

ISSN: 2147-1800



ABANT TIP DERGİSİ

ABANT MEDICAL JOURNAL

CİLT/VOLUME: 10 SAYI/ISSUE: 1 YIL/YEAR: 2021



BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ YAYINIDIR

Abant Tıp Dergisi

Abant Medical Journal

İLGİLİLERE;

DÜZELTME (CORRECTION):

Dergimiz Sayı 9 Cilt 3 Eylül-Aralık 2020 tarihinde yayımlanan Mehmet AKDEMİR, Ahmet Çağdaş BİÇEN, Meric UNAL ve Mustafa ÖZKAN'a ait "Akromiyoklaviküler Eklem Dislokasyonunun Sentetik Bağ ile Tedavisinin Klinik Sonuçları (Clinical Outcomes in Treatment of Acromioclavicular Joint Dislocation by Synthetic Bonds)" başlıklı makalenin 71. Sayfasındaki Figure 2 deki humerus şişme çivi ile ilgili bir görselinin yayının içeri ile ilgili olmadığını Sorumlu Yazar Mehmet AKDEMİR tarafından belirtilmiştir.

İlgili makalenin düzeltilmiş basımını Abant Tıp Dergisi Cilt 10, Sayı 1, Ocak-Nisan 2021 tarihli 180-186 sayfalar arasında bulabilirsiniz.

Abant Tıp Dergisi - Baş Editör

Abant Tıp Dergisi*İçindekiler***Abant Medical Journal***Contents*

Araştırma Makalesi	Sayfalar
1. 4. Kuşak HIV ELISA Eşik Değerleri ile Doğrulama Test Sonuçlarının Birlikte Değerlendirilmesi Evaluation of Fourth-Generation ELISA Assay Cut-Off Values in The Context of Confirmation Test Results Emine TÜRKOĞLU, Sedef Zeliha ÖNER	1 - 6
2. Meme Kanserinde ADC Değerleri ile Histopatolojik Prognostik Faktörler Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi Relationship Between ADC Values and Histopathological Prognostic Factors in Breast Cancer Esra Ümmühan MERMİ YETİŞ, Rahmi ÇUBUK, Ahmet MİDİ, Levent ÇELİK	7 - 17
3. Uterus Adenosarkomları: On Üç Olgunun Klinikopatolojik Değerlendirmesi Uterine Adenosarcoma: Clinicopathological Evaluation of Thirteen Cases Duygu AYZ, Sevil SAYHAN, Dudu SOLAKOĞLU KAHRAMAN, Volkan KARATAŞLI	18 - 24
4. Anterior Servikal Mikrodisektomi Sonrası Kemik Greft Destekli Peek Cage Kullanılması: 78 Olgu Use of Bone Graft Assisted Peek Cage After Anterior Cervical Microdiscectomy: 78 Cases Güray BULUT	25 - 31
5. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Şiddetini Gösteren Kolay ve Pratik Yeni Belirteçler: Ortalama Trombosit Hacmi/Yüksek Dansiteli Lipoprotein ve Eritrosit Dağılım Hacmi/Yüksek Dansiteli Lipoprotein New Hematological Indices as Simple and Practical Severity Markers of Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Mean Platelet Volume/High Density Lipoprotein and Red-Cell Diameter Width/High Density Lipoprotein Ratio Recep ALANLI, Murat Bülent KÜÇÜKAY, Kadir Serkan YALÇIN	32 - 39
6. Laparoskopik Apendektomi Taburculuk Sonrası Hastaneye Erken Dönem Plansız Geri Dönüşleri Azaltıyor mu? Does Laparoscopic Appendectomy Reduce Readmission After Discharge? Mehmet Eşref ULUTAŞ, Gürcan ŞİMŞEK, Alpaslan ŞAHİN, Kemal ARSLAN	40 - 46
7. Transfüzyon İlişkili İstenmeyen Reaksiyonların 7 Yıllık Retrospektif Analizi: Tek Merkez Deneyimi 7-Years Retrospective Analysis of Transfusion-Related Unwanted Reactions: Single Center Experience Gökhan PEKTAŞ, Deniz ÇETİN	47 - 54
8. Araştırma Görevlisi Hekimlerin Sağlıkta Şiddete Maruz Kalma Durumları ve Sağlıkta Şiddet Konusundaki Düşüncelerinin Değerlendirilmesi Exposure to Violence In Healthcare and Evaluation of Thoughts About Health Violence of Research Assistants Hatice İKİŞİK, Feyza KUTAY YILMAZ, Alperen KARACANOĞLU, Ayça KADAYIF, İbrahim GÜVEN, Gizem Merve ÖZDEMİR, Hilal TAŞDAN, Fulya KOÇ, Çağatay EVLİ, İsmail Gökhan DEMİRCİ, Işıl MARAL	55 - 64
9. Akne Vulgarisli Gebelerde A Vitamini Düzeyi ve Vücut Kitle İndeksinin İncelenmesi Investigation of Vitamin A Level and Body Mass Index in Pregnant Women with Acne Vulgaris Özgül ÖZGAN ÇELİKEL, Emine Sümeyye ÜNAL, Özlem DOĞAN, Nurkan AKSOY	65 - 71
10. Onsekiz Uçucu Yağın Bazı Maya ve Bakterilere Karşı Minimum İnhibitör Konsantrasyonunun Resazurin Yöntemi ile Belirlenmesi The Determination of Minimum Inhibitory Concentration of Eighteen Essential Oils with Resazurin method, Against a Group of Yeast and Bacteria Çiğdem Eda BALKAN BOZLAK, Ayşe USANMAZ BOZHÜYÜK, Şaban KORDALI, Hayrunnisa BEKİS BOZKURT	72 - 80
11. Hematoloji Onkoloji Hastalarında Transfüzyon Sonrası Hepatit C Virüs Prevelansı Prevalence of Post-Transfusion Hepatitis C Virus in Hematology Oncology Patients Ali KORULMAZ, Muzeyyen Gönül AYDOĞAN	81 - 87
12. Fournier Gangreninde Cerrahi Tedavi Sonuçlarımız: Tek Merkez Deneyimi Our Surgical Treatment Results in Fournier's Gangrene: A Single Center Experience Serkan ERKAN, Hakan YABANOĞLU, Ramazan GÜNDOĞDU, Murat KUŞ	88 - 94

13. Ümraniye Durmuş Tanış Aile Sağlığı Merkezine Başvuran 65 Yaş Üzeri Hastalarda Malnütrisyon Sıklığı ve İlişkili Durumlar	95 - 105
Prevalence of Malnutrition and Related Conditions in Patients Over 65 Years of Age Admitted to Ümraniye Durmuş Tanis Family Health Center Furkan BAYRAK, Süleyman ERSOYC, Emin PALA	
14. Yaşlanma ve Hipertansiyonda Yeni Bir Endotelial Disfonksiyon Belirteci: Çözünebilir Lektin Benzeri Okside Düşük Dansiteli Lipoprotein-1	106 - 113
Soluble Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 As A Novel Marker of Endothelial Dysfunction Related to Hypertension in Aging Muhammed Emin DEMİRKOL, Serap YAVUZER, Mahir CENGİZ, Bora KORKMAZER, Huriye BALCI, Hafize UZUN, Alper DÖVENTAŞ, Hakan YAVUZER	
15. Serebral Lateralizasyon, Koroner Arter Hastalığı, Koroner Arter Anomalileri ve Koroner Arter Baskınlığı Arasındaki İlişki	114 - 121
Relationship Between Cerebral Lateralization, Coronary Artery Disease, Coronary Artery Anomalies and Coronary Arterial Dominance Mehmet COŞGUN, Ertan YETKİN	
16. Tanı Konulmuş Tek Mediastinal Metastazı (N2) Olan Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarda Definitif Kemo/Radyoterapi nin Cerrahi ve Sağkalıma Etkisi	122 - 128
The Effect of Definitive Chemo / Radiotherapy on Surgery and Survival in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer with A Single Mediastinal Metastasis (N2) Diagnosed Osman YAKŞI, Akif TURNA, Ezel ERSEN, Zeynep TURNA, Kamil KAYNAK	
17. Pankreasın Benign veya Malign Lezyonlarında Laparoskopik ve Açık Distal Pankreatektominin Karşılaştırılması	129 - 135
Comparison of Laparoscopic and Open Distal Pancreatectomy in Benign or Malignant Lesions of the Pancreas Serkan ZENGER, Bülent GÜRBÜZ, Uğur CAN, Çağrı BİLGİÇ, Erman SOBUTAY, Orhan BİLGE	
18. Metastatik Renal Hücreli Karsinom Tanılı Hastalarımızda Nötrofil Lenfosit Oranının Prognoz Üzerine Etkisi	136 - 141
The Effect of Neutrophil Lymphocyte Ratio on Prognosis in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Ferhat EKİNCİ, Atike Pınar ERDOĞAN, Ahmet DİRİCAN, Gamze GÖKSEL	
19. Acil Serviste Kardiyopulmoner Resüsitasyon Yapılan Hastaların Değerlendirilmesi; Retrospektif Çalışma	142 - 153
Evaluation of Patients with Cardiopulmonary Resuscitation in The Emergency Department; A Retrospective Study Songül ARAÇ, Yılmaz ZENGİN, Mustafa İÇER, Ercan GÜNDÜZ, Recep DURSUN, Hasan Mansur DURGUN, Mehmet ÜSTÜNDAĞ, Murat ORAK, Mahir KUYUMCU, Cahfer GÜLOĞLU	
20. Hemşire Akademisyenlerde Müziğin Anksiyete ve Kaygı Düzeyine Etkisi: Randomize Kontrollü Çalışma	154 - 162
The Effect of Music on Anxiety and Worry Level in Nursing Academicians: Randomized Controlled Study Ezgi KARADAĞ, Özlem UĞUR	
Olgu Sunumu	
21. Gözden Kaçan Olgularda Kedi Tırmağı Hastalığı	163 - 167
Cat Scratch Disease in Unnoticed Cases Pınar SIRMATEL BÜCÜK, Asuman KİLİTÇİ, Fatma SIRMATEL	
22. Her Gerçek Umbilikal Kord Düğümlemesi Acil Doğum Gerektirmez	168 - 170
Every True Umbilical Cord Knot May Not Require Emergency Delivery Banuhan ŞAHİN	
Derleme	
23. Postoperatif Üriner Retansiyonda Risk Faktörleri	171 - 179
Risk Factors for Postoperative Urinary Retention Züleyha ŞİMŞEK YABAN, Süreyya KARAÖZ	
Düzeltilme	
24. Akromiyoklaviküler Eklem Dislokasyonunun Sentetik Bağ ile Tedavisinin Klinik Sonuçları	180 - 186
Clinical Outcomes in Treatment of Acromioclavicular Joint Dislocation by Synthetic Bonds Mehmet AKDEMİR, Ahmet Çağdaş BİÇEN, Meric UNAL, Mustafa ÖZKAN	



Abant Tıp Dergisi

Cilt 10 Sayı 1 Yıl 2021

Abant Medical Journal

Volume 10 Issue 1 Year 2021

SAHİBİ

Prof. Dr. Muhammet Güzel KURTOĞLU
Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Adına

BAŞ EDITÖR

Prof. Dr. Ali Evren TUFAN
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

ALAN EDITÖRLERİ

Prof. Dr. Mahmoud MUSTAFA
An-najah National University, Medical Faculty, Department of Urology
Prof. Dr. İbrahim EREN
Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Prof. Dr. İbrahim KÜRTÜL
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı
Prof. Dr. Fatih ULAŞ
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
Doç. Dr. Sebahat GÜCÜK
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı
Doç. Dr. Güray CAN
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Doç. Dr. Akif Hakan KURT
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı
Doç. Dr. Erkan KILINÇ
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Fizyoloji Anabilim Dalı
Dr. Öğr. Üyesi Oya KALAYCIOĞLU
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı

EDİTÖRLER KURULU

Prof. Dr. Fatma TÖRE
Biruni Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı
Prof. Dr. Fuat AKPINAR
İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı
Prof. Dr. Hülya ÖZTÜRK
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı
Prof. Dr. Mehmet ÖZDEMİR
Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Prof. Dr. Muzaffer KIRIŞ
Sağlık Bilimler Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı
Prof. Dr. Ömer ANLAR
Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı
Prof. Dr. Safiye GÜREL
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı
Prof. Dr. Ali KILIÇGÜN
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı

İletişim / Contact

Abant Tıp Dergisi Editörlüğü
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, 14030 / BOLU - TÜRKİYE
Tel: 0374 253 46 56 Faks: 0374 253 45 59 e-posta: abantmedj@ibu.edu.tr
Web: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/abantmedj>

Doç. Dr. Yusuf Özgür BİÇER

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Bekir ENES DEMİRYÜREK

Acıbadem Sağlık Grubu, Kocaeli Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Mustafa ŞİT

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Doç. Dr. Akif Hakan KURT

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Mehmet Özgür YİS

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Elif YAKŞI

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Fatma AVCIOĞLU

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Hamdi AFŞİN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Görker SEL

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Dr. Muhammad AKHLAQ

Gomal University, Faculty Of Pharmacy, Department of Pharmacognosy

Uzm. Dr. Ahmet Yücel ÜÇGÜL

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Dr. Khadijeh TAIYARI

Cardiff University, Centre for Trials Reserach

DERGİ DİL EDITÖRÜ

Prof. Dr. Seyit Ali KAYIŞ

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı

TEKNİK EDITÖR, SEKRETERYA, MİZANPAJ EDITÖRÜ

Öğr. Gör. Adnan ŞEN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi Bilgi İşlem



4. Kuşak HIV ELISA Eşik Değerleri ile Doğrulama Test Sonuçlarının Birlikte Değerlendirilmesi Evaluation of Fourth-Generation ELISA Assay Cut-Off Values in The Context of Confirmation Test Results

Emine TÜRKÖĞLU^{ID}, Sedef Zeliha ÖNER^{ID}

Tokat Turhal Devlet Hastanesi, Tokat, Türkiye

Öz

GİRİŞ ve AMAÇ: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) ölümcül seyredilebilen AIDS (Acquired-immunodeficiency syndrome) olarak tanımlanan hastalığa neden olmaktadır. Bu çalışmada anti HIV/1-2 testi reaktif saptanan olguların doğrulama sonuçlarının incelenmesi, hatalı pozitif ELISA sonuçlarının önüne geçebilmek için uygun eşik değerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmamızda XXX Hastanesi Laboratuvarı'na Temmuz 2017–Eylül 2019 tarihleri arasında gönderilen anti-HIV/1-2 sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Serumda Anti- HIV/1-2 antikorları 4. Kuşak ELISA testi olan Elecsys HIV combi PT (Roche, Almanya) ile çalışıldı. Reaktif örnekler, Ulusal AIDS Doğrulama Merkezi'ne gönderildi. Örnekler burada başka bir 4. Kuşak ELISA testi olan Vidas HIV duo ultra (bioMerieux, Fransa) kullanılarak tekrar çalışıldı. Reaktif örnekler doğrulama için antikor saptayan hızlı HIV doğrulama testlerinden olan Geenius HIV-1/2 Supplemental Assay (Bio-Rad, Fransa) ile çalışıldı. Doğrulama testi pozitif örnekler HIV enfeksiyonu olarak değerlendirildi. ELISA testi ile reaktif saptanıp doğrulama sonucu negatif olan örneklerde akut HIV enfeksiyonu varlığını tespit etmek için artus HI virus-1 QS RGQ RT-PCR (Qiagen, Almanya) kiti kullanılarak Rotor-Gene Q cihazı (Qiagen, Almanya) ile HIV RNA çalışıldı.

BULGULAR: Reaktif sonuca sahip 60 örnek tespit edildi. Doğrulamaya gönderilen 60 reaktif örneğin 7' si (%11.6) pozitif. Yanlış reaktif saptanan en yüksek ELISA değeri 24,09 S/CO iken gerçek reaktif en düşük ELISA değeri 16,78S/CO olarak görüldü. ELISA ile reaktif saptanıp doğrulama testi negatif olan örneklerin hiçbirinde HIV-RNA pozitifliği saptanmadı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Sonuç olarak, ülkemiz gibi düşük HIV prevalansına sahip toplumlarda, tarama testlerinin pozitif prediktif değeri oldukça düşmektedir. Her merkezin kendi tarama testinin eşik değerlerini belirlenmesi hatalı reaktif sonuçların önüne geçecektir. Ancak bu durumda akut HIV enfeksiyonlarının gözden kaçabileceği de unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: HIV/AIDS, Anti-HIV pozitifliği, HIV-ilişkili Antikorlar

Abstract

INTRODUCTION: Human Immune Deficiency Virus (HIV) leads to AIDS (Acquired-immunodeficiency Syndrome) which may sometimes be fatal. This study aimed to evaluate the confirmation results of cases with reactive anti HIV/ 1-2 tests and to determine the appropriate cut-off values to prevent false positive ELISA results.

METHODS: Results of anti- HIV/ 1-2 tests sent to the laboratory of the Turhal State Hospital between July 2017 and September 2019 were evaluated retrospectively. Anti-HIV/ 1-2 antibodies in sera were studied with Elecsys HIV combi PT (Roche, Germany) which is a 4th generation ELISA test. Reactive samples were sent to the National AIDS Confirmation Center. Those were studied again at the center by using Vidas HIV duo ultra (bioMerieux, France) which is another 4th generation ELISA test. Reactive samples were studied with Geenius HIV-1/2 Supplemental Assay (Bio-Rad, France) for confirmation which is a rapid HIV confirmatory test for detecting antibodies. Samples positive for confirmatory tests were judged as HIV infections. For samples reactive with ELISA but negative for confirmation tests, HIV RNA was evaluated by means of Rotor-Gene Q instrument (Qiagen, Germany) and artus HI virus-1 QS RGQ RT-PCR (Qiagen, Germany) kits to determine acute HIV infection.

RESULTS: Sixty samples with reactive results were determined. Seven of the 60 (11.6 %) sent for confirmation were positive. The highest ELISA values which yielded false reactivity was 24,09 S/CO while the lowest value for true reactivity was 16,78 S/CO. None of the samples which were reactive for ELISA but negative for confirmatory tests were positive for HIV-RNA.

DISCUSSION and CONCLUSION: As a result, in societies with low HIV prevalences such as our country, the positive predictive values of screening tests are quite low. Determination of cut-off values for screening tests used by each center will prevent false reactive results. However, this may also hinder detection of acute HIV infections.

Keywords: HIV/ AIDS, Anti- HIV positivity, HIV-related antibodies

GİRİŞ

İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (Human immunodeficiency virus; HIV) bağışıklık sisteminin baskılanmasına yol açarak fırsatçı enfeksiyonlar ile seyreden AIDS (Acquired-immunodeficiency syndrome) olarak tanımlanan ölümcül seyredilebilen hastalığa neden olmaktadır (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) ve UNAIDS (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS) gibi uluslararası kuruluşlar tarafından bu enfeksiyona karşı koruyucu sağlık önlemlerin artırılmasına ve halka yönelik bilinçlendirme çalışmalarına rağmen, halen önemli bir küresel sağlık sorunudur (2-5). UNAIDS 2019 raporunda dünyada 37.9 milyon kişinin HIV ile enfekte olduğu, 2018 yılında 1.7 milyon yeni enfekte olgu tanımlandığı belirtilmiştir⁵. Sağlık Bakanlığı verilerine göre; ülkemizde ilk vakanın görüldüğü 1985 yılından 30 Haziran 2019 tarihine kadar 20.202 HIV ile enfekte, 1786 AIDS olgusu tanımlanmıştır (6).

Enfeksiyonun laboratuvar tanısında, hem uluslararası hem de ulusal resmi sağlık otoritelerinin önerileri doğrultusunda iki aşamalı bir algoritma izlenmektedir. Tarama testi olarak HIV-1 ve HIV-2' ye özgü antikorların veya p24 antijeninin tespitini sağlayan dördüncü kuşak ELISA testleri kullanılmaktadır. Western Blot, Line-immunoassay (LIA), indirekt immunfloresan antikor testi (IFA), HIV-1/2 antikor ayırt edici hızlı immunokromatografik test gibi antikor saptayan testler ise doğrulama amacıyla kullanılmaktadır (1,4).

Dördüncü kuşak ELISA testlerinin özgüllüğünün yüksek olmasına karşın, enfeksiyon prevalansının düşük olduğu yerlerde testin pozitif prediktif değerinin (PPD) düşük olduğu bilinmektedir (7). Hatalı pozitiflikleri azaltmak için HIV tanı testlerinin özgüllüğünü artırmak önemlidir, çünkü bu durum doğrulama sonuçları gelene dek hastalarda anksiyete bozuklukları ya da yenidoğana gereksiz profilaktik antiretroviral

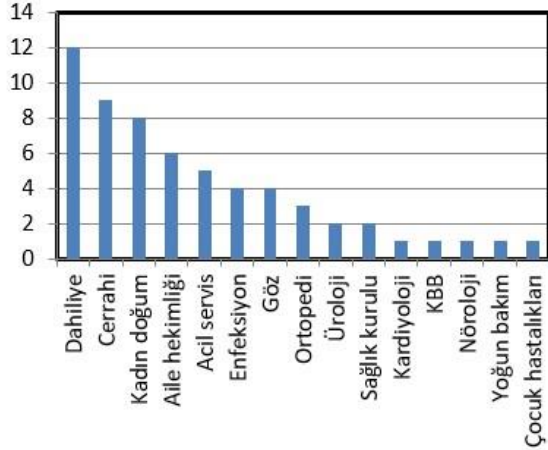
tedavi başlanması gibi sonuçlara yol açabilir. Çalışmamızda anti HIV/1-2 testi reaktif saptanan olguların doğrulama sonuçlarının incelenmesi, hatalı pozitif ELISA sonuçlarının önüne geçebilmek için uygun eşik değer belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda XXX Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Temmuz 2017– Eylül 2019 tarihleri arasında, tarama ve tanı amaçlı gönderilen anti-HIV/1-2 sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, örneklerin gönderildiği klinik bilgilerine hastane otomasyon sistemi kullanılarak retrospektif olarak ulaşıldı. Tüm reaktif anti-HIV/1-2 sonuçları çalışmaya dahil edildi. Serumda Anti- HIV/1-2 antikorları 4. Kuşak ELISA testi olan Elecsys HIV combi PT (Roche, Almanya) kiti ile elektrokemilüminisans yöntemi ile çalışıldı. Çıkan sonuçların birimi S/CO (sinyal / cut-off) olarak kaydedildi. Eşik değeri < 0.89 S/CO olan örnekler nonreaktif, eşik değeri ≥ 0.89 S/CO olan örnekler reaktif olarak değerlendirildi. Reaktif örnekler soğuk zincir kurallarına uygun olarak Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler Dairesi Başkanlığı Ulusal AIDS Doğrulama Merkezi ve Viral Hepatitler Laboratuvarı'na gönderildi. Örnekler burada başka bir 4. Kuşak ELISA testi olan Vidas HIV duo ultra (bioMerieux, Fransa) kullanılarak tekrar çalışıldı. Reaktif örneklerde doğrulama için antikor saptayan hızlı HIV doğrulama testlerinden olan Geenius HIV-1/2 Supplemental Assay (Bio-Rad, Fransa) ile değerlendirildi. Pozitif örnekler HIV enfeksiyonu olarak değerlendirildi. ELISA testi ile reaktif saptanıp doğrulama sonucu negatif olan örneklerde akut HIV enfeksiyonu varlığını tespit etmek için artus HI virus-1 QS RGQ RT-PCR (Qiagen, Almanya) kiti kullanılarak Rotor-Gene Q cihazı (Qiagen, Almanya) ile HIV RNA çalışıldı. Verilerin hesaplanmasında Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 22 (Inc. Chicago, Illinois, ABD) istatistik paket programı kullanıldı.

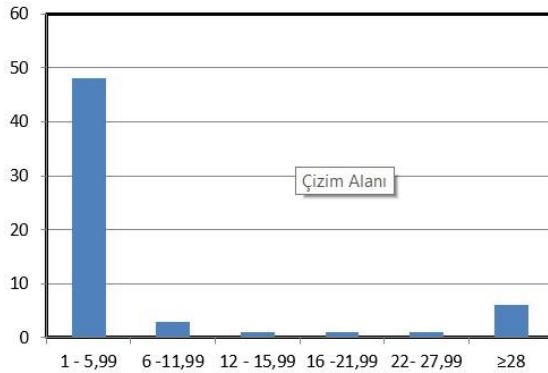
BULGULAR

Çalışma süresince reaktif sonuca sahip 60 örnek tespit edildi ve 33'ü (%55) erkek, 27'si (%45) kadındı. Hastaların yaşları 2-86 arasında değişmekte olup ortalaması $41,58 \pm 23,07$ idi. Reaktif örneklerin dahiliye bölümü, cerrahi bölümü ve kadın doğum bölümünde diğer bölümlere göre fazla olduğu tespit edildi (Şekil 1).



Şekil 1. Reaktif örneklerin bölümlere göre dağılımı

Reaktif saptanan 60 örneğin sonuçları değerlendirildiğinde 48 (%80) örneğin 1-5,99 S/CO değerleri arasında olduğu görüldü (Şekil 2).



Şekil 2. Reaktif örneklerin S/CO değerleri

Doğrulamaya gönderilen 60 örneğin 7'si (%11.6) pozitif, 53'ü (%87.4) negatif olarak değerlendirildi. Doğrulama testi sonucu pozitif olan 7 örneğin 5'i (%71,4) erkek, 2'si (%28,6) kadın hasta olup yaş ortalaması $29 \pm 14,32$ idi.

Doğrulama testi sonucu negatif olan 53 örneğin 28'i (%52,8) erkek, 25'i (%47,2) kadın hastaydı.

Doğrulama testi sonucu pozitif gelen hastaların örneklerinin 3'ünün dahiliye bölümünden, 2'sinin aile hekimliğinden, 1'inin acil servisten, 1'ininde enfeksiyon bölümünden gönderildiği görüldü.

Doğrulama testi sonucu pozitif gelenlerin biri hariç diğerlerinin 35 yaş altı olduğu gözlemlendi (Tablo 1).

Tablo 1. Doğrulama testi sonucu pozitif gelen hastaların özellikleri

Doğrulama yılı	Örneğin geldiği bölüm	Cinsiyet	Yaş	S/CO değeri
2017	Dahiliye polikliniği	Erkek	22	16,78
2018	Acil Servis	Kadın	22	2490
2018	Aile Hekimliği	Erkek	19	1509
2018	Aile hekimliği	Kadın	18	708,9
2018	Dahiliye polikliniği	Erkek	32	1767
2018	Enfeksiyon polikliniği	Erkek	31	314,2
2019	Dahiliye polikliniği	Erkek	59	139

Doğrulama testi sonucu pozitif olarak belirlenen ELISA reaktif sonuçların tamamının 16 S/CO' dan büyük olduğu görüldü. Yanlış reaktif saptanan en yüksek ELISA değeri 24,09 S/CO, gerçek reaktif en düşük ELISA değeri 16,78 S/CO olarak saptandı.

ELISA ile reaktif saptanan ancak doğrulama sonucu negatif gelen hastalardan akut HIV enfeksiyonu varlığı açısından HIV-RNA çalışılmıştı. Akut HIV enfeksiyonu saptanan olgu olmadı.

TARTIŞMA

Ülkemizde HIV enfeksiyonu cinsel aktif genç yaş grubunda ve erkeklerde daha sık görülmektedir

(8). Sağlık bakanlığı verilerine göre olguların %79.9' u erkek olup en fazla 25-34 yaş arasında görülmektedir (6). Ülkemizden Toptan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada reaktif saptanan örneklerin daha çok 26-35 yaş arasında olduğu ve %75' inin erkek olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada doğrulama testi pozitif saptanan hastaların ise %89' unun erkek olduğu görülmüştür (9). Bizim çalışmamızda da reaktif örneklerin %55' inin, doğrulama testi pozitif örneklerin ise %71'inin erkek olduğu tespit edildi. Reaktif örneklerin yaş ortalaması 41 olmasına karşın doğrulama sonucu pozitif olanlarınki 29 olarak bulundu. Bulgularımız literatürle benzerdir.

Doğrulama test sonucunda kadın hasta sayısının az olması (n=2, %28), enfeksiyonun erkeklerde daha sık görülmesiyle ilişkili olabileceği gibi, yalancı pozitifliğe yol açabilecek gebelik, otoimmün hastalık gibi durumların kadınlarda daha sık görülmesiyle de açıklanabilir.

Pencere dönemi olarak adlandırılan ilk sekiz-on günlük dönemde HIV virusunu tespit edebilecek serolojik veya virolojik herhangi bir tanı metodu bulunmamaktadır. Bulaştıktan ortalama 10 gün sonra serumda NAT ile viral RNA, bundan 4-10 gün sonra ise ELISA ile p24 antijeni tespit edilebilir. Antikorların tespit edilemediği bu dönem akut HIV enfeksiyonu olarak bilinmektedir. HIV-1/2 antikorlarının serolojik testlerle tespiti serokonversiyon döneminin sona erdiğini göstermektedir. IgM sınıfı antikorlar p24 antijen pozitifliğinden 3-5 gün, RNA pozitifliğinden 10-13 gün sonra saptanabilir. IgG sınıfı antikorlar ise daha geç oluşur ve kalıcıdır. En kısa pencere dönemi HIV-1/2 antikorları ve p24 antijenini birlikte saptayabilen dördüncü kuşak ELISA testleri ile saptanabilmektir¹. Tarama testi olarak kullanılırsa duyarlılık ve özgüllük oldukça yükselmektedir (>%99, >%98) (10). Ancak HIV prevalansının düşük olduğu toplumlarda testlerin PPD'si oldukça düşmektedir. Bu nedenle özgüllüğü yüksek testler ile doğrulama yapılması gerekmektedir (8).

Bizim çalışmamızda taramada 4. Kuşak ELISA testi olan Elecsys HIV combi PT kiti kullanılmıştır. Bu kitle Avrupa'da yapılan bir çalışmada özgüllük %99.81, Kore'de %99.5, Asya'da ise %99.86 bulunmuştur (11-13). Çalışmamıza tarama testinde anti HIV non reaktif örnekler alınmadığından duyarlılık ve özgüllük hesaplaması yapılamadı. Hatalı pozitiflik oranı %88.33 ve testin PPD' si 8.57 olarak belirlendi. Literatürde de HIV prevalansının düşük olduğu yerlerde PPD' nin düşük olduğu belirtilmiştir.

Demir ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 4. Kuşak ELISA testi olan Vidas HIV duo ultra (bioMerieux, Fransa) HIV taramasında kullanılmıştır. Bu çalışmada testin eşik değeri Vidas'ın önerisine göre 0.24 S/CO alındığında %9.5 hatalı pozitiflik saptanırken, 2.65 alındığında duyarlılık %95.4, özgüllük %89 olarak belirlenmiş ve bu değer altında hatalı pozitif test sonucu izlenmemiştir (10). Ülkemizdeki gibi HIV prevalansının düşük olduğu İspanya'da yapılan bir çalışmada, taramada Architect® HIV Ag/Ab Combo assay (Abbott, Almanya) kullanılmış ve eşik değeri Architect' in önerisine göre >1 S/CO alındığında %10.5 hatalı pozitiflik tespit edilmiştir. Aynı çalışmada ROC analizi yapılarak eşik değer belirlenmiş ve 32.7 S/CO alındığında duyarlılık ve özgüllüğün arttığı izlenmiştir (%97.4, %100) (7). Toptan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise taramada kullanılan mikro ELISA testi ile %30.7 hatalı pozitiflik tespit edilmiştir. Bu çalışmada firma önerisine göre ≥ 1.00 S/CO değerlerine sahip örnekler reaktif kabul edilmiştir. Çalışma sonucunda testin eşik değeri 5 S/CO alındığından hiçbir pozitif sonuç gözden kaçmayacağı gibi gereksiz yere doğrulamaya gönderilen örnek miktarının da azalabileceği belirtilmiştir (9). Orak ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada taramada Liaison XL ELISA (DiaSorin, İtalya) kiti kullanılmış, 79 örnekte reaktivite saptanmıştır. Bu örneklerin tümünde doğrulama ile negatif sonuç bulunmuş ve yalancı anti-HIV pozitiflik oranı %0,31 olarak bulunmuştur (14).

Çalışmamıza dahil edilen ELISA reaktif değerlerinin %80' inde S/CO değeri 6' nın altında idi. Yanlış reaktif saptanan en yüksek ELISA değeri 24,09 S/CO, gerçek reaktif en düşük ELISA değeri 16,78 S/CO olarak görüldü. ROC analizi ile istatistiksel olarak anlamlı bir eşik değeri belirlenemedi. (ROC çözümlemesinde eğri altında kalan ve %95 güven sınırları belirlenir. 0.50 kuramsal farksızlık değeri güven sınırlarının dışında kaldığı durumda istatistiksel olarak anlamlı bir tanı değerinden bahsedilebilir. Çalışmamızda 0.50 değeri güven aralığı içerisinde yer aldığından istatistiksel olarak anlamlı bir eşik değeri belirlenemedi.). Ancak eşik değeri 16 S/CO alındığında hiçbir gerçek pozitif HIV hastası gözden kaçmadığı gibi, gereksiz yere doğrulamaya gönderilen örnek miktarının 53 yerine 1 olacağı belirlendi.

