yıllar geçtikçe iyileşme sürecinin tamamlandığı düşüncesi, immüsupresif ilaçların önemini unutulması ya da sürekli ilaç kullanmanın günlük yaşantıyı zorlaması gibi bireysel nedenlerle ilaç kullanımında özellikle zamana ve doza uyumsuz davranabilmektedir.^{7,16,20} Karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda zaman içerisinde gelişebilecek ilaç kullanımına uyumsuzluğu

önlemek için tekrar eden eğitimler, motivasyonel görüşme gibi yöntemlerin belli aralıklarla uygulanmasının ve uyumun çeşitli ölçüm araçları ile düzenli olarak değerlendirilmesinin yarar sağlayacağı düşünülmektedir.^{3,21}

İmmüsupresif Tedaviye Uyum Ölçeğinden elde edilen puanlara göre transplantasyonu sonrası dönemde bir işte çalışmaya devam eden hastaların uyumlarının çalışmayanlara göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Massey ve ark.'nın çalışmasında immüsupresif ilaç kullanımına uyumsuzluk durumunun çalışma durumu ile ilişkili olduğu bildirilmektedir.²⁰ İlaçların gün içerisinde farklı saatlerde alınmaması çalışan kişinin immüsupresif ilaç kullanımında zamana uyumunu etkileyebilir. Bu doğrultuda transplant sonrası işe devam eden hastalar için ilaç kullanımında zamana uyumu artırabilecek, hastanın ilacı yanında taşıyabileceği özel ilaç kutularının ve elektronik hatırlatıcıların kullanımı gibi yöntemlerin kullanılması yararlı olabilir.^{22,23}

Literatürde yer alan bazı çalışmalarda günlük kullanılan ilaç adedi ilaç kullanımına uyumu etkileyen faktörlerden biri olarak belirtilmektedir.^{24,25} Çalışmamızda günlük kullanılan tablet sayısı ile immüsupresif ilaç kullanımına uyum arasında ilişki saptanmamıştır. Jain ve ark.'nın çalışmasında, çalışmamıza benzer sonuç bildirilmektedir.¹¹ Transplantasyonu sonrası erken dönemde günlük alınan ilaç çeşidi ve adedi fazla iken bu sayı transplantasyonu sonrası geçen süre arttıkça hastanın klinik durumuna göre azalmaktadır. Bu çalışmada hastalarda transplantasyondan sonra geçen sürenin uzun olması ve günlük kullanılan ilaç adedinin erken döneme göre azalmış olması bu bulgunun nedeni olarak değerlendirilmiştir. Çok sayıda ve çok çeşitli ilaç kullanılan transplantasyonu sonrası erken dönemde hastaların ilaç kullanımına uyum açısından yakın izlemi gerekebilir.

Transplantasyonu yapılan hastalarda ilaç kullanımına uyumun canlı vericiden transplantasyonu yapılan hastalarda daha düşük olduğu bildirilmektedir.^{4,26-28} Bu sonuçlar genellikle böbrek transplantasyonu yapılan hastalarla yürütülen çalışmalara ait olup karaciğer transplantasyonu hastalarında donör tipi ile ilaç uyumu arasında ilişki gösteren çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda da, ilaç uyumunu

değerlendiren her iki ölçek sonucuna göre donör tipi ile immünsupresif ilaç kullanımına uyum arasında ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızın temel sınırlılığı tek bir merkeze ait kısıtlı sayıda bir örneklem ile gerçekleştirilmiş olmasıdır.

Karaciğer transplantasyonu yapılan hastaların immünsupresif ilaç kullanımına uyumu rejeksiyonun önlenmesi, greft fonksiyonlarının korunması ve yaşam süresinin uzatılması açısından son derece önemlidir. Uluslararası literatürde karaciğer transplantasyonu yapılan hastaların immünsupresif ilaç kullanımına uyumsuzluk oranının yüksek olduğu görülmektedir. Bu çalışmada karaciğer transplantasyonu yapılan hastaların çoğunluğunun immünsupresif ilaç kullanımına uyumunun iyi olduğu saptanmış, %13'ünün ise uyumunun çok düşük olduğu bulunmuştur.

Ayrıca transplantasyon sonrası geçen süre arttıkça uyumun azaldığı saptanmıştır. Karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda transplant sonrası erken dönemden itibaren immünsupresif ilaç kullanımına uyumun çeşitli ölçüm araçları ile değerlendirilmesinin, transplantasyon merkezlerinin hasta gereksinimleri doğrultusunda uyumu iyileştirecek yöntem ve stratejiler geliştirilmesinin gerekli olduğu düşünülmektedir.

Çıkar Beyanamesi

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını beyan etmektedir.

Teşekkür

Yazarlar, çalışmanın uygulandığı Karaciğer Nakil Merkezinde görevli olan Organ Nakli Koordinatörlerine ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan hastalara teşekkür eder.



KAYNAKÇA

1. Driscoll CJ, Gallagher L, Schaeffer MJ. Liver Transplantation. Cupples S, Lerret S, McCalmont V, Ohler L, editors. Core curriculum for transplant nurses. 2. ed. China, Wolters Kluwer, 2017:413-452
2. Sandwijk MS, Bemelman FJ, Berge IJM. Immunosuppressive Drugs After Solid Organ Transplantation. Neth J Med. 2013;71(6):281-289.
3. Brown M, Bussell JK. Medication Adherence: WHO Cares? Mayo Clin Proc. 2011;86(4):304-314.
4. Butler JA, Peveler RC, Roderick P, et al. Modifiable Risk Factors for Non-Adherence to Immunosuppressants in Renal Transplant Recipients: a cross-sectional study. Nephrol Dial Transplant. 2004;19(12):3144-3149.
5. Germani G, Lazzaro S, Gnoato F, et al. Nonadherent Behaviors After Solid Organ Transplantation. Transplant Proc. 2011;43(1):318-323.
6. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for Enhancing Medication Adherence. Cochrane Database Syst Rev. 2008;16(2):CD000011
7. Sabate E. Adherence to Long-term Therapies: Evidence for Action, World Health Organization. https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf?ua=1 Date of access: July 25, 2020
8. Lieber SR, Volk ML. Non-adherence and graft failure in adult liver transplant recipients. Dig Dis Sci. 2013;58(3):824-834.
9. Kung M, Koschwanez HE, Painter L, Honeyman V, Broadbent E. Immunosuppressant Nonadherence in Heart, Liver, and Lung Transplant Patients: Associations with Medication Beliefs and Illness Perceptions. Transplantation. 2012;93(9):958-963.
10. De Bleser L, Dobbels F, Berben L, et al. The Spectrum of Non-adherence with Medication in Heart, Liver, and Lung Transplant Patients Assessed in Various Ways. Transpl Int. 2011;24(9):882-891.
11. Jain M, Venkataraman J, Reddy MS, Rela M. Determinants of Medication Adherence in Liver Transplant Recipients J Clin Exp Hepatol. 2019;9(6):676-683.
12. Madran B, Karayurt Ö, Spivey CA, Chisholm-Bruns MA. Organ nakli alıcıları için immünsupresif tedaviye uyum ölçeği Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması, Türkiye Klinikleri J. Nurs Sci. 2016;81(4):32-34.
13. Özdemir Köken Z, Talas MS, Gökmen D. Development and Psychometric Testing of the Turkish Immunosuppressive Medication Adherence Scale. Turk J Nephrol. 2019; 28(2):120-126.
14. IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.
15. O'Carroll RE, McGregor LM, Swanson V, Masterton G, Hayes PC. Adherence to medication after liver transplantation in Scotland: a pilot study. Liver Transpl. 2006;12(12):1862-1868.
16. Burra P, Germani G, Gnoato F, et al. Adherence in liver transplant recipients. Liver Transpl. 2011;17(7):760-770.
17. Promraj R, Dumronggittigule W, Sirivatanauksorn Y, et al. Immunosuppressive Medication Adherence in Liver Transplant Recipients. Transplant Proc. 2016;48(4):1198-1201.
18. Couzi L, Moulin B, Morin MP, et al. Factors predictive of medication nonadherence after renal transplantation: a French observational study. Transplantation. 2013;95(2):326-332.
19. Burkhalter H, Wirz-Justice A, Cajochen C, et al. Daytime sleepiness in renal transplant recipients is associated with immunosuppressive non-adherence: a cross-sectional, multi-center study. Clin Transplant. 2014;28(1):58-66.
20. Massey EK, Tielen M, Laging M, et al. Discrepancies Between Beliefs and Behavior. Transplantation. 2015;99(2):375-380.
21. Berben L, Dobbels F, Kugler C, Russell CL, De Geest S. Interventions used by health care professionals to enhance medication adherence in transplant patients: a survey of current clinical practice. Prog Transplant. 2011;21(4):322-331.
22. Tao D, Xie L, Wang T, Wang T. A meta-analysis of the use of electronic reminders for patient adherence to medication in chronic disease care. J Telemed Telecare. 2015;21(1):3-13.
23. Schwartz JK. Pillbox use, satisfaction, and effectiveness among persons with chronic health conditions. Assist Technol. 2017;29(4):181-187.
24. Hardinger KL, Hutcherson T, Preston D, Murillo D. Influence of pill burden and drug cost on renal function after transplantation. Pharmacotherapy. 2012;32(5):427-432.
25. Morales JM, Varo E, Lázaro P. Immunosuppressant treatment adherence, barriers to adherence and quality of life in renal and liver transplant recipients in Spain. Clin Transplant. 2012;26(2):369-376.

26. Belaiche S, Décaudin B, Dharancy S, Noel C, Odou P, Hazan M. Factors relevant to medication non-adherence in kidney transplant: a systematic review. *Int J Clin Pharm.* 2017;39(3):582-593.
27. Goldfarb-Rumyantzev AS, Wright S, Ragasa R, et al. Factors associated with nonadherence to medication in kidney transplant recipients. *Nephron Clin Pract.* 2011;117(1):c33-c39.
28. Griva K, Davenport A, Harrison M, Newman SP. Non-adherence to immunosuppressive medications in kidney transplantation: intent vs. forgetfulness and clinical markers of medication intake. *Ann Behav Med.* 2012;44(1):85-93.

The Association between Patellofemoral Congruence and Functionality of the Knee Joint in Patients with Chondromalacia Patella

Kondromalazi Patella Tanılı Hastalarda Patellofemoral Uyum ile Diz Eklemine Fonksiyonelliği Arasındaki İlişki

Fatih Hakan Tufanoğlu¹  Fatih Bağcıer² 

ÖZ

Amaç: Kondromalazi patella, anterior diz ağrısı ile karakterize olan patellar kartilaj dejenerasyonudur. Bu çalışmada anterior diz ağrısı ile polikliniğimize başvuran ve manyetik rezonans görüntüleme ile kondromalazi patella (KMP) tanısı koyduğumuz hastalarda patellofemoral uyum ile diz fonksiyonelliği arasındaki ilişki değerlendirildi.

Araçlar ve Yöntem: Çalışmamız tek merkezli kesitsel çalışma olarak dizayn edildi. Hastaların sosyodemografik özellikleri kaydedildi. Çalışmamız 36 hastanın 48 diz manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) üzerinde gerçekleştirildi. Hastalar; Modifiye Outerbridge skalasına göre dört evreye, erken (Evre 1-2) ve ileri evre KMP (Evre 3-4) olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların fizik muayene bulguları (Clark testi, patellar kompresyon testi, patellar tilt testi, J bulgusu), fonksiyonellik düzeyleri (WOMAC) ve MRG görüntüleme parametreleri değerlendirildi.

Bulgular: Gruplar arası kıyaslamada ileri evre grubunun yaş ortalaması ve ağrı süresi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p < 0,001$). MRG parametrelerinde gruplar arası farklılık tespit edilmedi ($p > 0,05$). Erken evre grubunda 3 hastada patella alta, 5 hastada patella baja, ileri evre grubunda 4 hastada patella alta, 4 hastada patella baja tanısı konuldu. Fonksiyonellik parametreleri kıyaslandığında ileri evre grubunda, erken evre grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükseklik tespit edilmiştir ($p < 0,001$).

Sonuç: KMP hastalarında ileri evrelerde hastaların fonksiyonelliği azalmaktadır. MRG parametreleri, erken evre ve ileri evre KMP hastaları arasında farklılık göstermemiştir. Patellofemoral eklemden subjektif yakınmalarla, klinik ve görüntüleme bulguları korelasyon göstermediğinden bu konuda daha geniş popülasyonun dahil olduğu çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: fizik muayene; kondromalazi patella; manyetik rezonans görüntüleme

ABSTRACT

Purpose: Chondromalacia patella (CMP) is characterized by anterior knee pain with patellar degeneration. Our study was undertaken to assess the association between patellofemoral congruence and knee functionality in patients with anterior knee pain who were diagnosed with CMP based on magnetic resonance imaging. (MRI)

Materials and methods: The study was designed as a single-center, cross-sectional study. The sociodemographic of the patients were recorded. 36 patients with 48 knee MRI examinations were involved and grouped based on the Modified Outer bridge Grading system: Early-stage (Stage 1-2) and advanced-stage CMP (Stage 3-4). Physical exam findings (Clark's test, patellar compression test, patellar tilt test, J sign), level of functionality (WOMAC), and MRI parameters were evaluated.