Yakın zamanda grip aşısı olmak, hepatit B ve kuduz aşuları, otoimmün hastalıklar, böbrek yetersizliği, kistik fibrozis, gebelik, kan transfüzyonları, karaciğer hastalıkları, intravenöz ilaç kullanımı, hemodiyaliz ve teknik hatalar, hatalı ELISA pozitifliklerine yol açabilmektedir. Orak ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hastaların tümünde çapraz reaksiyona yol açabilecek en az bir klinik tanı ve %51' inde ilaç kullanımı saptamışlardır (14). Bizim çalışmamız retrospektif olduğu için hastalarda yanlış pozitifliğe yol açabilecek ek hastalık, ilaç kullanımı, aşı, kan tranfüzyonu gibi verilere ulaşılamadı.

Önceden HIV doğrulamada yaygın olarak kullanılan test WB idi. CDC' nin 2014 rehberinde WB' in duyarlılığın az olması, uygulanmasının zahmetli olması gibi nedenlerden dolayı bazı değişiklikler yapıldı. WB yerine HIV ½ antikor ayırt edici hızlı doğrulama testlerinin doğrulama için kullanılması önerildi. Geenius HIV-1/2 Supplemental Assay (Bio-Rad, Fransa) 2014' te CDC rehberinde, 2017' de DSÖ rehberinde HIV ½ antikor ayırt edici hızlı doğrulama testleri arasında yerini almıştır (1,4). Çalışmamızda gönderilen reaktif örnekler için, Halk Sağlığı Genel

Müdürlüğü Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler Dairesi Başkanlığı Ulusal AIDS Doğrulama Merkezi ve Viral Hepatitler Laboratuvarı' nda uluslararası rehber önerilerine uygun şekilde doğrulama testleri yapılmıştır. Ülkemizde 2017 yılından beri doğrulama amaçlı HIV ½ antikor ayırt edici hızlı doğrulama testleri kullanılmaktadır.

Sonuç olarak, ülkemiz gibi düşük HIV prevalansına sahip toplumlarda, tarama testlerinin PPD' nin düşük olduğu bilinen bir gerçektir. Düşük reaktif S/CO değerlerinde yanlış pozitiflik olma ihtimali oldukça yüksektir. Her merkezin kendi tarama testlerinde eşik değerlerinin belirlenmesi yanlış reaktivite sonuçlarının önüne geçecektir. Ancak bu durumda akut HIV enfeksiyonlarının gözden kaçabileceği de unutulmamalıdır.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu, HIV/AIDS Tanı Tedavi Rehberi, 2019. Available: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar-db/hastaliklar/HIV-ADS/Tani-Tedavi_Rehberi/HIV_AIDS_Tani_Tedavi_Rehberi.pdf
2. WHO: Consolidated Guidelines on HIV Testing Services, July 2015. Available: <https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en/>
3. Hastanemizin Yedi Yıllık (2004-2010) Anti-HIV ve Doğrulama Testi Sonuçları. Özdem B, Çelikkalek N, Açıköz ZC. Mikrobiyol Bul 2011; 45(3): 577-9.
4. Centers for Disease Control and Prevention and Association of Public Health Laboratories. Laboratory Testing for the Diagnosis of HIV Infection: Updated Recommendations. Available: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/23447>.
5. UNAIDS Global HIV and AIDS statistics-2019 fact sheet. Available: <http://www.unaids.org>.
6. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/hiv-aids/hiv-aids-liste/h%C4%B1v-aids-istatistik.html>.
7. Chacón, L., Mateos, M. L., & Holguín, Á. Relevance of

- cutoff on a 4th generation ELISA performance in the false positive rate during HIV diagnostic in a low HIV prevalence setting. *Journal of Clinical Virology*, 2017; 92: 11–3.
8. Şengöz G, Pehlivanoğlu F. İnsan Bağışıklık Eksikliği Virüsü/Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu: Dünyada ve Türkiye’de Epidemiyolojik değişimler. *Med Bull Haseki* 2017; 55: 248-53.
 9. Toptan H., Aslan FG., Karakeçe E., Aydemir Ö., Demiray T., Köroğlu M., Karabay O., Altındış M. Anti-HIV ½ Reaktif Saptanan Hastaların Doğrulama Test Sonuçları İle Birlikte Değerlendirilmesi. *J Biotechnol and Strategic Health Res.* 2019; 3(1): 27-32.
 10. Demir T, Yalçın S, Kılıç S. 4. Kuşak HIV ELISA Sinyal/cut-off Değerleri ile Hatalı Pozitiflik İlişkisinin Değerlendirilmesi. IV. Ulusal Mikrobiyoloji Kongresi, 8-12 Kasım 2017, Antalya.
 11. Mühlbacher A, Schennach H, van Helden J, Hebell T, Pantaleo G, Bürgisser P, et al. Performance evaluation of a new fourth generation HIV combination antigen-antibody assay. *Med Microbiol Immunol* 2013; 202:77–86.
 12. Song EY, Hur M, Roh EY, Park MH, Moon HW, Yun YM. Performances of four fourth-generation human immunodeficiency virus-1 screening assays. *J Med Virol* 2012; 84:1884–8.
 13. Tao C.M., Cho Y, Ng K P, Han X, Oh E J, Zainah S, Rozainanee M Z, Wang L L. et al. Validation of the Elecsys® HIV combi PT assay for screening and reliable early detection of HIV-1 infection in Asia. *Journal of Clinical Virology* 2014; 58: 221–6.
 14. Orak F, Ceylan H, Şimşek K, Aral M. Yabancı HIV pozitifliği sebepleri. 17th International Eastern Mediterranean Family Medicine Congress, 10-13 Mayıs 2018, Adana. Kongre Kitabı, s:1078-80 (S682).



Meme Kanseriinde ADC Değerleri ile Histopatolojik Prognostik Faktörler Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Relationship Between ADC Values and Histopathological Prognostic Factors in Breast Cancer

Esra Ümmühan MERMİ YETİŞ¹, Rahmi ÇUBUK¹, Ahmet MİDİ², Levent ÇELİK³

¹Department of Radiology, Maltepe University Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey

²Department of Pathology, Bahcesehir University Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey

³Department of Radiology, Radiologica Imaging center, Istanbul, Turkey

Öz

GİRİŞ ve AMAÇ: Meme kanserinde difüzyon MR, lezyonun morfolojisi yanında, metabolik aktivitesi hakkında da bilgi vermektedir. Patolojik prognostik faktörler meme kanserli olgularda tedavi protokolünü ve sağ kalımı etkilemektedir. Bu çalışmada amacımız, meme kanserli olgularda ADC değerleri ile patolojik prognostik faktörler arasında ilişkinin değerlendirilmesidir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Kliniğimizde, meme kanseri tanısı ile preoperatif olarak Meme MR tetkiki yapılan 33 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. 33 olguda toplam 44 malign kitle vardı. Tüm olguların post-operatif patoloji sonuçları elde edildi. Post-op histopatolojik spesmenlerde tümör çapı, aksiller lenf nodu durumu, histolojik grade klasik prognostik faktörler olarak ve östrojen reseptör durumu, progesteron reseptör durumu moleküler prognostik faktörler olarak değerlendirilmiştir. Difüzyon meme MR özellikleri ile klasik ve moleküler histopatolojik prognostik faktörler arasındaki ilişki Mann Whitney U test, Kruskal Wallis test and Spearman korelasyon analizi kullanılarak değerlendirildi.

BULGULAR: ADC değerleri, aksiller lenf nodu tutulumu 3'den az olan olgularda (N1) aksiller lenf nodu tutulumu 4 ve/veya daha fazla olan olgulara (N2-N3) göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p=0,011; p=0,010; p<0,05).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Sonuç: Düşük ADC değerleri lenf nodu tutulumuyla ilişkiliydi.

Anahtar Kelimeler: Difüzyon, Meme Kanseri, Manyetik Rezonans Görüntüleme

Abstract

INTRODUCTION: To evaluate the relationship between ADC values and histopathological prognostic factors in breast cancer patients. Materials and Methods A total of 33 female breast cancer patients with preoperative breast MRI image were retrospectively evaluated. There were a total of 44 malignant masses in 33 patients.

METHODS: In postoperative evaluation of histopathological specimens, conventional prognostic factors used were the tumor diameter, axillary lymph nodes and histological grade, and the molecular prognostic factors used were estrogen and progesterone receptor expression, C-erb-B2. In diffusion MR with a b-value of 1000s/mm² and 1500 s/mm², the relationship between apparent diffusion coefficient (ADC) and conventional and molecular histopathological prognostic factors was evaluated by using statistical methods such as Mann Whitney U test, Kruskal Wallis test and Spearman correlation analysis.

RESULTS: ADC was significantly lower in patients with 4 and/or more axillary lymph nodes involvement (N2-N3) compared to those with <3 axillary lymph nodes involvement (p=0.011; p=0.010; p<0.05).

DISCUSSION and CONCLUSION: Lower ADC values are related with axillary lymph node involvement.

Keywords: Diffusion, Breast Neoplasm, Prognosis

INTRODUCTION

Breast cancer is the most common of the cancer-related mortality in females following the lung cancer (1). Breast cancer is a heterogeneous disease with different molecular properties, biological behaviors, clinical courses and prognosis (1-2). Breast MRI images can give information about morphologic and dynamic properties of the lesion and is usually used for the lesions that could not be evaluated with other imaging methods, in the evaluation of multicentricity and bilaterality, in identifying the recurrent-residual lesions and for differentiation of the lesions such as scar tissue, fat necrosis and granulation tissue (3,4). The use of diffusion MRI in the breast is increasing in recent years, because it gives information about the morphology as well as microstructural characteristics of the lesion. In malignant lesions, diffusion restriction increases and ADC-value decreases with the increased b-value.

In patients with breast cancer, recent studies have been found in the literature on the relationship between the data obtained from preoperative breast MRI and the prognostic factors determined on postoperative evaluation of pathological specimens. These studies have particularly studied the morphological features on conventional breast MRI and have reported similar results (1,5,6). Although the relationship between the diffusion breast MRI and histopathological prognostic factors was studied in recent years (2,7-11). Some studies have reported that diffusion MRI images can be used to differentiate and to characterize the benign and malignant breast lesions and that ADC values may be associated with prognostic factors (2,7-11).

The purpose of the present study was to evaluate the relationship between ADC values and conventional (tumor size, axillary lymph node involvement, histopathological grade, multifocal disease and lymphovascular invasion) and molecular (estrogen and progesterone receptors, Cerb-B2) prognostic factors for breast cancer.

METHODS

Ethics committee approval was received from the İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Education and Research Hospital Scientific Research and Science Board with the decision dated 05.02.2013 and numbered 8951337/1009/123 for the study.

Patients

The consecutive patients with a diagnosis of invasive breast cancer in whom preoperative MRI had been obtained were included in the study. We excluded patients with only in situ tumors in the study. Also in order to avoid any alteration in tumor tissue due to histology or grading, the patients in whom MRI was obtained during/after neoadjuvant chemotherapy were excluded from the study. A total of 33 female breast cancer patients were included in the study. There were a total of 44 malignant masses in 33 patients.

Breast MRI imaging protocol

Breast MR imaging was performed on a 1.5T imager (Intera, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) with a dedicated double breast four-channel surface coil and bilateral scans. Before the examination, a needle for intravenous administration of contrast agent was placed in cubital vein. Patient was placed in a comfortable prone position. Transverse T2-weighted fat suppressed spin echo sequence (TE/TR 110/7548 ms; inversion delay SPAIR 80 ms; flip angle 90°; FOV 380x380mm², acquired voxel size 1.06x1.74x3.0 mm³, reconstructed voxel size 0.94x0.94x3.00 mm³, total acquisition time 242s) was performed before administration of contrast material. DWI axial sequence: TR, 8000ms; TE, 82ms; 116x123 matrix; thickness, 4mm; FOV, 32cm; parallel acquisition factor: 2.0; and NEX, 2. DWI was acquired before dynamic sequences, with a spin-echo echoplanar imaging (EPI) sequence in the axial plane. Sensing diffusion gradients were applied sequentially in the x, y and z directions, with b values of 0, 1000 and 1,500 s/mm². A transverse three-dimensional high-resolution T1-values of 0, 1000 and 1,500 s/mm². A transverse three-

dimensional high resolution high-resolution T1-weighted fast gradient echo fat-suppressed sequence [TE/TR 2.4/4.6 ms; inversion delay spectral presaturation attenuated by inversion recovery (SPAIR) 90ms; flip angle 10°; FOV 360x360 mm², acquired voxel size 0.9x0.9x2.5 mm³, reconstructed voxel size 0.83x0.83x2.50mm³, total acquisition time 60s] was performed before administration of contrast agent, followed by repeat performance of this same sequences at 0, 1, 2, 3, 4, 5 and 6 min. After administration of contrast agent. Postcontrast three-dimensional T1-weighted fast gradient echodynamic MR images were acquired after administration of 0.1mmol/kg GD-DTPA (gadolinium diethylene triamine-pentaacetic acid dimeglumine). Contrast medium was injected with a 10s timing delay into the antecubital vein with an 18-20G needle at a flow rate of 2ml/s followed by a flush of 20ml of saline-solution.

Image Interpretation

Breast MRI images were evaluated by two radiologists having at least 5 years of experience in breast MR imaging. The greatest diameter of the tumor was considered for statistical analysis. The place of circle ROI (region of interest) was determined by the consensus of two radiologists. A single ROI with 5-10 mm² was manually drawn around the borders of the target lesion on the b=1,000 and 1500s/mm² DWI. Care was taken to avoid apparent necrotic or cystic components by referring to other MRI images [13-19]. We obtained two ADC map (b=1000 and b=1500) and we compared them.

Pathological examination

Histopathological evaluation was performed by two pathologists having at least 5 years of experience in breast histopathology. Conventional prognostic factors were determined as tumor size, axillary lymph node involvement, multicentricity, histological and nuclear grades, and lymphovascular invasion. On the other, molecular prognostic factors were ER/PR expression, C-erb-B2.

All areas of the preparation were evaluated in the tumor cell for ER and PR, expression. Only the stained areas limited to the nuclei are considered as positive. The intense-, normal-, and weak stained cells were multiplied by 3, 2 and 1 respectively to calculate a total score with a maximum of 300 points. Those with a score of <30 were considered as negative.

Characteristic membranous (Chicken-Wire) staining was considered as positive for C-erb-B2. The cells with no staining or weak staining in <10% of the cells were scored as 0=negative, those with weak staining in >10% cells were 1+(negative), those with weak-moderate staining in >10% cells were 2+(unclear), those with moderate-intense staining in <30% cells were 2+(unclear), and those with moderate-intense staining in >30% cells were 3+ (strongly positive).

Estrogen and progesterone receptors were determined as positive or negative, and C-erb-B2 protein (Her-2/neu) was determined as negative, unclear or strongly positive.

Histological grade was determined by using modified Bloom-Richardson-Elston system which includes the nuclear polymorphism, tubule formation and mitosis parameters. Each parameter was scored from 1 to 3 obtain a total score.

Tubule formation was scored as atubule formation of >75%(=1), 10-75%(=2) or <10%(=3).

Nucleus size was scored as follows: 1=equal to the normal ductus epithelium, 2=medium-sized, and 3=large nucleus.

Mitosis was scored on 10 bba (X400 magnification, 0.186 mm²:2/3) as a mitosis count of 0-7(=1), 8-14(=2) or >14(=3).

Nuclear grade was determined according to modified Black system as follows: for nucleus diameter, 1=small, 2=medium and 3=large; for nucleus shape, 1=regular and 2=irregular; for pleomorphism, 1=low, 2=medium and 3=high; for nucleus, 1=not distinguished, 2=distinguished and 3=clear. Nuclear grade was grade I for a total

score of 4-6, grade II for 7-8 and grade III for 9-11.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed by using NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA). In addition to the descriptive statistics (mean, standard deviation, median, frequency and ratio), Mann Whitney U test was used for the two –group comparison of quantitative parameters with no normal distribution. For the comparison of three or more groups with no normal distribution, Kruskal Wallis test was used, followed by Mann Whitney U test to determine the group responsible from the difference. Spearman correlation analysis was used to evaluate the association between the parameters. Statistical significance set at $p < 0.01$ and $p < 0.05$.

RESULTS

A total of 33 female breast cancer patients who had a preoperative breast MRI image were included in the study. Study patients aged 37-76 years with a mean age of 53 years. There were a total of 44 malignant masses in 33 patients.

Histologic Analysis

The pathology report was invasive ductal carcinoma in 40 patients (91%), invasive lobular carcinoma in 3 (6.8%) and ductal carcinoma in situ with an invasive component in 1(2.2%).

Tumor size ranged from 4 to 50 mm with a mean size of 20.00 ± 10.94 mm. Tumor size was < 2 cm in 52.3% of the patients ($n=23$) and 2-5cm in 47.7%($n=21$).

Prognostic factors are summarized in Table 1. As a histological grade, there were 7 patients (15.9%) with grade 1, 13(29.5%) with grade 2, and 24(54.6%)with grade 3 lesions.

In 23of the 44 lesion (52.3%), one or more lymph node involvement was found at histopathologic examination. Of the cases, 47.7%($n=21$) had no

axillary lymph node, 22.7%($n=10$) had 1-3, 20.5% ($n=9$) had 4-9 and 9.1% ($n=4$) had more than 9 axillary lymph nodes. Lymph node involvement is summarized in Table 1.

In our series, 88.6% of the tumors were (39/44) ER-positive and 68.2% (30/44) were PR-positive. Thirty-two lesions showed negative (0,1+) c-erbB-2 protein findings, and 12 patients showed positive findings (2+,3+). The median percentage of K6-67 expression was 14.0%.

ADC Value Analysis

The mean ADC-1000 value of all malignant lesions was $0.96 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ (range $0.58-1.90 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, SD $0.21 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$). The mean ADC-1500 value of all malignant lesions was $0.80 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ (range $0.51-1.60 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, SD $0.18 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) (Figs.1,2).

There was no significant correlation between the ADC value and conventional prognostic factors of age, tumor size and histologic/nuclear grades. Relation between ADC values and Prognostic Factors are summarized in Table 1. However, there was a statistical difference between axillary lymph node involvement and ADC 1000 and ADC 1500 values (ADC 1000 $p=0.017$; $p < 0.05$; ADC 1500 $p=0.019$; $p < 0.05$). Namely, according to the two-group comparisons, there was no significant difference in ADC -1000 and ADC-1500 values between patients with no axillary lymph node involvement compared to those with 1-3 lymph nodes involvement ($p < 0.05$). Although ADC-1000 value in patients with no axillary lymph node involvement was higher compared to those with 4-9 or > 9 axillary lymph node involvement, it did not reach statistical significance (ADC 1000 $p=0.055$; $p=0.053$; $p > 0.05$; ADC 1500 $p=0.063$; $p=0.075$; $p > 0.05$). ADC-1000 and ADC-1500 values in patients with 1-3 axillary lymph node involvement was significantly higher compared to those with 4-9 or > 9 axillary involvements (ADC 1000 $p=0.011$; $p=0.010$; $p < 0.05$; ADC 1500 $p=0.014$; $p=0.016$; $p < 0.05$). There was no significant difference in ADC-1000 and ADC-1500 values between patients with 4-9 axillary involvement and those with > 9 axillary involvements($p > 0.05$).

There was no significant correlation between the ADC value and molecular prognostic factors, including ER, PR, c-erbB-2.

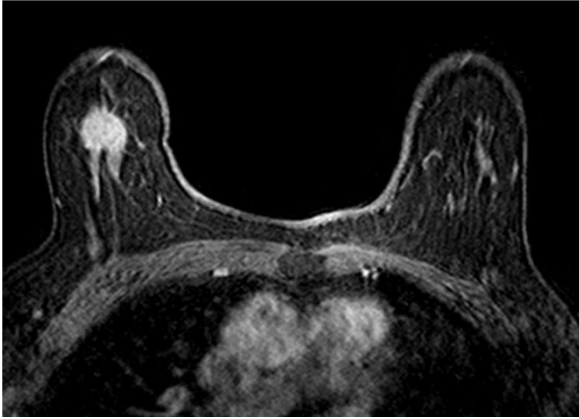


Fig. 1a

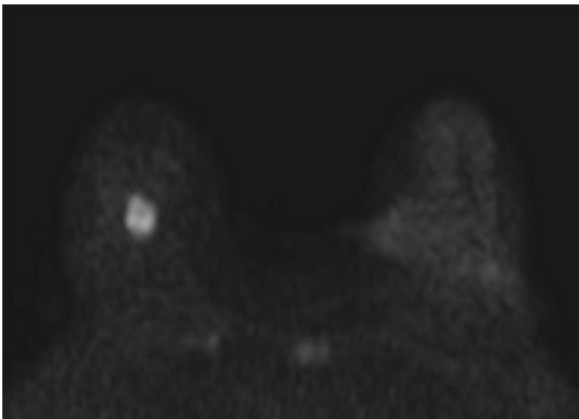


Fig. 1b

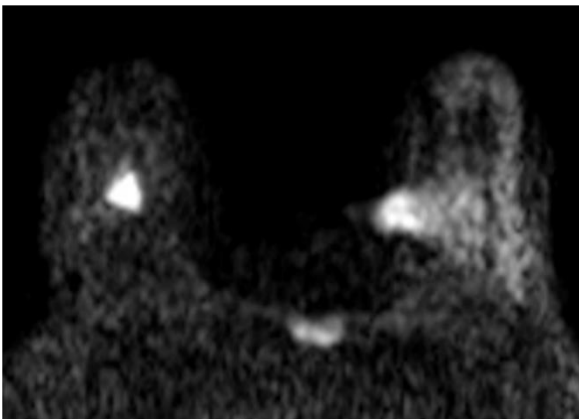


Fig. 1c

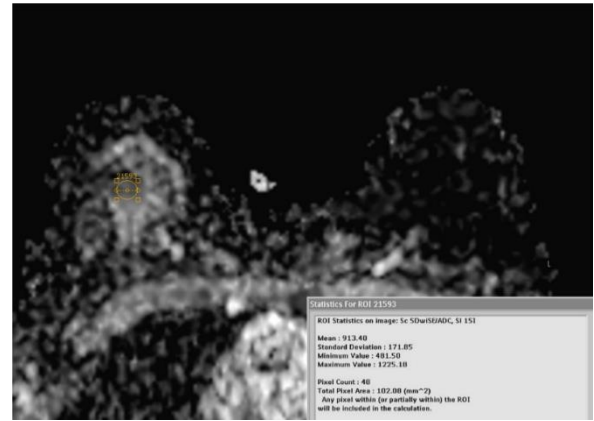


Fig. 1d

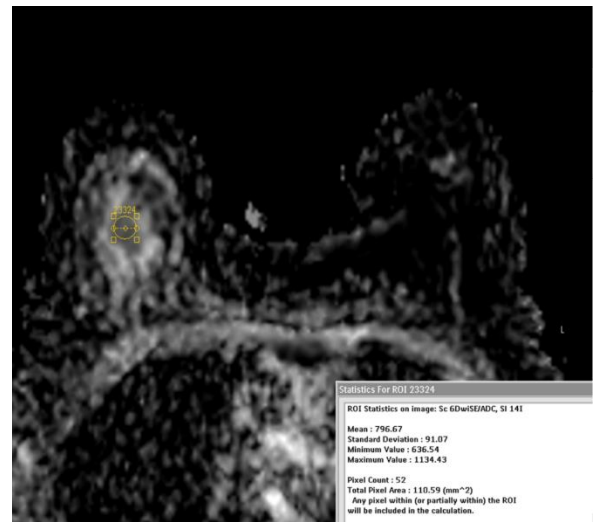


Fig. 1e

Figure 1. A 50-year-old woman with breast cancer, diagnosed as invasive ductal carcinoma, histological grade 2, ER (-), PR (+), C Erb B2 3 (+). T1 weighted axial contrast enhanced images (a) shows mass with spiculated margins in the right breast. High signal intensity was detected in the right breast on b1000 and b1500 DWI (b, c). The ADC value was found to be $0.91 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ on ^{1000}ADC map (d), $0.79 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ on ^{1500}ADC map (e).

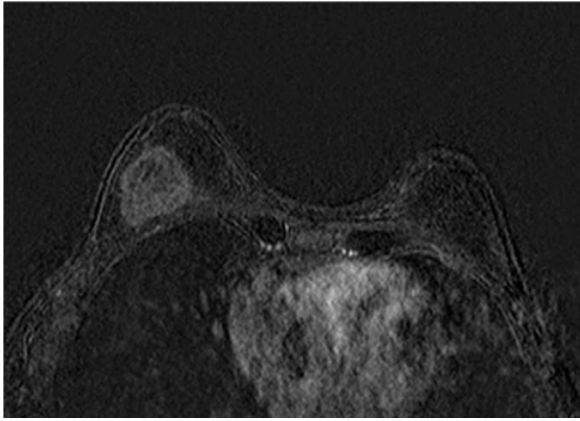


Fig. 2a

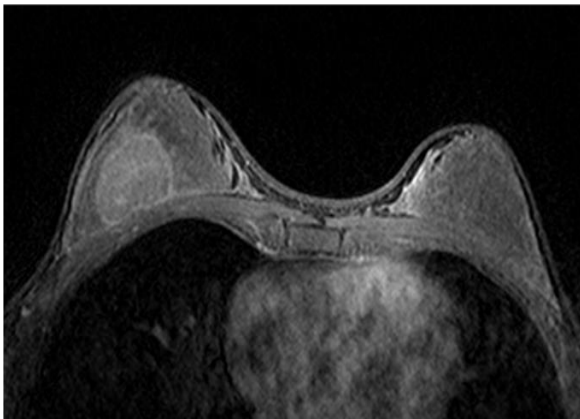


Fig. 2b

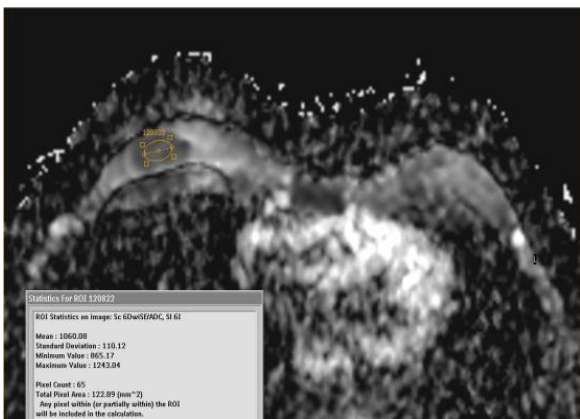


Fig. 2c

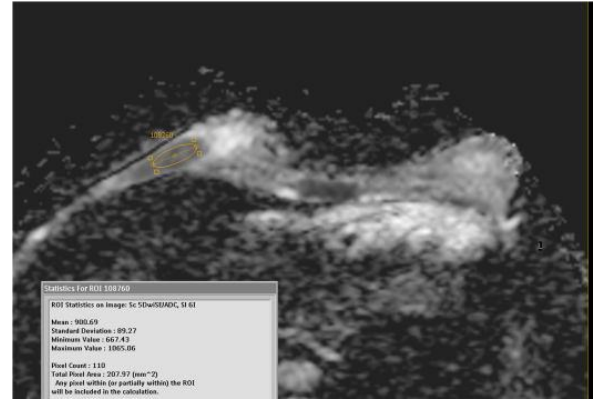


Fig. 2d

Figure 2: A 25-year-old woman with breast cancer diagnosed as invasive ductal carcinoma, histological grade 2, ER / PR (+), C Erb B2. T1 weighted axial contrast enhanced and subtraction (3-1) images (a, b) shows mass in the right breast. The ADC value was found to be $1 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ on b1000 ADC map (c), $0.9 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ on b1500ADC map (d).

DISCUSSION

Breast cancer is a heterogenous disease characterized by varying molecular features, biological behavior, clinical course and prognosis (1-2). Therefore, it is important to identify the conventional and molecular prognostic factors in these patients in order to determine the appropriate therapy to increase the survival (19-20). There is evidence that the progression of malignant tumours does not depend exclusively on the cancer cells; it is also influenced by the tumour microenvironment. The tumour microenvironment is a complex system that includes tumour cells, stromal cells (such as adipocytes, fibroblasts, endothelial cells, and infiltrating immune cells), and extracellular matrix. Diffusion MR imaging has been shown to have potential in the detection and characterization of breast malignancies, based on its ability to characterize tissue microstructures (3,4,21,22). Microscopic movement is influenced by the molecular diffusion of the water and microcirculation of blood (23,28). On the other hand, diffusion of the water is influenced by cellularity, viscosity, intracellular and extracellular membrane permeability, active transportation, flow and structural arrangement (23,29,30). ADC is a measurable value and many previous studies have showed marked diffusion

restriction and lower ADC values in malignant lesions compared to benign lesions (24,25,28,29,31-35). Restricted diffusion and thus lower ADC values are due to high cellularity in cancer tissue, large-nuclei numerous macromolecular protein content and narrowed extracellular distance (27,31).

Many previous studies have showed a significant association between morphological and kinetic properties of the mass lesions on conventional breast MRI and several poor prognostic factors in breast cancer (1,6,36-38). More recent studies have reported that ADC value measured by Diffusion breast MRI is effective in identifying the cancer tissue and the menstruation-related changes in normal breast parenchyme (23). Malignant tumors show lower ADC values compared to benign lesions (23,29,39). In these studies, authors have also investigated the association between ADC value of the cancer tissue and prognostic factors for breast cancer. However, there are conflicting results in the literature about the association between ADC value on diffusion MRI and prognostic factors for breast cancer (7,9-11,23).

In our study, there was no significant correlation between the ADC value and conventional prognostic factors, including age, tumor size and histologic/nuclear grades. Another conventional prognostic factor, the axillary lymph node involvement is the most important factors used to predict the prognosis of breast cancer (36). In our study, ADC-1000 and ADC-1500 values were found to be significantly higher in patients with 1-3 axillary lymph node involvement (N1) compared to those with 4-9 (N2) and >10 (N3) axillary lymph node involvement. However, there was no significant difference in ADC-1000 and ADC-1500 values between the patients with no nodal involvement (N0) and N1 patients. Similarly, ADC-1000 and ADC-1500 values did not differ between patients with 4-9 and >9 axillary lymph nodes. According to the TNM staging system regardless of what is T (primary tumor), N2 and N3 patients (4 or more nodal involvement) are classified as stage 3 or more. As a result, lower ADC values found in N2 and N3 patients

compared N0 and N1 patients indicates its association with poor prognostic factors.

Similar to our results, Abdel Razek (9) and Paola Belli et al. (2) have also reported a correlation between low ADC values and positive axillary lymph nodes. On the other hand, in contrast to our results, Takashi Kamitani et al. (10) have found higher ADC values in patients with positive axillary lymph nodes. In the study by Sung Hun Kim et al. (23), ADC values were not correlated with lymph node involvement. This may be due to the fact that authors have included the subgroups of mucinous and medullar cancers which are usually associated with high ADC values. It has been already reported that ADC values are higher in mucinous and medullar cancer due to the inflammation associated with higher cellularity (18). There were no patients with mucinous or medullar cancer in our study. We included only the patients with invasive ductal and invasive lobular carcinoma as well as in situ carcinomas with an invasive component.

In our study, there was no significant correlation between the ADC value and molecular prognostic factors, including ER, PR, c-erbB-2. Similarly, Sung Hun Kim et al. (23) have found no correlation between ADC value and ER/PR expression. On the other hand, in the studies by Takashi Kamitani et al. (10) Laura Martincich et al. (7) and SY Choi et al. (11), ER expression was correlated with low ADC values. Similar to our study, SY Choi et al. (11), Sung hun Kim et al. (23) and Takashi Kamitani et al. (10) have also reported no correlation between C-erb-B2 and ADC values. However, Laura Martincich et al. (7) reported a correlation between low ADC values and negative C-erb-B2 values.

Limitations of our study the relative inadequacy in the number of patients as well as lack of a standard b value for diffusion MRI, resulting in conflicting results in previous studies using different b values. Moreover, size of the tumor was <1cm in 7 and <2cm in 24 out of 44 lesions. In small lesions, 3T DW MRI is more effective than 1.5T MRI in identifying a lesion. Because we used 1.5T MRI in our study, the reliability is low for

small lesions. On the other hand, Marini et al. (29) have found that ADC values are lower in patients with invasive ductal carcinoma compared to those with other cancer types and we had 3 invasive lobular carcinoma patients in our series. Thus larger and homogeneous patient series are needed for future studies.

In conclusion, ADC value was found to be significantly lower in patients with N2 and N3 disease (axillary lymph node involvement of 4 or more) compared to those with N1 disease (axillary lymph node involvement < 3) according to TNM staging system. Despite the lacking the number of the study results of the present study suggest that low ADC value is correlated with lymph node involvement and thus with poor prognosis.

The authors would like to present their thanks to the radiology technologist Esin Gül, for her technical support.