Results: The mean age and duration of the pain were significantly higher in patients with advanced stage CMP ($p > 0.05$) (Table 3). The two groups did not differ in terms of Insall-Salvati index and patellar translation ($p > 0.05$). Patella alta and patella baja were detected in 3 and 5 patients with early-stage CMP and in 4 and 4 patients with advanced-stage CMP respectively. ($p < 0.001$).

Conclusion: Advanced stage CMP is associated with reduced functionality. However, patients with early or advanced stage CMP did not differ significantly with regard to MRI. Since clinical and imaging findings are not correlated with subjective complaints regarding patellofemoral joint, studies involving larger populations are warranted.

Key Words: magnetic resonance imaging; patellar chondromalacia; physical examination

Received: 22.07.2020; Accepted: 30.10.2020

¹Department of Radiology, Sankamış State Hospital, Kars, Turkey.

²Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Kars Harakani State Hospital, Kars, Turkey.

Corresponding Author: Dr. Fatih Bağcıer, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Kars Harakani State Hospital 36100 Kars, Turkey.
e-posta: bagcier_42@hotmail.com

INTRODUCTION

Chondromalacia patella (CMP) is a condition characterized by anterior knee pain accompanied by the softening, fraying, or ulceration of the cartilage on the posterior patellar surface.¹ This condition is associated with clinical manifestations such as pain, swelling, and retropatellar crepitation and is more likely to occur in younger individuals and females.² CMP is thought to be caused by overloading on the lateral patellar facet due to misalignment as well as by the shear forces on the central ridge of the patella. This leads to underloading on the medial patellar facet, which may lead to softening of the cartilage. Other etiological factors include prolonged immobilization, arthroscopic surgery, or direct trauma to the anterior knee. The diagnosis of CMP is based on physical and radiological examination. Although a variety of physical examination tests have been described, each method provides a certain level of sensitivity and specificity. The definitive diagnosis requires an arthroscopy.³⁻⁵

Conventional radiography or computed tomography does not suffice to accurately identify the cartilage pathology. On the other hand, magnetic resonance imaging may provide valuable information not only on the bone and surrounding soft tissues, but also on the cartilage tissue⁶⁻⁷ which allows ruling out other common causes of anterior knee pain such as medial synovial plica, osteochondral fractures, patellar retinacular ligament injury, free objects, and tendinitis.⁸⁻⁹ Conservative management is generally successful and includes measures such as activity modification, rest, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, exercises aimed at strengthening the quadriceps muscles, patellofemoral joint mobilization and patellar kinesiotaping.¹⁰⁻¹¹ Acquired or developmental differences in the congruency and anatomy of the patellofemoral joint may lead to an inappropriate distribution of the mechanical load on the patellofemoral joint, leading to chondrosis, early osteoarthritis, synovial proliferation, and subchondral cystic or sclerotic changes associated with pain as well as the fat pad impingement syndrome.¹² As a result of the mechanisms stated above, the clinical significance of the differences in the patellofemoral anatomy and patellofemoral misalignment have been underscored in the literature in the context of their

contribution to the identification of proper management strategies.¹³ In this study, we aimed to examine the association between the severity of chondromalacia patella, patellofemoral congruency, and knee functionality as well as to assess whether the results of physical examination findings vary according to the stage of the chondromalacia patella in a group of patients diagnosed with patellar chondromalacia.

MATERIALS AND METHODS

A total of 36 patients with 48 knee MRI examinations presented to the corresponding author's Physical Medicine and Rehabilitation outpatient clinic, between July 2019 and August 2019 with the complaint of anterior knee pain and diagnosed as having chondromalacia patella based on magnetic resonance imaging were included. 12 patients had bilateral knee examinations while 24 patients had a unilateral examination. All patients provided written informed consent. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Kars Kafkas University Faculty of Medicine, (Decision date: 26.06.2019 Approval no: 80576354-050-99/179), and the study procedures were carried out in accordance with the principles set forth in the Helsinki Declaration.

Inclusion criteria were as follows: (1) Age between 18 and 55 years, (2) presence of anterior knee pain, (3) negative McMurray test, Apley compression-distraction test, Valgus-Varus stress test, and anterior-posterior compartment test, (4) adequate education for comprehending and filling out the test forms used for study purposes.

Exclusion criteria were a history of lower extremity surgery, major trauma, neuromuscular disease, pregnancy, cancer, genu varus valgus deformity, intra-articular injections, medial compartment arthrosis, and rheumatoid disorders. Based on magnetic resonance imaging findings and Outerbridge Grading System, two groups with 24 patients in each were identified as those having early stage (Stage 1-2) and advanced stage (Stage 3-4) CMP.

Assessment of demographic characteristics: Age, gender, height, body weight, occupation, and duration of disease were recorded for each patient.

Results of physical examination: Clark's test, patellar compression test, patellar tilt test, and J sign were recorded as positive or negative. A goniometric measurement was performed for the knee flexion angle. Physical examinations were performed by a physical therapy and rehabilitation specialist with 5 years of experience.

Clark's test: While the examiner's hand exerts pressure on the superior pole of the patella the patient is asked to actively contract the quadriceps muscle. It is assumed positive if the patient experiences pain.

Patella tilt test: With the knee at full extension and quadriceps muscle relaxed, examiner tries to lift up the outer edge of the patella using his thumb medially. If the lateral retinaculum is tight, the outer edge of the patella stays below the horizontal line, the examiner may not be able to lift the patella.

Patella compression test: While the patient is in supine position and the tested knee flexed to 20°, the patella compressed against the femoral groove. When the participant reports pain, the test is recorded as positive.

J sign: Patellar lateral deviation observed with the patient supine or seated and the knee extended from a flexed position.

Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC): This tool examines the following domains: pain (5 items), stiffness (2 items), physical function (17 items), social functions (7 items), and emotional functions (10 items). A score between 1 and 5 is given for each item (1: none, 2: mild, 3: moderate, 4: severe, 5: very severe), and the sum of the scores within each domain provides a total score for that domain.¹⁴ Higher score correlates with more pain, more stiffness, and less functionality.

Modified Outer bridge Classification: Reflects the severity of cartilage alterations on MR images.

Grade 0: Normal cartilage

Grade 1: Signal intensity alterations with an intact surface of the articular cartilage

Grade 2: Partial thickness (less than %50 of the cartilage thickness) defect of the cartilage

Grade 3: Fissuring, ulceration of the cartilage to the level of the subchondral bone (>%50 of the cartilage thickness)

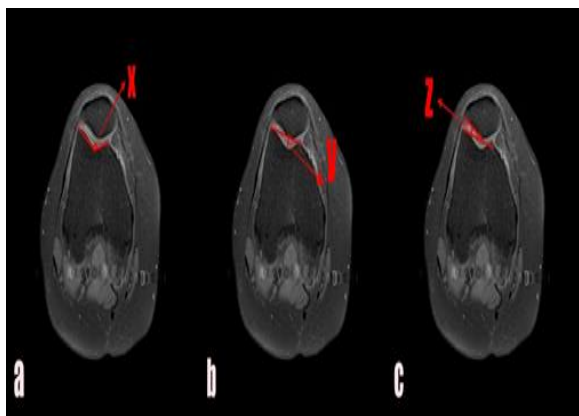
Grade 4: Exposed subchondral bone

Magnetic resonance imaging measurement parameters: Magnetic resonance images were obtained using a 1.5 Tesla device (Hitachi Medical Corporation, Tokyo, Japan) with the patient in supine position and the knee extended. All images evaluated by a radiologist with 5 years of experience. Coronal proton density fat-saturated FSE (TR/TE:1906/12, FOV:18*18, Section thickness: 4.3 mm Matrix: 320*288), sagittal T1 SE (TR/TE:432/11, FOV:18*18 Section thickness: 4.2 mm Matrix:320*256), sagittal proton density FSE (TR/TE:1753/12, FOV:18*18, Section thickness: 4.2 mm Matrix: 320*280), and axial proton density fat saturated FSE (TR/TE:2125/36, FOV:18*18, Section thickness: 4.4 mm Matrix:320*320) sequences were obtained. Settings in all sequences included width and level values of 1000 and 500, respectively, with a section distance of 4 mm. For each knee, the stage of chondromalacia was first determined using the Modified Outer bridge Grading (Stages 1-4), followed by the measurements of trochlear sulcus angle, sulcus depth, lateral patellofemoral angle, patellar translation, and Insall-Salvati index measurements. Insall-Salvati index was measured in sagittal views, while the axial views were used for other measurements.

Trochlear sulcus angle: The sulcus angle is the angle formed between lines drawn from the center of the deepest portion of the trochlea to the medial femoral condyle and to the lateral femoral condyle (Figure 1). In axial images obtained at a knee flexion angle of 30-45 degrees, the sulcus angle is approximately 140°.¹⁵

Sulcus depth: This is represented by the distance between the tips of the medial and lateral trochlear facets to the deepest portion of the trochlear sulcus (Figure 1). A normal value is above 5 mm, with values below 5 mm suggesting hypoplasia, and below 3 mm suggesting dysplasia.¹⁵

Lateral patellofemoral angle: The measurements were performed in axial views, in which the trochlear sulcus was deepest and patella was widest. It is the angle that is



formed by a line drawn parallel to the bony lateral patellar facet and a line that is tangential to the anterior portion of the condyles (Figure 1). A normal value is 8 degrees or higher.¹⁵

Figure 1. Measurements of trochlear sulcus angel (a), sulcus depth (b), lateral patellofemoral angle (c).

x: Angle formed between lines drawn from the center of the deepest portion of the trochlea to the medial femoral condyle and to the lateral femoral condyle
 y: Distance between the tips of the medial and lateral trochlear facets to the deepest portion of the trochlear sulcus
 z: Angle that is formed by a line drawn parallel to the bony lateral patellar facet and a line that is tangential to the anterior portion of the condyles.

Patellar translation: It is the distance between the parallel lines passing through the medial patellar corner and the most anterior portion of the medial condyle that are perpendicular to the posterior femoral condyle (Figure 2). A normal value is below 3 mm.¹⁶

Insall Salvati Index: It is the ratio between the length from the most proximal part of the patella (excluding osteophytes and enthesophytes) to the most distal and anterior tip and the length from the distal tip of the patella and the attachment point of the patellar tendon on the tibial tuberosity.¹⁷



Figure 2. Patellar translation shown by t(a), and Insall-Salvati index measurements (ratio of the patella tendon length to the length of the patella) (b).

t: Distance between the parallel lines passing through the medial patellar corner and the most anterior portion of the medial condyle that are perpendicular to the posterior femoral condyle.

Statistical analysis

Data was presented using frequency and percentage for categorical variables. To compare the categorical data in terms of other categorical properties, chi-square and Fisher’s exact tests were used. Two groups were compared with regard to measurement values using the Mann-Whitney U test. All statistical analyses were performed using SPSS software Version 19 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). P values less than 0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

The sociodemographic and clinical features of the patients were summarized in Table 1.

Table 1. Demographic parameters of the participants (n=48).

Parameters	Stage 1-2 CMP (n:24)	Stage 3-4 CMP (n:24)	p value
Age (year), mean (SD)	33.8±5.8	48.8±7.8	<0,001
BMI(Kg/m2),mean (SD)	28.6±4.6	31.8±9.3	0.475
Pain duration, month, mean (SD)	4±1	9±1	<0,001

CMP: chondromalacia patellae, BMI: Body mass index, SD: standard deviation
 Data are presented as mean or number (n);

There was 13 male and 11 female patients in the early stage CMP group, 5 male and 19 female patients in the late stage CMP group. A comparison between the groups showed significantly higher mean age and duration of pain in patients with advanced stage disease ($p < 0.001$). BMI values did not differ significantly between the groups ($p=0.475$).

Table 2 shows the results of the physical examination. Clark's test, patellar compression test and knee flexion angle were significantly higher in patients with early stage disease than those with advanced stage disease ($p < 0.05$).

Table 2. The physical examination parameters.

Positive physical examination value	Stage 1-2 CMP (n:24)	Stage 3-4 CMP (n:24)	p
Clark	15 (62.5)	21 (87.5)	0.046 *
Patellar compression	15 (62.5)	21 (87.5)	0.046 *
Patellar tilt	11 (45.8)	24 (66.6)	0.146 *
J finding	7 (29.1)	9 (37.5)	0.540 *
Knee flexion measurement	113.7±11.6	96.5±8.2	<0,001 **

Data are presented as n (%) or median (min-max);

CMP: chondromalacia patellae

*Chi square test

**Mann-Whitney U test

There were no significant differences between the groups in terms of the trochlear sulcus angle, sulcus depth, and lateral patellofemoral angle ($p > 0.05$) (Table 3). Based on a trochlear sulcus angle of greater than 140 degrees, trochlear hypoplasia was identified in 8 subjects with early stage disease and 5 subjects with advanced stage disease. When a sulcus depth of 5 mm or less was used as a criterion, 6 patients with early stage disease and 5 patients with advanced stage disease were found to have trochlear hypoplasia. The corresponding figures based on a patellofemoral angle measurement of 8 degrees or less were 13 and 16, respectively. The two groups were not significantly different with regard to patellar translation and Insall-Salvati index values ($p > 0.05$).

Table 3. Magnetic resonance imaging measurements and function level.

Parameters value	Stage 1-2 CMP	Stage 3-4 CMP	p
Sulcus angle (degree)	138.9±8.9	137.9±7.5	0.508 *
Sulcus depth (mm)	5.3±1.3	5.4±1.2	0.819 *
Lateral patellofemoral angle (degree)	6.3±4.3	5.1±5.1	0.342 *
Patellar translation (mm)	4.1±3.2	2.7±3.2	0.277 *
Insall-Salvati index	1.1±0.1	1.2±0.1	0.193 *
WOMAC	43.9±16	70.2±10.5	$p < 0,001^{**}$
Patella alta	3 (12.5)	4 (16.6)	
Patella baja	5 (20.8)	4 (16.6)	

CMP: chondromalacia patellae, WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index

Data are presented as mean or number (n)

*Mann-Whitney U test

**Chi square test

In terms of patellar translation, 7 patients with early stage disease and 12 patients with advanced stage disease had a value below 8 mm, suggestive of patellar subluxation. Eight patients with early stage disease and 13 patients with advanced stage disease had an Insall-Salvati index that was not in the normal range, with abnormal positioning of the patella. Patella alta and baja were determined in 3 and 5 patients with early stage disease, respectively. In patients with advanced stage disease, there were 4 patients with patella alta and 4 patients with patella baja. (Table 3).

A comparison of WOMAC scores showed significantly higher values among patients with advanced stage disease than those with early stage disease ($p < 0.001$) (Table 3).

DISCUSSION

In the current study, although early and advanced stage disease groups were not significantly different in terms of patellar translation and lateral patellofemoral angle, both parameters were lower in those with advanced stage CMP. Patients with early or advanced stage CMP did not differ significantly with regard to sulcus depth and trochlear sulcus angle. The observed frequency of patella alta (16.6%) and patella baja (16.6%) was lower as compared to previous reports. However, the significant difference between the study groups in terms of functionality parameters was consistent with the published data, and patients with advanced CMP had higher scores. Compared with previous reports, higher rates of positivity were observed for physical exam tests among patients with advanced CMP in our study¹⁷, except for the J sign. These

findings suggest that physical examination may play a more prominent role in the diagnosis of advanced stage CMP, and this assumption may be tested in larger patient series.

The patellofemoral joint is a complex anatomical structure with high level of functionality and complicated biomechanical properties. The anatomy of the patellofemoral joint is thought to play a determinative role in problems involving the anterior knee. Thus, a sound understanding of the anatomy and biomechanical properties of this joint is critical for the diagnosis and treatment of conditions associated with patellofemoral pain.¹⁸⁻²⁰ Among all anatomical structures of the knee joint, patellofemoral joint represents an anatomical site that may lead to a high level of discordance between subjective complaints and objective clinical and imaging findings. While only minimal objective findings may be detected in some patients with severe complaints, symptoms may be relatively limited despite significant clinical and imaging findings in some others. This has led to the utilization of various clinical, radiological and etiological parameters for the diagnosis of this disorder. Recommendations for the diagnosis and management of CMP should not only be objective, but should also have clinical utility. Magnetic resonance imaging provides high-resolution, multi-planar images of osseous, chondral, and soft tissue elements in the knee, with avoidance from radiation as in the computed tomography.²¹⁻²² Although a variety of physical examination methods for CMP have been proposed in the literature, these tests are generally associated with low diagnostic sensitivity and no specific physical exam methods have been described in the literature.²³⁻²⁴

Trochlear dysplasia, which was examined using magnetic resonance imaging in our study, is characterized by the proximal flattening of the trochlear sulcus together with reduced distal concavity, leading to lateral displacement of the patella during flexion. Ultimately, this may result in instability, patellar dislocation, and loss of cartilage in the patellofemoral joint. Basically, a diagnosis of trochlear dysplasia can be reliably established using trochlear depth and trochlear sulcus angle measurements.²⁵ Some previous studies reported a close link between CMP and decreased trochlear depth and increased trochlear sulcus angle²⁶⁻²⁷ while others failed to observe a similar correlation.²⁸

Although reduced patellar translation and decreased lateral patellofemoral angle have been reported to predispose individuals to Hoffa's fat pad impingement syndrome, their relationship with CMP has not been mentioned.²⁹

Also, increased Install Salvati index value and presence of patella alta were reported to increase the risk of CMP³⁰⁻³¹, in which case a high positioned patella is reaches onto the femur with a delay during flexion, leading to excessive lateral movement of the patella.³² Experiments on mechanical models showed that patella alta is associated with decreased joint contact as well as an abnormal increase in the surface forces between patella and trochlea.²⁵ On the other hand, reports on the association of both patella alta and baja with CMP are somewhat controversial.³³

Due to the incomplete congruency between patella and trochlea, the stability of the patellofemoral joint is dependent on the static and dynamic soft tissue anatomy. Patellar tendon, joint capsule, and ligamentous structures represent the static stability, while muscles provide the dynamic stability. We believe that consideration of only static elements of the joint may represent a potential explanation for the absence of a consensus-based radiodiagnostic algorithm.

It should also be borne in mind that the pathology in CMP not only involves an alignment disorder, but also is affected by the neural mechanisms, with impaired sense of joint position and proprioception developing over time.³⁴⁻³⁵

Limitations of our study include the absence of an arthroscopic CMP diagnosis, lack of healthy controls for comparison, and inadequate number of patients precluding comparisons between stage 1-2-3-4 separately.

Our study showed that more advanced stages of CMP is associated with reduced patient functionality. Results of all physical examination tests except for J sign were also more remarkable in CMP patients. On the other hand, early and advanced stage CMP patients did not differ significantly with regard to magnetic resonance parameters. A better understanding on the difference in mechanisms involved in the patellofemoral anatomy as well as the absence of a correlation with the stage of CMP may allow more

objective rehabilitation to be implemented. We believe that further studies with larger sample size and dynamic assessment of the joint biomechanics may shed more light on this subject.

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

REFERENCES

- Özkoç G. Patellar Kondromalazi. *TOTBİD Dergisi*. 2012;11(4):335-338.
- Dos Santos RL, Souza ML, Dos Santos FA. Neuromuscular electric stimulation in patellofemoral dysfunction: literature review. *Acta Ortop Bras*. 2013;21(1):52-58.
- Hartley A, Robinson MM. *Practical Joint Assessment: Lower Quadrant A Sports Medicine Manual*. 2. Ed. USA;Mosby Inc;1995.
- Arnheim DD, Bonacci JA, Kauth WO, Prentice WE. *Principles of athletic training*. 11th Edition. USA;McGraw-Hill;2002.
- Doberstein ST, Romeyn RL, Reineke DM. The diagnostic value of the Clarke sign in assessing chondromalacia patella. *J Athl Train*. 2008;43(2):190-196.
- Demehri S, Thawait GK, Williams AA, et al. Imaging characteristics of contralateral asymptomatic patellofemoral joints in patients with unilateral instability. *Radiology*. 2014;273(3):821-830.
- Thomas S, Rupiper D, Stacy GS. Imaging of the patellofemoral joint. *Clin Sports Med*. 2014;33(3):413-436.
- Merchant AC. Classification of patellofemoral disorders. *Arthroscopy*. 1988;4(4):235-240.
- Horton MG, Hall TL. Quadriceps femoris muscle angle: normal values and relationships with gender and selected skeletal measures. *Phys Ther*. 1989;69(11):897-901.
- Aglietti P, Buzzi R, Insall JN. *Surgery of the Knee*. 2. Ed. USA;Churchill Living-stone;1993.
- Bakhtary AH, Fatemi E. Open versus closed kinetic chain exercises for patellar chondromalacia. *Br J Sports Med*. 2008;42(2):99-102.
- Biedert RM, Sanchis-Alfonso V. Sources of anterior knee pain. *Clin Sports Med*. 2002;21(3):335-347.
- Aydoğdu S. Patellofemoral eklem hastalıklarının sınıflandırması. *TOTBİD Dergisi*. 2012;11(4):284-289.
- Stratford P, Kennedy D, Woodhouse L, Spadoni G. Measurement properties of the WOMAC LK 3.1 pain scale. *Osteoarthritis and cartilage*. 2007;15(3):266-272.
- Chhabra A, Subhawong TK, Carrino JA. A systematized MRI approach to evaluating the patellofemoral joint. *Skeletal Radiol*. 2011;40(4):375-387.
- Koskinen SK, Taimela S, Nelimarkka O, Komu M, Kujala UM. Magnetic resonance imaging of patellofemoral relationships. *Skeletal Radiol*. 1993;22(8):403-410.
- Aysin IK, Askin A, Mete BD, Guvendi E, Aysin M, Kocyigit H. Investigation of the Relationship between Anterior Knee Pain and Chondromalacia Patellae and Patellofemoral Malalignment. *Eurasian J Med*. 2018;50(1):28-33
- Saddik D, McNally E, Richardson M. MRI of Hoffa's fat pad. *Skeletal Radiol*. 2004;33(8):433-444.
- Hoffa A. The influence of the adipose tissue with regard to the pathology of the knee joint. *J Am Med Assoc*. 1904;43(12):795-796.
- Davies AP, Costa ML, Donnell ST, Glasgow MM, Shepstone L. The sulcus angle and malalignment of the extensor mechanism of the knee. *J Bone Joint Surg*. 2000;82(8):1162-1166.
- Baysal O, Baysal B, Altay Z, Yologlu S. Comparison of MRI graded cartilage and MRI based volume measurement in knee osteoarthritis. *Swiss Med Wkly*. 2004;134(19-20):283-288.
- Yang B, Tan H, Yang L, Dai G, Guo BJO. Correlating anatomy and congruence of the patellofemoral joint with cartilage lesions. *Orthopedics*. 2009;32(1):20.
- Dixit S, Difiori JP, Burton M, Mines B. Management of patellofemoral pain syndrome. *Am Fam Physician*. 2007;75(2):194-202.
- Fredericson M, Yoon K. Physical examination and patellofemoral pain syndrome. *Am J Phys Med Rehabil*. 2006;85(3):234-243.
- Feller JA, Amis AA, Andrich JT, Arendt EA, Erasmus PJ, Powers CM. Surgical biomechanics of the patellofemoral joint. *Arthroscopy*. 2007;23(5):542-553.
- Ali SA, Helmer R, Terk MR. Analysis of the patellofemoral region on MRI: association of abnormal trochlear morphology with severe cartilage defects. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194(3):721-727.
- Tuna BK, Semiz-Oysu A, Pekar B, Bukte Y, Hayirlioglu A. The association of patellofemoral joint morphology with chondromalacia patella: a quantitative MRI analysis. *Clin Imaging*. 2014;38(4):495-498.
- Endo Y, Schweitzer ME, Bordalo-Rodrigues M, Rokito AS, Babb JS. MRI quantitative morphologic analysis of patellofemoral region: lack of correlation with chondromalacia patellae at surgery. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;189(5):1165-1168.
- Jibri Z, Martin D, Mansour R, Kamath SJSr. The association of infrapatellar fat pad oedema with patellar maltracking: a case-control study. *Skeletal Radiol*. 2012;41(8):925-931.
- Houghton KM. Review for the generalist: evaluation of anterior knee pain. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2007;5(8).
- Kalichman L, Zhang Y, Niu J, et al. The association between patellar alignment and patellofemoral joint osteoarthritis features—an MRI study. *Rheumatology*. 2007;46(8):1303-1308.
- Simmons JE, Cameron JC. Patella alta and recurrent dislocation of the patella. *Clin Orthop Relat Res*. 1992;(274):265-269.
- Kettunen JA, Visuri T, Harilainen A, Sandelin J, Kujala UM. Primary cartilage lesions and outcome among subjects with patellofemoral pain syndrome. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2005;13(2):131-134.
- Fulkerson JP, Tennant R, Jaivin JS, Grunnet M. Histologic evidence of retinacular nerve injury associated with patellofemoral malalignment. *Clin Orthop Relat Res*. 1985;(197):196-205.
- Jensen R, Hystad T, Kvale A, Baerheim A. Quantitative sensory testing of patients with long lasting patellofemoral pain syndrome. *Eur J Pain*. 2007;11(6):665-676.