The Authors declares that there is no conflict of interest.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

REFERENCES

1. Tuncbilek N, Karakas HM, Okten OO. Dynamic Magnetic Resonance Imaging in Determining Histopathological Prognostic Factors of Invasive Breast Cancers. *Eur J Radiol.* 2005 Feb;53(2):199-205. doi: 10.1016/j.ejrad.2003.11.004.
2. Belli P, Costantini M, Bufi E, Giardina GG, Rinaldi P, Franceschini G et al. Diffusion Magnetic Resonance Imaging in Breast Cancer Characterisation: Correlations Between the Apparent Diffusion Coefficient and Major Prognostic Factors. *Radiol Med.* 2015 Mar;120(3):268-76. doi: 10.1007/s11547-014-0442-8.
3. M C Segel, D D Paulus, G N Hortobagyi. Advanced Primary Breast Cancer: Assessment at Mammography of Response to Induction Chemotherapy. *Radiology.* 1988 Oct;169(1):49-54. doi: 10.1148/radiology.169.1.3420282.
4. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the Performance of Screening Mammography, Physical Examination, and Breast US and Evaluation of Factors That Influence Them: An Analysis of 27,825 Patient Evaluations. *Radiology* 2002 Oct;225(1):165-75. doi: 10.1148/radiol.2251011667.
5. Lee SH, Cho N, Kim SJ, Cha JH, Cho KS, Ko ES et al. Correlation Between High Resolution Dynamic MR Features and Prognostic Factors in Breast Cancer. *Korean J Radiol.* 2008 Jan-Feb;9(1):10-8. doi: 10.3348/kjr.2008.9.1.10.
6. Mussurakis S, Buckley DL, Horsman A. Dynamic MR Imaging of Invasive Breast Cancer: Correlation With Tumour Grade and Other Histological Factors. *Br J Radiol.* 1997 May;70(833):446-51. doi: 10.1259/bjr.70.833.9227224.
7. Martincich L, Deantoni V, Bertotto I, Redana S, Kubatzki F, Sarotto I et al. Correlations Between Diffusion-Weighted Imaging and Breast Cancer Biomarkers. *Eur Radiol.* 2012 Jul;22(7):1519-28. doi: 10.1007/s00330-012-2403-8. Epub 2012 Mar 13.
8. Pereira FP, Martins G, Carvalhaes de Oliveira Rde V. Diffusion Magnetic Resonance Imaging of the Breast. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2011 Feb;19(1):95-110. doi: 10.1016/j.mric.2010.09.001.
9. Razek AA, Gaballa G, Denewer A, Nada N. Invasive ductal carcinoma: correlation of apparent diffusion coefficient value with pathological prognostic factors. *NMR Biomed.* 2010 Jul;23(6):619-23. doi: 10.1002/nbm.1503.
10. Kamitani T, Matsuo Y, Yabuuchi H, Fujita N, Nagao M, Jinnouchi M et al. Correlations between apparent diffusion coefficient values and prognostic factors of breast cancer. *Magn Reson Med Sci.* 2013;12(3):193-9. doi: 10.2463/mrms.2012-0095. Epub 2013 Jul 12.
11. Choi SY, Chang YW, Park HJ, Kim HJ, Hong SS, Seo DY. Correlation of the apparent diffusion coefficient values on diffusion-weighted imaging with prognostic factors for breast cancer. *Br J Radiol.* 2012 Aug;85(1016): e474-9. doi: 10.1259/bjr/79381464. Epub 2011 Nov 29.
12. Woodhams R, Matsunaga K, Kan S, Hata H, Ozaki M, Iwabuchi K et al. ADC mapping of benign and malignant breast tumors. *Magn Reson Med Sci.* 2005 Aug ;4(1):35-42. doi: 10.2463/mrms.4.35.
13. Yoshikawa MI, Ohsumi S, Sugata S, Kataoka M, Takashima S, Mochizuki T et al. Relation between cancer cellularity and apparent diffusion coefficient values using diffusion-weighted magnetic resonance imaging in breast cancer. *Radiat Med.* 2008 May;26(4):222-6. doi: 10.1007/s11604-007-0218-3. Epub 2008 May 29.
14. Guo Y, Cai YQ, Cai ZL, Gao YG, An NY, Ma L et al. Differentiation of clinically benign and malignant breast lesions using diffusion-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging.* 2002 Aug;16(2):172-8. doi: 10.1002/jmri.10140.
15. Park MJ, Cha ES, Kang BJ, Ihn YK, Baik JH. The role of diffusion-weighted imaging and the apparent diffusion

- coefficient (ADC) values for breast tumors. *Korean J Radiol.* 2007 Sep-Oct;8(5):390-6. doi: 10.3348/kjr.2007.8.5.390.
16. Hatakenaka M, Soeda H, Yabuuchi H, Matsuo Y, Kamitani T, Oda Y et al. Apparent diffusion coefficients of breast tumors: clinical application. *Magn Reson Med Sci.* 2008 May;7(1):23-9. doi: 10.2463/mrms.7.23.
 17. Yabuuchi H, Matsuo Y, Okafuji T, Kamitani T, Soeda H, Setoguchi T et al. Enhanced mass on contrast-enhanced breast MR imaging: Lesion characterization using combination of dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR images. *J Magn Reson Imaging.* 2008 Nov;28(5):1157-65. doi: 10.1002/jmri.21570.
 18. Woodhams R, Kakita S, Hata H, Iwabuchi K, Umeoka S, Mountford CE et al. Diffusion-weighted imaging of mucinous carcinoma of the breast: evaluation of apparent diffusion coefficient and signal intensity in correlation with histologic findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2009 Jul;193(1):260-6. doi: 10.2214/AJR.08.1670.
 19. Esteva FJ, Hortobagyi GN. Prognostic molecular markers in early breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2004 Mar;6(3):109-18. doi: 10.1186/bcr777. Epub 2004 Mar 11.
 20. Fischer U, Kopka L, Brinck U, Korabiowska M, Schauer A, Grabbe E. Prognostic value of contrast-enhanced MR mammography in patients with breast cancer. *Eur Radiol.* 2014 February 1997;7(7):1002-5. doi: 10.1007/s003300050240.
 21. Cody DD, Mahesh M. AAPM/RSNA physics tutorial for residents: Technologic advances in multidetector CT with a focus on cardiac imaging. *Radiographics.* 2007 Nov-Dec;27(6):1829-37. doi: 10.1148/rg.276075120.
 22. W A Kaiser. Dynamic Spiral MR Mammography. *Radiology* 2000 Jun;215(3):919-20. doi: 10.1148/radiology.215.3. r00ap45919.
 23. Kim SH, Cha ES, Kim HS, Kang BJ, Choi JJ, Jung JH et al. Diffusion-weighted imaging of breast cancer: correlation of the apparent diffusion coefficient value with prognostic factors. *J Magn Reson Imaging.* 2009 Sep;30(3):615-20. doi: 10.1002/jmri.21884.
 24. Woodhams R, Matsunaga K, Iwabuchi K, Kan S, Hata H, Kuranami M et al. Diffusion-weighted imaging of malignant breast tumors: the usefulness of apparent diffusion coefficient (ADC) value and ADC map for the detection of malignant breast tumors and evaluation of cancer extension. *J Comput Assist Tomogr.* 2005 Sep-Oct;29(5):644-9. doi: 10.1097/01.rct.0000171913.74086.1b.
 25. Kinoshita T, Yashiro N, Ihara N, Funatu H, Fukuma E, Narita M. Diffusion-weighted half-Fourier single-shot turbo spin echo imaging in breast tumors: differentiation of invasive ductal carcinoma from fibroadenoma. *J Comput Assist Tomogr.* 2002 Nov-Dec;26(6):1042-6. doi: 10.1097/00004728-200211000-00033.
 26. Pereira FP, Martins G, Figueiredo E, Domingues MN, Domingues RC, da Fonseca LM et al. Assessment of breast lesions with diffusion-weighted MRI: comparing the use of different b values. *AJR Am J Roentgenol.* 2009 Oct;193(4):1030-5. doi: 10.2214/AJR.09.2522.
 27. Pereira FP, Martins G, Figueiredo E, Domingues MN, Domingues RC, da Fonseca LM et al. Assessment of breast lesions with diffusion-weighted MRI: comparing the use of different b values. *AJR Am J Roentgenol.* 2009 Oct;193(4):1030-5. doi: 10.2214/AJR.09.2522.
 28. Costantini M, Belli P, Rinaldi P, Bufi E, Giardina G, Franceschini G et al. Diffusion-weighted imaging in breast cancer: relationship between apparent diffusion coefficient and tumour aggressiveness. *Clin Radiol.* 2010 Dec;65(12):1005-12. doi: 10.1016/j.crad.2010.07.008. Epub 2010 Sep 24.
 29. Marini C, Iacconi C, Giannelli M, Cilotti A, Moretti M, Bartolozzi C. Quantitative diffusion-weighted MR imaging in the differential diagnosis of breast lesion. *Eur Radiol.* 2007 Oct;17(10):2646-55. doi: 10.1007/s00330-007-0621-2. Epub 2007 Mar 14.
 30. Buadu LD, Murakami J, Murayama S, Hashiguchi N, Sakai S, Masuda K et al. Breast lesions: correlation of contrast medium enhancement patterns on MR images with histopathologic findings and tumor angiogenesis. *Radiology.* 1996 Sep;200(3):639-49. doi: 10.1148/radiology.200.3.8756909.
 31. Guo Y, Cai YQ, Cai ZL, Gao YG, An NY, Ma L et al. Differentiation of clinically benign and malignant breast lesions using diffusion-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging.* 2002 Aug;16(2):172-8. doi: 10.1002/jmri.10140.
 32. Partridge SC, Mullins CD, Kurland BF, Allain MD, DeMartini WB, Eby PR et al. Apparent diffusion coefficient values for discriminating benign and malignant breast MRI lesions: effects of lesion type and size. *AJR Am J Roentgenol.* 2010 Jun;194(6):1664-73. doi: 10.2214/AJR.09.3534.
 33. Rubesova E, Grell AS, De Maertelaer V, Metens T, Chao SL, Lemort M. Quantitative diffusion imaging in breast cancer: a clinical prospective study. *J Magn Reson Imaging.* 2006 Aug;24(2):319-24. doi: 10.1002/jmri.20643.
 34. Sinha S, Lucas-Quesada FA, Sinha U, DeBruhl N, Bassett LW. In vivo diffusion-weighted MRI of the breast: potential for lesion characterization. *J Magn Reson Imaging.* 2002 Jun;15(6):693-704. doi: 10.1002/jmri.10116.
 35. Yabuuchi H, Matsuo Y, Okafuji T, Kamitani T, Soeda H, Setoguchi et al. Enhanced mass on contrast-enhanced breast MR imaging: Lesion characterization using combination of dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR images. *J Magn Reson Imaging.* 2008 Nov;28(5):1157-65. doi: 10.1002/jmri.21570.
 36. Szabó BK, Aspelin P, Kristoffersen Wiberg M, Tot T, Boné B. Invasive breast cancer: correlation of dynamic MR features with prognostic factors. *Eur Radiol.* 2003 Nov;13(11):2425-35. doi: 10.1007/s00330-003-2000-y. Epub 2003 Jul 26.
 37. Montemurro F, Martincich L, Sarotto I, Bertotto I, Ponzzone R, Cellini L et al. Relationship between DCE-MRI morphological and functional features and

- histopathological characteristics of breast cancer. *Eur Radiol.* 2007 Jun;17(6):1490-7. doi: 10.1007/s00330-006-0505-x. Epub 2006 Dec 6.
38. Narisada H, Aoki T, Sasaguri T, Hashimoto H, Konishi T, Morita M et al. Correlation between numeric gadolinium-enhanced dynamic MRI ratios and prognostic factors and histologic type of breast carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2006 Aug;187(2):297-306. doi: 10.2214/AJR.05.0696.
39. Iacconi C. Diffusion and perfusion of the breast. *Eur J Radiol.* 2010 Dec;76(3):386-90. doi: 10.1016/j.ejrad.2010.03.009. Epub 2010 Apr 21

Tablo 1. Relation Between ADC Value and Prognostic Factors

Factors	Number of Lesions (n:44)	ADC 1000	p	ADC 1500	p
		Min-Max/Mean±SD/Median		Min-Max/Mean±SD/Median	
		(X10 ⁻⁵ mm ² /s)		(X10 ⁻⁵ mm ² /s)	
Axillary Lymph Node Metastasis					
Negative (-)	21(47.7%)	0,58-1,90/0,99±0,27/1,00	^a 0,017*	0,51-1,60/0,83±0,22/0,81	^a 0,019*
1-3 positive node (+)	10(22.7%)	0,89-1,30/1,04±0,14/1,00	^a 0,017*	0,68-1,00/0,87±0,11/0,87	^a 0,019*
4-9 positive node (+)	9(20.5%)	0,70-1,00/0,86±0,10/0,82	^a 0,017*	0,62-0,88/0,72±0,10/0,72	^a 0,019*
>9 positive node (+)	4(9.1%)	0,80-0,90/0,84±0,05/0,83	^a 0,017*	0,59-0,75/0,68±0,07/0,69	^a 0,019*
Histologic Grade					
Grade 1	7(15.9%)	1,00	^a 0,348	0,83	^a 0,442
Grade 2	13(29.5%)	0,90	^a 0,348	0,75	^a 0,442
Grade 3	24(54.6%)	0,95	^a 0,348	0,81	^a 0,442
Nuclear Grade					
Grade 1	3(6.8%)	1,10	^a 0,174	0,91	^a 0,370
Grade 2	20(45.5%)	0,90	^a 0,174	0,78	^a 0,370
Grade 3	24(47.7%)	0,93	^a 0,174	0,82	^a 0,370
Lymphovascular invasion					
(+)	21(47.7%)	0,99	^b 0,868	0,81	^b 0,814
(-)	23(52.3%)	0,90	^b 0,868	0,80	^b 0,814
Esrogen Receptor (ER)					
(+)	39(88.6%)	0,93	^b 0,456	0,79	^b 0,365
(-)	5(11.4%)	0,90	^b 0,456	0,82	^b 0,365
Progesterone Receptor (PR)					
(+)	30(68.2%)	0,90	^b 0,275	0,78	^b 0,512
(-)	14(31.8%)	1,00	^b 0,275	0,82	^b 0,512
C-erbB-2 Protein					
0	28(63.7%)	0,98	^a 0,710	0,80	^a 0,291
1+	4(9.1%)	1,00	^a 0,710	0,85	^a 0,291
2+	2(4.5%)	0,91	^a 0,710	0,63	^a 0,291
3+	10(22.7%)	0,90	^a 0,710	0,80	^a 0,291

^aKruskal-Wallis Test ^bMann-Whitney U Test *p<0,05



Uterus Adenosarkomları: On Üç Olgunun Klinikopatolojik Değerlendirmesi Uterine Adenosarcoma: Clinicopathological Evaluation of Thirteen Cases

Duygu AYAZ¹, Sevil SAYHAN¹, Dudu SOLAKOĞLU KAHRAMAN¹, Volkan KARATAŞLI²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, Konak, İzmir, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Bölümü, Konak, İzmir, Türkiye

Öz

GİRİŞ ve AMAÇ: Müllerian adenosarkomlar, çoğunlukla uterusda görülen, benign epitelial ve malign mezenkimal komponentten oluşan nadir bifazik tümörlerdir. Bu çalışmada uterus adenosarkomlarının klinik ve histopatolojik özelliklerini gözden geçirmeyi amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmamızda, 1 Ocak 2009-1 Ocak 2020 tarihleri arasında tanı alan uterus adenosarkom olgularının klinik verileri tıbbi kayıtlar gözden geçirilerek elde edildi. Patoloji speysmenleri ise tekrar incelendi.

BULGULAR: Hastanemizde tanı alan, tedavi takibi yapılan 13 uterin adenosarkom olgusunu çalışmaya dahil ettik. Tümörlerin tümünün endometriumdaki köken aldığı izlenirken hastaların %69.2'si tanı anında 1. evredeydi. Hastaların %69.3'ünde evreleme yapıldı. Olguların %69.2'sinde mezenkimal komponent yüksek dereceli olup tümünde sarkomatöz aşırı büyüme dikkati çekti.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Literatürle uyumlu olarak sarkomatöz aşırı büyüme, derin myometrial invazyon ve heterolog komponent varlığının, kısa sağkalım süreleriyle ilişkili olduğunu saptadık.

Anahtar Kelimeler: Müllerian adenosarkom, uterus, sarkomatöz aşırı büyüme

Abstract

INTRODUCTION: Mullerian adenosarcomas are rare biphasic tumors mostly seen in the uterus, consisting of benign epithelial and malignant mesenchymal components. In this study, we aimed to review the clinical and histopathological features of uterine adenosarcoma.

METHODS: In our study, clinical data of ureus adenosarcoma cases diagnosed between 1 January 2009 and 1 January 2020 were obtained by reviewing medical records. Pathology speysmenelri were examined again.

RESULTS: We included 13 uterine adenosarcoma cases diagnosed in our hospital and followed-up. While all tumors originated from the endometrium, 69.2% of the patients were in the first stage at the time of diagnosis. Staging was performed in 69.2% of patients. Mesenchymal component was high in 69.2% of cases, and sarcomatous overgrowth was noted in all.

DISCUSSION and CONCLUSION: In accordance with the literature, we found that the presence of sarcomatous overgrowth, deep myometrial invasion and heterologous component was associated with short survival times.

Keywords: Mullerian adenosarcoma, uterus, sarcomatous overgrowth

GİRİŞ

Müllerian adenosarkomlar, çoğunlukla uterusda görülen mikst mezenkimal ve epitelial tümörlerdir (1). Bu tümörler ara sıra atipik olabilen iyi huylu, glandüler epitelial alanlarla birlikte kötü huylu mezenkimal bileşenlerden oluşur (1, 2). Farklı bir histolojik varyant olarak ilk kez 1974 yılında Clement ve Scully tarafından tanımlana bu nadir tümörler uterin sarkomların %5,5-9,0'unu ve uterus malignitelerinin %1,0'inden azını oluşturmaktadır (3, 4). Tipik olarak düşük dereceli tümörler olmalarına rağmen hastaların %30,0-40,0'ında yineleme, %20,0-25,0'inde bu tümöre bağlı ölüm görülür (2,

3). Sarkomatoid aşırı gelişim olan vakalarda ölüm ve yineleme oranları daha yüksektir (5, 6). Sarkomatoid aşırı gelişim, tümörün en az %25,0'ini iyi huylu glandüler epitel içermeyen yüksek dereceli sarkomatoid alanların oluşturması şeklinde tanımlanmıştır (1).

Nadir görülmeleri nedeniyle uterus adenosarkomlarının tedavi ve izlem stratejileri ile ilgili veri ve çalışmalar sınırlıdır (2). Primer hastalarda total histerektomi ve bilateral salpingooferektomi (TAH+BSO) ana tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir (7, 8). Cerrahi evrelemenin tedavideki rolü tartışmalıdır (1). Sınırlı vaka serileriyle yapılan çalışmalarda,

adenosarkomlarda adjuvan tedavinin etkinliği açık değildir (9).

Bu çalışmada, hastanemizde tanı konularak tedavisi yapılan 13 uterin adenosarkom olgusunu, histopatolojik özelliklerini, yineleme ve sağ kalım sürelerini gözden geçirerek sunmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

1 Ocak 2009 ile 1 Ocak 2020 tarihleri arasında Tepecik Eğitim ve Araştırma hastanesinde Müllerian adenosarkom tanısı almış hastaların kayıtları incelendi. Olgulara ait tüm patoloji preparatları jinekolojik patoloji konusunda deneyimli iki patolog tarafından tekrar değerlendirildi. Tanılar arasındaki uyum oranı %100 olarak bulundu. Demografik, klinik ve tedavi ile ilgili bilgiler tıbbi kayıtlardan elde edildi. Evreleme, International Federation of Gyneacology and Obstetrics (FIGO) 2009 ölçütleri esas alınarak yapıldı (10).

SONUÇLAR

Belirtilen zaman aralığında, hastanemizde tedavisi ve takibi yapılan on üç olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların klinik ve patolojik özellikleri Tablo 1'de verildi. Hastaların tümü menopoz sonrası dönemde olup yaş ortalaması $63\pm 8,15$ idi. Tüm hastalarda kanama, dört olguda kanamaya ek olarak pelvik ağrı yakınması mevcuttu. Hastaların ikisinde (%7,4) muayenede vajinaya doğan polipoid kitle saptandı. Tanı sırasında olguların dokuzu (%69,2) evre 1, biri (%7,6) evre 2, üçü (%23,2) evre 3 olarak değerlendirildi. Uygulanan cerrahi prosedür dört olguda (%30,8) TAH + BSO, geri kalanlarda ise (%69,2) TAH + BSO ile birlikte peritoneal yıkama, omentektomi ve bilateral pelvik – paraaortik lenf nodu diseksiyonunu içeren cerrahi evreleme şeklindeydi. Tümörlerde izlenen histopatolojik bulgular Tablo 2'de özetlendi.

Olguların tümünde tümör endometriumdan köken almış olup üç olguda (%23,1) serviks

stromasına invazyon mevcuttu. Tümör on olguda (%76,9) ekzofitik, üç olguda (%23,1) endofitik gelişim örüntüsü gösteriyordu. Makroskopik olarak tümörler yumuşak kıvamda, kesit yüzleri solid gri-krem renkte olup yer yer küçük kistik boşluklar dikkati çekiyordu. (Resim 1). Tümörlerin ortalama boyutu $8,3\pm 4,48$ cm'ydı. Olguların onikisinde miyometrial invazyon görüldü. Bu invazyon beş olguda (%41,6) yüzeysel, geri kalanlarda (%58,3) derin olarak değerlendirildi. Tümörlerde epitelial bileşen tübüler yapıda, kistik veya yarık benzeri bezlerden oluşmaktaydı (Resim 2). Üç olguda x 40 büyütmede yarıklanma gösteren glandlar ve bol stroma ile birlikte yaprak benzeri görünüm ve papiller yapılanma dikkati çekiyordu (Resim 3). Bu yapıları döşeyen epitel atipi göstermeyen ya da hafif/orta derecede atipi gösteren endometrioid tipte olup iki olguda sekretuar değişiklik, iki olguda müsinöz ve bir olguda skuamöz metaplazi gözleniyordu (Resim 4). Bazı tümörlerde stromal hücrelerin bezsi yapılar çevresinde yoğunlaştığı görüldü (Resim 5). Mezenkimal bileşen ise dokuz olguda (%69,2) yüksek dereceli, geri kalanlarda (%30,8) düşük dereceli homolog sarkomdan oluşmaktaydı (Resim 6). Heterolog komponent üç olguda saptandı ve tümünde çizgili kas yönünde farklılaşma göstermekteydi (Resim 7 ve Resim 8). Mezenkimal bileşen yüksek dereceli olan olguların tümünde sarkomatöz aşırı büyüme saptandı. Olguların birinde stromal tümör hücrelerinin adalar ve tübüler yapılar şeklinde seks kord benzeri düzenlenme gösterdiği izlendi (Resim 9). Sarkomatöz komponentte 10 büyük büyütme (x200) alanında izlenen mitoz sayısı ortalama $7,8\pm 5,75$ olarak saptandı. Tümör nekrozu olguların yedisinde (%53,8), lenfovasküler invazyon olguların birinde (%8,1) görüldü. Lenfadenektomi yapılan dokuda olgudan ikisinde (%22,2) pelvik ve para-aortik lenf düğümlerinde metastaz saptandı. Olguların dokuzuna adjuvan tedavi uygulandı.

Tüm hastalar için ortalama izlem süresi $29\pm 31,37$ aydı. Hastalısız sağ kalım süresi ortalama $32,4\pm 32,81$ ay, ortalama sağ kalım

süresi 29±31,37 ay olarak saptandı. İzlem sırasında 4 hastada yineleme görülmüş olup ortalama yineleme süresi 21,5 ±12,76 aydı. Bu

hastalarla birlikte toplam yedi hasta izlem sırasında hayatını kaybetti.

Tablo 1. Adenosarkom olgularında klinik ve patolojik özellikler

Hasta no	Yaş	Semptom	Boyut	Evre	Cerrahi prosedür	Adjuvan tedavi	Hastaliksız sağ kalım	Sağ kalım
1	65	PMK	4	IB	Cerrahi evreleme	+	14ay	14ay
2	62	PMK	3	IB	Cerrahi evreleme	-	37ay	37ay
3	65	PMK	7	IC	Cerrahi evreleme	+	34ay	36ay
4	51	PMK, PA	13	3C	Cerrahi evreleme	+	31ay	53ay
5	62	PMK	5	IB	Cerrahi evreleme	+	64ay	64ay
6	61	PMK, PA	18	3C	Cerrahi evreleme	+	-	6ay
7	66	PMK, PA	12	3C	TAH+BSO	+	-	4ay
8	57	PMK	4	IB	Cerrahi evreleme	+	110ay	110ay
9	64	PMK	10	IA	Cerrahi evreleme	-	11ay	24ay
10	81	PMK	6	IC	TAH+BSO	+	-	4 ay
11	56	PMK, PA	10	2B	TAH+BSO	-	10ay	12 ay
12	75	PMK	5	IB	TAH+BSO	-	8ay	8 ay
13	54	PMK	11	IB	Cerrahi evreleme	+	5ay	5 ay

PMK: postmenopozal kanama, PA: pelvik ağrı

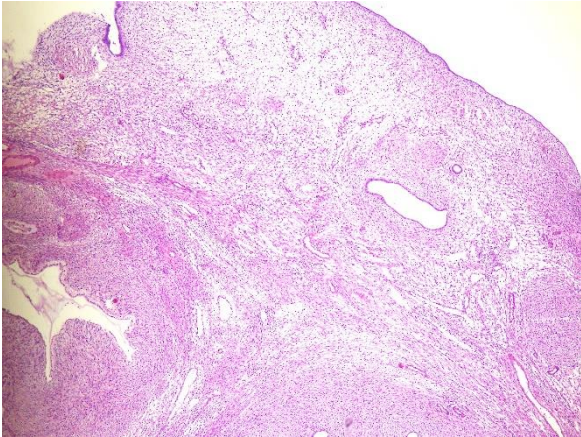
Tablo 2. Adenosarkom olgularında histopatolojik özellikler

Hasta no	GP	Mİ	SAB	HK	LVI	SSİ	Nekroz	Mitoz (10 BBA)	SA	PH	LDM
1	Ekzofitik	+/yüzeyel	-	-	-	-	-	3	Hafif	-	-
2	Ekzofitik	+/ yüzeyel	-	-	-	-	-	6	Hafif	+	-
3	Ekzofitik	+/ derin	+	+	+	+	+	6	Şiddetli	-	-
4	Endofitik	+/derin	+	-	-	+	+	10	Şiddetli	-	+
5	Endofitik	+/derin	+	-	-	-	-	7	Şiddetli	-	-
6	Ekzofitik	+/derin	+	-	-	-	+	5	Şiddetli	-	+
7	Ekzofitik	+/derin	+	+	-	+	+	20	Şiddetli	-	bilinmiyor
8	Ekzofitik	+/yüzeyel	+	-	-	-	-	3	Hafif	+	-
9	Ekzofitik	-	+	-	-	-	+	2	Hafif	+	-
10	Ekzofitik	+/derin	+	-	-	-	+	14	Şiddetli	-	bilinmiyor
11	Endofitik	+/derin	+	+	+	-	+	6	Şiddetli	-	bilinmiyor
12	Ekzofitik	+/yüzeyel	-	-	-	-	-	3	Hafif	+	bilinmiyor
13	Ekzofitik	+/yüzeyel	+	-	-	-	-	17	Şiddetli	-	-

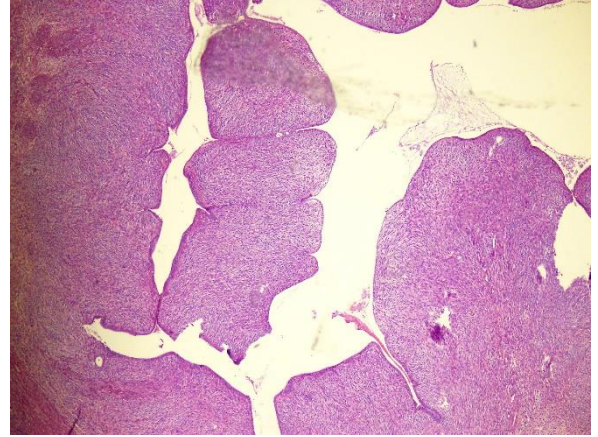
GP: gelişim paterni, Mİ: miyometrial invazyon, SAB: stromal aşırı büyüme, HK: heterolog komponent, LVI: lenfo-vasküler invazyon, SSİ: servikal stromal invazyon, SA: stromal atipi, PH: periglandüler hipersellülerite, LDM: lenf düğümü metastazı



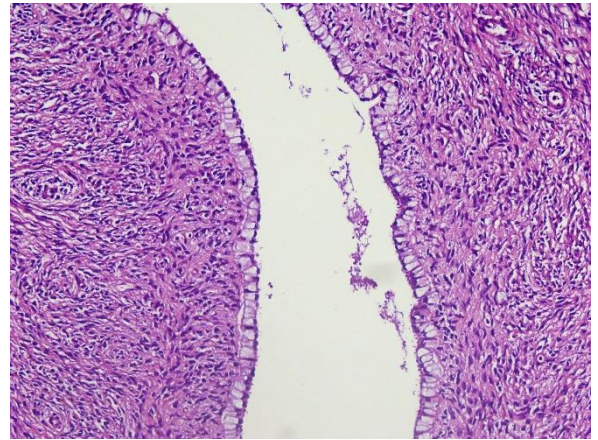
Resim 1. Adenosarkom olgusunda uterus boşluğunu dolduran ekzofitik tümörün makroskopik görüntüsü



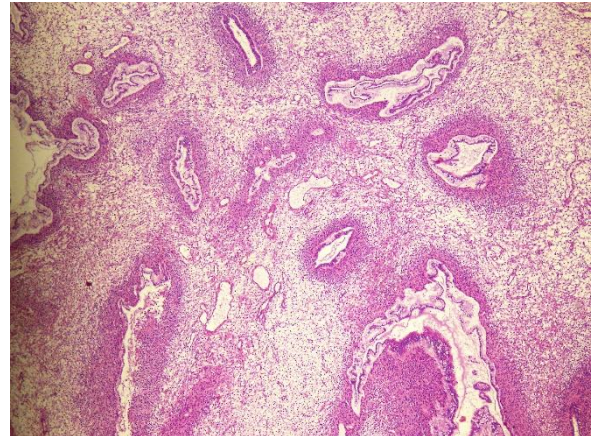
Resim 2. Yarık benzeri, kistik ve tübüler görünümde bez yapıları (H&E x40)



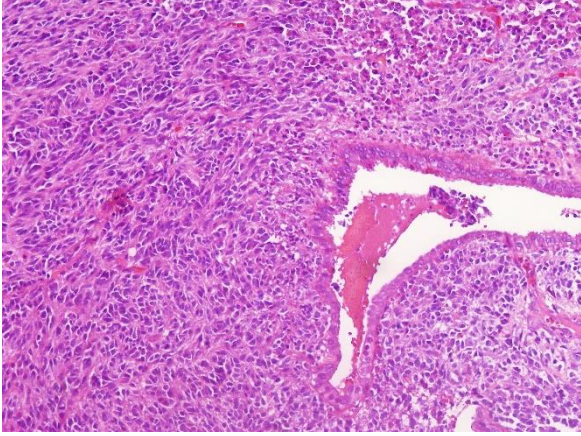
Resim 3. Tümörde polipoid yapısal konfigürasyon (H&E x 4)



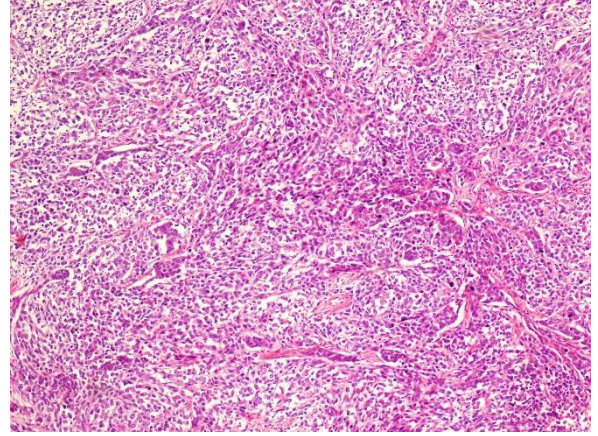
Resim 4. Epitelial bileşende müsinöz metaplazi (H&E x 100)



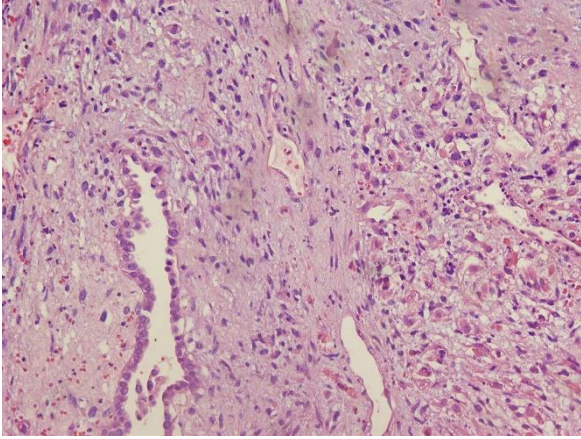
Resim 5. Epitelde müsinöz metaplazi ve bezlerin çevresinde stromal hücre artışı (H&E x 40)



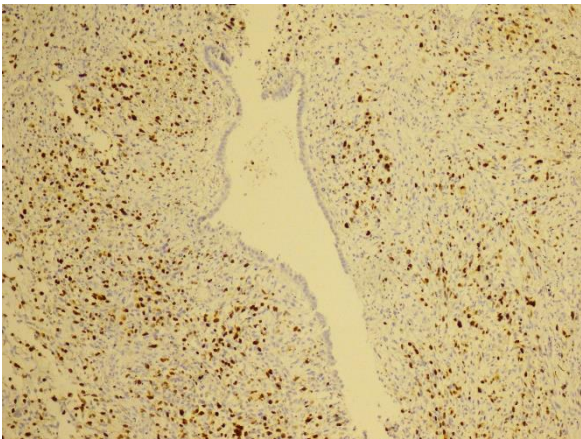
Resim 6. Adenosarkomda yüksek dereceli sarkom alanları (H&E x 200)



Resim 9. Mezenkimal bileşende seks kord benzeri alanlar (H&E x100)



Resim 7. Çizgili kas yönünde farklılaşma gösteren heterolog bileşen varlığı (H&E x 200)



Resim 8. Rabdomyoblastlarda myogen pozitifliği (immunohistokimya x100)

TARTIŞMA

Adenosarkomlar iyi huylu glandüler epitel ve kötü huylu mezenkimal bileşenden oluşan nadir görülen tümörlerdir. Tüm yaş gruplarında görülebilmekle birlikte genellikle menopoza sonrası dönemde rastlanmaktadır. Ortalama görülme yaşı 58 olarak bildirilmektedir (10, 11). Yazınla uyumlu şekilde olgularımızın tümü menopoza sonrası dönemdeydi. Adenosarkomların over, Douglas boşluğu, periton ve barsak yerleşimli olabileceği bildirilse de sıklıkla endometriümden daha nadir olarak endoserviksten gelişmektedirler (10). Adenosarkomlar genellikle büyük boyutlu, polipoid ve papiller yüzeye sahiptir. Endometrial boşluğu doldurarak serviksten dışarı uzanabilirler (3, 5). Bizim serimizdeki tümörlerin tümü endometriüm yerleşimlidir. Ortalama tümör boyutu 8.3 cm olup çoğu ekzofitik gelişim örüntüsü göstermektedir. Adenosarkomlar, mikroskopik incelemede kistik yapıda, yarık şeklinde yada atrofik görünümde bezler içerirler. Bezleri döşeyen epitel genellikle endometrioid tiptedir. Epitel proliferatif ya da inaktif görünümde olabilir. Skuamöz, müsinöz, sekretuar, tubal metaplazi gösterebilir. Epitelde hafif yada orta derecede atipi görülebilir (12, 13). Olgularımızın tümünde epitelial bileşen endometrioid tipte olup beşinde epitel inaktif, dördünde hiperplastik görünümdeydi. Tümünde epitelial bileşende hafif/orta derecede atipi saptandı.