Kırşehir İlinde Rotavirüs ve Adenovirüs Pozitifliği Olan Hastaların Laboratuvar Testlerinin Retrospektif Değerlendirilmesi

Retrospective Evaluation of Laboratory Tests of Patients with Rotavirus and Adenovirus Positivity in Kırşehir Province

Gamze TURNA¹  Fikriye MİLLETLİ SEZGİN²  Bilal İLANBEY¹ 

Ülken Tunga BABAOĞLU³  Erdal ÜNLÜ⁴ 

ÖZ

Amaç: Akut gastroenterit dünya çapında bebek ve çocuklarda morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Bu çalışmada hastanemize akut gastroenterit ön tanısı ile başvuran çocuk hastalarda rotavirüs ve adenovirüs pozitifliği sıklığının saptanması ve laboratuvar bulgularının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

Araçlar ve Yöntem: Bu çalışmada Kırşehir Eğitim ve Araştırma Hastanesine akut gastroenterit ön tanısı ile Eylül 2018-Eylül 2019 tarihleri arasında başvuran çocuk hastaların gaita örnekleri ve kan testi sonuçları retrospektif olarak incelendi. Gaita örneklerinde rotavirüs ve enterik adenovirüs antijenlerinin varlığı immunokromatografik test ile araştırıldı.

Bulgular: Çalışmada toplam 1392 hastanın 229'unda (%16.45) viral antijen tespit edildi. Bu olguların %14.8'i (n=34) adenovirus pozitif, %85.2'si (n=195) rotavirus pozitif olarak saptandı. Olguların 116'sı (%50.65)'i erkek, 113 (%49.35)'i kız idi. Adenovirüs pozitif hastaların lenfosit, nötrofil, lökosit ve CRP değerleri, sırasıyla %64.7, %26.5, %2.9 ve %43.8'inde referans aralığa göre yüksek bulundu. Rotavirus pozitif hastaların lenfosit, nötrofil, lökosit ve CRP değerleri, sırasıyla %29.7, %28.7, %4.6 ve %58.1'inde referans aralığa göre yüksek bulundu.

Sonuç: Akut gastroenterite neden olan viral ya da bakteriyel patojen etkenin ayrımı uygun tedavinin belirlenmesi açısından kritiktir. Viral kaynaklı akut gastroenterit etkenlerini saptayabilecek spesifik laboratuvar testlerinin belirlenmesi ve gaitada viral antijen bakılmasının gereksiz antibiyotik kullanımını azaltacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: akut gastroenterit; enterik adenovirüs; viral antijen

ABSTRACT

Purpose: Acute gastroenteritis is a major cause of morbidity and mortality in infants and children worldwide. In this study, it was aimed to determine the frequency of rotavirus and adenovirus positivity and retrospective evaluation of laboratory findings in pediatric patients admitted to our hospital with a preliminary diagnosis of acute gastroenteritis.

Materials and Methods: In this study, stool samples and blood test results of pediatric patients admitted to Kırşehir Training and Research Hospital with a preliminary diagnosis of acute gastroenteritis between September 2018 and September 2019 were evaluated retrospectively. Rotavirus and enteric adenovirus antigens were investigated using immunochromatographic test in stool samples

Results: Viral antigen was identified in 229 (16.45%) of 1392 patients. 14.8% (n = 34) was positive for adenovirus while rotavirus was detected in 85.2% (n = 195). 116 (50.65%) were male and 113 (49.35%) were female. The lymphocyte, neutrophil, leukocyte and CRP values of adenovirus positive patients were higher than the reference range in 64.7%, 26.5%, 2.9% and 43.8% of the patients, respectively. The lymphocyte, neutrophil, leukocyte and CRP values of rotavirus positive patients were higher than the reference range in 29.7%, 28.7%, 4.6% and 58.1%, respectively.

Conclusion: The distinction of viral or bacterial pathogen causing acute gastroenteritis is critical in determining appropriate treatment. We believe that determining specific laboratory tests that can detect viral gastroenteritis agents and investigating the viral antigen in the stool will reduce the unnecessary use of antibiotics.

Key Words: acute gastroenteritis; enteric adenovirus; viral antigen

Gönderilme tarihi: 12.06.2020, Kabul edilme tarihi: 01.11.2020

¹ Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD, Kırşehir, Türkiye.

² Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Amasya, Türkiye.

³ Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD, Kırşehir, Türkiye.

⁴ Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Kırşehir, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Gamze TURNA, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD Kırşehir, Türkiye. e-posta: gturma@ahievran.edu.tr

GİRİŞ

Akut gastroenterit dünya çapında bebek ve çocuklarda morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Küresel olarak, her yıl tahminen 800.000 bebek ve küçük çocuk ishalden ölmektedir.¹ Virüsler, 5 yaş altı çocuklarda akut gastroenteritin ana etiyolojik ajanlarıdır. Özellikle, A grubu rotavirüs, enterik adenovirüs, norovirüs, insan astrovirüs ve sapovirüs gibi virüsler akut gastroenterite neden olan başlıca virüslerdir.²

İlk insan ilişkili rotavirüs 1973'te Avustralya'da Bishop ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir.^{3, 4} Rotavirüs, Reoviridae familyası içerisinde sınıflandırılan, zarfsız bir virüstür.⁵ Rotavirüs genomu 11 segmentli çift sarmallı RNA (dsRNA)'dan oluşmaktadır ve altı yapısal (VP1-4, VP6 ve VP7) ve altı da yapısal olmayan proteini (NSP1 - NSP6) kodlamaktadır.⁵ Rotavirüs, dünya çapındaki küçük çocuklarda iyi bilinen bir akut gastroenterit ajanıdır. Dünyada 5 yaşın altındaki çoğu çocuk rotavirüs enfeksiyonu riski altındadır.⁶ Epidemiyolojik çalışmalar, rotavirüslerin ağır infantil ishalin önemli bir nedeni olduğunu ve küçük çocuklarda ve bebeklerde hastaneye yatışların yaklaşık %35 ila %50'sinden sorumlu olduğunu göstermiştir.^{4,7} Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) tahminine göre, rotavirüs yılda yaklaşık 527 000 ölüme, 2 milyondan fazla hastaneye yatış ve 25 milyon ayaktan hasta vakasına neden olmaktadır.⁶

İnsan adenovirüsü (HAdV), 1953'de Rowe ve ark. tarafından karakterize edilmiştir.^{8,9} İnsan adenovirüsleri, Adenoviridae familyasının Mastadenovirüs cinsine ait grupta yer almaktadır.¹⁰ Adenovirüsler, bir nükleokapsitten oluşan, orta boyutlu, zarfsız ikozahedral virüslerdir. Adenovirüs genomu, 26 ve 45 kbp arasında boyuta sahip, doğrusal, bölünmemiş, çift sarmallı DNA'dan (dsDNA) oluşmaktadır.⁹ İnsan adenovirüslerinin, en az 50 serotipi ve 60'ın üzerinde genotipi belirlenmiştir ve bu virüsler 7 tür olarak sınıflandırılmıştır (HAdV-A-HAdV-G).^{11,12} Adenovirüsler en sık üst veya alt solunum yollarını, konjonktiva veya gastrointestinal sistemi enfekte etmektedir ve ateşli solunum yolu hastalıklarına, faringokonjonktival ateşe, keratokonjonktivite ya da ishal salgılarına neden olabilir.¹³⁻¹⁷ Adenovirüsler,

rotavirüslerden sonra akut infantil gastroenterite neden olan virüsler arasında ikinci sırada yer almaktadır.¹⁸

Bu çalışmada Kırşehir Eğitim ve Araştırma Hastanesine Eylül 2018-Eylül 2019 tarihleri arasında başvuran, akut gastroenterit ön tanısı almış çocuk hastaların rotavirüs ve enterik adenovirüs pozitifliği sıklığının ve laboratuvar bulgularının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

ARAÇLAR ve YÖNTEM

Bu çalışmada, Eylül 2018- Eylül 2019 tarihleri arasında çocuk sağlığı ve hastalıkları kliniğine akut gastroenterit ön tanısı ile başvuran ve tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarına gaita örnekleri gönderilen 1392 olgunun verileri retrospektif olarak araştırılarak rotavirüs ve/veya enterik adenovirüs antijen testi pozitif saptanan 229 hastanın rutin biyokimyasal ve tam kan sayımı testlerinin sonuçları incelenmiştir. Çalışma öncesinde Kırşehir Eğitim ve Araştırma Hastanesinden ve Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (Karar no:2020-02/15, Tarih: 11.02.2020).

Laboratuvar Testleri

Hastalardan gönderilen taze gaita örnekleri, antijen yakalayıcı monoklonal antikorların nitrosellüloz membran üzerine emdirilmesi prensibine dayalı çalışan adenovirüs ve rotavirüsü birlikte test edebilen, hızlı immünokromatografik (Rota-Adeno Virus COMBO Test kiti, RDS, Türkiye) bir yöntemle üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışılmıştır. Sonuçlar test bölgesinde ve kontrol bölgesinde oluşan çizgilere göre kalitatif değerlendirilerek raporlanmıştır.

Rutin biyokimya parametreleri için jelli tüplere alınan kanlar 3000g de 10 dk santrifüj edilerek ayrılan serumlardan biyokimya laboratuvarında yer alan cobas c702 (Roche diagnostics, Germany) otoanalizöründe biyokimya testleri çalışıldı. K2EDTA tüplerine alınan kanlardan biyokimya laboratuvarında bulunan Sysmex XN1000 (Sysmex Corp. ®, Kobe, Japan) kan sayımı cihazında hemogram parametreleri çalışıldı.

İstatistiksel Değerlendirme

Sürekli veriler ortalama, standart sapma şeklinde özetlenirken, kategorik veriler sayı ve yüzde cinsinden özetlendi. Verilerin normal dağılımına Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk ($p < 0.05$) testlerine bakılarak yapıldı. Grup karşılaştırmaları için Mann-Whitney U Testi yapıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirmesinde SPSS v.23.0 paket programı kullanıldı.¹⁹

BULGULAR

Bu çalışmada, Eylül 2018- Eylül 2019 tarihleri arasında hastanemize akut gastroenterit ön tanısı ile başvuran toplam 1392 hastadan 229'unda (%16.45) viral antijen tespit edildi. Enterik adenovirüs (n=34) ve rotavirüs (n=195) saptanan 229 çocuk olgunun gaita örnekleri ve kan testi sonuçları retrospektif olarak incelendi. Olguların %14.8'i (n=34) adenovirus pozitif, %85.2'si (n=195) rotavirus pozitif olarak saptandı. Her iki testin aynı anda pozitifliğine ise rastlanmamıştır. Olguların 116'sı (%50.65)'i erkek, 113 (%49.35)'i kız olup, yaş aralığı 1-16 (ort=2.95±2.67, ortanca=2, Q₁=1.00, Q₃=3.50) yıldır. Olguların %75.1'i 3 yaş ve altıydı.

Rotavirüs pozitif hastalarda ortalama 2.89±2.78 yaş, adenovirüs pozitif hastalarda ortalama yaş 3.32±1.87 idi. Rotavirüs pozitif hastaların yarıdan fazlası (%52.8) erkek, adenovirüs pozitif hastaların çoğu (%61.8) kız hasta idi (Tablo 1).

Tablo 1. Adenovirüs/Rotavirüs antijeni pozitif olguların cinsiyet dağılımı.

Adeno	Adeno			Rota	Rota		
	Cinsiyet	Sayı (n)	Yüzde (%)		Cinsiyet	Sayı (n)	Yüzde (%)
Erkek	Erkek	13	38,2	Erkek	103	52,8	
Kız	Kız	21	61,8	Kız	92	47,2	
Toplam	Toplam	34	100	Toplam	195	100	

Adenovirüs pozitif hastaların laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde; lenfosit (LYM), nötrofil (NEU) ve lökosit (WBC) değerleri sırasıyla %64.7, %26.5 ve %2.9'unda referans aralığa göre yüksek bulundu (Tablo 2). Yine bu hastaların %43.8'inde CRP değerlerinin referans aralığa göre yüksek olduğu belirlendi (Tablo 3). Bu hastalarda ALT değerlerinin 10-33 U/L, AST

değerlerinin ise 22-52 U/L arasında olduğu ve olguların %25.8'inde AST değerinin referans aralığa göre yüksek olduğu tespit edildi (Tablo 3). Rotavirus pozitif hastaların laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde; LYM, NEU ve WBC sırasıyla %29.7, %28.7 ve %4.6'sında referans aralığa göre yüksek bulundu.

Tablo 2. Adenovirüs ve rotavirüs olgularının hemogram bulguları

Rotavirus pozitif hastalar (n=195)	Ortanca (Q ₁ -Q ₃)	Yüksek değer saptanan hasta sayısı (%)
Lökosit (x10 ³ hücre/µl)	8,56 (6,7-11,2)	9 (%4.6)
Nötrofil (x10 ³ hücre/µl)	4,58 (2,73-7,45)	57 (%28.7)
Lenfosit (x10 ³ hücre/µl)	2,27 (1,18-3,80)	59 (%29.7)
Adenovirus pozitif hastalar (n=34)		
Lökosit (x10 ³ hücre/µl)	9,34 (7,45-12,55)	1 (%2.9)
Nötrofil (x10 ³ hücre/µl)	4,55 (2,47-7,52)	9 (%26.5)
Lenfosit (x10 ³ hücre/µl)	4,24 (2,23-5,05)	22 (%64.7)

Ayrıca bu hastaların %58.1'inde CRP değerlerinin referans aralığa göre yüksek olduğu tespit edildi (Tablo 3). Bu hastalarda ALT değerlerinin 5-231 U/L, AST değerlerinin ise 9-109 U/L arasında olduğu ve olguların %49,5'inde AST, %7.3'ünde ALT değerlerinin referans aralığa göre yüksek olduğu saptandı (Tablo 3). Ayrıca adenovirüs saptanan olguların %16.1'inde hiponatremi ve %16'sında hipokloremi, rotavirüs saptanan olguların %38.6'sında hiponatremi, %7'sinde hipotasemi ve %17.4'ünde hipokloremi tespit edildi (Tablo 3).