Adenosarkomlarda mezenkimal bileşen stromal sarkom veya fibrosarkom gibi homolog ve düşük dereceli sarkomdan oluşur (12, 13). Heterolog mezenkimal alanlar adenosarkomların %20,0-25,0'inde görülmektedir. En sık görülen heterolog eleman çizgili kastır (12). Olgularımızın üçünde (%23,0) rabdomyosarkom morfolojisinde heterolog bileşen izlenmiştir. Stromal elemanların bezler çevresinde konsantrik manşon şeklinde dizilimi adenosarkomlar için karakteristik kabul edilir (10). Yazında belirtilenin aksine bizim serimizde olguların % 61.5'unda sarkomatöz bileşen yüksek dereceli olarak izlenmiştir. Bu tümörlerin çoğunda yaygın nekroz ve mezenkimal hücrelerde şiddetli nükleer atipi görülmüştür. Bezlerin çevresinde hücreyel çoğalma ise dört olguda izlenmiştir. Bu karakteristik histo-patolojik görünümün düşük dereceli sarkomatöz komponente sahip olan olgularda izlenmesi dikkat çekicidir.

Adenosarkomlarda sarkomatöz bileşen değişken düzeylerde bölünme etkinliği gösterir. (10,12,13). Bölünme sayısı genellikle 10 büyük büyütme (x200) alanında dördün üzerindedir. Ancak bölünme etkinliğinin belirgin olmadığı olgularda bile metastaz ve yineleme bildirildiğinden, epitelial alanlar çevresinde yoğunlaşmış atipik hipersellüler stroma ve 10 büyük büyütme alanında 1-3 mitoz varlığında adenosarkom tanısı konulması gerektiği vurgulanmaktadır (12,13). Bizim olgularımızda 10 BBA'daki mitoz sayısı 3 ile 20 arasında değişmektedir.

Tümörün sarkomatöz komponentinin total tümör hacminin %25,0'inden fazlasını oluşturması olarak tanımlanan sarkomatöz aşırı büyüme adenosarkomların %10,0'unda görülür. Bu alanlarda mezenkimal bileşen hücreyel, yüksek dereceli ve bölünme etkinliği yüksektir (11,12). Serimizde de sarkomatöz aşırı büyüme gösteren tümörlerin oranı oldukça yüksektir (%69,0).

Adenosarkomların çoğu 1. evrede tanı almaktadır (4). Yazınla uyumlu şekilde olgularımızın çoğu tanı anında FIGO evre I olarak

değerlendirilmiştir.

Adenosarkomlar için kötü gidiş göstergeleri, sarkomatöz aşırı büyüme, derin miyometrial invazyon, heterolog bileşenin varlığı, lenfovasküler invazyon, ve uterus dışına yayılım olarak tanımlanmaktadır (2,3,10,14). Özellikle miyometrial invazyon ve sarkomatöz aşırı büyüme yineleme için temel risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (9).

Olgularımızın biri hariç tümünde miyometrial invazyon görülmüştür. Derin miyometrial invazyon görülen yedi hastanın tümünde sarkomatöz aşırı büyüme vardı. Sağ kalım süreleri 4-53 ay arasında olan ve hayatını kaybeden yedi hastanın tümünde sarkomatöz aşırı büyüme ve altısında derin miyometrial invazyon mevcuttu. Kaybedilen hastaların üçü 1. evredeydi. Heterolog bileşen saptanan üç olgu da hayatını kaybetti. Çalışmamızda derin miyometrial invazyon, sarkomatöz aşırı büyüme ve heterolog bileşen varlığının kısa yaşam süresi ile ilişkili olduğunu saptadık.

Uterin adenosarkomlar için birincil tedavi TAH + BSO' dir (1,5). Lenfadenektominin gerekliliği açık değildir. Arend ve arkadaşlarının (2) 544 adenosarkom olgusunu değerlendirdikleri çalışmalarında lenfadenektomi yapılan hastaların %3,1'inde lenf düğümü metastazı saptanmıştır. Özgü ve arkadaşlarının (9) 15 adenosarkom olgusundan oluşan çalışmasında sadece bir hastada lenf düğümü metastazı izlenmiş olup bu tümörün büyük boyutlu ve miyometriuma derin invaze olduğu belirtilmiştir. Bazı yayınlarda, uterusa sınırlı ve yüksek risk faktörü olmayan olgularda lenfadenektominin gerekli olmadığı savunulmaktadır (1, 8). Bizim serimizde dokuz olguda lenfadenektomi yapıldı ve bu olguların ikisinde lenf düğümü metastazı saptandı. Bu iki olguda büyük tümör boyutu, derin miyometrial invazyon ve sarkomatöz aşırı büyüme mevcuttu. Bu hastaların yaşam süreleri 6 ay ve 53 ay olarak saptandı.

Adenosarkomlarda adjuvan tedavinin etkinliği

tartışmalıdır. Adjuvan kemoterapi ve radyoterapinin sarkomatöz aşırı büyüme gibi yüksek yineleme riski içeren olgularda hastaliksız sağ kalım ve sağ kalım sürelerini uzatabildiğine dair yayınlar bulunmaktadır (1, 5, 8).

Vaka sayımızın kısıtlı olması, uygulanan adjuvan tedavi rejimleri ve uygulama süreleri ile ilgili net verilere sahip olmamız çalışmamızın kısıtlı olduğu yönlerdir. Bu nedenle adjuvan tedavinin yaşam süresine olan etkisi belirlenemiştir.

Adenosarkomların histopatolojik ayırıcı tanısında adenofibrom, karsinosarkom ve atipik polipoid adenomyom akılda tutulmalıdır. Adenosarkomlar, bez çevresinde stromal hücre çoğalması varlığı ile adenofibromdan, epitelial alanların benign olması ile karsinosarkomdan ayırılabilir. Atipik polipoid adenomyomlarda ise adenosarkomlardan farklı olarak epitelial alanlarda daha fazla atipi ve skuamöz moruler metaplazi saptanır (10).

Adenosarkomlar çoğunlukla uterusun diğer mezenkimal tümörlerine göre daha iyi gidişlidir. Ancak farklı klinik seyirleri ve yüksek yineleme oranları nedeniyle yakın olarak takip edilmeleri gerekmektedir. Nadir görülen tümör tipi olmaları nedeniyle tedavi yöntemleri ile ilgili daha çok vakayı içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. HoxieCarroll A, Ramirez PT, Westin SN, Soliman PT, Munsell MF, Nick AM, Schmeler KM, Klopp AH, Fleming ND. Uterine adenosarcoma: An analysis on management, outcomes, and risk factors for recurrence. *Gynecologic Oncology* 2014; 135: 455-61.
2. Arend R, Bagaria M, Lewin SN, Sun X, Deutsh I, Burke WM, Herzog JD. Long-term outcome and natural history of uterine adenosarcomas. *Gynecologic*


Oncology 2010; 119: 305-8.

3. Taga M, Sawada M, Nagai A, Yamamoto D, Hayase R. A case of Adenosarcoma of the Uterus. *Case report Obstet Gynecol* 2014; 2014: 342187.
4. Yuan Z, Yu M, Shen K, Yang J, Cao D, Zhang Y, Zhou H, Wu H. Uterine Adenosarcoma: A retrospective 12-year single-center study. *Frontiers in Oncology* 2019; 9(237): 1-8.
5. Hanyuan Liu BS, Zhen Shen MS, Dabao Wu BS, Ying Zhou MD. Uterine adenosarcoma with sarcomatous overgrowth: A case report of aggressive disease in a 16-year-old girl and literature review. *J. Pediatr Adolesc Gynecol* 2018; 31: 426-31.
6. Seagle BL, Kanis MStrohl AE, ShahabibS. Survival of woman with Mullerian adenosarcoma: A National Cancer Database study. *Gynecol Oncol* 2016; 143: 636-41.
7. Shi Y, Liu Z, Peng Z, Yang K, Yao X. The diagnosis and treatment of Mullerian adenosarcoma of the uterus. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2008; 48: 596-600.
8. Tanner EJ, Toussaint T, Leitao Jr MM, Hensley ML, Soslow RA, Gardner GJ, et al. Management of uterine adenosarcomas with and without sarcomatous overgrowth. *Gynecol Oncol* 2013; 129: 140-4.
9. Özgü E, Narin MA, Yalçın HR, Taşçı T, Güngör T, Çavuşoğlu D, Meydanlı MM, Tulunay G. Uterine adenosarcomas: A dual-institution experience. *Joournal of Obstetrcs and Gynaecology* 2016; 1-4.
10. Zaluodek CJ, Hendrickson MR, Soslow RA. Mesenchymal Tumors of the uterus. In Robert J Kurman, Lora H Ellenson, Brigitte M Ronnett (eds) *Blaustein's pathology of the female Genital Tract 6th edition* Springer, New York, USA 2011: 455-527.
11. Gökteş S, Yıldırım M, Süren D, Tutuş B, Dilli UD, Yıldız M. Uterus adenosarkomu: Olgu sunumu. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2013; 14: 40-3.
12. Kefeli M, Yıldız L, Çelik H, Aydın O, Kandemir B. Uterin adenosarkom: Dört olgunun klinikopatolojik değerlendirmesi. *Journal of Experimental and Clinical Medicine* 2009; 26: 190-2.
13. Wells M, Oliva E, Palacios J, Prat J. Mixed epithelial and mesenchymal tumours. In Robert J. Kurman, Maria Luisa Carcangiu, C. Simon Herrington, Robert H. Young (eds) *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs 4th edition* IARC Lyon, France 2014: 148-51.
14. Togami S, Kawamura T, Fukuda M, Yanazume S, Kamio M, Kobayashi H. Clinical management of uterine cervical mullerian adenosarcoma: A clinicopathological study of six cases and review of literature. *Taiwanese Journal of obstetrics & Gynecology* 2018; 57: 479-82.



Anterior Servikal Mikrodiskektomi Sonrası Kemik Greft Destekli Peek Cage Kullanılması: 78 Olgu

Use of Bone Graft Assisted Peek Cage After Anterior Cervical Microdiscectomy: 78 Cases

Güray BULUT 

Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada, dejeneratif servikal disk hernisi tanısı ile anterior servikal mikrodiskektomi (ASMD) ve sentetik kemik greft (putty) ile desteklenmiş peek cage ile füzyon yapılmış olguları; yaş, cins, semptomlar, fizik muayene bulguları ve cerrahi sonuçları ile birlikte literatür ışığında değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Nisan 2015-Nisan 2017 tarihleri arasında kliniğimizde anterior servikal mikrodiskektomi ve füzyon yapılmış 78 olgu retrospektif olarak incelendi. Tüm olgularda dejeneratif disk hastalığı ve osteofitik değişiklikler vardı. Semptomlar, fizik muayene, servikal radyografiler ve servikal manyetik rezonans görüntüleri ile desteklendi ve cerrahi endikasyon konuldu. Olgular; cins, yaş, semptomlar, fizik muayene, disk mesafeleri, radyolojik bulgular, komplikasyonlar, nüks, hasta memnuniyeti açısından değerlendirildi.

BULGULAR: Anterior servikal mikrodiskektomi ve putty destekli peek cage kullanılarak tedavi edilen 74 (%94.87) olgu operasyondan fayda gördüğünü bildirdi. Hastanede kalış süresi ortalama 1 gündü. Komplikasyon oranı %2.56 idi; nüks ve reoperasyon olmadı. Servikal collar kullanımına gerek olmadı. Enfeksiyon, stabilite ya da füzyon sorunu izlenmedi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Anterior servikal mikrodiskektomi yapılan ve sentetik kemik greftle desteklenmiş peek cage ile füzyon güvenli, kolay uygulanan, etkin bir tedavi yöntemidir.

Anahtar Kelimeler: Anterior servikal mikrodiskektomi, servikal disk hernisi, peek cage, kemik greft

Abstract

INTRODUCTION: In this study, the patients who had fusion with the anterior cervical microdiscectomy and the synthetic bone graft (putty) with the diagnosis of degenerative cervical disc herniation; We evaluated age, sex, symptoms, physical examination findings and surgical results in the light of literature.

METHODS: Between April 2015 and April 2017, 78 cases with anterior cervical microdiscectomy and fusion were evaluated retrospectively. Symptoms were supported by physical examination, cervical radiographs and cervical magnetic resonance images and surgical indications were made. Cases; sex, age, symptoms, physical examination, disc distances, radiological findings, complications, relapse, patient satisfaction were evaluated retrospectively.

RESULTS: 74 patients (94.87%) treated with anterior cervical microdiscectomy and putty-assisted peek cage reported benefit from the operation. The mean hospital stay was 1 day. The complication rate was low (2.56%), there was no recurrence and reoperation. The use of cervical collar was not required. No infection. None of the patients had any stability or fusion problems.

DISCUSSION and CONCLUSION: Fused with a peek cage supported by synthetic bone graft and made of anterior cervical microdiscectomy is a safe, easy-to-use, effective treatment.

Keywords: Anterior cervical microdiscectomy, cervical disc hernia, peek cage, bone graft

GİRİŞ

Servikal disk hernisi, intervertebral nükleus pulpozusun akut ya da kronik süreçte anulus fibrozisi yırtarak sinir köküne veya omuriliğe baskı yapması ile semptom ve bulgu veren bir hastalıktır. Yerleşimine göre intraforaminal, ventrolateral ve orta hat olmak üzere ayrılır (1).

Akut disk hernileri, travma sonucu gelişir ve acil

dekompresif cerrahi gerekebilir. Klinikte daha çok, servikal spondiloz zemininde oluşmuş dejeneratif diskin herniasyonu ya da oluşan bu diskin kalsiyum depolaması sonucu sert diske dönüşmesi görülür. Özellikle, tekrarlanan fleksiyon ve ekstansiyon hareketlerinin neden olduğu düşünülmektedir (2-4). Disk herniasyonu yerleşimine göre radikülopati ve/veya myelopati semptom ve bulguları verir. Bazen sol C6 radikülopati miyokard enfarktüsü ile karışabilir.

En sık boyun ağrısı, sonra sırası ile omuz veya kol ağrısı ile hastalar başvururlar. Nörolojik defisitler, daha çok kronik tekrarlayan ağrı atakları sonucu oluşur ve genellikle sıklık sırasına göre monoparezi, refleks değişiklikleri, üst ekstremité duyu kusuru ve atrofi gözlenebilir. Nadiren travmatik olmayan akut disk hernisine bağlı parapleji olguları bildirilmiştir (5,6).

Cerrahi olarak değişik girişim yolları ve teknikleri mevcuttur. Füzyonlu veya füzyonsuz anterior girişimler ve posterior laminatomi, laminektomi, hemilaminektomi ve foraminatomi ile olan girişimler yapılmaktadır. Genellikle diskin yerleşimine ve cerrahın tercihine göre karar verilir. Tüm cerrahi tekniklerin avantaj ve dezavantajları vardır. Hepsinde amaç başarılı bir şekilde diski çıkarmak ve sonrasında omurga stabilitesini korumaktır (7).

Anterior servikal diskektomi (ASMD), sinir kökü ve omurilik basısına neden olan radiküler ve myelopatik servikal hastalığın tedavisinde başarı ile uygulanmakta olan bir cerrahi tekniktir. Bizde kliniğimizde servikal disk hernisi tanısıyla ASMD yaparak putty ile desteklenmiş peek cage ile stabilizasyon yaptığımız olgularımızı literatür ışığında değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Kliniğimizde Nisan 2015-Nisan 2017 tarihleri arasında ASMD sonrası putty ile desteklenmiş peek cage uygulanan 78 olgu retrospektif olarak değerlendirildi.

Dejeneratif disk hastalığı ve osteofitik değişikliklerin olduğu tüm olgular; servikal radyografiler ve servikal manyetik rezonans görüntüleri (SMRI) ile değerlendirilerek cerrahi endikasyon konuldu (Resim 1). Ek olarak 17 olguda elektronöromyografi (ENMG) ile tanıları desteklendi. Yine bazı olgularda gerektiğinde servikal bilgisayarlı tomografi (SBT) ve dinamik servikal radyografi yapıldı.

Tüm olgulara operasyondan 30 dakika önce 1 doz

ve postoperatif 2 doz profilaktik antibiyotik uygulandı. Cilt antiseptik solüsyonlarla 5 dakika fırçalandı. Baş nötral supin pozisyonda sağ servikal girişim yolu ile 1 veya 2 mesafe olgularda horizontal, 3 mesafe ve üzeri olgularda sagittal cilt insizyonu yapıldı. Peroperatif C-kollu flurosکopi ile mesafe tayini yapıldı. Bütün olgular operasyon mikroskobu kullanılarak ve anterior mikrocerrahi teknikle opere edildi. Özellikle radiküler semptomu olan olgularda semptom tarafında ki unsinat eklem traşlandı. Olguların disk mesafelerinin ölçüsüne uygun olarak, içi putty ile desteklenmiş peek cage konuldu.



Resim 1. Preoperatif röntgenogram (A ve D) ve MRI görüntüleri

Postoperatif olgulara servikal collar rutin kullanılmadı. Postoperatif 1. günde bütün olgulara servikal grafileri çekildi (Resim 2). Klinik değerlendirme Odom kriterlerine göre yapıldı (Tablo 1).



Resim 2. Postoperatif röntgenogramlar

Tablo 1. Odom Klinik Değerlendirme Kriterleri

Mükemmel:	Servikal disk hastalığına bağlı yakınması yok, günlük aktivitelerini kısıtlamasız yerine getirebiliyor.
İyi:	Servikal disk hastalığına bağlı arada şikayeti oluyor, günlük aktivitesinde belirgin kısıtlama yapmıyor
Orta:	Subjektif iyileşme var, fiziksel aktivitede belirgin iyileşme mevcut
Kötü:	Hiçbir iyileşme yok, aynı ya da daha kötü.

SONUÇLAR

Olguların 27'si erkek (%34.6) ,51'i kadını (%65.4). Ortalama yaşları 45.5 idi (24-71). Semptomların başlangıcı ile başvuru arasında geçen süre ortalama 10 aydı (5 gün-60 ay). 6 (%7.7) olgunun geçmiş sorgulamasında belirgin bir travma öyküsü vardı. Olguların hepsi boyun ağrısı ve tek taraflı veya bilateral kol ağrısından şikayetçi idi. Fizik muayenede; 40(%51.3) olguda boyun hareketlerinde ağrı vardı, 33(%42.31) olguda çeşitli düzeylerde motor defisit, 38(%48.72) olguda refleks değişiklikleri, 51(%65.38) olguda dermatomal duyu değişiklikleri, 12(%15.38) olguda patolojik refleks, 6(%7.69) olguda ağrı olan tarafta Spurling bulgusu mevcuttu.

Olguların mesafelere göre sınıflanması; C3-4 seviyesi 2(%2.56), C4-5 seviyesi 2(%2.56), C5-6 seviyesi 16(%20.51), C6-7 seviyesi 9(%11,53) olgu şeklindeydi. Ayrıca 33 olgumuzda (%42.31) iki seviyede, 15'inde (%19.23) üç seviyede disk hernisi vardı.

Peroperatif hiçbir olguda komplikasyon gelişmedi. C5-6, C6-7 seviyelerinden opere olan 1(%1.28) olguda 1 ay sonra düzelen ses kısıklığı gelişti. C5-6 mesafesinden opere olan 1(%1.28) olguda preoperatif sol kolda olan güçsüzlüğü düzeldi, ancak aynı tarafta hipoestezi şikayeti oldu.

Postoperatif erken dönemde 74(%94.87) olguda kol ağrısı şikayetleri geçti. 9(%11.54) olguda medikal tedavi ve fizik tedavi sonrası düzelen boyun ağrısı oldu. Hiçbir olgu tekrar opere edilmedi. Hiçbir olgu servikal collar kullanmadı. Hiçbir olguda kullanılan kafeslere ve kemik grefte bağlı stabilite ya da füzyon sorunu olmadı.

Odom kriterlerine göre klinik sonuçlar; %80.77'si mükemmel, %14.1'i iyi, %5.13'ü orta olarak değerlendirilmiştir, kötü sonuç yoktur. Olgular ortalama 6 ay (1-26 ay) takip edilmiştir.

TARTIŞMA

Servikal disk hastalığında hangi cerrahi tekniğin gerekli ya da daha faydalı olduğu yaklaşık 50 yıldır tartışılmaktadır. Bu tartışma 1958'de Cloward ve Smith ve Robinson'un servikal disk hastalığında diskektomi ve füzyonu tariflemesi ile başlamıştır (8,9).

Konservatif yöntemler ile tedavi edilemeyen servikal disk hastalıklarında anterior servikal diskektomi ve füzyon (ASDF), altın standart cerrahi girişimler arasında sayılmaktadır. Anterior diskektomi sonrası, disk aralığına konulan kemik füzyon ya da çeşitli destek protezler (cage, disk protezi gibi) konularak ve/veya plak-vida sistemleri ile omurga gövdesinde olabilecek çökmeleri önlemek ve omurganın stabilizasyonunu korumak hedeflenmektedir (10-12).

Hirsh ise, bütün vakalara füzyonun gerekli olmadığı fikrini ortaya atmış ve seçilmiş birçok vakada sadece diskektominin problemi çözmede yeterli olduğunu vurgulamıştır. Literatürde sadece diskektominin iyi sonuçları olduğuna dair birçok yazı mevcuttur. Füzyonsuz basit diskektominin avantajları olduğu gibi dezavantajları da vardır. Kolay uygulanabilir olması, cerrahi sürenin kısalığı, komplikasyon oranlarının füzyon ve implant kullanılan vakalara göre daha az olması ve ekonomik olması iyi bilinen avantajlarıdır. Postoperatif dönemde segmental kifotik açılma, servikal lordoz kaybı,

servikal aksın bozulması ve sonuç olarak aksiyel boyun ağrısı basit diskektominin dezavantajlarıdır (13-19).

Füzyonsuz tedavi yöntemlerinden biride posterior servikal foraminotomidir. Myelopati bulgusu gözlenmeyen lateral yerleşimli disk hernilerinde ve foraminal stenoz varlığında, posterior servikal foraminotomi yöntemiyle (endoskopik veya açık) de başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Sinir kökünün anatomik olarak çok daha iyi ortaya konulabilmesi, boyun yapılarının (karotis, trakea, özefagus, rekürren laringeal sinir) yaralanması gibi komplikasyonların olmaması, cerrahi sonrası servikal immobilizasyon gerekmemesi, aynı keside çok seviye sinir kökü dekompresyonu yapılabilmesi avantajlarıdır. Ancak sınırlı endikasyon (lateral yerleşimli, soft disk), postoperatif daha fazla boyun ağrısı, kök yaralanması, dura hasarı, BOS fistülü, reoperasyon riski, endoskopi ile yapılıyorsa tecrübe ve yüksek maliyet, ileri yaşta uygulandığında osteofit oluşumu nedeniyle cerrahi başarının düşmesi dezavantajlarıdır. Uygun hasta seçimi çok önemlidir (20-26).

Wirth ve arkadaşları üç cerrahi tekniği, servikal foraminotomi, füzyonlu ve füzyonsuz anterior servikal diskektomiye karşılaştırmışlardır. Her üç cerrahi tekniğin etkinliğinin aynı olduğunu ancak füzyonsuz anterior servikal diskektominin ameliyat ve hastanede kalış süresini azalttığını söylemişlerdir. Ancak bu çalışmada servikal stabilite ile ilgili bir bilgi verilmemiştir (27). Genel olarak kabul görülen, yumuşak ve yeni disk hernilerinin tedavisinin sadece diskektomi ile, osteofitik basıların eşlik ettiği, sert ve eski dejeneratif disk hernilerinin tedavisinin diskektomi ve füzyon ile tedavi edilmesidir. Füzyon, tek başına yapılabileceği gibi plakla da yapılabilir ve plaklamanın füzyon oranlarını artırdığı yönünde yayınlar mevcuttur (28).

Goffin ve ark. tarafından ASDF uygulanan olgularda komşu segment hasarı (KSH) gelişme oranının %60'a yakın olduğunun tanımlanması,

başka bir tartışmaya neden olmuştur (29-32). Literatürde yıllık servikal disk füzyon sonrası komşu segment hastalığı (KSH) görülme sıklığı %2-8 olarak bildirilmiştir (12). Komşu segment dejenerasyonunu azaltabilmek ve opere edilen segmentteki hareketliliği koruyabilmek için servikal disk artroplastisi (SDA) tanımlanmıştır. Ancak, bu teknikte de servikal hareket aralığının azaldığını ve komşu segment dejenerasyonunun arttığını bildiren çalışmalar vardır. Ayrıca, SDA etkilenen her seviye için uygun olmayabilir. Servikal ağrıda artış, retrofaringeal hematoma, vertebra kırığı, protezin migrasyonu, protezin yetersizliği, protezde aşınma, postoperatif kifoza, komşu segment dejenerasyonu, aşırı hassasiyet veya heterotopik ossifikasyon dezavantajlarıdır (30-36). Ayrıca metal implanta karşılık gelişen lenfositik reaksiyonun sebep olduğunun ileri sürüldüğü metallozis gibi komplikasyonların görüldüğüne dair az sayıda yayın da mevcuttur (37). Kifoza gidiş SDA cerrahisine atfedilen önemli bir komplikasyon olup Pickett ve ark. 14 hastalık serilerinde 24 aylık takip süresi sonunda hastaların tümünde 6 dereceye varan kifoza gidiş tespit etmişlerdir (38).

Günümüzde tek veya çok seviyeli SDH'nin tedavisinde güncel yaklaşım çoğunlukla anterior servikal diskektomidir. Bu yaklaşım füzyonlu veya basit diskektomi olarak yapılabilmektedir. Operasyon tekniği genel olarak aynıdır. Anterior servikal diskektomi sonrası araya bir destek doku konulması genellikle cerrahin tercihine bağlıdır. Literatürde de görüldüğü gibi genel olarak sonuçlar benzerdir. Füzyon uygulanmasında intervertebral füzyon materyali olarak titanyum ya da peek kafesler (cage), otogreft kemik materyali, allogreft kemik materyalleri, sentetik kemik materyalleri, plaklar vb. gibi değişik birçok alternatif yöntem mevcuttur. En ucuz ve sağlıklı, daha etkin ve dayanıklı minimum komplikasyona sebep olan füzyon materyalleri oluşturmak amaçlanmaktadır (30-39). Biz olgularımızda peek cage uyguladık. Peek cage; MRI ve BT uyumlu Polyetheretherketone (Peek) malzemeden imal edilmektedir. Superior ve inferior yüzeylere

tutunan dişli yapısı sayesinde implantasyondan sonra sabitlemek için servikal plak gibi ikinci bir implanta gerek duyulmadan kullanılabilir. Çok kısa sürede, kolay uygulanan malzemelerdir (Resim 3). Kafeslere ve kemik greftlere bağlı herhangi bir komplikasyonumuz olmadı. Sonuçlarımız ve hasta memnuniyetimiz yüksektir, kolay kullanımı aynı zamanda ekonomik olması avantajdır. Sonuçlarımız literatür genelinde değerlendirildiğinde oldukça başarılıdır. Odom kriterlerine göre %80.77 mükemmel, %14.1 iyi sonuçlarımız vardır. 74 (%94.87) olgumuz operasyondan fayda gördüğünü bildirmiştir.



Resim 3. Peek cage

SDH cerrahisinde ASD ve kafeslerle füzyon uyguladığımız bütün olgularımızda, dejeneratif disk bozukluğu ve genellikle ilave osteofitik değişikliklerinde olmasını tercih ediyoruz. Preoperatif servikal öne kifotik açılanma problemi olduğunda, uygun ölçülerde mesafeye yerleştirilen kafesler kriko vazifesi görerek servikal vertebra diziliminde de belirgin düzelleme sağlanabilmektedir (Resim 4). Ayrıca olgularımızda postoperatif, segmental kifotik açılanma görülmemiştir.



Resim 4. Servikal lordozun preoperatif MRG (A) göre postoperatif röntgenogramda (B) düzelmesi

Peek cage kafesler servikal disk protezlerinin 1/5'i maliyetindedir. Literatürde bu teknikle ilgili füzyon oranları %95'lerdedir (30-35). Bizim takip süremiz ortalama 6 aydır ve füzyon sonuçları için erkendir. Füzyon için kullanılan Anterior plaklar bizce servikal füzyona destekte kullanılan implantlardır, preop hasta planlamasında listezis görülen hastalarda ayrıca peroperatif stabilizasyon sorunu olabileceğini düşündüğümüz hastalarda kullanılmalıdır. Rutin kullanılmasına bizce gerek yoktur.

Yaş grubu olarak ortalamamız 45.5 olup literatür ile uyumluydu. Cinsiyet olarak bazı çalışmalarda erkekler bazı çalışmalarda kadın oranı daha fazla idi (40). Bizim çalışmamızda kadın oranı daha fazla idi (%65.4).

Anterior yaklaşımlarda genel olarak her seviye için komplikasyon oranını %0-10 arasında oranlar bildirilmiştir (36,42). ASD'nin komplikasyonları arasında; disfaji, disfoni, kanama, rekürrent laringeal sinir yaralanması, özofagus yaralanması, trakeal yaralanma, dural yırtık, hematoma, ve spinal kord hasarı sayılabilir. Bizim komplikasyonlarımız, ses kısıklığı ve ağrı olan kolda his azalması şeklinde olup, literatür ile uyumlu ve düşük orandadır (%2.56).

Bizim serimizde olguların, ameliyat ve hastanede kalış süresi ortalama 1 gece olarak gerçekleşmiştir. Genellikle 1 hafta-10 günlük bir istirahat sonrası işbaşı yapmak mümkün olmuştur. ASMD'de putty ile desteklenmiş peek cage kullanılması; memnuniyeti yükselten, kolay uygulanabilir, cerrahi süreyi uzatmayan, komplikasyon oranı düşük olan ve ekonomik bir yöntemdir.

Sonuç

Anterior yaklaşım tercih edilen servikal disk hernilerinde, içi sentetik kemik greftle desteklenmiş peek cage kullanılması başarılı sonuç vermektedir. Kullanımı kolay, hasta memnuniyeti yüksek ve gelişen teknolojiyle birlikte ekonomiktir. Servikal disk hernisi

hastalığında preoperatif radyolojik değerlendirme, yaklaşım şeklini ve kullanılacak cerrahi materyalin seçimin yapılmasında önemli bir belirleyicidir. Anterior plaklar bizce ilave omurga stabilite sorunlarında servikal füzyona destekte kullanılan implantlardır. Rutin kullanılmasına gerek yoktur.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Hoxie Altınörs N, Caner H. Servikal disk hastalığı. In: Zileli M, Özer F. (eds) Omurilik ve omurga cerrahisi'nde. 1. Baskı İzmir: Saray Medikal Yayıncılık 1997: 306-314.
2. Callagan PJ, McGill SM. Intervertebral disc herniation: studies on a porcine model exposed to highly repetitive flexion/extension motion with compressive force. *Clinical Biomechanics* 2001; 16: 28-37.
3. Gruber HE, Hanley EN. Observations on morphologic changes in the aging and degenerating human disc: Secondary collagen alterations. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2002; 3: 9.20. Adamson TE: Microendoscopic posterior cervical laminoforaminotomy for unilateral radiculopathy: Results of a new technique in 100 cases. *J Neurosurg (Suppl)* 2001; 1: 51-7.
4. Prescher A. Anatomy and pathology of the aging spine. *European Journal of Radiology* 1998; 27: 181-95.
5. Greenberg MS. *Handbook of neurosurgery*. 5 ed. Ontario, Canada: Thieme New York, 2001: 310- 14.
6. Ueyama T, Tamaki N, Kondoh T, Miyomato H, Akiyama H, Nagashima T. Non-traumatic acute paraplegia associated with cervical disc herniation: a case report. *Surg Neurol* 1999; 52: 204-7.
7. Zeidman SM, Ducker TB. Anterior cervical discectomy. Kaye AH, Black PM. In: *Operative neurosurgery*. First ed. China: Churchill Livingstone, 2000: 1793-802.
8. Cloward RB. The anterior approach for removal of ruptured cervical disc. *J Neurosurg* 1958; 16: 602-7.
9. Smith GW, Robinson RA. The treatment of certain spine disorders by anterior removal of the intervertebral disc and interbody fusion. *J Bone and Joint Surg*. 1958; 40A:624-62.
10. Agrillo U, Faccioli F, Fachinetti P, Gambardella G, Guizzardi G, Profeta G. Guidelines for the diagnosis and management of the degenerative diseases of cervical spine. *J Neurosurg Sci* 1999; 43:11-4.
11. Bydon M, Mathios D, Macki M, de la Garza-Ramos R, Sciubba DM, Witham TF, Wolinsky JP, Gokaslan ZL, Bydon A. Longterm patient outcomes after posterior cervical foraminotomy: An analysis of 151 cases. *J Neurosurg Spine*. 2014; 21:727-31.
12. Huang D, Du X, Liang H, Hu W, Hu H, Cheng X. Anterior corpectomy versus posterior laminoplasty for the treatment of multilevel cervical myelopathy: A meta-analysis. *Int J Surg* 2016; 35: 21-7.
13. Hirsch C. Cervical disc rupture: diagnosis and therapy. *Acta Orthop Scan* 1964; 30: 172-86.
14. Thorell W, Cooper J, Hellbusch L, Leibrock L. The long term outcome of patients undergoing anterior cervical discectomy with and without intervertebral bone graft placement. *Neurosurgery* 1998; 43: 268-73.
15. Bertalanffy H, Eggert HR. Complications of anterior cervical discectomy without fusion in 450 consecutive patients. *Acta Neurochir*. 1989; 99(1-2):41-50.
16. Donaldson JW, Nelson PB. Anterior cervical discectomy without interbody fusion. *Surg Neurol* 2002; 57: 219-25.
17. Donaldson JW, Nelson PB. Anterior cervical discectomy without interbody fusion. *Surg Neurol* 2003; 57:219-24.
18. White BD, Fitzgerald JJ. To graft or not to graft: rationalizing choice in anterior cervical discectomy. *British J Neurosurg*. 2005; 19: 148-54.
19. Murphy MA, Trimble MB, Piedmonte MR, Kalfas IH. Changes in the cervical foraminal area after anterior discectomy with and without a graft. *Neurosurgery* 1994; 34: 93-6.
20. Adamson TE. Microendoscopic posterior cervical laminoforaminotomy for unilateral radiculopathy: Results of a new technique in 100 cases. *J Neurosurg (Suppl)* 2001; 1: 51-7.
21. Clarke MJ, Ecker RD, Krauss WE, McClelland RL, Dekutoski MB. Same-segment and adjacent-segment disease following posterior cervical foraminotomy. *J Neurosurg Spine* 2007; 6: 5-9.
22. Ebersold MJ, Raynor RB. Cervical laminotomy, laminectomy, laminoplasty, and foraminotomy. In: Benzel EC (ed), *Spine Surgery: Techniques, Complication Avoidance, and Management*, Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 387-94.
23. Lubelski D, Healy AT, Silverstein MP, Abdullah KG, Thompson NR, Riew KD, Steinmetz MP, Benzel EC, Mroz TE. Reoperation rates after anterior cervical discectomy and fusion versus posterior cervical foraminotomy: A propensity-matched analysis. *Spine J* 2015; 15: 1277-83.
24. Brenne C, Scharf J, Schmieder K, Barth M. High prevalence of heterotopic ossification after cervical disc arthroplasty: Outcome and intraoperative findings following explantation of 22 cervical disc prostheses. *J*

- Neurosurg Spine. 2012; 17:141-6.
25. Oertel JM, Philipps M, Burkhardt BW. Endoscopic posterior cervical foraminotomy as a treatment for osseous foraminal stenosis. *World Neurosurg* 2016; 91: 50-7.
 26. Wagner R, Telfeian AE, Ipreburg M, Krzok G. Minimally invasive fully endoscopic two-level posterior cervical foraminotomy: Technical note. *J Spine Surg* 2017; 3: 238-42.
 27. Wirth FP, Dowd GC, Sanders HF, Wirth C. Cervical discectomy: a prospective analysis of three operative techniques. *Surg Neurol* 2000; 53: 340-8.
 28. Bolesta MJ, Rehtine GR, Chrin AM. One- and two-level anterior cervical discectomy and fusion: the effect of plate fixation. *Spine J*. 2002; 2:197-203.
 29. Goffin J, van Loon J, Van Calenbergh F, Plets C. Long-term results after anterior cervical fusion and osteosynthetic stabilization for fractures and/or dislocations of the cervical spine. *J Spinal Disord* 1995; 8:500-8.
 30. Hilibrand AS, Carlson GD, Palumbo MA, Jones PK, Bohlman HH. Radiculopathy and myelopathy at segments adjacent to the site of a previous anterior cervical arthrodesis. *J Bone Joint Surg Am* 1999; 81: 519-28.
 31. Robertson JT, Papadopoulos SM, Traynelis VC. Assessment of adjacent-segment disease in patients treated with cervical fusion or arthroplasty: A prospective 2-year study. *J Neurosurg Spine* 2005; 3: 417-23.
 32. Zhong ZM, Zhu SY, Zhuang JS, Wu Q, Chen JT. Reoperation after cervical disc arthroplasty versus anterior cervical discectomy and fusion: A meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res* 2016; 474: 1307-16.
 33. Brenke C, Scharf J, Schmieder K, Barth M. High prevalence of heterotopic ossification after cervical disc arthroplasty: Outcome and intraoperative findings following explantation of 22 cervical disc prostheses. *J Neurosurg Spine*. 2012; 17:141-6.
 34. Leung C, Casey AT, Goffin J, Kehr P, Liebig K, Lind B, Logroscino C, Pointillart V. Clinical significance of heterotopic ossification in cervical disc replacement: A prospective multicenter clinical trial. *Neurosurgery* 2005; 57:759-63.
 35. Moatz B, Tortolani PJ. Cervical disc arthroplasty: Pros and cons. *Surg Neurol Int* 2012; 3: 216-24.
 36. Goffin J, Van Calenbergh F, van Loon J, Casey A, Kehr P, Liebig K, Lind B, Logroscino C, Sgrambiglia R, Pointillart V. Intermediate follow-up after treatment of degenerative disc disease with the Bryan cervical disc prosthesis: Single-level and bi-level. *Spine* 2003; 28:2673-78.
 37. Guyer RD, Shellock J, MacLennan B, Hanscom D, Knight RQ, McCombe P, Jacobs JJ, Urban RM, Bradford D, Ohnmeiss DD. Early failure of metal-on-metal artificial disc prostheses associated with lymphocytic reaction: Diagnosis and treatment experience in four cases. *Spine* 2011; 36: 492-7.
 38. Pickett GE, Mitsis DK, Sekhon LH, Sears WR, Duggal N. Effects of a cervical disc prosthesis on segmental and cervical spine alignment. *Neurosurg Focus* 2004; 17: E5.
 39. Suetsuna F, Yokoyama T, Kenuka E, Harata S. Anterior cervical fusion using porous hydroxyapatite ceramics for cervical disc herniation: a two-year follow-up. *The Spinal Journal* 2001; 1: 348-57.
 40. Özdemir NG, Saygı T, Köksal NHS, Katar S, Kubilay F, Kılıç K. Posterior Approach in Cervical Disc Herniations. *Istanbul Med J* 2014; 15: 90-4.
 41. Murtagh R, Castellvi AE. Motion preservation surgery in the spine. *Neuroimaging Clin N Am* 2014; 24: 287-94.



Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Şiddetini Gösteren Kolay ve Pratik Yeni Belirteçler: Ortalama Trombosit Hacmi/Yüksek Dansiteli Lipoprotein ve Eritrosit Dağılım Hacmi/Yüksek Dansiteli Lipoprotein

New Hematological Indices as Simple and Practical Severity Markers of Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Mean Platelet Volume/High Density Lipoprotein and Red-Cell Diameter Width/High Density Lipoprotein Ratio

Recep ALANLI ^{ID}, Murat Bülent KÜÇÜKAY ^{ID}, Kadir Serkan YALÇIN ^{ID}

Lokman Hekim University, Faculty of Medicine, Ankara Hospital, Department of Internal Diseases, Ankara, Turkey

Öz

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmanın amacı, yeni birer belirteç olan; ortalama trombosit hacmi (MPV)/yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve eritrosit dağılım hacmi (RDW)/HDL oranları ile obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) varlığı ve şiddeti arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Ocak 2017 ile Mart 2020 arasında polisomnografi yapılan ve sonuçlarına eksiksiz ulaşılabilen 510 hasta ile çalışma yapılmıştır. Tiroid hormon düzeylerini ve uyku düzenini etkileyebilecek ilaç kullanan hastalar çalışma dışı tutulmuştur. OUAS olan ve OUAS olmayan hastaların; yaş, cinsiyet, nötrofil, lenfosit ve trombosit sayısı, ortalama eritrosit hacmi (MCV), MPV, RDW, HDL, monosit/HDL, MPV/HDL ve RDW/HDL oranları karşılaştırıldı.

BULGULAR: OUAS şiddetiyle; yaş, HDL, RDW, MPV/HDL ve RDW/HDL oranı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. OUAS olanlarda kontrol grubuna göre (OUAS olmayan); yaş ve cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

TARTIŞMA ve SONUÇ: MPV/HDL ve RDW/HDL oranları, OUAS şiddetini göstermek için yeni birer belirteç olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, Ortalama Trombosit Hacmi, Eritrosit Dağılım Hacmi, Yüksek Dansiteli Lipoprotein

Abstract

INTRODUCTION: The aim of this study is to analyze correlation between novel markers mean platelet volume (MPV)/high density lipoprotein (HDL) and erythrocyte diameter width (RDW)/HDL ratios, and existence and severity of OSAS.

METHODS: Patients who had polysomnography test between January 2017 to March 2020 were evaluated and 510 patients whose complete records could be obtained were enrolled. Participants who were using drugs affecting thyroid and sleep order were excluded. Participants were compared for age, gender, monocyte, neutrophil, lymphocyte and platelet counts, mean corpuscular volume (MCV), MPV, RDW, HDL, monocyte/HDL, MPV/HDL and RDW/HDL ratios in OSAS group and control group.

RESULTS: There was a significant correlation between severity of OSAS and age, HDL, RDW, MPV/HDL and RDW/HDL ratios. Compared to control group, there were significant differences in age ($p=0.005$) and HDL ($p=0.001$) in OSAS group.

DISCUSSION and CONCLUSION: MPV/HDL and RDW/HDL ratios may be used to predict severity of OSAS, as novel markers.

Keywords: Obstructive Sleep Apnea, MPV, RDW, HDL, MPV/HDL ratio, RDW/HDL ratio

INTRODUCTION

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) will result in partial or total obstruction of upper respiratory tract in sleep. Snoring, daytime sleepiness, tiredness, diminished attention, increased appetite and weight gain, witnessed apnea, apathy and lethargy are usual symptoms of OSAS¹. OSAS is characterized by recurring

partial or total obstruction of upper airways. Obstruction of airway will result in paroxysmal hypoxia and hypoxia will disrupt sleep. Because of insufficient sleep in nighttime, suffering individual will experience daytime sleepiness². Systemic inflammation has been reported to have a role in etiopathogenesis of OSAS. Balance among parasympathetic and sympathetic system disrupts and intrathoracic pressure changes

according to. OSAS has interchanging hypoxia and re-oxygenation rounds, and hypoxia is the basis of tissue damage³.

Erythrocyte diameter width (RDW); will reflect heterogeneity of size of red cells. Increased value in RDW means increased size differences in erythrocytes. RDW will increase in existence of inflammation. RDW is reported to be increased in OSAS along with inflammation⁴.

Mean platelet volume (MPV) is an indicator showing thrombocyte size and functionality⁵. MPV is a sign of platelet activity, greater size of platelets will have greater thrombotic activity⁶. Compared to smaller sized platelets, greater sized platelets have more granules, will have greater affinity for collagen, produce more thromboxane A₂ (increase thrombotic activity) and have more glycoprotein 1b and 2b/3a receptors⁷. In OSAS, platelets were reported to have increased thrombotic activity and aggregation⁸.

HDL has anti-platelet effect⁹. Also anti-inflammatory and anti-oxidative effects of HDL were found to be protective in cardiovascular diseases¹⁰. HDL values were reported to be an independent predictor of RDW values¹¹. Taking these into account, a ratio of RDW to HDL (RDW/HDL) was designed and the role of this ratio in showing severity of inflammation was inspected in OSAS.

MPV values of participants who have lower HDL values were reported to be higher, compared to participants having higher HDL values¹². Since these two parameters were found related, a ratio of MPV to HDL (MPV/HDL) was designed and relation of MPV/HDL ratio to OSAS severity was analyzed in this reported study.

In this study it was aimed to analyze the relation of new inflammatory indicators; MPV/HDL and RDW/HDL ratios which are an easily available and relatively cheap tests with OSAS existence and OSAS severity.

METHODS

This is a single center, retrospective study conducted in a private hospital. Patients admitted to hospital between January 2017 to March 2020 with complaints of witnessed apnea, snoring, tiredness and daytime sleepiness who had polysomnography tests and were enrolled to study. Total of 899 patient records were inspected and 510 patients whose complete records could be obtained were enrolled. In order to eliminate negative effects of diseases and conditions on study parameters; participants having malignancies, acute infection, neuromuscular diseases and cerebrovascular disease histories were excluded since these might affect sleep quality. Participants who had transfusion history in the last 3 months, participants who were using lipid lowering drugs were also excluded, because those could affect study parameters.

Relation of OSAS severity to age, gender, monocyte, neutrophil, lymphocyte and platelet counts, mean erythrocyte volume (MCV), MPV, RDW, HDL, monocyte/HDL ratio and novel indicators MPV/HDL and RDW/HDL ratios were analyzed. Participants were grouped into two groups according to existence of OSAS. Participants having OSAS were divided into three groups according to apnea-hypopnea index (AHI). Participants who had similar complaints and whose polysomnography tests turned out normal were constituted into control group. The patients in OSAS and control groups were compared for age, gender, monocyte, neutrophil, lymphocyte and platelet counts, MCV, MPV, RDW, HDL, monocyte/HDL, MPV/HDL and RDW/HDL ratios. This study was approved by local ethics committee (App.No: 2020/017) and conducted in concordance with Helsinki declaration and good clinical practice guidelines.

Polysomnography

All participants who had polysomnography test

with Embla N7000 (Natus Neurology, Embla Systems, Ontario, Canada) were monitored by video records supervised by an experienced technician, in a room with single bed. Patients' respiratory patterns, leg electromyography (EMG), electrocardiography (ECG), nasal airflow, thoracic and abdominal respiratory movements and blood oxygenation levels with a pulse oxymeter were recorded for all patients. Criteria of American Academy of Sleep Medicine (AASM) in 2012 were used in scoring of polysomnography records. Apnea and hypopnea frequency during sleep was inspected and apnea-hypopnea index were calculated. Apnea was defined as; 90% decrease in airflow through nose or mouth lasting at least 10 seconds. Hypopnea was defined as; 30% decrease in airflow and a decrease in blood oxygen saturation more than 3% lasting at least 10 seconds. AHI was calculated with the sum of apnea and hypopnea. AHI value less than 5 were accepted to be normal and not having OSAS. Values between 5 to 15 were accepted to have mild OSAS, 15 to 30 were accepted as moderate OSAS and values greater than 30 were accepted as having severe OSAS.

Blood samples were taken after polysomnography test before breakfast. Whole blood count test were analyzed by Sysmex XN-1000 (USA). Lipid values were analyzed by chemiluminescence method in Roche Hitachi Cobas 501 (Switzerland).

Statistical Analysis

All data were analyzed in SPSS version 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). All variables were inspected by Kolmogorov-Smirnov test and distribution were normal. Data were reported as mean \pm standard deviation. One way Anova test was used to analyze difference between groups. Results having p value <0.05 was accepted as significant statistically.

RESULTS

Compared to control group, there were

significant differences in age ($p=0.005$) and HDL ($p=0.001$) in OSAS group. However, there were no significant correlation between OSAS and gender, monocyte, neutrophil, lymphocyte, platelet count, MCV, MPV, RDW, monocyte/HDL, RDW/HDL and MPV/HDL ratios. Clinical and laboratory characteristics of the patients with OSAS and non-OSAS group are shown in table 1.

The polysomnography results of 510 patients showed that 26 (%5) participants did not have OSAS and 484 (%95) had OSAS; 76 (%15) patients had mild, 137 (%27) patients had moderate and 271 (%53) patients had severe OSAS. Participants were 17 to 93 years old. Of 510 patients enrolled to the study; 361 (%71) were male and 149 (%29) were female. Mean age of participants were 50.45 ± 11.94 years. Male participants' mean age were 48.83 ± 11.86 . Female participants' mean age were 54.40 ± 11.86 .

The comparison of the control group with mild, moderate and severe OSAS groups showed significant differences for age, HDL, RDW, RDW/HDL and MPV/HDL ratios. However, there were no significant correlation between OSAS severity and gender, monocyte, neutrophil, lymphocyte and platelet count, MCV, MPV, and monocyte/HDL ratio (Table 2).

There was significant differences between the control group and severe OSAS subgroup and between mild and severe OSAS subgroup for age. There was significant differences between the control group and moderate OSAS subgroup and severe OSAS subgroup, and between mild and severe OSAS subgroups for HDL. There was significant differences between mild and severe OSAS subgroups, and between moderate and severe OSAS subgroups for RDW. There was a significant difference between mild and severe OSAS subgroups for RDW/HDL ratio. There was a significant difference between mild and severe OSAS subgroups for MPV/HDL ratio (Table 3).

Table 1. The characteristics of OSAS* and control group

	OSAS group	Control group	p value
Age (years)	50.80±11.87	44,04±11.73	0.005
Gender (female/male)(%)	71/29	69/31	0.850
HDL [†] (mmol/L)	1.07±0.23	1.29±0.47	0.001
Monocyte (×10 ⁶ /L)	0.67±0.43	0.60±0.21	0.410
Neutrophil (×10 ⁶ /L)	5.01±2.00	5.3±2.00	0.470
Lymphocyte (×10 ⁶ /L)	2.56±0.80	2.43±0.80	0.460
Platelet Count (×10 ⁹ /L)	266±66	262±56	0.760
MCV [‡] (fL)	83.5±5.0	82.9±5.0	0.600
MPV [§] (fL)	9.91±1.00	10.1±1.00	0.220
RDW (%)	13.5±1.8	13.4±1.4	0.770
Monocyte /HDL	0.17±0.012	0.13±0.007	0.240
RDW/HDL	0.34±0.09	0.3±0.09	0.090
MPV/HDL	0.25±0.07	0.23±0.05	0.270

* Obstructive Sleep apnea syndrome

† High density lipoprotein

‡ Mean erythrocyte volume

§ Mean platelet volume

|| Erythrocyte diameter width

Table 2. Comparison of control and OSAS* subgroups for characteristic features and laboratory parameters

	Controls	Mild OSAS	Moderate OSAS	Severe OSAS	P value
Age (y)	44.04±11.73	46.4±11	49.6±12	52.62±11	<0.001
Gender (female/male)(%)	69/31	66/34	74/26	71/29	0.680
HDL [†] (mmol/L)	1.29±0.47	1.15±0.23	1.07±0.23	1.05±0.21	0.001
Monocyte (×10 ⁶ /L)	0.6±0.2	0.59±0.1	0.69±0.7	0.67±0.2	0.270
Neutrophil (×10 ⁶ /L)	5.3±2.1	4.6±1.5	4.8±2.0	5.2±2.0	0.090
Lymphocyte (×10 ⁶ /L)	2.4±0.8	2.6±0.8	2.5±0.7	2.5±0.8	0.800
Platelet Count (×10 ⁹ /L)	262±56	262±67	266±63	266±68	0.990
MCV [‡] (fL)	82.9±5.8	83.2±5.2	84±4.9	83.4±6.0	0.700
MPV [§] (fL)	10.1±1	9.7±0.8	9.8±1.1	9.9±1.0	0.220
RDW (%)	13.4±1.4	13.1±1.4	13±1.0	13.8±2.0	<0.001
Monocyte /HDL	0.013±0.002	0.013±0.001	0.017±0.02	0.07±0.001	0.160
RDW/HDL	0.3±0.09	0.31±0.07	0.33±0.07	0.35±0.10	0.002
MPV/HDL	0.23±0.07	0.22±0.05	0.25±0.06	0.25±0.05	0.028

* Obstructive Sleep apnea syndrome

† High density lipoprotein

‡ Mean erythrocyte volume

§ Mean platelet volume

|| Erythrocyte diameter width

Table 3. Statistical comparison of OSAS* subgroups and the control group

	Normal- mild OSAS p value	Normal- moderate OSAS p value	Normal- severe OSAS p value	Mild- moderate OSAS p value	Mild- severe OSAS p value	Modere- severe OSAS p value
Age	0.800	0.110	0.002	0.210	<0.001	0.070
Gender	0.980	0.960	0.990	0.610	0.820	0.930
HDL [†]	0.240	0.010	0.002	0.290	0.050	0.870
Monocyte	0,998	0.710	0.800	0.310	0.400	0.970
Neutrophil	0.460	0.710	0.990	0.890	0.140	0.340
Lymphocyte	0.790	0.950	0.880	0.900	0.960	0.980
Platelet Count	0.990	0.980	0.980	0.991	0.989	0.991
MCV [‡]	0.990	0.830	0.970	0.780	0.990	0.800
MPV [§]	0.380	0.450	0.810	0.990	0.500	0.560
RDW	0.910	0.850	0.670	0.990	0.020	0.001
Monocyte /HDL	0.990	0.570	0.550	0.300	0.230	0.991
RDW/HDL	0.990	0.650	0.110	0.510	0.008	0.120
MPV/HDL	0.990	0.750	0.480	0.200	0.020	0.840

* Obstructive Sleep apnea syndrome

† High density lipoprotein

‡ Mean erythrocyte volume

§ Mean platelet volume

|| Erythrocyte diameter width

DISCUSSION

The present study mainly examined the relationship between MPV/HDL and RDW/HDL ratio and OSAS severity. To the best of our knowledge, this is the first study to investigate this association. The results showed that these novel indicators were increased along with the severity of OSAS. When compared to other inflammatory markers that are costly and require special laboratory resources, such as interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), inter cellular adhesion molecule, vascular cell adhesion molecule¹³, selectins and tumor necrosis factor alfa (TNF- α), these novel indicators can be easily and commonly used with lower costs.

Existence of systematic inflammation in OSAS is already known³. When severity of inflammation increases, severity of OSAS also increases³. In OSAS; intermittent hypoxia is more dangerous than continuous hypoxia, because re-

oxygenation will generate reactive oxygen species¹⁴. Intermittent hypoxia is reported to cause systemic inflammation¹⁵. Continuous positive airway pressure (CPAP) treatment is being used in OSAS and this treatment will result in a decrease in inflammatory indicators¹⁶.

In a study with general population, it has been reported that increase in RDW values were associated to lower high density lipoprotein (HDL) and increased inflammation was reported as the cause¹⁷. People having low HDL levels will have higher oxidative stress and inflammation. Inflammation will cause an increase in MPV levels¹⁸. There was an inverse relation between HDL and RDW in coronary artery disease¹¹. Low HDL levels may cause inflammation and this will result in higher MPV levels¹⁹. HDL also increases nitric oxide (NO) synthesis and release from endothelial cells and affects thrombocyte functions. NO increase megakaryocyte

production²⁰. So increases in RDW and decrease in HDL values were expected in more severe OSAS groups and significant statistical difference was found between HDL and RDW/HDL ratio and OSAS severity in this reported study as expected. Anti-inflammatory and anti-oxidative effects of HDL may improve severity of OSAS.

Inflammatory indicators were found to be useful in predicting sleep time hypoxia and complications in OSAS²¹. AHI, MPV and RDW were found to be related with acute or chronic hypoxia in OSAS²¹. In a study with rats, chronic intermittent hypoxia was found to be increasing thrombocyte activity and thrombosis²². Desaturation of oxygen will increase thrombocyte surface adhesion molecules, glycoprotein receptor activity, thrombocyte and monocyte aggregation²³. Chronic inflammation and oxidative stress were found to be related to increase in RDW values²⁴. Thus, MPV and RDW values are related with OSAS severity. In this reported study, RDW level was significantly higher in moderate and severe OSAS patients. There was no relationship between MPV and OSAS severity but there was a significant difference between mild and severe OSAS subgroups for MPV/HDL ratio. MPV/HDL ratio can be used as an inflammatory indicator.

Prevalence of OSAS increases with age between age 18 and 45, and draws plateau between ages 55 and 65²⁴. Also prevalence of OSAS in men was found to be two times more than women²⁵. Similarly, in this reported study 71% of participants who had OSAS were men and severity of OSAS was found to be increasing with age. In a study with 2006 men and 339 women participants reported by Huang et al. OSAS severity was found to be distinctively frequent in men compared to women²⁶. But reported study did not reveal any association between severity of OSAS and gender.

There are some limitations in this study. Study was retrospectively planned and only

participants whose complete records could be retrieved were enrolled to study. Only AHI data was used since other data gathered (oxygen desaturation indexes and cumulative time percentage with oxygen saturation below 90% from nocturnal oximetry) in polysomnography could not be reached. Also control group constituted from participants whose polysomnography were normal and number in this group was comparatively low. Another point to be mentioned may be the changes in these inflammatory markers in follow up of patients who had surgical intervention or effect of CPAP treatment in severe OSAS group. Since the study was retrospective, changes in these novel inflammatory markers were not followed up and effects of treatments could not be inspected.

In conclusion; MPV/HDL and RDW/HDL ratios can be used in determining severity of OSAS. More studies conducted with MPV/HDL and RDW/HDL ratios may be useful for evaluating usability of these novel indicators in other inflammatory conditions.

Acknowledgments

Authors wish to thank sleep laboratory personnel for their kind help in gathering patient information, Mr. Fatih Acikgoz for his help in statistical analysis and Dr. Dogan ATAN for evaluation of polysomnography results.

Author Contribution: Concept - R.A.; Design - R.A, M.B.K., K.S.Y; Supervision - R.A, M.B.K., K.S.Y; Resources and Materials- R.A, M.B.K., K.S.Y; Data Collection and/or Processing R.A, M.B.K., K.S.Y; Analysis and Interpretation - R.A, M.B.K., K.S.Y; Literature Search - R.A, M.B.K.; Writing Manuscript - R.A., M.B.K.; Critical Review - R.A, M.B.K., K.S.Y;

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

REFERENCES

1. Attal P, Chanson P. (2010). Endocrine Aspects of Obstructive Sleep Apnea. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(2), 483–495.
2. Thorpy M. (2017). International Classification of Sleep Disorders. *Sleep Disorders Medicine*, 475–484.
3. Xie JY1, Liu WX, Ji L, Chen Z, Gao JM, Chen W, Chen GF, Zhu Q. Relationship between inflammatory factors and arrhythmia and heart rate variability in OSAS patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Feb;24(4):2037–2053.
4. Ozsu S, Abul Y, Gulsoy A, Bulbul Y, Yaman S, Ozlu T. (2012). Red Cell Distribution Width in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Lung*, 190(3), 319–326.
5. Davi G, Patrono C. (2007). Platelet Activation and Atherothrombosis. *New England Journal of Medicine*, 357(24), 2482–2494.
6. Park Y, Schoene N, Harris W. (2002). Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets*, 13(5-6), 301–306.
7. Giles H, Smith RE, Martin JF. (1994). Platelet glycoprotein IIb-IIIa and size are increased in acute myocardial infarction. *European Journal of Clinical Investigation*, 24(1), 69–72.
8. Nena E, Papanas N, Steiropoulos P, Zikidou P, Zarogoulidis P, Pita E, Constantinidis TC, Maltezos E, Mikhailidis DP, Bouros D. (2011). Mean Platelet Volume and Platelet Distribution Width in non-diabetic subjects with Obstructive Sleep Apnoea Syndrome: New indices of severity? *Platelets*, 23(6), 447–454.
9. Vazzana N, Ganci A, Cefalu AB, Lattanzio S, Noto D, Santoro N, Saggini R, Puccetti L, Averna M, Davi G. (2013). Enhanced Lipid Peroxidation and Platelet Activation as Potential Contributors to Increased Cardiovascular Risk in the Low-HDL Phenotype. *Journal of the American Heart Association*, 2(2).
10. Podrez EA. (2010). Anti-oxidant properties of high-density lipoprotein and atherosclerosis. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 37(7), 719–725.
11. Avci E, Kiris T, Demirtas AO, Kadi H. (2018). Relationship between high-density lipoprotein cholesterol and the red cell distribution width in patients with coronary artery disease. *Lipids in Health and Disease*, 17(1).
12. Varol E, Aksoy F, Bas HA, Ari H, Ozaydin M. (2013). Mean Platelet Volume is Elevated in Patients With Low High-Density Lipoprotein Cholesterol. *Angiology*, 65(8), 733–736.
13. Ursavas A, Karadag M, Rodoplu E, Yilmaztepe A, Oral HB, Gozu RO. Circulating ICAM-1 and VCAM-1 Levels in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Respiration*. 2007;74(5):525-32.
14. Planellas M, Cuenca R, Tabar MD, Bertolani C, Poncet C, Closa JM, Lorente J, Ceron JJ, Pastor J. (2015). Clinical assessment and C-reactive protein (CRP), haptoglobin (Hp), and cardiac troponin I (cTnI) values of brachycephalic dogs with upper airway obstruction before and after surgery. *Canadian Journal of Veterinary Research = Revue Canadienne De Recherche Veterinaire*, 79(1), 58–63.
15. Nizam N, Basoglu OK, Tasbakan MS, Lappin DF, Buduneli N. (2015). Is there an association between obstructive sleep apnea syndrome and periodontal inflammation? *Clinical Oral Investigations*, 20(4), 659–668.
16. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda, N, Minoguchi H, Yoshino G, Hirano T, Adachi M. (2003). Elevated Levels of C-Reactive Protein and Interleukin-6 in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome Are Decreased by Nasal Continuous Positive Airway Pressure. *Circulation*, 107(8), 1129–1134.
17. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Danese E, Montagnana M. (2013). Association of red blood cell distribution width with plasma lipids in a general population of unselected outpatients. *Kardiologia Polska*, 931–936.
18. Gasparyan A, Ayyvazyan L, Mikhailidis D, Kitis G. (2011). Mean Platelet Volume: A Link Between Thrombosis and Inflammation? *Current Pharmaceutical Design*, 17(1), 47–58.
19. Varol E, Aksoy F, Ozaydin M, Erdogan D, Dogan A. (2014). Association between neutrophil-lymphocyte ratio and mitral annular calcification. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 25(6), 557–560.
20. Battinelli E, Willoughby SR, Foxall T, Valeri CR, Loscalzo J. (2001). Induction of platelet formation from megakaryocytoid cells by nitric oxide. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(25), 14458–14463.
21. Wu, M., Zhou, L., Zhu, D., Lai, T., Chen, Z., & Shen, H. (2018). Hematological indices as simple, inexpensive and practical severity markers of obstructive sleep apnea syndrome: a meta-analysis. *Journal of Thoracic Disease*, 10(12), 6509–6521.
22. Dunleavy M, Dooley M, Cox D, Bradford A. (2005). Chronic intermittent asphyxia increases platelet reactivity in rats. *Experimental Physiology*, 90(3), 411–416.
23. Rahangdale S, Yeh SY, Novack V, Stevenson K, Barnard MR, Furman MI, Frelinger AL, Michelson AD, Malhotra A. (2011). The Influence of Intermittent Hypoxemia on Platelet Activation in Obese Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 07(02), 172–178.
24. Ferrucci L, Guralnik JM, Woodman RC, Bandinelli S, Lauretani F, Corsi AM, Chaves PA, Ershler WB, Longo

- DL. (2005). Proinflammatory state and circulating erythropoietin in persons with and without anemia. *The American Journal of Medicine*, 118(11), 1288.e11–1288.e19.
25. Jennum P, Riha RL. (2009). Epidemiology of sleep apnoea/hypopnoea syndrome and sleep-disordered breathing. *European Respiratory Journal*, 33(4), 907–914.
26. Huang KT, Chin CH, Tseng CC, Chang HC, Chen YC, Wang CC, Lin MC, Lin HC, Su MC. (2014). The Influence of Obesity on Different Genders in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *The Scientific World Journal*, 2014, 1–8.



Laparoskopik Apendektomi Taburculuk Sonrası Hastaneye Erken Dönem Plansız Geri Dönüşleri Azaltıyor mu?

Does Laparoscopic Appendectomy Reduce Readmission After Discharge?