Adenovirüs ve rotavirüs saptanan olguların WBC ve LYM değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,048, p=0,001$). Adenovirüs olgularında WBC ve LYM değerlerinin daha yüksek olduğu tespit edildi. NEU ve CRP değerleri karşılaştırıldığında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,653, p=0,056$). Adenovirüs ve rotavirüs saptanan olguların ALT ve AST değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,001, p=0,003$). Rotavirus olgularında ALT ve AST değerlerinin daha yüksek olduğu tespit edildi.(Tablo 4).

Tablo 3. Adenovirüs ve rotavirüs olgularının biyokimyasal parametrelerinin referans değerlerine göre dağılımı.

Parametreler	Adenovirüs (n=34)			Rotavirüs (n=195)		
	Referans değerinden düşük (%)	Referans aralığında (%)	Referans değerinden yüksek (%)	Referans değerinden düşük (%)	Referans aralığında (%)	Referans değerinden yüksek (%)
C- reaktif protein (mg/L)	0	56.2	43.8	0	41.9	58.1
Alanin aminotransferaz (U/L)	0	100	0	0.5	92.2	7.3
Aspartat aminotransferaz (U/L)	0	74.2	25.8	0	50.5	49.5
Sodyum (mmol/L)	16.1	83.9	0	38.6	59.8	1.6
Potasyum (mmol/L)	0	96.7	3.3	7	87.6	5.4
Klor (mmol/L)	16	80	4	17.4	72.7	9.9

Tablo 4. Adenovirüs ve rotavirüs olgularının kan parametrelerine göre karşılaştırılması.

Parametreler	Adenovirus pozitif (n=34)		Rotavirus pozitif (n=195)		M-W U	P
	Ortanca	Q ₁ -Q ₃	Ortanca	Q ₁ -Q ₃		
Hemoglobin (g/dL)	12,4	11,85-13,23	12,4	11,5-13,2	3113,5	0,57
Trombosit (10 ³ xµL)	368	271-413,5	327	258-407	3015,5	0,4
Alanin aminotransferaz (U/L)	16	14-19	21	17-27	4223	0,001
Aspartat aminotransferaz (U/L)	35	30-41	40	34-49	3758,5	0,003
Üre (mg/dL)	24	18-28	26	20-34	3557,5	0,063
Kreatinin (mg/dL)	0,37	0,29-0,44	0,35	0,30-0,42	2567	0,85
Sodyum (mmol/L)	138	137-139	137	135-139	2558	0,254
Potasyum (mmol/L)	4,35	4,07-4,70	4,3	4,00-4,60	2646,5	0,651
Nötrofil (x10 ³ hücre/µl)	4,55	2,47-7,52	4,58	2,73-7,45	3475,5	0,653
Lenfosit (x10 ³ hücre/µl)	4,24	2,23-5,05	2,27	1,18-3,83	2024	0,001
Beyaz küre (x10 ³ hücre/µl)	9,34	7,45-12,55	8,56	6,73-11,20	2610,5	0,048
C-reaktif protein (mg/L)	2,35	0,60-6,25	3,45	1,30-11,98	3606	0,056

TARTIŞMA

Akut gastroenterit çocuklarda, yaşamın ilk yıllarında hastaneye başvurunun yaygın bir nedenidir ve küçük çocuklarda her yıl milyonlarca ölüme neden olan önemli sorunlardan biridir.^{2,20} Üstebay ve ark. yaptıkları çalışmada akut gastroenterit ön tanısıyla başvuran 3763 hastanın 744'ünde (%20) viral antijen pozitifliği saptamışlar-

dır. Viral antijen saptanan çocuk hastaların 549'unda (%74) rotavirüs, 53'ünde (%7) adenovirüs ve 142'sinde (%19) hem rotavirüs hem de adenovirüs tespit etmişlerdir. Çocuk hastaların %48'inin (355'i) kız, %52'sinin (389) erkek olduğunu ve %84'ünün (624) 0-2 yaş grubunda olduğunu bildirmişlerdir²¹. Çelik ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada ise çalışmaya alınan 96 çocuğun, 36'sinin (%37.5) kız, 60'ının (%62.5) erkek olduğu ve hastaların yaş aralığının 3-59 ay, yaş ortalamasının 20.4 ± 14.5 ay olduğu saptanmıştır. Hasta

olgulardan alınan 96 gaita örneğinin 53'ünde viral antijen tespit edilmiş ve bunlardan %39.6'sının rotavirüs, %10,4'ünün adenovirüs ve %5.2'sinin norovirüs olduğu belirlenmiştir.²² Çalışmamızda adenovirüs ve rotavirüs saptanan 229 çocuk olgu incelendi. Olguların 116'sının (%50.65) erkek, 113'ünün (%49.35) kız olduğu ve %14.8'inin (n=34) adenovirus, %85.2'sinin (n=195) rotavirus olduğu tespit edildi. Yukarıdaki çalışmalarda bildirilen oranlarla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da olguların %75.1'i 0-3 yaş arasında idi.

Rotavirüs ve adenovirüs akut gastroenteritte neden olan ve klinik önem taşıyan viral etkenlerdir. Akut gastroenteritte ishale ek olarak, bulantı, kusma, ateş, karın ağrısı, dehidratasyon ve elektrolit dengesizliği gibi semptomlarda görülebilmektedir.^{20,23} Wiegering ve ark. çalışmalarında çocuklarda akut gastroenterite neden olan patojenleri (adenovirüs, norovirüs, rotavirüs veya *Salmonella* spp.) incelemişler ve çocuk hastaların %43.8'inde rotavirüs, %31.4'ünde norovirüs, %9.7'sinde adenovirüs, %7.9'unda *Salmonella* spp. ve %7.2'sinde çeşitli enfeksiyonlar tespit etmişlerdir. Adenovirüs enfeksiyonu olan grubun, diğer viral enfeksiyonu olan gruplara oranla CRP düzeyinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.²⁴ Cankurt ve ark. 400 çocuk olgunun %24'ünde rotavirüs, %2'sinde adenovirüs, %24'ünde hem rotavirüs hem de adenovirüs saptamışlar ve bu olguların %5' inde elektrolit düzensizliği, %27'sinde lökositoz, %2'sinde lökopeni ve %24'ünde CRP pozitifliği tespit etmişlerdir. Ayrıca lökositozu olan hastalarda CRP pozitifliğinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir.²⁵ Bu çalışmada adenovirüs pozitif hastaların %43.8'inde, rotavirüs pozitif hastaların %58.1'inde CRP değerlerinin referans aralığa göre yüksek olduğu belirlendi.

Akut gastroenteritli çocuklarda rotavirüs görülme sıklığının araştırıldığı diğer bir çalışmada ise rotavirüs antijen pozitifliği olan 395 çocuk hastanın hemogram incelemelerinde en sık lökositoz (%20), trombositopeni (%19,5) ve lökopeni (%12,6) bulgularına, rutin biyokimyasal incelemelerde ise en sık hiponatremi (%13,4), hipokloremi (%9,6) ve hipopotasemi (%7,8) bulgularına rastlamışlardır.²⁶ Çalışmamızda adenovirus saptanan olgularda, lenfosit, nötrofil ve lökosit değerleri

sırasıyla %64.7, %26.5 ve %2.9' unda, rotavirus saptanan olgularda ise lenfosit, nötrofil ve lökosit değerleri sırasıyla %29.7, %28.7 ve %4.6'sında referans aralığa göre yüksek bulundu. Ayrıca adenovirüs saptanan olguların %16,1'inde hiponatremi ve %16'sında hipokloremi, rotavirüs saptanan olguların %38,6'sında hiponatremi, %7'sinde hipopotasemi ve %17,4'ünde hipokloremi tespit edildi. Bu sonuçlar bize bazı çocuk olgularda akut gastroenterit kaynaklı elektrolit dengesizliğinin geliştiğini göstermektedir.

Teitelbaum ve ark. rota gastroenteriti olan 92 çocuk hastanın 75'inin serumunda ALT, AST, alkalen fosfataz (ALP), total ve direkt bilirubin ve kreatin fosfokinaz (CPK) parametrelerini değerlendirmişler ve 15 hastada (%20) hem ALT hem de AST'nin yüksek olduğunu, bir hastada AST, ALT, ALP, total ve direkt bilirubin artışı tespit etmişlerdir. 53 hastada (%71) sadece AST'de artış, 3 hastada (%4) ise AST ve ALP'de artış olduğunu bildirmişlerdir.²⁷ Çocuklarda rotavirüs gastroenteritinin beş yıllık sürveyansının değerlendirildiği bir başka çalışmada ise rota antijen pozitifliği saptanan çocuk olguların %50.7'sinde CRP pozitifliği bildirilmiştir. Aynı zamanda bu çocuk olguların %18.4'ünde AST ve %12.7'sinde ALT yüksekliği belirlenmiştir²⁸. Çalışmamızdaki hastalarda benzer olarak adenovirus saptanan olguların %25.8'inde AST değerinin, rotavirus saptanan olguların %49,5'inde AST, %7.3'ünde ALT değerlerinin referans aralığa göre yüksek olduğu saptandı. Aynı zamanda adenovirüs ve rotavirüs saptanan olguların ALT ve AST değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı (sırasıyla p=0,001, p=0,003). Rotavirus olgularında ALT ve AST değerlerinin daha yüksek olduğu tespit edildi.

Çocuklarda akut gastroenterit morbidite ve mortalite oranlarını artırabileceğinden hızlı ve doğru tanı önem arz etmektedir. Bu nedenle akut gastroenterite neden olan viral ya da bakteriyel patojen etkeninin ayrımı uygun tedavinin belirlenmesi açısından kritiktir. Viral kaynaklı akut gastroenterit etkenlerini saptayabilecek spesifik laboratuvar testlerinin belirlenmesi oldukça önemlidir. Adenovirüs ve rotavirüs gastroenteritlerini içeren çalışmalar incelendiğinde laboratuvar parametrelerini değerlendiren az sayıda literatüre rastlanmıştır.

Çalışmamızın bölgemizdeki adenovirüs ve rotavirüs epidemiyolojisi ve bu olguların laboratuvar parametreleri hakkında bilgi vermesi çalışmamızı güçlendirirken retrospektif bir çalışma olması en önemli kısıtlılığdır.

Sonuç olarak; hastanemize akut gastroenterit şikayetiyle başvuran çocuk hastalarda rotavirüs pozitifliği, adenovirüs pozitifliğine oranla yüksek saptanmıştır. Çocuk hastaların büyük bir kısmının 0-3 yaş arasında olduğu belirlenmiştir. Bu hastalarda hematolojik ve bazı biyokimyasal parametrelerin düzeyleri incelenmiştir ve her iki grupta da CRP pozitifliğinin %40'ın üzerinde olduğu tespit edilmiştir. Rotavirüs ve adenovirüs, akut gastroenteritli çocuk hastalarda sık rastlanan etkenler arasında yer aldığından akut gastroenteritli hastalarda gaitada viral antijen bakılmasının gereksiz antibiyotik kullanımını azaltacağını düşünmekteyiz.

Çıkar Beyanamesi

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını beyan etmektedirler.