Mehmet Eşref ULUTAŞ^{ID}, Gürcan ŞİMŞEK^{ID}, Alpaslan ŞAHİN^{ID}, Kemal ARSLAN^{ID}

Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği Meram, Konya - Türkiye

Öz

GİRİŞ ve AMAÇ: Akut apandisit cerrahi tedavi gerektiren en sık akut karın ağrısı nedenidir. Apendektomi sonrası ortalama geri dönüş oranı %4,3 olarak bildirilmiş ve laparoskopik apendektominin yaygınlaşmasının bu oranı azaltabileceği vurgulanmıştır. Bizim kliniğimizde de son yıllarda laparoskopik apendektomi gittikçe artmaktadır. Bu nedenle laparoskopik apendektomi sonrası geri dönüş oranını, geri dönüş nedenlerini araştırmayı amaçladık. Ayrıca konvansiyonel-açık apendektomi ile laparoskopik apendektomi arasında geri dönüş oranlarının karşılaştırılmasını amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Bu çalışma S.B.Ü Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde retrospektif olarak gerçekleştirildi. Ocak 2018 ve aralık 2019 tarihleri arasında kliniğimizde yapılan apendektomi vakaları belirlendi. Bu hastaların taburcu edildikten sonra ilk 30 gün içerisinde yatış gerektiren tekrar hastaneye başvuruları geri dönüş olarak kabul edildi. Hastalar laparoskopik ve konvansiyonel apendektomi yapılanlar olarak iki gruba ayrıldı. Gruplar geri dönüş oranları ve geri dönüşe yol açan komplikasyonlar açısından istatistiksel olarak kıyaslandı.

BULGULAR: Çalışmaya 897 hasta dahil edildi. Genel olarak apendektomi sonrası geri dönüş oranı %2,8 olarak bulundu. Laparoskopik apendektomi için geri dönüş oranı %1,3 ve konvansiyonel apendektomi için geri dönüş oranı da %3,6 bulundu. Konvansiyonel apendektomi ve laparoskopik apendektomi arasında geri dönüş oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Yapılan istatistik regresyon analizinde konvansiyonel apendektominin operasyon sonrası hastaneye erken dönem geri dönüş için bir risk faktörü olduğu tespit edildi. Laparoskopik apendektomi grubunda en sık geri dönüş nedeni cerrahi alan enfeksiyonuydu. Geri dönüş tespit edilen hastalarda ise re-operasyon oranı %12'ydi. Bu hastaların tamamı konvansiyonel apendektomi grubunda olup laparoskopik apendektomi grubunda re-operasyon tespit edilmedi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Günlük genel cerrahi pratiğinde en sık yapılan ameliyatların başında gelen apendektominin geri dönüş oranını %2,8 olarak tespit ettik ve bu oran literatürden düşüktü. Laparoskopik apendektomi grubunda geri dönüş oranı konvansiyonel apendektomiye göre oldukça düşük olmasına karşın istatistiksel fark tespit edilemedi. Apendektomi sonrası geri dönüşlerin en sık nedeni ise cerrahi alan enfeksiyonuydu. Laparoskopik apendektomi geri dönüş

Abstract

INTRODUCTION: Acute appendicitis is the most common cause of acute abdominal pain requiring surgical treatment. The average readmission rate after appendectomy was reported as 4.3% and it was emphasized that the common use of laparoscopic appendectomy may decrease this rate. In our clinic, laparoscopic appendectomy is being used more and more frequently in recent years. Therefore, we aimed to investigate the rate of readmission and the reasons after laparoscopic appendectomy. In addition, we aimed to compare the readmission rates between conventional-open appendectomy and laparoscopic appendectomy.

METHODS: This study was carried out retrospectively in the General Surgery Clinic of the S.B.Ü Konya Training and Research Hospital. Appendectomy cases performed in our clinic between January 2018 and December 2019 were determined. Among these patients, those who were hospitalized within 30 days after discharge were accepted as readmission. The patients were divided into two groups as those who underwent laparoscopic and conventional appendectomy. Groups were compared statistically in terms of rates of readmission and complications leading to readmission.

RESULTS: 897 patients were included in the study. Generally, the recovery rate after appendectomy was 2.8%. The readmission rate for laparoscopic appendectomy was 1.3% and the readmission rate for conventional appendectomy was 3.6%. There was no statistically significant difference in readmission rates between conventional appendectomy and laparoscopic appendectomy. In the logistic regression analysis performed, it was determined that conventional appendectomy is a risk factor for early return to the hospital after the operation. In the laparoscopic appendectomy group, the most common reason for return was surgical site infection. The re-operation rate was 12% in patients with readmission. All of these patients were in the conventional appendectomy group and no reoperation was detected in the laparoscopic appendectomy group.

DISCUSSION and CONCLUSION: We found the rate of readmission of appendectomy, which is one of the most common operations performed in daily general surgery practice, as 2.8%, and this rate was lower than the literature. Although the rate of readmission in the

açısından güvenli bir yöntemdir.

laparoscopic appendectomy group was significantly lower than that of conventional appendectomy, no statistical difference was found. The most common reason for readmission after appendectomy was surgical site infection. Laparoscopic appendectomy is a safe method for readmission.

Anahtar Kelimeler: apendektomi, komplikasyon, laparoskopi

Keywords: appendectomy, laparoscopic, complication

GİRİŞ

Akut apandisit (AA) cerrahi tedavi gerektiren en sık akut karın ağrısı nedenidir¹. Global Burden Study (2016) göre AA sıklığı 100.000 nüfusta yıllık 114,44-481,60 olarak bildirilmiştir. AA sıklığı sosyo-kültürel düzey ile koreledir ve sanayileşmiş ülkelerde insidansın hızla arttığı da bildirilmektedir². AA için standart tedavi yöntemi sağ alt kadrans insizyonu ile yapılan konvansiyonel veya açık apendektomidir (KA). Bu yöntem yaklaşık 100 yıldan uzun süredir değişmeden uygulanmaya devam etmektedir^{3,4}. Laparoskopik apendektomi (LA) ise son yıllarda giderek artan oranlarda uygulanmaktadır. LA' nin daha düşük postoperatif ağrı, daha düşük komplikasyon oranı, daha kısa hastanede kalış süresi gibi KA' den önemli üstünlükleri olduğu gösterilmiştir⁵.

Bir cerrahi tedavinin evrensel ölçülerde kalitesini belirlemede perioperatif komplikasyonlar ve hastanede kalış süreleri önemli kriterlerdir. Ayrıca geri kabul oranları da cerrahi tedavinin etkinliğini belirlenmesinde kabul gören bir kriterdir. Son yıllarda LA ve KA karşılaştıran randomize çalışmalar neticesinde LA giderek AA tedavisinde standart yaklaşım olma yolunda ilerlemektedir⁶. Kate Bailey ve ark. tarafından yapılan bir meta-analizde apendektomi sonrası ortalama geri dönüş oranı %4,3 olarak bildirilmiş ve LA' nin yaygınlaşmasının bu oranı azaltabileceği vurgulanmıştır⁷. Bizim kliniğimizde de son yıllarda LA gittikçe artmaktadır. Bu nedenle LA sonrası geri dönüşleri araştırmak istedik.

Çalışmamızda LA ve KA ameliyatı yapılan hastaların geri dönüş oranları ve geri dönüş

nedenleri karşılaştırılarak LA' nin geri dönüş üzerinde azaltıcı bir etkisi olup olmadığına belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma S.B.Ü Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde retrospektif olarak gerçekleştirildi. Hastane kayıtlarını kullanmak için hastanemiz TUEK' dan onam alınmıştır. Ocak 2018 ve Aralık 2019 tarihleri arasında kliniğimizde yapılan apendektomi vakaları belirlendi. Bu hastaların taburcu edildikten sonra ilk 30 gün içerisinde yatış gerektiren tekrar hastaneye başvuruları geri dönüş olarak kabul edildi. Hastanemiz sisteminde geri dönüş belirlenmeyen vakalar ise telefon ile aranarak " ameliyat sonrasında 1 ay içerisinde herhangi bir hastanede yatarak tedavi olup-olmadıkları" soruldu.

Hastaların ameliyat şekilleri ve operasyon sonrası yatış süreleri tespit edildi. Geri dönüş tespit edilen hastaların da geri dönüş nedenleri, geri dönüşler için yapılan tedavi yöntemleri ve hastaların geri dönüş sonrası yatış süreleri belirlendi.

KA klasik Mc-Burney insizyon ile genel anestezi veya spinal anestezi altında gerçekleştirildi. KA vakalarında apendiküler arter ve apendiks güdüğü ipek ile bağlandı. LA de ise sol alt kadrandan ve umblikus üzerinden 2 adet 10 mm ve suprapubik 1 adet 5 mm lik trokar kullanılarak gerçekleştirildi. Apendiküler arter ligasure ile bağlanıp apendiks güdüğü için hemo-klip kullanıldı. KA ve LA vakalarında rutin olarak dren kullanılmamaktadır.

Tüm veriler SPSS programına kaydedildi. Hastalar

laparoskopik ve konvansiyonel apendektomi olarak iki gruba ayrıldı. Gruplar komplike olan ve olmayan vakalar açısından heterojendi. Gruplar geri dönüş oranları ve geri dönüşe yol açan komplikasyonlar istatistiksel olarak kıyaslandı. P değerinin 0,05' den düşük olması anlamlı kabul edildi. Ayrıca LA için lojistik regresyon analizi ile risk analizi yapıldı.

YÖNTEM

Bu çalışma S.B.Ü Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde retrospektif olarak gerçekleştirildi. Hastane kayıtlarını kullanmak için hastanemiz TUEK' dan onam alınmıştır. Ocak 2018 ve Aralık 2019 tarihleri arasında kliniğimizde yapılan apendektomi vakaları belirlendi. Bu hastaların taburcu edildikten sonra ilk 30 gün içerisinde yatış gerektiren tekrar hastaneye başvuruları geri dönüş olarak kabul edildi. Hastanemiz sisteminde geri dönüş belirlenmeyen vakalar ise telefon ile aranarak " ameliyat sonrasında 1 ay içerisinde herhangi bir hastanede yatarak tedavi olup-olmadıkları" soruldu.

Hastaların ameliyat şekilleri ve operasyon sonrası yatış süreleri tespit edildi. Geri dönüş tespit edilen hastaların da geri dönüş nedenleri, geri dönüşler için yapılan tedavi yöntemleri ve hastaların geri dönüş sonrası yatış süreleri belirlendi.

KA klasik Mc-Burney insizyon ile genel anestezi veya spinal anestezi altında gerçekleştirildi. KA vakalarında apendiküler arter ve apendiks güdüğü ipek ile bağlandı. LA de ise sol alt kadrandan ve umblikus üzerinden 2 adet 10 mm ve suprapubik 1 adet 5 mm lik trokar kullanılarak gerçekleştirildi. Apendiküler arter ligasure ile bağlanıp apendiks güdüğü için hemo-klip kullanıldı. KA ve LA vakalarında rutin olarak dren kullanılmamaktadır.

Tüm veriler SPSS programına kaydedildi. Hastalar laparoskopik ve konvansiyonel apendektomi olarak iki gruba ayrıldı. Gruplar komplike olan ve

olmayan vakalar açısından heterojendi. Gruplar geri dönüş oranları ve geri dönüşe yol açan komplikasyonlar istatistiksel olarak kıyaslandı. P değerinin 0,05' den düşük olması anlamlı kabul edildi. Ayrıca LA için lojistik regresyon analizi ile risk analizi yapıldı.

BULGULAR

Ri Ocak 2018 ve Aralık 2019 tarihleri arasında kliniğimizde 982 adet AA nedeni ile apendektomi yapıldığı tespit edildi. Bu hastalardan 85 tanesi; kayıtları çalışma verilerini karşılamadığı veya hastalarla telefon ile irtibat kurulamadığı için çalışma dışı bırakıldılar.

Çalışmamızda 897 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların ortalama yaş değeri 31,62±14,16 olarak bulundu. Hastaların %62,9 (n=564) erkek ve %37,1 (n=333) kadındı. Vakaların 307' sine (%34,2) LA ve 590'ına (%65,8) KA uygulandığı tespit edildi (Tablo.1).

Tüm hastalar içerisinde geri dönüş oranı %2,8 (n=25) olarak tespit edildi. LA grubunda geri dönüş oranı %1,3 (n=4) ve KA grubunda ise %3,6 (n=21) olarak tespit edildi. Grupların geri dönüş oranlarının kıyaslanması neticesinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p: 0,052) . LA grubunda hastanede yatış süresi ortalama 2,63±1,90 gün olarak bulunurken KA grubunda bu sürenin 2,65±1,69 gün olduğu tespit edilmiş ve grupların hastanede kalış süreleri arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir (p: 0,349). Geri dönüş tespit edilen hastaların ikinci yatışları ise LA grubunda 5,75±1,5 gün ve KA grubunda da 5,62±5,67 gün olarak hesaplandı. İkinci yatışların istatistiksel olarak kıyaslanması neticesinde de anlamlı fark tespit edilmedi (p: 0,054). Hastaların demografik özellikleri, operasyon şekilleri ve geri dönüş oranları Tablo.1' de detaylı olarak görülmektedir.

Yapılan lojistik regresyon analizinde KA'nin operasyon sonrası hastaneye erken dönem geri dönüş için bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (OR:2,79).

Geri dönüş tespit edilen vakaların geri dönüş nedenleri değerlendirildiğinde en sık geri dönüş nedeni %52 (n=13) ile cerrahi alan enfeksiyonu (CAE) olarak tespit edildi. LA grubunda CAE nedeni ile geri dönüş oranı %75, KA grubunda ise %47,6 olarak tespit edildi. Gruplar arasında CAE bağlı geri dönüş oranları arasında istatistiksel fark bulunmadı (p: 0,409). CAE bağlı geri dönüşler detaylandırıldığında yüzeysel CAE bağlı geri dönüş oranı tüm hastalarda %28 (n=7) olarak bulunurken KA grubunda bu oran %33,3 olarak tespit edildi. LA grubunda yüzeysel CAE görülmemiştir. LA ve KA gruplarının yüzeysel CAE bağlı geri dönüş oranları arasında istatistiksel fark yoktu (p: 0,331). Geri dönüş tespit edilen hastalar içerisinde derin CAE bağlı geri dönüş oranı %28 (n=7) olarak bulundu. LA grubunda geri dönüş tespit edilen vakalarda derin CAE oranı %75' di. Bu oran KA grubunda ise %19 olarak tespit edildi. Geri dönüş tespit edilen vakalarda derin CAE oranlarının istatistiksel kıyaslanması neticesinde fark görülmedi (p: 0,081).

Geri dönüş tespit edilen hastalarda ikinci en sık neden %16 (n=4) ileus olarak tespit edildi. LA grubunda geri dönen hastalar içerisinde ileus oranı %25; KA grubunda ise aynı oran %14,3 olarak tespit edildi. LA ve KA gruplarında geri dönüş tespit edilen vakalarda ileus görülme oranlarının istatistiksel kıyaslanmasında fark yoktu (p: 0,748).

Geri dönüş tespit edilen vakalarda diğer tespit edilen nedenler spinal anestezi sonrası baş ağrısı veya dura ponksiyonuna bağlı baş ağrısı sıklığı %12 (n=3) olarak tespit edilmiştir. Bu hastaların tamamı KA grubundaydı. LA grubunda spinal anestezi ile operasyon yapılmadığı için bu parametre için istatistiksel analiz yapılmadı. Geri dönüş olan hastalarda belirlenen diğer bir neden de non-spesifik karın ağrısı olup tüm geri dönüş hastalarında görülme oranı %12 (n=3) olarak bulundu. Bu hastaların tamamı KA grubundaydı. Non-spesifik karın ağrısı açısından KA ve LA gruplarının kıyaslanması neticesinde fark tespit edilmedi (0,695). Geri dönüş tespit edilen

vakalarda geri dönüş nedenleri ve gruplara göre dağılımı tablo.2' de görülmektedir.

Geri dönüş tespit edilen hastaların tedavi şekilleri de değerlendirildi. Tedavi metodları cerrahi tedavi (re-operasyon), medikal tedavi ve görüntüleme eşliğinde yapılan perkutan işlemler olarak 3 ana grupta değerlendirildi. Tüm hastalar içerisinde re-operasyon oranı %0,33 (n=3) olarak tespit edildi. Geri dönüş tespit edilen hastalarda ise re-operasyon oranı %12 (n=3). Bu hastaların tamamı KA grubunda olup LA grubunda re-operasyon tespit edilmedi. KA ve LA gruplarında geri dönüş tespit edilen hastaların re-operasyon oranları kıyaslandığında istatistiksel fark tespit edilmedi (p: 0,695). Geri dönüş tespit edilen hastaların tedavi yöntemleri tablo.3'de özetlenmiştir.

Apendektomi sonrası geri dönüş tespit edilen hastaların tedavisinde en sık yöntem medikal tedavi olarak tespit edildi. Geri dönüş tespit edilen 25 hastanın % 72'si (n=18) medikal olarak tedavi edildi. Medikal tedavi oranı LA sonrası geri dönen hasta grubunda %60 (n=3) ve KA grubunda ise %71,4 (n=15) olarak bulundu. Grupların medikal tedavi oranları arasında fark yoktu (p: 0,915). Geri dönen hasta grubunda diğer bir tedavi yöntemi USG eşliğinde drenajdı. Tüm geri dönen hastalarda USG ile drenaj yöntemi ile tedavi edilen hasta oranı % 16 (n=4) olarak bulundu. LA sonrası geri dönüşlerin %25'i ve KA sonrası geri dönüşlerin de %14,3'ü perkutan drenaj yöntemi ile tedavi edilmişti. LA ve KA sonrası geri dönen hastaların tedavi yöntemlerinde perkutan drenaj metodu ile tedavi oranları arasında fark tespit edilmedi (p: 0,543).

TARTIŞMA

Bu AA cerrahların günlük pratiğinde oldukça sık karşılaştıkları bir problemdir. AA sıklığı yaşam boyunca yaklaşık %7,5' tir8. Apendektomi sonrası geri dönüş ciddi maliyet artışına neden olmaktadır. Bu nedenle geri dönüş oranlarının net olarak belirlenmesi ve bu oranı aşağı çekecek uygulamaların tanımlanmasına ihtiyaç vardır9,10.

Bu ihtiyaç nedeni ile çok sayıda çalışma yapılmış ve nihayetinde meta-analizler ve geniş Kohort serileri de ortaya konulmuştur. Kate Bailey ve ark.

tarafından yapılan bir meta-analizde apendektomi sonrası ortalama geri dönüş oranı

Tablo 1. Grupların demografik özellikleri, geri dönüş oranları, yatış sürelerinin analizi

	Tüm Hastalar	LA (n=307)	KA (n=590)	p
Yaş ortalama	31,62±14,16	35,75±25,1	30,33±15,32	0,827
Yaş Medyan	27	27	27	-
Erkek	%62,9 (n=564)	%59,9(n=184)	%64,4(n=380)	0,189
Kadın	%37,1 (n=333)	%40,1(n=123)	%35,6(n=210)	
Geri Dönüş Oranı	%2,8 (n=25)	%1,3(n=4)	%3,6(n=21)	0,052
İlk ameliyat ortalama yatış süresi	2,64±1,76	2,63±1,90	2,65±1,69	0,349
Tekrar başvuru ortalama yatış süresi	5,64±5,20	5,75±1,5	5,62±5,67	0,054

Tablo 2. Geri dönüş tespit edilen vakalarda geri dönüş nedenleri ve gruplara göre dağılımı

Geri Dönüş Nedenleri	LA (n:4)	KA (n:21)	p
CAE	%75 (n:3)	%47,6 (n:10)	0,409
Yüzeyel CAE	%0 (n:0)	%33,3 (n=7)	0,331
Derin CAE	%75 (n=3)	%19 (n=4)	0,081
İleus	%25 (n=1)	%14,3 (n=3)	0,748
Spinal Anestezi Sonrası Başağrısı	%0 (n:0)	%14,3 (n=3)	-
Non-Spesifik Karın Ağrısı	%0 (n:0)	%14,3 (n=3)	0,695

Tablo 3. Geri dönüş tespit edilen vakalarda tedavi yöntemleri ve gruplara göre dağılımı

Geri Dönüşlerde Tedavi	LA (n=4)	KA (n=21)	p
Medikal Tedavi	%75 (n:3)	%71,4 (n:15)	0,915
USG eşliğinde drenaj	%25 (n:1)	%14,3 (n:3)	0,543
Re-operasyon	%0 (n:0)	%14,3 (n:3)	0,695

%4,3 olarak bildirilmiş ve LA ile azalmış geri dönüş oranı arasında ilişki olduğu vurgulanmıştır. Bu meta-analizde değerlendirmeye alınan çalışmalarda geri dönüş oranı %4,2-4,3 aralığındaydı. Yine aynı analizde 18 yaş üstü hastaları içeren çalışmalarda ortalama geri dönüş oranı %4,6 (%1,4-6,3) 18 yaş altı popülasyonda ise ortalama geri dönüş oranı %4 (%0-14,4)'tü. 46.960 hastayı içeren ve yaklaşık %80 vakaya LA uygulanan retrospektif bir analizde erişkinlerde apendektomi sonrası geri dönüş oranı %3,7 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada geri dönüş tespit edilen hastaların %83,8'ine LA uygulanmıştı¹¹. Çalışmamızda 897 apendektomi sonrası geri dönüş oranı %2,8 olarak tespit edildi. Geri dönüş tespit edilen hastaların ise %16'sına LA uygulanmıştı. Bu veriler ışığında çalışmamızda tespit edilen %2,8'lik geri dönüş oranı düşük olarak görülmektedir. Özellikle LA sonrası %1,6'lık geri dönüş oranı literatürden oldukça düşüktür.

LA uygulanan ve 4618 hastayı içeren geniş bir multisentrik kohort analizinde geri dönüş oranı %2,56 olarak bulunmuştur⁶. Bizim çalışmamızda ise 897 hastadan 307'sine LA uygulanmıştı ve LA sonrası geri dönüş oranı %1,3 olarak tespit edilmiştir. KA sonrası geri dönüş oranı ise %3,6 olarak bulundu. KA ve LA sonrası geri dönüş oranları açısından yaklaşık 3 kata yakın bir fark tespit edilmiştir. Ancak yapılan analizde istatistiksel fark tespit edilmemiştir. Ayrıca KA'nin geri dönüş açısından risk faktörü olarak değerlendirildiği logistik regresyon analizi sonucunda OR:2,79 ve p: 0,062 olarak tespit edildi. Moghadamyeghaneh Z ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif analizde hastaların çoğuna LA uygulanmış ve LA vakalarından sonra tekrar hastaneye geri dönüş oranı KA' den belirgin düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda istatistiksel fark olmamasını LA oranımızın düşük olmasına bağlayabiliriz.

Apendektomi sonrası geri dönüşlerin en sık nedeni enfeksiyonlar ve non-spesifik karın ağrısı olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada taburcu edildikten sonra ki 30 gün içerisinde geri dönüş

nedenleri; %27,3 intraabdominal enfeksiyonlar, %7,9 non-spesifik karın ağrısı ve %4,6 paralizik ileus olarak sıralanmaktadır¹¹. Bizim çalışmamızda geri dönüşlerin %52'si CAE bağlıydı. Derin CAE bağlı geri dönüş oranı ise %28 olarak bulundu. Derin CAE sıklığı literatürle örtüşmektedir. Yüzeysel CAE bağlı geri dönüşlerin tamamının KA grubunda olması LA'nin üstünlüğü olarak öngürülebilir. Çalışmamızda tespit edilen %12'lik non-spesifik karın ağrısı oranı literatüre göre yüksek olup bu hastaların tamamı KA grubundaydı. Bu durum literatürden farklılık göstermektedir. Çünkü Moghadamyeghaneh Z ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif analizde non-spesifik karın ağrısı LA grubunda daha siktir¹¹. Çalışmamızda tespit edilen ileusa bağlı geri dönüş oranı %16 olup bu hastaların çoğu KA grubundaydı.

Spinal anestezi altında opere edilen hastalarda görülen bir komplikasyon olan şiddetli baş ağrısı, başka bir ifade ile dura ponksiyonu sonrası baş ağrısı, dural yırtıktan BOS sızıntısı ve BOS basıncının düşmesi neticesinde gelişir. Dura ponksiyonu sonrası baş ağrısı, spinal anestezinin en sık karşılaşılan komplikasyonlarından biridir. Dura ponksiyonu sonrası baş ağrısı, genellikle fronto-occipital bölgede, bilateral, zonklayıcı olmayan, ayakta durmakla artan ve yatar pozisyonda azalan karakter göstermektedir. Genellikle 24 saat içinde başlar ve beraberinde bulantı-kusma, baş dönmesi, işitme kaybı, hiperakuzi, tinnitus, fotofobi, diplopi, boyunda sertlik ve skapular ağrı olabilir^{12,13}. Hastanemizde KA uygulanan vakalarda spinal anestezi yöntemi oldukça sık tercih edilmektedir. Dolayısı ile hastalarımızda taburcukuk sonrası baş ağrısı sık görülen bir problem olmaktadır. Çalışmamızda spinal anestezi komplikasyonuna bağlı geri dönüş oranı tüm geri dönüşlerin %12'sini teşkil ediyordu. Literatürde apendektomi sonrası geri dönüşleri içeren serilerde bu komplikasyona rastlamadık. Bunun nedeni KA'nin oldukça düşük oranlarda olması ve KA'nin daima genel anestezi altında yapılması olabilir. LA grubunda hiçbir hasta spinal anestezi

altında ameliyat edilmediği için bu komplikasyonun gruplar arası istatistiksel analizini yapamadık. Her ne kadar anestezi komplikasyonu da olsa ameliyatın bir komplikasyonu olduğunu düşündüğümüz için dura ponksiyonu sonrası baş ağrısını da apendektomi sonrası hastaneye geri dönüş nedeni olarak değerlendirdik.

Çalışmamızın en önemli sınırlayıcı özelliklerinin LA oranının düşük olması, grupların komplike olan ve olmayan vakalar açısından homojen olmaması, perfore olan ve olmayan vakaların ayrıştırılmaması olduğunu söyleyebiliriz. Özellikle LA oranının artması ile LA ve KA arasında geri dönüş oranları arasında tespit ettiğimiz aritmetik farkın anlamlı olacağı kanısındayız.

Sonuç olarak; cerrahların günlük pratiklerinde en sık icra ettikleri ameliyatlarda başında gelen apendektominin geri dönüş oranını %2,8 olarak tespit ettik ve bu oran literatürden düşüktü. LA grubunda geri dönüş oranı KA göre oldukça düşük olmasına karşın istatistiksel fark tespit edilemedi. Apendektomi sonrası geri dönüşlerin en sık nedeni ise CAE'dur. LA geri dönüş açısından güvenli bir yöntem olabileceği düşünülebilir.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Graffeo CS, Counselman FL. Appendicitis. Emerg. Med.Clin. North Am.1996; 14: 653–71.
2. Ferris, M. et al. The Global Incidence of Appendicitis: A Systematic Review of Population-based Studies. Ann Surg. 266(2), 237–41 (2017).
3. Sartelli, M. et al. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. World J Emerg Surg. 12(1), 29 (2017).
4. Poon, S. H. T. et al. The current management of acute uncomplicated appendicitis: should there be a change in paradigm? A systematic review of the literatures and

analysis of treatment performance. World J Emerg Surg. 12, 46 (2017).

5. Li, X. et al. Laparoscopic versus conventional appendectomy—a meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Gastroenterol.10, 129 (2010).
6. Waledziak M, Lasek A, Wysocki M, et all. Risk factors for serious morbidity, prolonged length of stay and hospital readmission after laparoscopic appendectomy - results from Pol-LA (Polish Laparoscopic Appendectomy) multicenter large cohort study Sci Rep. 2019 Dec 6;9(1):18479.
7. Bailey K, Choynowski M, Mohammad S, et al. Meta-analysis of unplanned readmission to hospital postappendectomy: an opportunity for a new benchmark. ANZ J Surg. 2019 Nov;89(11):1386-1391.7
8. Vissers RJ, Lennarz WB. Pitfalls in appendicitis. Emerg. Med. Clin. North Am. 2010; 28: 103–18.
9. Sugrue M, Maier R, Moore EE et al. Proceedings of resources for optimal care of acute care and emergency surgery consensus summit Donegal Ireland. World J. Emerg. Surg. 2017; 12: 47.
10. Nathan H, Dimick JB. Quality accounting. Ann. Surg. 2017; 265:1051–2.
11. Moghadamyeghaneh Z, Hwang G, Hanna MH, et all. Unplanned readmission after appendectomy. Am J Surg. 2016 Sep;212(3):493-500.
12. Apfel CC, Saxena A, Çakmakkaya OS, et al. Prevention of postdural puncture headache after accidental dural puncture: a quantitative systematic review. Br J Anaesth 2010;105(3):255-63.
13. Agarwal A, Kishore K. Complications And Contraversies Of Regional Anaesthesia: A Review. Indian J Anaesth 2009;53(5):543-53.



Transfüzyon ilişkili istenmeyen Reaksiyonların 7 Yıllık Retrospektif Analizi: Tek Merkez Deneyimi

7-Years Retrospective Analysis of Transfusion-Related Unwanted Reactions: Single Center Experience

Gökhan PEKTAŞ¹, Deniz ÇETİN²

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Muğla, Türkiye

²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Muğla, Türkiye

Öz

GİRİŞ ve AMAÇ: Hemovijilans, kan ve kan bileşenlerinin toplanması ve işlenmesinden alıcıya transfüzyonu ve takibine kadar tüm transfüzyon zincirini kapsayan, istenmeyen olay ve reaksiyonlar hakkında bilgi toplama, değerlendirme ve tekrarını önlemeyi amaçlayan bir dizi izleme prosedürüdür. Hemovijilans programı geliştirmenin temel amaçlarından biri, transfüzyon ilişkili istenmeyen reaksiyon bildirimlerinin iyileştirilmesidir. Çalışmamızda 3. basamak sağlık hizmeti sunan hastanemizde kan transfüzyonu uygulanan hastalarda gelişen transfüzyon ilişkili istenmeyen reaksiyonların sıklığını ve reaksiyon türlerini belirleyerek literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmamızda Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 1 Ocak 2013-31 Aralık 2019 tarihleri arasında yapılmış tüm kan/kan ürünü transfüzyonlarla ilişkili istenmeyen reaksiyonlar değerlendirildi. Uluslararası Kan Transfüzyonu Derneği Hemovijilans Çalışma Grubu'nun "Non-Enfeksiyöz İstenmeyen Transfüzyon Reaksiyonlarının İzlemi için Standart Tanımlama Önerileri" rehberliğinde çalışmaya dahil edilen transfüzyon reaksiyonları kategorize edildi.

BULGULAR: Çalışma periyodunda toplam 106.355 kan ve kan bileşeni transfüzyon kaydı değerlendirildi. Kullanılan kan bileşenlerinin dağılımı 68.866 (%64,7) eritrosit konsantresi, 28.083 (%26,4) taze donmuş plazma, 5.664 (%5,3) havuzlanmış trombosit konsantresi, 3.465 (%3,2) aferez trombosit konsantresi, 114 (%0,1) tam kan, 163 (%0,1) kriyopresipitat olarak belirlendi. Toplam 82 transfüzyon ile ilişkili istenmeyen reaksiyon raporlanmış olup tüm reaksiyonların ilişkilendirme derecesi olasılık düzeyleri 1-3 aralığındaydı. İstenmeyen reaksiyonların tamamı akut olup gecikmiş reaksiyon bildirimi yoktu. Ölüme neden olan transfüzyon reaksiyonu yoktu. Reaksiyon gelişen hastaların %61'i (n=50) kadın, %39'u (n=32) erkekti. Olguların yaşları 8 ay ile 83 yaş arasında değişmekte olup, ortalama 34,63±23,6 olarak saptanmıştır. Yıllara göre olgularda reaksiyon görülme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır (p=0,042; p<0,05).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Kan/kan ürünü transfüzyonu yaşamı tehdit eden hastalıklarda kaçınılmaz bir tedavi yöntemidir. Kaçınılmaz olan bu tedavinin morbidite ve mortaliteyi etkileyen komplikasyonlarından korumak amacı ile tüm

Abstract

INTRODUCTION: Hemovigilance is a series of monitoring procedures that cover the entire transfusion chain, from the collection and processing of blood and blood components to transfusion and follow-up to the recipient, and to prevent information from undesired events and reactions, and to prevent a recurrence. One of the main objectives of developing a hemovigilance program is to improve transfusion-related adverse reaction reports. In our study, we aimed to determine the frequency of transfusion-related adverse reactions, the types of reactions and contribute to the national hemovigilance data in patients who underwent blood transfusion in our hospital that provides 3rd level health services.

METHODS: In our study, adverse reactions related to all blood/blood product transfusions performed between January 1, 2013, and December 31, 2019, at Muğla Sıtkı Koçman University Training and Research Hospital were evaluated. The transfusion reactions included in the study were categorized under the guidance of "Standard Identification Suggestions for the Monitoring of Non-Infectious Unwanted Transfusion Reactions" by the International Blood Transfusion Society Hemovigilance Working Group.