KAYNAKÇA

1. Liu L, Johnson HL, Cousens S, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 2012;379(9832):2151-2161.
2. Chhabra P, Payne DC, Szilagyi PG, et al. Etiology of viral gastroenteritis in children <5 years of age in the United States, 2008-2009. *J Infect Dis*. 2013;208(5):790-800.
3. Bishop R, Davidson G, Holmes I, Ruck B. Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute non-bacterial gastroenteritis. *Lancet*. 1973;302(7841):1281-1283.
4. Esona MD, Gautam R. Rotavirus. *Clin Lab Med*. 2015;35(2):363-391.
5. Anderson EJ, Weber SG. Rotavirus infection in adults. *Lancet Infect Dis*. 2004;4(2):91-99.
6. World Health Organization. *Weekly Epidemiological Record*. 2007;82(32):285-296.
7. Bernstein DI. Rotavirus overview. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(3):50-53.
8. Rowe WP, Huebner RJ, Gilmore LK, Parrott RH, Ward TG. Isolation of a cytopathogenic agent from human adenoids undergoing spontaneous degeneration in tissue culture. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1953;84(3):570-573.
9. Chen RF, Lee CY. Adenoviruses types, cell receptors and local innate cytokines in adenovirus infection. *Int Rev Immunol*. 2014;33(1):45-53.
10. Lu X, Erdman DD. Molecular typing of human adenoviruses by PCR and sequencing of a partial region of the hexon gene. *Arch Virol*. 2006;151(8):1587-1602.
11. Lee J, Choi EH, Lee HJ. Comprehensive serotyping and epidemiology of human adenovirus isolated from

- the respiratory tract of Korean children over 17 consecutive years (1991-2007). *J Med Virol*. 2010;82(4):624-631.
12. Hage E, Liebert UG, Bergs S, Ganzenmueller T, Heim A. Human mastadenovirus type 70: a novel, multiple recombinant species D mastadenovirus isolated from diarrhoeal faeces of a haematopoietic stem cell transplantation recipient. *J Gen Virol*. 2015;96(9):2734-2742.
13. Ryan MA, Gray GC, Smith B, McKeehan JA, Hawksworth AW, Malasig MD. Large epidemic of respiratory illness due to adenovirus types 7 and 3 in healthy young adults. *Clin Infect Dis*. 2002;34(5):577-582.
14. Jones MS, Harrach B, Ganac RD, et al. New adenovirus species found in a patient presenting with gastroenteritis. *J Virol*. 2007;81(11):5978-5984.
15. Sdiri-Loulizi K, Gharbi-Khelifi H, de Rougemont A, et al. Molecular epidemiology of human astrovirus and adenovirus serotypes 40/41 strains related to acute diarrhea in Tunisian children. *J. Med. Virol*. 2009;81(11):1895-1902.
16. Walsh MP, Chintakuntlawar A, Robinson CM, et al. Evidence of molecular evolution driven by recombination events influencing tropism in a novel human adenovirus that causes epidemic keratoconjunctivitis. *PLoS One*. 2009;4(6): e5635.
17. Xie L, Yu X-F, Sun Z, et al. Two adenovirus serotype 3 outbreaks associated with febrile respiratory disease and pharyngoconjunctival fever in children under 15 years of age in Hangzhou, China, during 2011. *J Clin Microbiol*. 2012;50(6):1879-1888.
18. Logan C, O'Leary JJ, O'Sullivan N. Real-time reverse transcription-PCR for detection of rotavirus and adenovirus as causative agents of acute viral gastroenteritis in children. *J Clin Microbiol*. 2006;44(9):3189-3195.
19. IBM Corp. Released 2015. *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0*. Armonk, NY: IBM Corp.
20. Elliott EJ. Acute gastroenteritis in children. *BMJ*. 2007;334(7583):35-40.
21. Üstebay S, Ülker Üstebay D, Ertekin Ö. The Frequency of Adenovirus and Rotavirus for Children with Acute Gastroenteritis. *Kafkas J Med Sci*. 2019;9(1):6-10.
22. Çelik AY, Emiroğlu M, Kurtoğlu MG, İnci A, Odabaş D. Akut gastroenteritli 0-5 yaş arası çocuklarda viral etkenlerin sıklığının araştırılması. *Türkiye Çocuk Hast Derg*. 2016;10(2):101-106.
23. Hartman S, Brown E, Loomis E, Russell HA. Gastroenteritis in children. *Am Fam Physician*. 2019;99(3):159-165.
24. Wiegand V, Kaiser J, Tappe D, Weißbrich B, Morbach H, Girschick HJ. Gastroenteritis in childhood: a retrospective study of 650 hospitalized pediatric patients. *Int J Infect Dis*. 2011;15(6):401-407.
25. Cankurt İK, Say A. Çocukluk Çağı Gastroenteritlerinin Etken, Sosyodemografik, Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin ve C Reaktif Protein ile İlişkisinin İncelenmesi. *Türkiye Çocuk Hast Derg*. 2020;14(1):51-56.
26. Konca Ç, Tekin M, Akgün S, Bülbül M, Çoban M, Kahraman Z, Turgut M. Prevalence of Rotavirus in Children with Acute Gastroenteritis, Seasonal Distribution, and Laboratory Findings in the Southeast of Turkey. *J Pediatr Inf*. 2014;8(1):7-11
27. Teitelbaum JE, Daghistani R. Rotavirus causes hepatic transaminase elevation. *Dig Dis Sci*. 2007;52(12):3396-3398.
28. Çoban B, Topal B. Evaluation of rotavirus gastroenteritis in children: five years' surveillance in Alanya, Antalya. *Turk J Pediatr*. 2014;56(3):280-284.

Covid-19 Tanılı Hastalarımızın Bilgisayarlı Tomografi Sonuçları: Tipik ve Atipik Bulgular

Computed Tomography Results of Patients with Covid-19: Typical and Atypical Findings

Muhammed ALPASLAN¹, Sercan ÖZKAÇMAZ², Yeliz DADALI¹, İlyas DÜNDAR²

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada COVID-19 tanısı alan hastaların toraks bilgisayarlı tomografi (BT) sonuçlarını inceleyip, tipik ve atipik bulguları literatür eşliğinde sunmayı amaçladık.

Araçlar ve Yöntem: Hastanemize mart ve nisan aylarında başvuran ve reverse transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) ile COVID-19 tanısı alan hastaların toraks BT'leri retrospektif olarak değerlendirildi. Akciğer parankim bulgularından buzlu cam sahaları, konsolidasyon, vasküler genişleme, fibrozis, nodül, septal kalınlaşma (crazy paving), ters halo, plevral efüzyon ve mediastinal LAP bulguları araştırıldı. Parankimdeki tutulum yerine göre bilateral-unilateral, periferik-santral, üst-orta-alt loblardaki odak sayılarına göre lezyonların dağılımı değerlendirildi.

Bulgular: PCR pozitif olan 53 hastanın (ortalama yaş 48,38±20,97) 14'ünde (% 26) toraks BT'de bulgu yoktu. BT'de bulgusu olan 39 hastada (%74), tipik bulgulardan buzlu cam sahası (%85), konsolidasyon (%56), buzlu cam ve konsolidasyon birlikteliği (%59), vasküler genişleme (%28) izlendi. Atipik bulgulardan nodül (%20), septal kalınlaşma (%30), fibrozis (%10), plevral efüzyon (%8), hava bronkogramı (%18), ters halo bulgusu (%5) saptandı. Hastalarımızda mediastinal LAP saptanmadı. Toraks BT'de bilateral, orta ve alt zonlarda periferik yerleşimli multifokal odaklar tipik tutulum şekliydi. 14 hastada toraks BT negatif olup herhangi bir bulguya rastlanmadı.

Sonuç: Toraks BT, COVID-19 hastaları için tanıya yardımcı çok önemli bir yöntem olup parankim tutulumunun tipik ve atipik bulgular şeklinde kategorize edilerek değerlendirilmesi tanı sürecini kolaylaştırabilir.

Anahtar Kelimeler: bilgisayarlı tomografi; buzlu cam sahası; koronavirus

ABSTRACT

Purpose: We aimed to investigate typical and atypical thorax computed tomography (CT) findings of COVID-19 patients.

Material and Methods: Thorax CT scans of the patients with reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) confirmed diagnosis of COVID-19 between March 2020 and April 2020 were reviewed retrospectively. The frequencies of ground-glass opacity, consolidation, prominence of bronchovascular marking, fibrosis, nodule, septal thickening, reversed halo, pleural effusion and mediastinal lymphadenopathy were examined. Lesions were classified into the following categories: bilateral/unilateral involvement, peripheral/central involvement, upper/middle/lower lobe involvement.

Results: A total of 53 patients (Mean age 48,38±20,97) with RT-PCR confirmed COVID-19 was enrolled in the study. 14 (26%) patients showed no finding on Thorax CT. Among the remaining 39 patients (74%) with findings on CT, ground-glass opacity was detected in 85%, consolidation in 56%, ground glass density consolidation in 59%, prominent bronchovascular markings in 28% who have findings on computed tomography. Among atypical findings, nodule was seen in 20 %, septal thickening in 30%, fibrosis in 10%, pleural effusion in 8%, air bronchograms in 18%, reversed halo sign in 5% of the patients. Mediastinal lymphadenopathy was not observed. Lesions tended to be multifocal and peripheral as they commonly located bilaterally in middle and lower lobes.

Conclusion: Thorax CT is a very important diagnostic aid for COVID-19 patients. Categorizing parenchymal involvement into typical and atypical findings may facilitate the diagnostic process.

Key Words: computed tomography; coronavirus; ground-glass opacity

Gönderilme tarihi: 09.09.2020, Kabul edilme tarihi: 08.11.2020

¹Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji AD Kırşehir, Türkiye.

²Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji AD Van, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Sercan ÖZKAÇMAZ, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji AD Van, Türkiye. e-posta: sercanozkacmaz@hotmail.com.

GİRİŞ

İlk defa 31 aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde yeni tip koronavirüs enfeksiyon hastalığı ortaya çıktı. Dünya sağlık örgütü (DSÖ) tarafından insandan insana temas yolu ile bulaşabilen ve COVID-19 olarak tanımlanan bu hastalık Mart 2020'de dünya çapında giderek yaygınlaşmasının ardından DSÖ tarafından pandemi olarak ilan edildi.^{2,3}

COVID-19 hastalığı tipik olarak sistemik veya solunumsal belirtilerle ortaya çıkar. Bazı kişiler ise asemptomatiktir ve sadece taşıyıcı olarak kabul edilir. Bazı hastalarda da nadiren eşlik eden hafif gastrointestinal veya kardiyovasküler semptomlar gelişebilir. Klinik olarak hastalar en sık ateş, öksürük, nefes darlığı ve yorgunluk şikayetleri gösterirler. Hastalık, asemptomatikten, ciddi akut solunum sendromuna kadar gidebilen klinik duruma neden olabilmektedir.^{4,5}

COVID-19 enfeksiyonu tanısı için gerçek zamanlı revers transkriptaz – polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi kullanılır. Oldukça spesifik olduğuna inanılır, ancak duyarlılığı %37 ile %71 arasında olduğu bildirilmektedir.^{6,7} COVID 19 enfeksiyonu, primer solunum yollarını tuttuğu için görüntüleme yöntemleri de tanıda kullanılmaya başlanmıştır. Direkt grafi ve bilgisayarlı tomografi (BT) destekleyici bilgiler verebilmektedir. Direkt grafilerin tanı değeri düşüktür ve akciğer bulgularını saptamada yetersizdir. BT ise asemptomatik hastalarda dahi parankim bulgularını gösterebilmektedir. Bu nedenle COVID-19 şüpheli vakaların değerlendirilmesinde ve takibinde BT önemle tavsiye edilmektedir.⁸⁻¹⁰ COVID-19 şüpheli hastalarda BT sonrası yapılan toraks değerlendirmesinde akciğer parankiminde buzlu cam sahaları, konsolidasyon, hava bronkogramı, vasküler genişleme, septal kalınlaşma(crazy paving), nodül, plevral effüzyon, mediastinal LAP , ters halo bulgusu ve fibrozis gibi değişiklikleri görmek mümkündür. Bu bulgular tipik ve atipik olarak sınıflandırılmaktadır.^{11,12}

Biz bu çalışmamızda hastanemize başvuran ve RT-PZR ile COVID 19 tanısı alan hastalarımızın toraks BT'lerini değerlendirip hastalarda tipik-atipik bulguları ve bu

bulguların yerleşim yerlerini literatürler eşliğinde sunmayı amaçladık.

ARAÇLAR ve YÖNTEM

Türkiye'nin Kırşehir ilinde 20 mart ile 20 nisan tarihleri arasında hastanemize başvuran ve yapılan testler sonucu COVID-19 tanısı konulan 53 hasta, hastane veritabanından retrospektif olarak tarandı. Radyoloji arşivimizden bu hastalara ait toraks BT'ler değerlendirildi. Toraks incelemeleri 16 kesit bir BT cihazı (Toshiba Alexion 16) ile 3mm kesit kalınlığında supin pozisyonda ve uygun toraks protokolünde (kV:100-120,mAs:50-100) çekildi. Hastaların demografik özellikleri (cinsiyet, yaş) ile toraks BT'de lezyonların taraf ve lokalizasyon bulguları ile görünüm özellikleri incelendi. BT'de lezyonların taraf ve lokalizasyonu parankim tutulumuna göre unilateral-bilateral, anterior-posterior, üst-orta-alt zon (her iki akciğerde hiler bölgenin bulunduğu seviye orta zon, hilusun üzerinde kalan bölge üst zon ve hilusun altında kalan bölge alt zon olarak belirlendi), santral (her iki akciğerde hilus komşuluğundaki parankimal alanlar) -periferik (her iki akciğerde plevraya yakın parankimal alanlar) yerleşim şeklinde sınıflandırıldı. Akciğer parankimindeki lezyonların BT görünüm özellikleri ise buzlu cam sahası, konsolidasyon, buzlu cam sahası ve konsolidasyon birlikteliği, vasküler genişleme, septal kalınlaşma ("crazy paving"), hava bronkogramı, ters halo işareti, nodül, plevral effüzyon ve mediastinal LAP varlığı olup olmamasına göre sınıflandırıldı.

Buzlu cam sahası, konsolidasyon, buzlu cam sahası ile konsolidasyon birlikteliği ve vasküler genişleme tipik BT bulgusu olarak sınıflandırıldı.

Septal kalınlaşma, hava bronkogramı, plevral effüzyon, ters halo, fibrozis nodül ve mediastinal LAP bulguları ise atipik BT bulgusu şeklinde kabul edildi.

İstatistiksel analiz için SPSS programı (IBM SPSS Statistics for Windows Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp, USA) kullanıldı. Tüm verilerin ortalamaları ve standart sapmaları ile yüzdeleri (%) belirtilerek diğer çalışmalarla karşılaştırmalar yapıldı. Çalışma, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Klinik Araştırmalar etik

kurulunca 24/06/2020 tarihinde 2020-09/58 numara ile onaylanmıştır.

BULGULAR

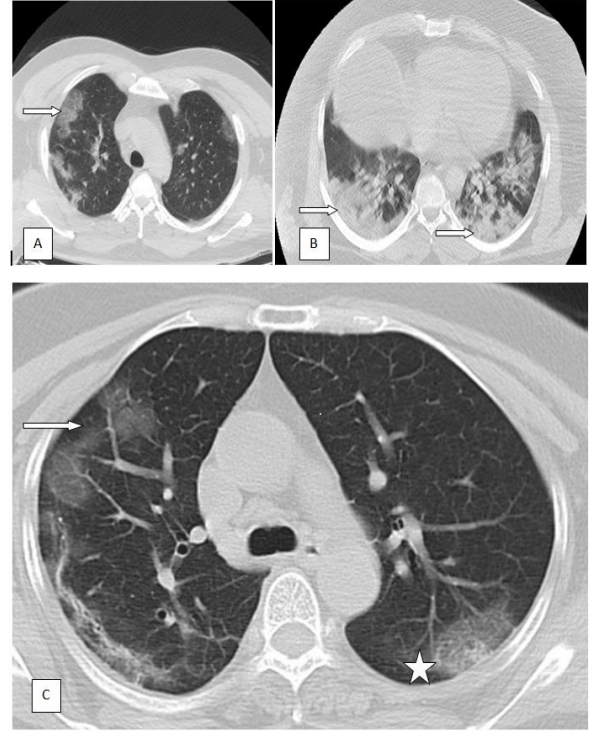
RT-PCR pozitif 53 hastanın 28'i kadın 25'i erkekti. Yaş aralığı 3-91 arasında değişen hastalarımızın yaş ortalaması 48.4 idi. BT sonuçları incelendiğinde 53 hastadan 11'i kadın 3'ü erkek olmak üzere 14 hastada herhangi bir patolojik bulgu izlenmedi. 17'si kadın ve 22'si erkek olmak üzere toplam 39 hastada ise toraks BT bulgusu izlendi (Tablo 1).

Tablo 1. Toraks Bilgisayarlı Tomografisinde (BT) pozitif ve negatif bulguların varlığının yaşa ve cinsiyete göre dağılımı.

	Hasta Sayısı	BT(+)	BT(-)	Ortalama Yaş
Erkek	25	22	3	50,02±19,95
Kadın	28	17	11	46,75±22,07
Toplam	53	39	14	48,38±20,97

BT'deki lezyonların morfolojik özelliklerine baktığımızda en sık buzlu cam sahası %85, sonrasında buzlu cam ile konsolidasyon birlikteliği %59 ve üçüncü sıklıkta sadece konsolidasyon varlığı %56 oranında görülmekteydi. (Resim 1)

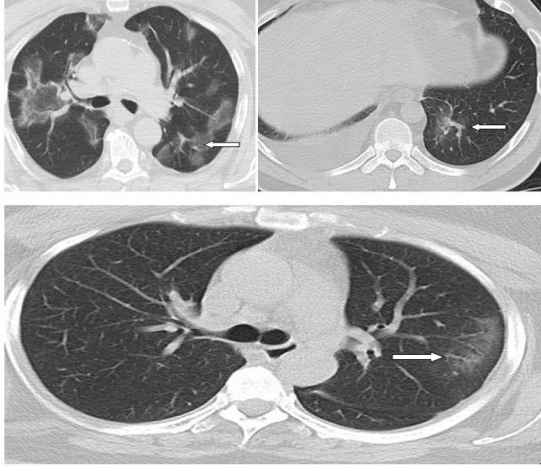
Bu lezyonların yanında septal kalınlaşma %30 , vasküler genişleme %28 oranında eşlik etmekteydi(Resim 2-3). Akciğer parankiminde nodul olarak izlenen bulgu oranı yaklaşık %20, hava bronkogramının görülme oranı %18 idi(Resim 4-5). Daha az oranda akciğer parankiminde eşlik eden bulgular fibrozis %10, plevral effüzyon %8 ve ters halo işareti %5 idi (Resim 6-7). Mediastende patolojik boyutlu LAP olan hastamız yoktu (Tablo 2).



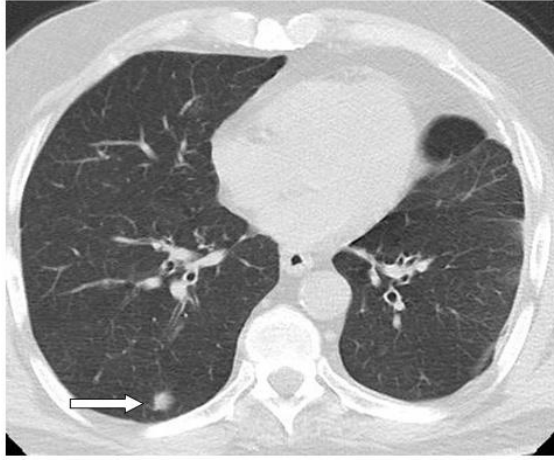
Resim 1. a)Sağ akciğerde periferde buzlu cam sahası. b)Bilateral akciğer parankiminde posterio bazalde konsolidasyon sahası.c)Sol akciğerde posterior da santrali konsolide etrafı buzlu cam sahası olan iki bulgunun birlikte olduğu görünüm(yıldız),ayrıca sağda buzlu cam sahası (ok).



Resim 2. Her iki BT' de buzlu cam sahaları içerisinde inter- intraseptal kalınlaşmalara sekonder oluşan crazy paving görünümü (oklar).



Resim 3. Üç farklı hastanın sol akciğerinde buzlu cam sahası içerisinde veya yakınında vasküler yapının diğer bölgelere göre dilate olduğu ve belirginleştiği görülmekte (oklar).



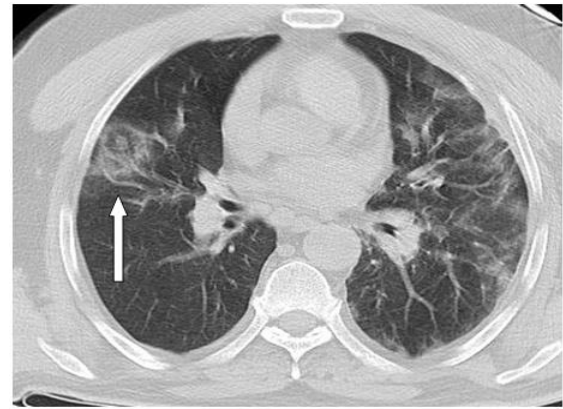
Resim 4. Sağ akciğer posteriorda 3 cm den küçük kısmen düzgün sınırlı dens nodüler görünüm (ok).



Resim 5. Sağ akciğer posteriorda konsolide alan içerisinde dilate olup görünür hale gelen hava bronkogramı bulgusu.



Resim 6. Her iki akciğer bazallerde plevraya paralel yerleşimli ve plevrada çekintiler yapan lineer bant görünümünün olduğu fibrozis bulgusu (oklar).



Resim 7. Sağ akciğerde santralinde kısmen normal parankimin izlendiği çevresinde halka tarzında konsolide alan olan ters halo bulgusu (ok).

Tablo 2. Hastaların Toraks BT'lerinde lezyonların morfolojik özellikleri ve sıklıkları

Tomografi Bulguları	Hasta Sayısı	
	n	Oran (%)
Buzlu cam sahası	33	85
Konsolidasyon	22	56
Buzlu cam+konsolidasyon	23	59
Nodül	8	20
Vasküler genişleme	11	28
Septal kalınlaşma	12	30
Fibrozis	4	10
Hava Bronkogramı	7	18
Ters Halo	2	5
Plevral Efüzyon	3	8
Mediastinal LAP	0	0

BT' de tutulum bölgelerine göre değerlendirildiğinde 32 hastada bilateral, 7 hastada unilateral akciğer tutulumu vardı. Bilateral tutulumlarda sağ akciğerdeki odak sayısı sola göre daha fazla izlenmekte idi. Ancak toplamda ise sağ akciğer %87 sol akciğer %89 oranında etkilenmiş olup sol akciğer tutulumu sağa göre hafif daha fazlaydı. BT'de akciğer parankiminde periferik tutulum 38 hastada, santral tutulum 13 hastada olup özellikle posterobazallerde tutulum görülmekteydi (Resim 8). Lezyonlar üst zonları %66, orta zon %84 ve alt zonları %87 oranında tutmaktaydı (Tablo 3).



Resim 8. Her iki akciğerde özellikle posterobazallerde multifokal tutulum şeklindeki buzlu cam sahaları ve konsolidasyon görünümleri.

Tablo 3: Hastaların toraks BT'lerinde lezyonların tutulum bölgelerine göre dağılımı.

Tutulum Özellikleri	Hasta Sayısı	
	n	Oran (%)
Tutulum Yok	14	26
Bilateral	32	82
Unilateral	7	18
Sağ	34	87
Sol	35	89
Periferik	38	97
Santral	13	33
Ön	23	38
Arka	34	58
Üst zon	26	66
Orta zon	33	84
Alt zon	34	87

TARTIŞMA

COVID-19 hastalarında BT gibi radyolojik tetkikler, tanı testi olmamasına rağmen tanıda ve takipte yardımcı olabilmektedir.

COVID-19'un BT görüntüleme özellikleri, bu özelliklerin zamanla gelişimi ve radyologların COVID-19'u diğer viral enfeksiyonlardan ayırt etme konusundaki performansları bazı çalışmalarda değerlendirilmiştir. Bu çalışmalar COVID-19'un çoğunlukla organize pnömoni paterni, bilateral ve multilober olan periferik buzlu cam sahaları ve nodüler ya da kitle benzeri buzlu cam sahaları oluşturduğunu göstermektedir.¹³⁻¹⁷

Bunun dışında diğer enfeksiyonlar, inhalasyon maruziyetleri ve ilaç toksisiteği gibi çeşitli hastalık süreçlerini taklit edebilen lineer, kürvilineer ya da perilobüler opasiteler, konsolidasyon ve yaygın buzlu cam sahalarını kapsayan başka görüntüleme bulguları da rapor edilmiştir.¹⁸⁻²¹

Hastalığın BT görüntüleme özellikleri akut akciğer hasarının ve organize pnömoninin başka sebepleriyle benzerlik gösterebildiğinden yorum yapmak zor olabilir.²²

Standardize edilmiş COVID-19 raporlama dili, klinisyen hekimlerle radyologlar arasında iletişimi geliştirecek ve bu pandemi süresince hastaların etkin yönetimine yardımcı olacaktır. Son çalışmalarda COVID-19'un BT bulguları tipik, atipik ve negatif bulgular şeklinde kategorize edildi.

Tipik bulgular literatürde güncel pandemide COVID-19 pnömonisinde sık ve daha spesifik olarak görüldüğü tarif edilen bulgulardır. Bunlar buzlu cam sahaları, konsolidasyon, bu iki bulgunun birlikte olması ve vasküler genişleme bulgularıdır. Yerleşim yeri olarak da genelde bilateral, orta-alt zonlarda periferik ve multifokal (yamalı) odaklar şeklinde dağılması olarak belirtilmektedir.

Hava bronkogramı ve septal kalınlaşma oran olarak az olsa da buzlu cam sahasında inter-intralobüler septal kalınlaşma yani crazy paving görünümünün ve konsolidasyon sahasında hava bronkogramı bulgusunun

zamanla eşlik etmesi nedeni ile bu bulgular da bazı kaynaklarda tipik bulgu olarak kabul edilmektedir.

Temel ayırıcı tanı bazı viral pnömoniler, özellikle influenza ile akut akciğer hasar paternleri ve organize pnömonilerdir (ilaç toksisitesi ve bağ dokusu hastalıklarına sekonder ya da idiyopatik organize pnömoni).

Atipik bulgular COVID-19 pnömonisinde nadir olan veya görülmeyen bulgular olup bunlar diğer hastalıklar için daha tipiktir. Örneğin bakteriyel pnömonide lobar veya segmental konsolidasyon, nekrotizan pnömonide kaviteasyon, toplum kökenli enfeksiyonlarda ve aspirasyonlardaki sentrilobüler nodüllerin eşlik ettiği tomurcuklanmış ağaç görünümü bu tür bulgulardandır. Bunların yanında plevral efüzyon, mediastinal LAP, nodül, fibrozis, ters halo bulguları da az görülen bulgular arasındadır.