RESULTS: A total of 106,355 blood and blood component transfusion records were evaluated during the study period. Distribution of blood components used 68866 (64.7%) erythrocyte concentrate, 28083 (26.4%) fresh frozen plasma, 5664 (5.3%) pooled platelet concentrate, 3465 (3.2%) apheresis platelet concentrate, 114 (% 0.1) whole blood was determined as 163 (0.1%) cryoprecipitate. A total of 82 transfusion-related adverse reactions were reported, and the degree of association of all reactions was in the range of probability levels 1-3. All unwanted reactions were acute and there were no delayed reaction reports. No transfusion reaction that caused death. 61% (n = 50) of the patients who developed the reaction were female and 39% (n = 32) were male. The ages of the cases ranged between 8 months and 83 years, and the mean was found to be 34.63 ± 23.6. There was a statistically significant difference between the rates of reaction in cases by years (p = 0.042; p < 0.05).

DISCUSSION and CONCLUSION: Blood/blood product

dünyada hemovijilans programlarına verilen önem artmaktadır. Bu amaçla tüm ülkeler ulusal hemovijilans programlarını oluşturmaktadır. Ancak özellikle klinisyen hekimlerin hemovijilans programlarına dikkatlerini çekmek komplikasyonların azaltılması için başlıca hedef olarak görülmelidir.

transfusion is an inevitable treatment method to prevent mortality in life-threatening diseases. For this purpose to protect this inevitable treatment from its complications affecting morbidity and mortality, interest in hemovigilance programs is increasing all over the world. To this end, all countries constitute national hemovigilance programs. However, attracting the attention of clinicians to these programs should be seen as the main target for reducing complications.

Anahtar Kelimeler: Transfüzyon tıbbı, hemovijilans, hemoliz

Keywords: Transfusion medicine, hemovigilance, hemolysis

GİRİŞ

Kan transfüzyonu hayat kurtaran bir tedavi yöntemi olmakla birlikte transfüzyon ile ilişkili istenmeyen reaksiyonlar sık görülen, nadiren ölüme sonuçlanan komplikasyonlardır. Transfüzyon ilişkili istenmeyen reaksiyonlar immunolojik ve non-immunolojik komplikasyonlar olarak ikiye ayrılır (Tablo 1). Transfüzyon sırasında veya ilk 24 saat içinde gelişenler “erken” (akut), 24 saat sonrasında gelişenler “gecikmiş” olarak değerlendirilir (1).

Tablo 1. Transfüzyon ilişkili İstenmeyen Reaksiyonların Sınıflaması

Akut Transfüzyon Reaksiyonları	Gecikmiş Transfüzyon Reaksiyonları
İmmunolojik	İmmunolojik
<ul style="list-style-type: none">• Akut Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonu• Febril Non-Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonu• Allerjik Transfüzyon Reaksiyonu (Ürtiker, Anafilaksi)• Transfüzyon ilişkili Akut Akciğer Hasarı	<ul style="list-style-type: none">• Gecikmiş Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonu• Gecikmiş Serolojik Transfüzyon Reaksiyonu• Transfüzyon ilişkili Greft-versus-Host Hastalığı• Post-transfüzyon Purpura
Non-İmmunolojik	Non-İmmunolojik
<ul style="list-style-type: none">• Transfüzyon ilişkili Sepsis• Transfüzyona Bağlı Dolaşım Yüklenmesi• Non-İmmunHemoliz• Hipotansif Transfüzyon Reaksiyonu• Metabolik Bozukluklar (Hipokalsemi, Hiperkalemi)• Hipotermi• Hava Embolisi	<ul style="list-style-type: none">• Hemosiderozis

Donör tarama testleri, otomatik veri sistemleri ve transfüzyon pratiğindeki gelişmeler transfüzyon ilişkili risklerin yıllar içinde azalmasını sağlamıştır. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. FDA) tarafından bildirilen transfüzyona bağlı ölen kişi sayısı 2012 yılında 65 iken, bu sayı 2017 yılında 44'e gerilemiştir. Transfüzyon ilişkili ölüm nedenlerinde ilk 3 sırada transfüzyona bağlı dolaşım yüklenmesi (TACO), transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI) ve hemolitik transfüzyon reaksiyonları yer almaktadır (2).

Hemovijilans, kan ve kan bileşenlerinin toplanması ve işlenmesinden alıcıya transfüzyonu ve takibine kadar tüm transfüzyon zincirini kapsayan, istenmeyen olay ve reaksiyonlar hakkında bilgi toplama, değerlendirme ve tekrarını önlemeyi amaçlayan bir dizi izleme prosedürüdür (3). Hemovijilans programı geliştirmenin temel amaçlarından biri, transfüzyon ilişkili istenmeyen reaksiyon bildirimlerinin iyileştirilmesidir. Çalışmamızda 3. basamak sağlık hizmeti sunan hastanemizde kan transfüzyonu uygulanan hastalarda gelişen transfüzyon ilişkili istenmeyen reaksiyonların sıklığını, reaksiyon türlerini belirlemeyi ve ulusal hemovijilans verilerine katkı sağlamayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamızda Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 1 Ocak 2013-31 Aralık 2019 tarihleri arasında yapılmış tüm kan/kan ürünü transfüzyonlarla ilişkili istenmeyen reaksiyonlar değerlendirildi. Ulusal Hemovijilans Rehberinde standardize edilmiş

olan, hastalara ait transfüzyon izlem formları, transfüzyon ile ilişkili şüpheli istenmeyen reaksiyon formları, inceleme ve tedavi formları, hızlı bildirim formları ve doğrulama formları, hastane hemovijilans birimi arşivinden ve HBYS (Hastane Bilgi Yönetim Sisteminden) retrospektif olarak incelendi. Hemovijilans birimine bildirilen tüm transfüzyon reaksiyonları kanıta dayalı ilişkilendirme derecesine göresınıflandırıldı (Tablo 2).

Tablo 2. Kanıta Dayalı İlişkilendirme Derecesi (İmputabilite)

Olasılık Düzeyi	Açıklama
Değerlendirilem	Veriler değerlendirme için yeterli değilse
Yok	Şüphelenilen istenmeyen ciddi etkinin kan bağışından/kan ve kan bileşenlerinin transfüzyonundan başka bir nedenle gelişmiş olduğu kesin kanıtlandı ise
0	İstenmeyen ciddi etki sebebinin, kesin kanıt olmamakla birlikte kan bağışından/kan ve kan bileşenlerinin transfüzyonundan başka nedenlere bağlı olabileceği kuvvetle muhtemel ise
1	Kanıtlar, istenmeyen ciddi etkiyi kan ve kan bileşenlerinin transfüzyonundan / kan bağışından başka nedenlerle ilişkilendirmek için yeterli değilse
2	Büyük Olasılıkla Kanıtlar, istenmeyen ciddi etkinin kan ve kan bileşenlerinin transfüzyonu / kan bağışı ile açıkça ilişkili olduğu yönünde ise
3	Kesin İstenmeyen ciddi etkiyi kan ve kan bileşenlerinin transfüzyonu / kan bağışı ile ilişkilendirmek için şüphelenilmeyecek şekilde kesin kanıt var ise

Uluslararası Kan Transfüzyonu Derneği Hemovijilans Çalışma Grubu'nun "Non-Enfeksiyöz İstenmeyen Transfüzyon Reaksiyonlarının İzlemi için Standart Tanımlama Önerileri" rehberliğinde çalışmaya dahil edilen transfüzyon reaksiyonları kategorize edildi (4). Reaksiyon gelişen tüm vakalarda ürün barkod kontrolleri, ürünlerin hemoliz açısından makroskopik ve laboratuvar analizleri, transfüzyon öncesi ve sonrası yeni kan numunelerinde ABO ve Rh kan grubu doğrulama

testleri, çapraz karşılaştırma testleri ve direkt anti-globulin (Coombs) testleri standart prosedür olarak uygulanmıştır. Febril non-hemolitik transfüzyon reaksiyonu, transfüzyon sırası ya da sonrasında ilk 4 saat içinde üşüme veya titremenin eşlik edebildiği, 38°C veya üzerine ateş yüksekliği veya transfüzyon öncesi vücut sıcaklığından 1°C artış olarak tanımlanır. Transfüzyon ilişkili akciğer hasarı (TRALI), kardiyojenik olmayan akciğer ödemi gelişimi ile karakterize, tipik olarak transfüzyonun ilk 6 saatinde görülen, transfüzyon reaksiyonu ilişkili mortalitenin önde gelen nedenlerinden, nadir görülen bir komplikasyondur.

Bu çalışma için Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunda 18.06.2020 tarih ve 06/VII karar no ile etik kurul onayı alınmıştır.

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Fisher-Freeman-Halton exact test ve Pearson Chi-Square test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma periyodunda toplam 106.355 kan ve kan bileşeni transfüzyon kaydı değerlendirildi. Kullanılan kan bileşenlerinin dağılımı 68866 (%64,7) eritrosit konsantresi, 28083 (%26,4) taze donmuş plazma, 5664 (%5,3) havuzlanmış trombosit konsantresi, 3465 (%3,2) aferez trombosit konsantresi, 114 (%0,1) tam kan, 163 (%0,1) kriyopresipitat olarak belirlendi. Toplam 82 transfüzyon ile ilişkili istenmeyen reaksiyon raporlanmış olup tüm reaksiyonların ilişkilendirme derecesi olasılık düzeyleri 1-3 aralığındaydı. İstenmeyen reaksiyonların tamamı akut olup gecikmiş reaksiyon bildirimleri yoktu. Ölümüne neden olan transfüzyon reaksiyonu yoktu. Reaksiyon gelişen hastaların %61'i (n=50) kadın,

%39'u (n=32) erkekti. Olguların yaşları 8 ay ile 83 yaş arasında değişmekte olup, ortalama $34,63 \pm 23,6$ olarak saptanmıştır. Yıllara göre olgularda reaksiyon görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,042$; $p<0,05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Yıllara Göre Reaksiyon Görülme Oranlarının Değerlendirilmesi

	Yıl	Toplam	Reaksiyon	Test
		Kan	(+)	Değeri
		Bileşeni		
		kullanımı		
		n (%)	n (%)	p
Transfüzyon	2013	10624	6 (0,06)	$\chi^2:13,083$
Tarihi	2014	10210	13 (0,13)	$^b0,042^*$
	2015	13472	17 (0,13)	
	2016	16368	16 (0,1)	
	2017	14099	7 (0,05)	
	2018	19633	10 (0,05)	
	2019	21949	13 (0,06)	
Toplam		106355	82 (0,077)	

^bPearson Chi-Square Test

2014 yılında olgularda reaksiyon görülme oranı; 2017, 2018 ve 2019 yıllarına göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,037$; $p=0,024$; $p=0,045$; $p<0,05$). 2015 yılında olgularda reaksiyon görülme oranı; 2017, 2018 ve 2019 yıllarına göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,031$; $p=0,018$; $p=0,035$; $p<0,05$) (Şekil 1). Olguların %73,2'sinde (n=60) hafif alerjik reaksiyon gözlenirken, %14,6'sında (n=12) febril non-hemolitik transfüzyon reaksiyonu (FNHTR), %4,9'unda (n=4) anafilaktik reaksiyon, %1,2'sinde (n=1) TRALI, %1,2'sinde (n=1) transfüzyon ilişkili sepsis ve %4,9'unda (n=4) tanımlanmamış transfüzyon reaksiyonu gözlenmiştir (Şekil 2). Transfüzyon ilişkili istenmeyen reaksiyon prevalansı her 100.000 kan bileşeni başına 77 olarak saptanmıştır (Tablo 4). Reaksiyonların %86,6'sı (n=71) eritrosit konsantresi, %8,5'i (n=7) TDP, %4,9'u (n=4) aferez trombosit konsantresi transfüzyonu sırasında gelişmiş olup havuzlanmış trombosit, kriyopresipitat ve tam kan transfüzyonlarında reaksiyon görülmemiştir (Şekil 3). İstenmeyen reaksiyon tiplerine göre

olguların kan bileşen tiplerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 5). Sadece 1 hastanın yeni kan örneğinde çapraz karşılaştırma testi pozitif reaksiyon vermiş olup direkt coombs pozitifliği eşlik etti. Tüm reaksiyon gelişmiş hastaların 7'sinde coombs pozitifliği saptandı. Bu hastaların 6'sı talasemi major, 1'i myelodisplastik sendrom tanılı olup rutin transfüzyon programında olan hastalardı.

Tablo 4. Transfüzyon ile İlişkili İstenmeyen Reaksiyonların Reaksiyon Tipine Göre Dağılımı ve Prevalans Değerlendirmesi

Reaksiyon Tipi	Hasta Sayısı (%)	Prevalans (100.000 kan bileşeni başına)
Hafif Alerjik Reaksiyon	60	56
FebrilHemolitik Olmayan	(%73,2)	11
Transfüzyon Reaksiyonu (FNHTR)	12	4
Anafilaktik Reaksiyon	(%14,6)	1
Transfüzyon İlişkili Akut Akciğer	4 (%4,9)	1
Hasarı (TRALI)	1 (%1,2)	4
Transfüzyon İlişkili Sepsis	1 (%1,2)	
Tanımlanmamış Transfüzyon	4 (%4,9)	
Reaksiyonu		
Toplam	82 (%100)	77

Tablo 5. İstenmeyen Reaksiyon Tiplerine Göre Kan Bileşen Tiplerinin Değerlendirilmesi

	Bileşen Tipi			Test
	AferezTro	Eritro	TDP	Değeri
	mbsosit	sit		p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Hafif	4 (6,7)	50	6	$\chi^2:11,2$
Allerjik		(83,3)	(10,0)	10
Reaksiyon				
FNHTR	0 (0,0)	12	0 (0,0)	a0,442
		(100,0)		
Anafilaktik	0 (0,0)	4	0 (0,0)	
Reaksiyon		(100,0)		
TRALI	0 (0,0)	0 (0,0)	1	
			(100,0)	
Transfüzyo	0 (0,0)	1	0 (0,0)	
n İlişkili		(100,0)		
Sepsis				
Tanımlanm	0 (0,0)	4	0 (0,0)	
amış		(100,0)		
Reaksiyon				

^aFisherFreemanHalton Test

TARTIŞMA

Tek merkezde yürüttüğümüz, 7 yıllık verilen retrospektif değerlendirildiği bu çalışmada toplam 106.355 kan bileşeni transfüzyonu yapıldığı ve transfüzyon ilişkili istenmeyen reaksiyon prevalansı 77/100.000 kan bileşeni olarak saptandı. Elde edilen bu değer, gelişmiş ülkelere ait hemovijilans veri tabanlarında bildirilen değerlerin oldukça altındadır. Çalışmamızda transfüzyon reaksiyon oranlarının uluslararası hemovijilans sistem verilerine göre daha az saptanmasında başlıca nedenlerden biri, hastane hemovijilans birimine yapılan eksik bildirimdir. Transfüzyon komplikasyonlarının başka nedenlerle ilişkilendirilmesi veya hafif reaksiyonlara ait bulguların uygun semptomatik tedaviyle geçmesi sonucu transfüzyonun tamamlanması, istenmeyen reaksiyon kayıtlarında veri kaybına neden olmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde transfüzyon komplikasyonlarının bildirimlerinde eksiklikler önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Buna karşılık gelişmiş ülkelerde yapılan bazı geniş çaplı çalışmalarda transfüzyon başına istenmeyen reaksiyon oranları çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Bu durum aslında tüm ülkelerinin eksik bildirim problemi ile halen mücadele ettiğini de gösterebilir (5,6,7,8). Çalışmamızda çıkan diğer bir sonuç ise yıllara göre komplikasyon oranlarımızda azalma idi. Bu durum hemovijilansa olan önemin artması ve transfüzyon merkezi sorumluluğunun ilerleyen dönemde hematoloji uzmanları tarafından yönetilmesi olabilir. Burada önemli konulardan biri de transfüzyon merkezlerinin tecrübeli, profesyonel ekiplerle yönetilmesi zorunluluğudur.

Allerjik transfüzyon reaksiyonları çoğunlukla kaşıntı, kızarıklık, ürtiker veya lokalize anjiödem gibi hafif klinik bulgular ile karakterizedir. Difenhidramin ile semptomlar kontrol altına alınırsa transfüzyon yakın gözetim altında devam edilebilir. Anafilaktik reaksiyon ise bronkospazm ve hipotansiyonun eşlik ettiği yaşamı tehdit eden

ciddi allerjik reaksiyondur. Tedavisinde adrenalin (İM), H1 ve H2 reseptör antagonsitleri, glukokortikoid ve bronkodilatatör ajanlar yer alır (9). Literatürde allerjik reaksiyon prevalansına ilişkin veriler değişkenlik göstermekte olup %3'e varan sıklıkta görüldüğü bildirilmektedir (10). Delaney M. ve ark.'larının derlemesinde allerjik reaksiyon prevalansı 112,2/100.000 kan bileşeni olarak bildirilmiştir (9). Anafilaktik reaksiyon prevalansı 2-8/100.000 kan bileşeni aralığındadır (3,9). Çalışmamızda hafif allerjik reaksiyon prevalansını 57/100.000 kan bileşeni; anafilaktik reaksiyon prevalansını ise 4/100.000 kan bileşeni olarak saptadık. Çalışmamızda anafilaktik reaksiyon sıklığı literatür verileriyle örtüşmektedir. Tüm transfüzyon reaksiyon tipleri arasında en sık hafif allerjik reaksiyon (%73,2) kaydedildi. Hafif allerjik reaksiyonların literatür verilerinden daha az sıklıkta görülmesini, hafif reaksiyonların semptomatik tedavilerle gerilemesiyle transfüzyonun devam ettirilebilmesi sonucu hemovijilans birimine bildirimlerin eksik yapılması ile açıklayabiliriz. Her ne kadar bazı kliniklerde antihistaminiklerle premedikasyon uygulanmış olsada, bunun allerjik reaksiyonları azalttığını gösteren bilimsel kanıt bulunmamaktadır (11). Düzenli transfüzyon uygulanan talasemi hastalarımızda Rh ve Kell antijenik yapıları uyumlu eritrosit konsantreleri kullanılmaktadır. Kliniğimizde sık transfüzyon uygulanan ve tekrarlayan allerjik reaksiyon öyküsü olan hastalarda glukokortikoid ile premedikasyon uygulanmış olması allerjik reaksiyonların literatürden daha az görülmesinde rolü olabilir (12).

Febril non-hemolitik transfüzyon reaksiyonu (FNTHR) tanısı akut hemolitik transfüzyon reaksiyonları, septik transfüzyon reaksiyonları ve komorbid hastalıklara bağlı ateşin dışlanmasıyla konur (13). Yaygın görülen bir komplikasyon olan FNHTR prevalansı %1-3 olarak bildirilmektedir (9). Patogenezinde, alıcı plazmasındaki anti-lökosit antikorlar ve kan bileşeninin saklanması sırasında biriken pro-inflamatuar sitokinler rol oynar (14). FNHTR tedavisinde yaygın olarak

kullanılan asetaminofenin febril reaksiyon gelişmesini önlemede etkinliği gösterilmemiş ve bu nedenle premedikasyonda kullanımı önerilmemektedir (15). Evrensel saklama öncesi lökoredüksiyon uygulaması ile FNHTR'lerinde eritrosit transfüzyonlarında %47-%49, trombosit transfüzyonlarında %93 oranında azalma sağlanmıştır (16,17). Bizim çalışmamızda FNHTR prevalansını 11/100.000 kan bileşeni olarak saptadık. FNHTR'lerin beklenenden az görülmesi, 2013'ten beri hastanemizde saklama öncesi lökoredüksiyon uygulanmış kan bileşenleri kullanılıyor olması ile ilişkilendirilebilir. Ne yazık ki, yukarıda allerjik reaksiyonlar için bahsettiğimiz, benzer gerekçelerle hemovijilans birimine bildirimlerin yeterince yapılmaması durumu FNHTR'ler için de geçerlidir.

Çalışmamızda TDP transfüzyonunun 10. dk'sında TRALI komplikasyonu gelişen 1 hasta belirlendi. Klinik risk faktörü taşıyan hastalarda, pulmoner endotel aktivasyonu sonucu nötrofil sekestrasyonunu takiben anti-HLA / anti-HNA (insan nötrofil antijeni) antikorumları ya da bazı biyoaktif lipidlerin nötrofilleri aktifleştirmesiyle gelişen endotel hasarlanması kabul gören mekanizmadır (9,10). Oksijen desteği ve gereğinde mekanik ventilasyon, tedavide temel unsurlardır. TRALI prevalansının, kan bileşeni türü ve immun-aracılı reaksiyon risk azaltma stratejilerinin kullanılabilirliğine bağlı olarak değişmekle birlikte 0,4-1/100.000 kan bileşeni olduğu tahmin edilmektedir (9). Çalışmamızda TRALI prevalansı literatürle uyumlu saptanmıştır.

Çalışmamızda 1 hastada, 2 saat süren eritrosit transfüzyonunun bitiminden 12 saat sonra gelişen 40°C ateş, titreme ve hipotansiyon klinik bulguları sepsis olarak değerlendirildi. Hastanın kan kültürlerinde etken ürememesi nedeniyle olasılık düzeyi 2 kabul edildi. Ampirik başlanan sefoperazon sulbaktam ve vankomisin tedavisiyle septik tablo düzeldi. Günümüzde etkin donör taraması sayesinde viral enfeksiyon bulaşma riski belirgin azalmış olup, bakteriyel kontaminasyon en yaygın transfüzyon ilişkili enfeksiyöz risk

faktörü olarak önemini korumaktadır. Bu risk oda sıcaklığında saklama koşulları nedeniyle trombosit konsantrlerinde, eritrosit konsantrlerine kıyasla daha fazladır (18). Transfüzyon ilişkili sepsis reaksiyonları, transfüze edilen 25.000 trombosit konsantresi başına 1 ve transfüze edilen 250.000 eritrosit konsantresi başına 1 sıklıkta görülmektedir (19). Hafif klinik bulgularla seyreden septik reaksiyonların, sık görülen FNHTR'ler ile karışması tanının atlamasına neden olabilmektedir. Kan bileşenlerinin bakteriyel kontaminasyonunu önlemeye yönelik; uygun kan bağışçısının seçimi, transfüzyon endikasyonunun doğru belirlenmesi, kan bileşenlerinin işlenmesi ve saklama koşullarının optimizasyonu, cilt antisepsisi, bağışçıdan alınan kanın ilk 15-30 ml'sinin kullanılmaması (diversiyon), transfüzyon öncesi bakteri taraması ve patojen inaktivasyon metodları gibi stratejiler geliştirilmekte ve uygulanmaktadır (19,20).

Fransız ve Amerikan ulusal hemovijilans verilerinden türetilen 2 ayrı çalışmada, transfüzyon reaksiyonlarının aferez trombosit konsantrlerinde havuzlanmış trombosit konsantrlerine kıyasla daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (21,22). Bizim çalışmamızda, havuzlanmış trombosit transfüzyonlarında hiç reaksiyon görülmezken aferez trombosit transfüzyonu ilişkili 4 reaksiyon gelişmiş olması literatürü desteklemektedir. Eritrosit transfüzyonu yapılan 4 talasemi hastasından 2'sinde transfüzyonunun 30. dakikasında, diğer 2 hastada ise 1-2. saatlerinde gelişmiş olan bel ağrısı semptomu, başta akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu olmak üzere diğer nedenler dışlanarak tanımlanamayan transfüzyon reaksiyonu olarak değerlendirilmiştir. Direkt antiglobulin pozitifliği saptadığımız 7 hastanın 6'sı talasemi major, 1'i myelodisplastik sendrom hastasıydı. Bu hastaların tamamında transfüzyon reaksiyonu öncesinde direkt coombs pozitiflikleri bilinmekteydi. Bu durum, myelodisplastik sendrom ve talasemi major gibi sık transfüzyon

uygulanan hastalarda gelişen alloimmunizasyon mekanizması ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür (23,24).

Kan/kan ürünü transfüzyonu yaşamı tehdit eden hastalıklarda kaçınılmaz bir tedavi yöntemidir. Kaçınılmaz olan bu tedavinin morbidite ve mortaliteyi etkileyen komplikasyonlarından korumak amacı ile tüm dünyada hemovijilans programlarına verilen önem artmaktadır. Bu amaçla tüm ülkeler ulusal hemovijilans programlarını oluşturmaktadır. Ancak özellikle klinisyen hekimlerin bu programlara dikkatlerini çekmek komplikasyonların azaltılması için başlıca hedef olarak görülmelidir.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNARLAR

1. Vengelen-Tyler V (ed). Noninfectious Complications of Blood Transfusion. In: Technical Manual. 12th ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks, 1996: 558-559
2. Fatalities Reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion Annual Summary for FY2017.
3. Mazzei CA, Popovsky MA, Kopko PM. Noninfectious complications of blood transfusion. Fung MK, Grossman BJ, Hillyer CD, Westhoff CM, editors. Technical Manual 18th ed. AABB;2014.p.667,678-679.
4. Proposed Standard Definitions for Surveillance of Non-Infectious Adverse Transfusion Reactions. International Society for Blood Transfusion. 2011.
5. Andreu G, Morel P, Forestier F, Debeir J, Rebibo D, Janvier G, Hervé P. Hemovigilance network in France: organization and analysis of immediate transfusion incident reports from 1994 to 1998. Transfusion. 2002;42(10):1356-64.
6. Steinsvåg CT, Espinosa A, Flesland Ø. Eight years with haemovigilance in Norway. What have we learnt? TransfusApher Sci. 2013;49(3):548-52.
7. Pawar A, Chatterjee T, Mallhi RS, Biswas AK, Dimri U. NonInfectious Complications Related to Blood Transfusion: An 11 years Retrospective Analysis in a Tertiary Care Hospital. Indian J Hematol Blood Transfus. 2016;32(3):292-8.
8. Vasudev R, Sawhney V, Dogra M, Raina TR. Transfusion-related adverse reactions: From institutional hemovigilance effort to National Hemovigilance program. Asian J TransfusSci. 2016;10(1):31-6.
9. Delaney M, Wendel S, Bercovitz RS, Cid J, Cohn C, Dunbar NM, Apolseth TO, Popovsky M, Stanworth SJ, Tinmouth A, Van De Watering L, Waters JH, Yazer M, Ziman A. Biomedical Excellence for Safer Transfusion (BEST) Collaborative. Transfusion reactions: prevention, diagnosis, and treatment. Lancet. 2016;388(10061): 2825-36.
10. Savage WJ. Transfusion Reactions. Hematol Oncol Clin North Am. 2016;30(3):619-34.
11. Ning S, Solh Z, Arnold DM, Morin PA. Premedication for the prevention of nonhemolytic transfusion reactions: a systematic review and meta-analysis. Transfusion. 2019;59(12):3609-16.
12. Tobian AA, King KE, Ness PM. Prevention of febrile nonhemolytic and allergic transfusion reactions with pretransfusion medication: is this evidence-based medicine? Transfusion. 2008;48(11):2274-6.
13. Robert Cohen, Alioska Escorcia, Farzana Tasmin, Ana Lima, Yulia Lin, Lani Lieberman, Jacob Pendergrast, Jeannie Callum, Christine Cserti-Gazdewich. Feeling the burn: The significant burden of febrile nonhemolytic transfusion reactions. Transfusion. 2017;57(7):1674-83.
14. Heddle NM. Pathophysiology of febrile nonhemolytic transfusion reactions. Curr Opin Hematol. 1999;6(6):420-6.
15. Sanders RP, Maddirala SD, Geiger TL, Pounds S, Sandlund JT, Ribeiro RC, Pui CH, Howard SC. Premedication with acetaminophen and diphenhydramine for transfusion with leuco reduced blood products in children. Br J Haematol. 2005;130(5):781-7.
16. King KE, Shirey RS, Thoman SK, Bensen-Kennedy D, Tanz WS, Ness PM. Universal leukoreduction decreases the incidence of febrile nonhemolytic transfusion reactions to RBCs. Transfusion. 2004;44(1):25-9.
17. Paglino JC, Pomper GJ, Fisch GS, Champion MH, Snyder EL. Reduction of febrile but not allergic reactions to RBCs and platelets after conversion to universal prestorage leuko reduction. Transfusion. 2004;44(1):16-24.
18. Palavecino EL, Yomtovian RA, Jacobs MR. Bacterial contamination of platelets. TransfusApher Sci. 2010;42(1):71-82.
19. Hillyer CD, Josephson CD, Blajchman MA, Vostal JG, Epstein JS, Goodman JL. Bacterial contamination of blood components: risks, strategies, and regulation: joint ASH and AABB educational session in transfusion medicine. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2003:575-89.
20. Bihl F, Castelli D, Marincola F, Dodd RY, Brander C.

- Transfusion-transmitted infections. *J Transl Med.* 2007; 5:25.
21. Daurat A, Roger C, Gris J, Daurat G, Feissel M, Le Manach Y, Lefrant J, Muller L. Apheresis platelets are more frequently associated with adverse reactions than pooled platelets both in recipients and in donors: a study from French hemovigilance data. *Transfusion.* 2016;56(6):1295-303.
 22. Edens C, Haass KA, Cumming M, Osinski A, O'Hearn L, Passanisi K, Eaton L, Visintainer P, Savinkina A, Kuehnert MJ, Basavaraju SV, Andrzejewski C. Evaluation of the National Healthcare Safety Network Hemovigilance Module for transfusion-related adverse reactions in the United States. *Transfusion.* 2019;59(2):524-33.
 23. Singer ST, Wu V, Mignacca R, Kuypers FA, Morel P, Vichinsky EP. Alloimmunization and erythrocyte autoimmunization in transfusion-dependent thalassemia patients of predominantly asi and escent. *Blood.* 2000;96(10):3369-73.
 24. Singhal D, Kutyna MM, Chhetri R, Wee LYA, Hague S, Nath L, Nath SV, Sinha R, Wickham N, Lewis ID, Ross DM, Bardy PG, To LB, Reynolds J, Wood EM, Roxby DJ, Hiwase DK. Red cell alloimmunization is associated with development of autoantibodies and increased red cell transfusion requirements in myelodysplastic syndrome. *Haematologica.* 2017;102(12):2021-29.



Araştırma Görevlisi Hekimlerin Sağlıkta Şiddete Maruz Kalma Durumları ve Sağlıkta Şiddet Konusundaki Düşüncelerinin Değerlendirilmesi

Exposure to Violence in Healthcare and Evaluation of Thoughts About Health Violence of Research Assistants

Hatice İKİŞİK^{ID}, Feyza KUTAY YILMAZ^{ID}, Alperen KARACANOĞLU^{ID}, Ayça KADAYIF^{ID}, İbrahim GÜVEN^{ID}

Gizem Merve ÖZDEMİR^{ID}, Hilal TAŞDAN^{ID}, Fulya KOÇ^{ID}, Çağatay EVLİ^{ID}, İsmail Gökhan DEMİRCİ^{ID}

Işıl MARAL^{ID}

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışma ile hekimlerin şiddete maruz kalma sıklıkları, maruz kaldıkları şiddet ile ilişkili etmenler değerlendirilmiş; hekimlerin sağlıkta şiddetin nedenleri hakkındaki düşüncelerinin ve şiddeti önleme konusundaki önerilerinin alınması amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Kesitsel tanımlayıcı olarak planlanan bu araştırma bir eğitim araştırma hastanesinde görev yapan araştırma görevlisi hekimlerde yürütülmüştür. Araştırma verileri, şiddete uğrama durumu ve düşüncelerini belirlemeye yönelik 17 sorudan oluşan anket yoluyla, gözlem altında toplanmıştır. SPSS 22.0 programında analiz edilmiştir. $P < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR: Çalışmaya 298 (katılım oranı %82) araştırma görevlisi hekim katılmıştır ve hekimlerin %65.8'i dahili birimlerdedir. Hekimlerin %49.3'ü meslek hayatları boyunca en az 1 kez şiddete maruz kalmıştır. Erkek hekimlerin şiddete uğrama sıklığı %56.3, kadınların şiddete uğrama sıklığı %44.2'dir ($p:0.038$). Hekimlerin %35.9'u meslek hayatı boyunca en az 1 kez beyaz kod vermiştir. Yaşadıkları şiddet türlerinin %79.4'ü sözel, %2.2'si fiziksel, %18.4'ü sözel+fiziksel şiddettir. Hekimlerin %84.9'u sosyal medyanın sağlık çalışanı üzerinde saygınlık azaltıcı etkisinin olduğunu, %90.3'ü ise caydırıcı yasal düzenlemelerin şiddetin önlenmesi için alınabilecek tedbir olduğunu düşünmektedir.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Şiddet giderek büyümekte olan bir iş sağlığı sorunudur. Çalışmamızda her iki hekimden birinin mesleğini icra ederken şiddete maruz kaldığı görülmüştür. Uğradığı fiziksel şiddet sonucu yaşamını kaybeden sağlık çalışanlarının olduğu ülkemizde sağlıkta şiddete yönelik yeni yasal düzenlemelerin yapılmasına, risk gruplarının belirlenerek koruyucu ve önleyici stratejilerin uygulanmasına ihtiyaç vardır. Toplum tarafından şiddetin bütün boyutları ile bilinirliğinin sağlanması, hasta ya da yakınlarını şiddete yönelten etkenlerin belirlenmesi, hastanelerde uygun fiziki koşulların sağlanması, kişiler arası iletişim becerilerinin geliştirilmesi, problem çözme pratiklerinin sağlanması ve etkin yasal yaptırımların varlığı bu konuda atılacak

Abstract

INTRODUCTION: With this study, the frequency of exposure to violence of physicians and the factors related to the violence they were exposed to were evaluated. It was aimed to get the opinions of physicians about the causes of violence in healthcare and their suggestions on preventing violence.