Pnömoni için negatif kategorisi ise toraks BT'de enfeksiyonla ilişkilendirilebilecek herhangi bir parankimal bulgunun olmadığı durumu ifade eder. Özellikle de, buzlu cam sahası ve konsolidasyon mevcut değildir. Önemli bir biçimde, COVID-19'un erken dönemlerinde BT ile ilgili herhangi bir bulgu olmayabilir. Bu bilgiyi de akıldan tutmak gereklidir.²³⁻²⁵

Bu çalışmamızda kendi bölgemizdeki (Türkiye, Kırşehir) COVID-19 hastalarının toraks BT bulgularını bu kategoriler dahilinde inceleyerek özellikle Çin ve Avrupa merkezli çalışmalarla karşılaştırdık.

Çalışmamızda Toraks BT'de buzlu cam sahası oranı %85, konsolidasyon oranı %56, buzlu cam sahası ve konsolidasyon birlikteliği oranı %59 iken bu oranlar Salehi ve ark. yaptığı çalışmada buzlu cam sahası için %88, konsolidasyon için %32 oranlarında bulunmuş²⁵. İtalya'da yapılan çalışmada, buzlu cam sahası %99, konsolidasyon %83, buzlu cam sahası ve konsolidasyon birlikteliği % 79 bulunmuş²⁶. Yan LI' nin yaptığı çalışmada sadece buzlu cam oranı %35, buzlu cam sahası ve konsolidasyon birlikteliği %55, sadece konsolidasyon oranı % 6 olarak bulunmuşur.¹ Çin'de yapılan başka bir çalışmada 888 hasta taranmış ve buzlu cam oranı %46, konsolidasyon oranı %50 bulunmuş.⁶

Bir çok çalışmada değişik oranlarda karşılaşılan buzlu cam sahası ve konsolidasyon oranları hastalığın farklı evrelerinde farklı sonuçlar verebilmektedir. Örneğin buzlu cam sahaları hastalığın ilk 4 gününde ortaya çıkıp 8. güne kadar artabilirken konsolidasyon oluşumu 8. günden sonra belirgin hale gelebilmektedir. Dolayısıyla BT sonuçlarındaki bazı farklılıklar hastalık sürecinde kaçınıcı günde BT çekildiği ile ilgili olabilmektedir. Hastaların hangi dönemde başvurup BT çektikleri bu açıdan önem arz etmektedir.

Vasküler genişleme, buzlu cam sahası ya da konsolidasyona yakın veya içerisindeki periferik vasküler yapıların genişlemesini ifade eder. Bazı çalışmalarda çapın 3 mm den fazla olması baz alınır.²⁷ Genelde çalışmalarda düşük oranda bulunurken örneğin HengMeng²⁸ ve arkadaşlarının çalışmasında %3,5 oranında, Yan Li ve arkadaşlarının çalışmasında % 82 gibi yüksek bir oranda bulunmuştur.¹ İtalyada yapılan bir başka çalışmada ise vasküler genişleme %89 oranında bulunmuştur.²⁷Bizim çalışmamızda tipik ve spesifik bulgu olarak kabul edilen vasküler genişleme %28 oranında görülmekteydi. Çalışmalarda saptanan bu farklı oranların BT çekilirken hastalığın erken ve geç dönemde olmasına göre değiştiği düşünülmektedir.

İnter-intralobüler septal kalınlaşma olan crazy paving bulgusu buzlu cam sahasında veya konsolidasyonda kendini gösterebilir ve kaldırım taşı benzeri bir görünüme sebep olur. Ayrıca bu bulgu COVID-19 hastaları için progresyonu ifade edebilmektedir.²⁹Son dönem çalışmalarda COVID-19 hastalarında bu bulgu %5 ile %36 oranında tesbit edilmiştir.²⁹ Bizim çalışmamızda ise % 30 oranında bulunmuştur.

COVID 19 hastalarında bir diğer bulgu hava bronkogramı özellikle konsolide olan akciğer parankiminde kısmen dilate olup daha görünür hale gelen bronş yapıları olarak bilinir. COVID-19 hastalarında mukus tıkaçlarına sekonder böyle bir bulgunun olduğu düşünülmektedir. Yapılan çeşitli çalışmalarda %21-80 arasında değişen oranlarda tesbit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise % 18 oranında bulundu³⁰⁻³².

Ters halo görünümü, halka benzeri buzlu cam sahası veya konsolidasyonu ifade eder. Başlangıçta spesifik bulgu

olarak tanımlandı ancak sonradan diğer pnömoni nedenlerinde de görüldüğü tesbit edildi. Bu nedenle atipik bulgu olarak değerlendirilmektedir. Yine geçmiş dönemlerde koronavirüs ailesinin neden olduğu SARS ve MERS hastalarında bu bulgunun rapor edilmemesi önemli bir bilgi olarak belirtilmiştir.³³Bizim çalışmamızda ters halo bulgusu yaklaşık %5 gibi düşük oranında bulundu. Yapılan birçok çalışmada bu oran % 2-3 arasında değişmekteydi²⁹.

Akciğer parankiminde nodul ifadesi, yuvarlak düzgün veya düzensiz sınırlı çapı 3 cm'den az olan opasiteyi tarif eder. Bazen konsolide alanlar bu şekilde görülebilirler. Bu bulgu viral pnömonilerde sık görülebilir. Yapılan birçok çalışmada COVID-19 hastalarında yaklaşık %3-13 arasında rapor edilmiştir.²⁹Bizim çalışmamızda nodül görülme oranı yaklaşık % 20 bulunmuştur.

Toraks BT'de parankimde özellikle periferde plevraya yakın bant ve lifli görünümüler fibrozis olarak tarif edilmektedir. Fibrozisin COVID-19 hastalarında prognoz ile ilgili bilgileri tartışmalıdır ancak bazı çalışmalarda stabil olan hastalarda iyileşmeyi ve iyi prognozu gösterdiği ifade edilmektedir ve yaklaşık % 17 oranında bulunmuştur.¹⁰ Bizim çalışmamızda fibrozis bulgusu % 10 olarak bulundu.

Çalışmamızda atipik bulgulardan sayılan plevral efüzyon ve mediastinal LAP düşük oranlarda bulundu. Yine koronavirüs ile ilgili çalışmalarda plevral efüzyon %1-8 arasında, mediastinal LAP % 4-8 arasında bildirilmiştir²⁹. Bazı çalışmalarda plevral efüzyon ve mediastinal LAP kötü progresyon bulgusu olarak kabul edilmiştir¹⁰. Bizim çalışmamızda plevral efüzyon %8 oranında iken mediastinal LAP olan hastamız yoktu.

Çalışmamızda lezyonların yerleşim yeri olarak akciğerlerde en sık bilateral orta ve alt zonlarda periferik multifokal odaklar şeklinde görülmesi diğer literatürler ile benzerlik göstermekteydi. Çin ve Avrupa'da yapılan çok merkezli metaanaliz çalışmasında bilateral tutulum %88, periferik tutulum % 76 ve multifokal tutulum % 79 oranlarında bulunmuştur²⁵. Bizim çalışmamızda bilateral tutulum % 82, periferik tutulum % 97 ve multifokal tutulum % 87 oranında bulundu. Bu dağılım genelde COVID-19 hastaları için spesifik kabul edilmektedir²⁵.

Çalışmamızın retrospektif doğası ve rölatif olarak az sayıda hastanın dahil edilmesi temel kısıtlılıklarıdır.

Bizim kendi bölgemizde yaptığımız çalışmamızda, COVID-19 şüpheli hastalara çekilen toraks BT'de bilateral, periferik, multifokal yerleşimli buzlu cam sahası ve konsolidasyon alanlarının görülmesi büyük ölçüde tanı koydurucu bulgular olarak görülmektedir. Kontrastsız Toraks BT'nin gebelik dışında bir kontrendikasyonu bulunmaması ile birlikte hızlı tanı koymada ve akciğer parankimindeki tutulumu göstermede büyük katkılar sunduğunu düşünmekteyiz. Her geçen gün hakkında yeni bilgiler edindiğimiz COVID-19 hastalığı için radyolojik olarak bahsettiğimiz tipik ve atipik bulgular dışında başka BT bulguları olabileceğini ve ayırıcı tanıda nelerle karşılaşabileceğimizi görmek adına daha geniş çapta çalışmalara ihtiyaç duyulduğu kanaatindeyiz.

Çıkar Beyanname

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını beyan etmektedirler.

KAYNAKÇA

1. Li Y, Xia L. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Role of Chest CT in Diagnosis and Management. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;214(6):1280-1286.
2. WHO. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. 2020. [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-technicalguidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-technicalguidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it) Erişim tarihi: 22 Mart 2020.
3. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19> Erişim tarihi: 30 Mart 2020.
4. WJ Guan, ZY Ni, Y Hu, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382 (18):1708-1720.
5. Hu Z, Song C, Xu C, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China *Sci China Life Sci.* 2020;63(5):706-711.
6. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology.* 2020;296(2):32-40.
7. Li Y, Yao L, Li J, et al. Stability issues of RT-PCR testing of SARS-CoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with COVID-19. *J Med Virol.* 2020;92(7):903-908.
8. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res.* 2020;7(1):e4.

9. Kim JY, Choe PG, Oh Y, et al. The First Case of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia Imported into Korea from Wuhan, China: Implication for Infection Prevention and Control Measures. *J Korean Med Sci.* 2020;35(5):e61.
10. Pan Y, Guan H, Zhou S, et al. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China. *Eur Radiol.* 2020;30(6):3306-3309.
11. Perlman S. Another Decade, Another Coronavirus. *N Engl J Med.* 2020;382(8):760-762.
12. Kanne JP, Little BP, Chung JH, Elicker BM, Ketaj LH. Essentials for Radiologists on COVID-19: An Update-Radiology Scientific Expert Panel. *Radiology.* 2020;296(2):113-114.
13. Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology.* 2020;295(3):715-721.
14. Chung M, Bernheim A, Mei X, et al. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology.* 2020;295(1):202-207.
15. Kong W, Agarwal PP. Chest Imaging Appearance of COVID-19 Infection. *Radiology: Cardiothoracic Imaging* 2020;2(1):e200028
16. Bernheim A, Mei X, Huang M, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology.* 2020;295(3):200463.
17. Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, et al. Performance of Radiologists in Differentiating COVID-19 from Non-COVID-19 Viral Pneumonia at Chest CT. *Radiology.* 2020;296(2):46-54.
18. Franquet T. Imaging of pulmonary viral pneumonia. *Radiology.* 2011;260(1):18-39.
19. Kligerman S, Raptis C, Larsen B, et al. Radiologic, Pathologic, Clinical, and Physiologic Findings of Electronic Cigarette or Vaping Product Use-associated Lung Injury (EVALI): Evolving Knowledge and Remaining Questions. *Radiology.* 2020;294(3):491-505.
20. Ellis SJ, Cleverley JR, Müller NL. Drug-induced lung disease: high-resolution CT findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;175(4):1019-1024.
21. Nishino M, Hatabu H, Hodi FS. Imaging of Cancer Immunotherapy: Current Approaches and Future Directions. *Radiology.* 2019;290(1):9-22.
22. Obadina ET, Torrealba JM, Kanne JP. Acute pulmonary injury: high-resolution CT and histopathological spectrum. *Br J Radiol.* 2013;86(1027):20120614.
23. Akçay M, Özlü T, Yılmaz A. Radiological approaches to COVID-19 pneumonia. *Turkish Journal of Medical Sciences.* 2020;50(S1):604-610.
24. Yang W, Sirajuddin A, Zhang X, et al. The role of imaging in 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Eur Radiol.* 2020;30(9):4874-4882.
25. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;215(1):87-93.
26. Falaschi Z, Danna PSC, Arioli R, et al. Chest CT accuracy in diagnosing COVID-19 during the peak of the Italian epidemic: A retrospective correlation with RT-PCR testing and analysis of discordant cases. *Eur J Radiol.* 2020;130:109192.
27. Caruso D, Zerunian M, Polici M, et al. Chest CT Features of COVID-19 in Rome, Italy. *Radiology.* 2020;296(2):79-85.
28. Meng H, Xiong R, He R, et al. CT imaging and clinical course of asymptomatic cases with COVID-19 pneumonia at admission in Wuhan, China. *J Infect.* 2020;81(1):33-39.
29. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, et al. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol.* 2020;30(8):4381-4389.
30. Yoon SH, Lee KH, Kim JY, et al. Chest Radiographic and CT Findings of the 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19): Analysis of Nine Patients Treated in Korea. *Korean J Radiol.* 2020;21(4):494-500.
31. Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):425-434.
32. Song F, Shi N, Shan F, et al. Emerging 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia. *Radiology.* 2020;295(1):210-217.
33. Carotti M, Salaffi F, Sarzi-Puttini P, et al. Chest CT features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia: key points for radiologists. *Radiol Med.* 2020;125(7):636-646.