METHODS: This research, planned as a cross-sectional descriptive study, was carried out by research assistant physicians working in a training and research hospital. The research data were collected under observation through a questionnaire consisting of 17 questions aimed at determining the state of exposure to violence and thoughts. The data was analyzed in SPSS 22.0 program. The p-value of < 0.05 was considered significant.

RESULTS: The study included 298 research assistants (response rate was 82%), 65.8% of them were physicians in internal clinics. 49.3% of them have been exposed to violence at least once throughout their professional life. While the frequency of exposure to violence of males was 56.3%, this rate was 44.2% for women ($p:0.038$). 35.9% of the research assistants called code white at least once during their professional life. The violence experienced was verbal in 79.4% of the physicians, physical in 2.2%, verbal and physical in 18.4%. 84.9% of the physicians think that social media has a reputation-reducing effect on healthcare workers, and 90.3% think that deterrent legal regulations can be a measure to prevent violence.

DISCUSSION and CONCLUSION: Violence is a growing occupational health problem. In our study, it was observed that one of every two physicians was exposed to violence while performing his profession. In our country where there are healthcare workers who lost their lives as a result of physical violence, it is necessary to make new legal regulations on violence in health, to identify risk groups and to implement protective and preventive strategies. Providing awareness of violence in all its dimensions by the society, determining the factors that direct patients or their relatives to violence, providing appropriate physical

adımlardan birkaçıdır.

conditions in hospitals, developing interpersonal communication skills, providing problem solving practices and effective legal sanctions are some of the steps to be taken in this regard.

Anahtar Kelimeler: Şiddet, Sağlık Çalışanı, Doktor, Sağlıkta Şiddet, İşyerinde Şiddet

Keywords: Violence, Healthcare Professional, Doctor, Health Violence, Workplace Violence

GİRİŞ

Şiddet; kendine, bir başkasına, grup ya da topluluğa karşı, yaralanma ve kayıpla sonlanan veya sonlanma olasılığı yüksek olan, fiziksel zorlama, güç kullanımı ya da tehdidin kasıtlı olarak uygulanması olarak tanımlanmaktadır (1). Çoğu yetişkinin günün büyük kısmını geçirdiği iş ortamında, bir kişi veya kişiler tarafından istismar edildiği veya saldırıya uğradığı olaylara ise iş yerinde şiddet denmektedir (2). İşyerlerinde şiddet her sektörde bir sorun olmakla birlikte, araştırmalar bu sorunun daha çok hizmet sektöründe, hizmet sektörü içerisinde ise çoğunlukla kamu hizmetleri ve insan ilişkilerinin yoğun olduğu alanlarda yaşandığını göstermektedir. Sağlık sektörü bu sektörlerden biridir ve sağlık alanındaki şiddet, “hastalar, hasta yakınları veya başka herhangi bir kişi tarafından işlenen tehdit edici davranış, sözlü tehdit, fiziksel saldırı ve cinsel saldırı” olarak tanımlanmaktadır (3).

Sağlık çalışanları tüm dünyada yüksek şiddet riski altındadır. Dünya Sağlık Örgütü’ne göre sağlık çalışanlarının %8 ila %38'i meslek hayatlarında fiziksel şiddete maruz kalmaktadırlar (4). Sağlık çalışanlarına yönelik şiddet, özellikle Asya ve Kuzey Amerika ülkelerinde yüksek saptanmıştır (5). Bir meta analiz çalışmasına göre sağlık çalışanlarının ortalama %61.9'u iş yerinde herhangi bir şiddet ile karşılaşmış, %24.4'ü bu şiddet olayını son yıl içerisinde yaşamıştır (5). ABD’de yapılan bir araştırma, sağlık sektöründe şiddete maruz kalma riskinin diğer hizmet sektörlerine göre 16 kat daha yüksek olduğunu belirtmiştir (6). ABD’nin yanı sıra İngiltere, Avustralya ve Avrupa’da da sağlık alanında şiddet sıklıkla yaşanmaktadır (7). Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Uluslararası Çalışma Örgütü (ILO) ve

Uluslararası Hemşireler Birliği (ICN)’nin 2002 yılı “Sağlık Sektöründe İş Yeri Şiddeti” isimli yedi ülkeyi kapsayan raporunda; tüm şiddet olaylarının %25’inin sağlık sektöründe meydana geldiği belirtilmiştir (8).

Türkiye’de ise, Sağlık Bakanlığı’ndan alınan verilere göre 2012 – 2018 yılları arasında kayıtlara geçen şiddet vakası sayısı 68.375 olup kayıt altına alınan vakaların %30’unda sağlık çalışanlarının fiziki şiddete maruz kaldığı görülmüştür (9). Sağlıkta şiddeti önlemek amacıyla devreye sokulan beyaz kod uygulamasına göre 2012 yılının son 6 ayında 4342 şiddet vakası rapor edilmişken, 2017 yılı sonunda 2012 yılı başlarına göre şiddet vakalarında %168 oranında artış yaşandığı ve 13.045 şiddet vakasının meydana geldiği görülmüştür (9,10).

Bu çalışma, kırk binden fazla nüfusa sahip, sosyoekonomik farklılıkları içinde barındıran, geniş bir bölgeye hizmet veren bir eğitim araştırma hastanesinde çalışan araştırma görevlisi hekimlerde yapılmıştır. Eğitim araştırma hastanelerindeki sağlık hizmeti sunumunda, uzun mesai saatleri altında ve yorucu koşullarda çalışan, sıklıkla hastayla ilk karşılaşan, hastaların tanı, tedavi ve takibinde sorumlulukları olan araştırma görevlisi hekimlerin rolü büyüktür. Hekimlerin eğitimlerinin ve mesleki tecrübe edinmelerinin aksamaması, tükenmişliğin yaşanmaması ve verdikleri hizmetlerin sürdürülebilirliği için şiddetten uzak, güvenli bir ortamda, psikolojik, fiziksel herhangi bir zarar görmeden çalışmaları bir gerekliliktir. Bu çalışmada İstanbul’da üçüncü basamak bir hastanede görev yapan hekimlerin şiddete maruz kalma sıklıklarını, maruz kaldıkları şiddet ile ilişkili etmenleri değerlendirmek hedeflenmiştir. Aynı zamanda hekimlerin sağlıkta şiddetin nedenleri

hakkındaki düşüncelerinin ve şiddeti önleme konusundaki önerilerinin alınması da amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışma Tasarımı ve Grubu

Kesitsel tipte bir araştırmadır. Bir eğitim araştırma hastanesinde görev yapan araştırma görevlisi hekimlerde yürütülmüştür. Bu hastanede görev yapan hekimler dahili ve cerrahi birimler olarak iki gruba ayrılmış, temel bilimlerde görevli 43 hekim birebir hasta ile ilişkileri olmadığı ve şiddete uğrama olasılıkları daha düşük olarak düşünüldüğü için çalışma dışı bırakılmışlardır. Araştırma tarihleri arasında dahili birimlerde 265 cerrahi birimlerde ise 95 araştırma görevlisi hekim bulunmaktadır. Araştırma verileri 18-24 Eylül 2019 tarihleri arasında toplanmıştır.

Veri Toplama Araçları

Araştırma verileri, iki ayrı bölümden oluşan 22 soruluk bir anket yoluyla toplanmıştır. Sağlık Bakanlığı USES (Uzaktan Sağlık Eğitim Sistemi) ve HES (Hastane Eğitim Sistemi) eğitimlerinde yer alan 'Çalışan Hakları ve Güvenliği' ve 'İş Sağlığı ve Güvenliği' ile ilgili eğitimleri almaları zorunlu olan hastanedeki her hekimin; bu eğitimler kapsamında yer alan şiddetin tanımı, şiddet tanımı kapsamına giren olaylar, şiddetin çeşitleri, şiddete uğrama durumunda yapılması gerekenlerle ilgili bilgileri bildikleri varsayılmış, anket soruları bu doğrultuda oluşturulmuştur. Hekimlerden aldıkları bu eğitimlere dayanarak, karşılaşılan her türlü tehdit edici davranış, sözlü tehdit, fiziksel saldırı, cinsel saldırı gibi fiziksel yada psikolojik şiddet türlerini göz önünde bulundurarak yaşadıkları şiddeti değerlendirmeleri istenmiştir. İlk bölüm, katılımcının sosyodemografik bilgilerinden (cinsiyet, yaş, çalıştığı birim, hekimlik süresi) oluşmaktadır. İkinci bölümde ise iletişim becerileri eğitimi alma durumu, şiddete uğrama durumu ve uğradıkları şiddetin özellikleri

(şiddete uğrama sayısı, türü, kim tarafından uygulandığı, yeri), beyaz kod verme durumu ve sayısı sorgulanmaktadır. Ayrıca ikinci bölümde katılımcıların şiddet ile ilgili düşüncelerinin ve önlemeye yönelik önerilerinin yer aldığı "Evet", "Kısmen" ve "Hayır" şeklinde yanıtlanabilen veya birden fazla şık işaretlenebilen sorular da bulunmaktadır. Temel bilimlerde görevli 10 araştırma görevlisine pilot olarak uygulanmasından sonra anketin son hali verilmiştir.

Verilerin Analizi

Elde edilen veriler SPSS 22.0 programında analiz edilmiştir. Veri analizinde istatistiksel analizlerde tanımlayıcı istatistikler (sayı, yüzde), Kolmogorov-Smirnov normallik testi, gruplar arası farklılıkları tespit etmede ise Ki-kare testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen parametreler için ortanca değer ve %25-75 persentil değerler belirtilmiştir. $P < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Etik Onay

Anketler "Bilgilendirilmiş Olur (rıza)" alınarak gözlem altında yapılmıştır. Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygunluk kontrol edilmiş, XXXXXX Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 18.09.2019 tarihli 2019/0379 nolu etik onay alınmıştır.

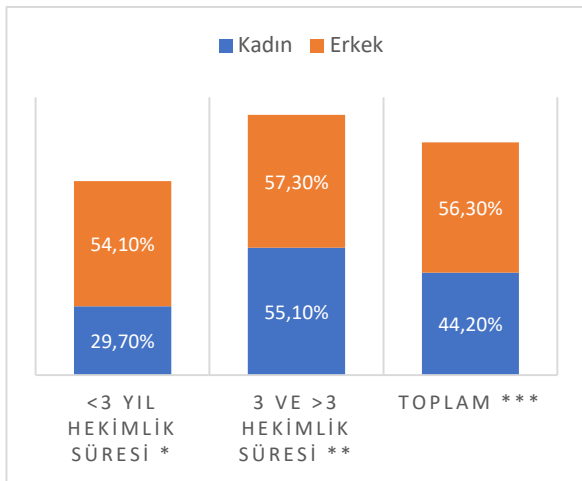
BULGULAR

Çalışmaya katılmayı kabul eden 298 (katılım oranı %82) araştırma görevlisi hekimin yaşlarının ortanca değeri 28'dir (%25-%75: 27-29). %57.7'si kadın olan katılımcıların %65.8'ini dahili birimlerdeki hekimler oluşturmaktadır. Dahili birimlerdeki hekimlerin %64.3'ü ve cerrahi birimlerdeki hekimlerin %45.1'i kadındır. Katılımcıların meslekteki hekimlik yılı ortanca değeri 3'tür (%25-%75: 2-4). Araştırmanın yapıldığı hastanede çalışılan süre ortanca değeri ise 2 yıldır (%25-%75: 1-3).

Araştırma görevlisi hekimlerin %49.3'ü meslek hayatları boyunca en az 1 kez şiddete maruz

kalmıştır. Araştırma görevlisi erkek hekimlerin şiddete uğrama sıklığı %56.3 iken, kadınların şiddete uğrama sıklığı %44.2'dir (p:0.038, Şekil 1). Cerrahi birimlerde çalışan hekimlerde şiddete uğrama sıklığı %53.9 iken dahili birimlerde çalışan hekimlerde % 46.9 olarak saptanmıştır (p:0.253). Araştırma görevlisi hekimlerin uğradıkları şiddet sayısı ortanca değeri 1'dir (%25-%75: 1-2).

Katılımcılar, 3 yıldan az süredir hekimlik yapanlar ile 3 ve üzeri yıldır hekimlik yapanlar şeklinde gruplandırılmıştır. Çalışma süresi 3 yıldan az olan erkek hekimlerin şiddete uğrama sıklığı aynı süredeki kadın hekimlere göre daha fazladır (p:0.013, Şekil 1). 3 ve üzeri yıldır hekimlik yapanlarda ise kadın ve erkek arasında şiddete uğrama sıklığı bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p:0.762).



*p:0.013 χ^2 :6.205; **p:0.762 χ^2 :0.092; ***p:0.038 χ^2 :4.304

Şekil 1. Hekimlerin Cinsiyete ve Hekimlik Süresine Göre Meslek Hayatlarında Şiddete Maruz Kalma Durumları, Eylül 2019.

Araştırma görevlisi hekimlerden 3 yıldan az süredir hekimlik yapanların şiddete uğrama sıklığı %37.8 iken 3 ve üzeri yıldır hekimlik yapanların şiddete uğrama sıklığı %56.1'dir. Hekimlik süresi arttıkça şiddete uğrama sıklığının arttığı görülmüştür (p:0.002).

Daha önce şiddete uğramış 147 kişinin yaşadıkları şiddetin sıralamasına göre cevaplamaları istenen sorular değerlendirildiğinde; verilen 223 cevabın %79.4'ü yaşanan şiddetin sözel, %2.2'si fiziksel,

%18.4'ü sözel+fiziksel olduğunu göstermiştir. Cinsiyete göre yapılan değerlendirmede, kadın hekimlerin %87.9'u sadece sözel, %1.7'si sadece fiziksel, %10.3'ü ise sözel +fiziksel şiddete maruz kalmışlardır. Erkek hekimlerin ise %70.1'i sadece sözel, %2.8'i sadece fiziksel, %27.1'i ise sözel+fiziksel şiddete uğradığını belirtmiştir. Kadınların sadece sözel şiddete uğrama sıklığı erkeklere göre; erkeklerin sadece fiziksel ve sözel+fiziksel şiddete uğrama sıklığı kadınlara göre anlamlı derecede yüksektir (p:0.002, Tablo 1). Bu kişilerden elde edilen toplam 220 cevabın %49.1'i yaşanan şiddete hasta tarafından, %50.9'u ise hasta yakını tarafından maruz kaldığını göstermiştir. Birimlere göre şiddeti uygulayan kişiler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p:0.540, Tablo 2).

Tablo 1. Cinsiyete Göre Uygulanan Şiddet Türlerinin Dağılımı, Eylül 2019

	Sözel		Fiziksel		Sözel+Fiziksel		Toplam*		p
	s	%	s	%	s	%	s	%	
Kadın (s:76)	102	87.9	2	1.7	12	10.3	116	52.0	0.002
Erkek (s:71)	75	70.1	3	2.8	29	27.1	107	48.0	
Toplam	177	79.4	5	2.2	41	18.4	223	100.0	

* Sütun yüzdesi alınmıştır.

Tablo 2. Birimlere Göre Şiddet Uygulayanların Dağılımı, Eylül 2019

	Hasta		Hasta Yakını		Toplam*		p
	s	%	s	%	s	%	
Dahili (s:92)	68	50.7	66	49.3	134	60.9	0.540
Cerrahi (s:55)	40	46.5	46	53.5	86	39.0	
Toplam	108	49.1	112	50.9	220	100.0	

* Sütun yüzdesi alınmıştır.

Hekimlerin şiddete maruz kaldıktan sonra verdikleri tepkiler değerlendirilmiş, her iki

cinsiyette de şiddet sonrası en fazla verilen tepki güvenlik çağırma olarak tespit edilmiştir (Erkek: %44.4; Kadın: %48.5). İkinci olarak en fazla verilen tepki, kadınlarda %17.6 ile ortamdaki uzaklaşma iken erkeklerde %23.9 ile şiddeti uygulayan ile benzer davranışı gösterme olmuştur (p<0.001, Tablo 3).

Tablo 3. Hekimlerin Cinsiyete Göre Şiddete Maruz Kalma Sonrası Tepkilerinin Dağılımı, Eylül 2019

	Kadın (s:76)		Erkek (s:71)		Toplam*		p
	s	%	s	%	s	%	
Hiçbir şey yapmama.	13	9.6	10	7.0	23	8.3	0.000
Uzlaşma yoluna gitme.	12	8.8	10	7.0	22	7.9	
Benzer davranış gösterme.	1	0.7	34	23.9	35	12.6	
Güvenlik çağırma.	66	48.5	63	44.4	129	46.4	
Ortamdaki uzaklaşma.	24	17.6	17	12.0	41	14.7	
Mahkemeye başvurma.	20	14.7	8	5.6	28	10.1	
Toplam	136	48.9	142	51.1	278	100.0	

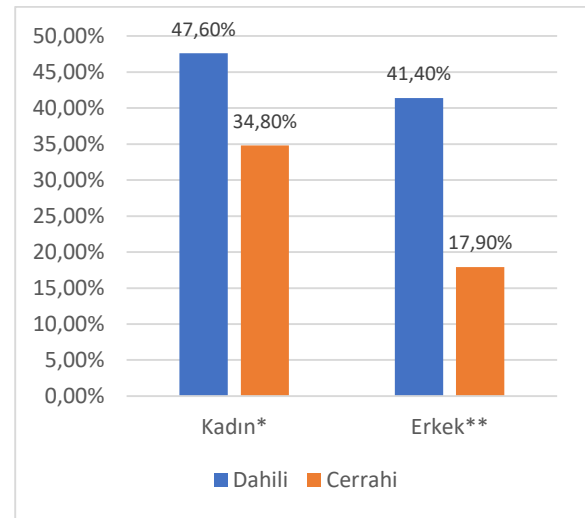
* Sütun yüzdesi alınmıştır.

Uzmanlık alanı seçimlerinde sağlıkta şiddetin etkisinin olup olmadığına dair yöneltilen soruda hekimlerin %38.6'sı seçiminde etkili olduğunu, %39.3'ü etkili olmadığını ve %22.1'i ise kısmen etkili olduğunu belirtmiştir. Cinsiyete göre yapılan analizde ise, dahili birimlerde çalışan erkek hekimlerin, cerrahi birimlerdeki erkek hekimlere göre uzmanlık alanı seçiminde, sağlıkta şiddeti daha çok göz önünde bulundurdıkları saptanmıştır (p:0.004, Şekil 2).

Sağlıktaki şiddetin meslek hayatları üzerindeki etkisi ile ilgili düşünceler değerlendirilmiş, hekimlerin %48.3'ü mesleklerini icra ederken şiddet sebebiyle olumsuz etkilendiğini, %28.5'i ise kısmen olumsuz etkilendiğini belirtmiştir. Cinsiyete göre yapılan değerlendirmede ise dahili birimlerde çalışan kadın hekimlerin, cerrahi

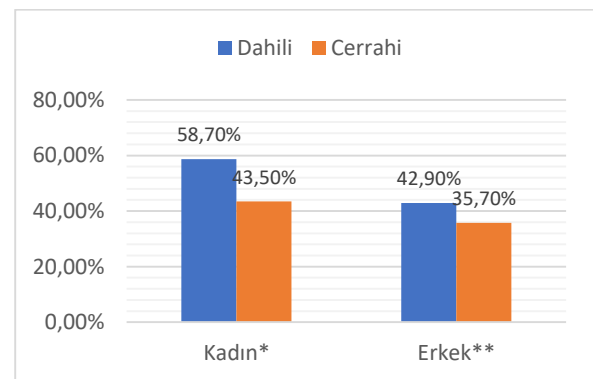
birimlerdeki kadın hekimlere göre mesleklerini yaparken şiddet problemlerinden daha olumsuz etkilendiği görülmüştür (p:0.034, Şekil 3).

Çalışmaya katılan araştırma görevlisi hekimlerin %12.1'i hastane güvenlik önlemlerinin yeterli olduğunu, %66.8'i yeterli olmadığını ve %21.1'i ise kısmen yeterli olduğunu düşünmektedir. Cerrahi birimlerde çalışan araştırma görevlisi hekimler dahili birimlerde çalışan hekimlere göre hastanelerindeki güvenlik önlemlerinin yeterli olduğunu daha çok düşünmektedirler (p:0.005).



*p:0.164 χ^2 :3.619; **p:0.004 χ^2 :11.207

Şekil 2. Hekimlerin Cinsiyete ve Çalıştıkları Birimlere Göre Uzmanlık Alan Seçimlerinde Sağlıkta Şiddetin Etkisinin Dağılımı, Eylül 2019



*p:0.034 χ^2 :6.741; **p:0.549 χ^2 :1.198

Şekil 3. Hekimlerin Cinsiyete ve Uzmanlık Alanına Göre Meslek Hayatlarında Sağlıkta Şiddetin Olumsuz Etkisinin Dağılımı, Eylül 2019

Ayrıca hekimlerin %83.9'u son yıllarda sağlık çalışanına yönelik şiddetin arttığına; %84.9'u sosyal medyanın sağlık çalışanı üzerinde saygınlık

azaltıcı ve halkı şiddete yönlendirici etkisinin olduğuna inanmaktadır. Şiddetin artma nedeni olarak, hekimlerin %88.6'sı mevcut sağlık politikalarını, %76.2'si medyadaki olumsuz yalan haber ve yorumları, %68.1'i yetersiz yasal düzenlemeleri, %50'si güvenlik önlemlerinin yetersizliğini görmektedir. Hekimlerin %90.3'ü caydırıcı yasal düzenlemelerin, %50.3'ü ise güvenlik sayısının artırılmasının şiddeti önlemek adına etkili olabileceğini belirtmiştir.

Araştırma görevlisi hekimlerin %10.4'ü tıpta uzmanlık eğitimi döneminde %40.3'ü ise lisans döneminde iletişim eğitimi almıştır. %35.6'sı asistanlık veya tıp fakültesi eğitimi süresince iletişim eğitimi almadıklarını belirtmişlerdir. İletişim eğitimi alan hekimlerin %49'u, almayanların %49.7'si meslek hayatlarında en az 1 kez şiddete uğramışlardır (p:0.9). İletişim eğitimi alan hekimler en fazla %75.6 ile sözel şiddete, daha sonra %23.5 ile sözel+fiziksel şiddete uğrarken; bu oran iletişim eğitimi almayanlarda sırasıyla %83.8 ve %12.3'tür (p:0.04). Araştırma görevlisi hekimlerin %35.9'u meslek hayatları boyunca en az 1 kez beyaz kod vermiştir. Hekimlerin verdikleri beyaz kod sayısı için ortanca değer 1'dir (%25-%75: 1-2). Beyaz kod veren araştırma görevlisi hekimlerin %69.2'si sadece 1 kere beyaz kod vermiş iken %30.8'i 2 ve üzeri beyaz kod verdiklerini belirtmişlerdir.

TARTIŞMA

Bu çalışma bir eğitim araştırma hastanesinde çalışan araştırma görevlisi hekimlerin şiddete maruz kalma durumlarını ve sağlıkta şiddet konusundaki düşüncelerini araştırmak amacıyla yapılmıştır. Araştırma görevlisi hekimlerin %49.3'ü şiddete maruz kaldığını belirtmiştir. Bu oran ülkemizde yapılan bazı çalışmaların sonucuna benzer, bazı çalışmalara göre ise düşüktür. 2017 yılında ülkemizdeki 12.944 sağlık çalışanı ile yürütülen kesitsel bir çalışmada en az bir çeşit şiddet gören kişilerin sıklığı %44.7 tespit edilirken; bu oran, 2015 yılında 597 hekimle yapılan bir çalışmada %86.4, 2019'da 433 hekimle

yapılan çalışmada %90.5, 124 sağlık çalışanı ile yapılan bir başka çalışmada ise %87.1'dir (11,12,13,14). Bu çalışmalardaki hedef popülasyonlar, meslekte geçirdikleri süre 5 yılı ve 10 yılı aşan sağlık çalışanlarının oran olarak fazla bulunduğu, 112 Acil, devlet hastanesi, üniversite hastanesi, özel hastane, toplum sağlığı merkezi çalışanları gibi farklı kurum çalışanlarıdır. Bizim çalışmamızın hedef popülasyonunu uzmanlık eğitimi alan araştırma görevlisi hekimler oluşturmaktadır ve çalışmamızdaki hekimlerin yalnızca %34'ü 3 yıldan fazladır hekimlik yapmaktadır. Sadece hekimler değil tüm sağlık personelinin kapsayan bir başka çalışmada şiddete uğrama yüzdesi %74'tür (15). Bu çalışmanın acil servis gibi en fazla şiddet olaylarının yaşandığı yerde ve tüm sağlık çalışanlarına yapılmış olması şiddet oranının yüksekliğini açıklayabilir. Sosyal bir olgu olan şiddet, dinamik bir yapıda olup araştırmaların gerçekleştirdiği yer, zaman, popülasyonlardaki farklılıklar ve değişen koşullardan etkilenebileceği için bu etki şiddet sıklığındaki farklı sonuçları doğurmuş olabilir.

Çalışmamızda erkek hekimlerin (%56.3) kadınlardan (%44.2) daha fazla şiddete uğradığı tespit edilmiştir (p:0.038). Ülkemizde yapılan benzer çalışmalarda ise kadınların şiddete uğrama yüzdesi erkeklere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (11,13,16). Sadece sağlık sektöründe değil toplumun her alanındaki kadına yönelik şiddet toplumsal cinsiyet algısı ve eşitsizliğine dayanmakta, fiziksel güç dengesizliği de bu durumu artırmaktadır. Kadın sağlık çalışanlarının daha fazla sözel şiddete maruz kaldığı da göz önünde bulundurulursa; tehdit edici davranış, hakaret, kötü muamele gibi tavırların şiddet olarak algılanmaması ve şiddet sıklığının artmasıyla normal kabul edilmeye başlanması çalışmamızda erkeklerdeki sıklığın daha yüksek bulunması sonucunu doğurmuş olabilir. Ayrıca kadınların bu tür durumlarda karşı tepkisinin erkeklere göre daha düşük olması, yaşadıkları her olumsuz durumu şiddet olarak kabul etmemelerine ve bu durumların hafızalarında yer etmemesine sebep olmuş

olabilir. Nitekim çalışmamızda kadın hekimlerin sadece sözel şiddete uğrama sıklığı erkeklere göre; erkeklerin sadece fiziksel ve sözel+fiziksel şiddete uğrama sıklığı kadınlara göre yüksek bulunmuştur (p:0.002). Erkek hekimlerin kadınlara göre fiziksel şiddete daha fazla uğradığı benzer çalışmalar bulunmaktadır (12,13,17,18). Kadın hekimlerin erkek hekimlerden daha fazla sözel şiddete maruz kaldıklarına dair sonuçların tespit edildiği çalışmalar da vardır (12,19). Cinsiyete göre şiddet türlerindeki bu farklılıkların temelinde, sosyokültürel yapımızdaki kadın ve erkek rollerinin olası etkileri tartışılabilir. Şiddet türleri ile toplumsal farkındalığımızın değerlendirildiği çalışmalar ile görülmektedir ki fiziksel şiddet dışındaki şiddet türlerinin cinsiyetlerdeki kabulü arasında da farklılıklar vardır (20). Sosyolojik olarak şiddeti uygulayan ve uğrayanın cinsiyet özelliklerine göre yapılan analizler ile bu sonuçların daha iyi yorumlanması olasıdır.

Hekimlerin şiddete uğrama sıklığının cerrahi ve dahili birimlerdeki hekimlerde benzer sıklıkta ve %50'lerde olduğu tespit edilmiştir. Benzer ve tersi sonuçların elde edildiği çalışmalar bulunmaktadır (21,22). Şiddetin uygulanmasında; hastalık, hasta ve yakınları, hekimin kişisel özellikleri, hasta hekim ilişkisinin gerçekleştiği ortam ve koşulları (hastane, poliklinik, acil, ameliyathane vb.) gibi pek çok faktörün etkili olması bu farklı sonuçları doğurabilir.

On yılın üstündeki hekimleri deneyimli olarak kabul eden bazı çalışmalarda deneyimsiz hekim ve sağlık çalışanının, deneyimli hekim ve sağlık çalışanına göre şiddete uğrama yüzdesi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (11,13,17,23). Hekimlerin mesleki deneyimi arttıkça sözel tartışmalara girmekten kaçındıkları, iletişim ve problem çözme becerilerinin geliştiği ve şiddet ile baş etmelerinin tecrübeyle paralel olarak artıyor olabileceği düşünülebilir. Bizim çalışmamızda, hekimlik süresi ve deneyim arttıkça şiddete uğrama sıklığının arttığı bulunmuştur. Çalışmamızdaki katılımcıların %65.1'i 3 yıllık ve

altı, %19.5'i 4 yıllık, %10.1'i de 5 yıllık hekimlerdir. Uzmanlık eğitiminin maksimum süresinin 5 yıl olduğu ve araştırma görevlisi hekimlerin tıp fakültesinden mezun olduktan kısa bir süre sonra uzmanlık eğitimine başladığı göz önünde bulundurulursa, çalışmamız diğer araştırmadaki gruplara göre oldukça genç sayılabilecek bir popülasyonu içermektedir. Tecrübe arttıkça şiddete uğrama sıklığının artıyormuş gibi görünmesi, araştırmamızdaki popülasyonun çoğunlukla meslekte en fazla beşinci yılını doldurmuş hekimlerden oluşmasından kaynaklı olabilir.

Hekimlerin %79.4 ile en fazla oranda sözel şiddete maruz kaldıkları tespit edilmiştir. Ülkemizde sağlık çalışanlarının %70 ila %90'lara varan oranlarda sözel şiddete maruz kaldıkları sonucuna ulaşan pek çok çalışma bulunmaktadır (23,24,25,26). Sözel şiddetin şiddet türleri arasındaki yerinin, toplumsal kabulü ve farkındalığının bu oranlarda etkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca iletişim becerisi eğitimi almayan hekimlerin sözel şiddete uğrama yüzdesi, alan hekimlere göre yüksek bulunmuştur (p:0.04). Doğru iletişim kurma teknikleri, şiddet türlerinden özellikle sözel şiddet ile baş etme konusunda yardımcı olabilir.

Araştırmada daha önce şiddete uğramış 147 hekime sorulmuş ve verilen cevaplarda hekimlere uygulanan şiddetin sadece hastanın kendisi tarafından değil, yakını tarafından da uygulandığı tespit edilmiştir. Benzer pek çok araştırmada da şiddeti uygulayanın daha çok hasta yakını olduğu ifade edilmiştir (12,13,14,15). Hastalık psikolojisi, ihmal edildiğini düşünme, kötü iletişim, tedaviden memnuniyetsizlik, aşırı iş yoğunluğu, uzun bekleme süreleri gibi faktörler hasta ve hasta yakınının şiddet uygulama sebepleri arasında yer alırken özellikle kötü haber alma durumu daha çok hasta yakınının şiddeti uygulayan olmasının sebepleri arasında olabilir (13).

Şiddetle karşılaşma durumunda hekimlerin %50 ila %73 oranında bir şey yapmadıklarını saptayan

çalışmalar vardır (13,16). Bizim çalışmamızda ise bu oran %8.3 olup, hekimler en fazla güvenlik çağırdıklarını ifade etmişlerdir. Barlow ve arkadaşları tarafından yapılan ve bizim çalışmamızla benzer sonuçların elde edildiği bir çalışmada kadınların şiddetle karşılaşma durumunda güvenliği arama tepkisi erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur (27). Bu konuda Sağlık Bakanlığı tarafından yürütülen hekimlere yönelik USES (Uzaktan Sağlık Eğitim Sistemi) eğitimleri dışında hastanemizde ayrıca tüm sağlık personelinin yılda bir kez tamamlaması zorunlu olan HES (Hastane Eğitim Sistemi) eğitimleri de mevcuttur. HES eğitimleri 'Çalışan Hakları ve Güvenliği' ve 'İş Sağlığı ve Güvenliği' konularını da içermektedir. Hekimlere Sağlık Bakanlığı ve hastaneler tarafından verilen eğitimler şiddetle karşılaşma durumlarında yapabileceklerini daha iyi uygulamaları ve sahip oldukları özlük haklarını daha iyi bilmeleri açısından yararlı ve gereklidir. Ayrıca erkek hekimlerin şiddete benzer davranış ile karşılık verme cevabı kadınlara göre, kadınların da ortamdan uzaklaşma davranışı erkeklere göre daha yüksektir (p:0.000). Bu sonuçlar, kadın ve erkek cinsiyeti arasındaki fiziksel, biyolojik, psikolojik farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir.

Araştırmaya katılan hekimlerin %66'sı, şiddet konusunda hastane tarafından alınan tedbirleri yetersiz bulmuşlardır. Hekimlerin nerdeyse %90'ı, medyadaki haberlerin sağlık çalışanlarına olan saygıyı azaltıcı ve halkı şiddete yönlendirici etkisi olduğunu ve yine %90'ına yakını mevcut sağlık politikalarının şiddeti arttırdığını düşünmektedir. Ayrıca hekimlerin neredeyse tamamı caydırıcı yasal düzenlemelerin, yarısına yakını ise güvenlik sayısının artırılmasının şiddeti önlemek için etkili olabileceğini belirtmiştir. Bu oranlardaki yükseklikler, sağlıkta şiddet ile ilgili sağlık politika uygulayıcıları ve hizmet sunucuları arasında güvensizlik ve kaygıyı ortaya koymaktadır. Sağlık politikalarının şiddete yönelik caydırıcı yaptırımları barındırması ve hekimi koruyucu adımları içermesi için hekimlerin ve yöneticilerin gayretleri önemli olup bu politik desteğin hekimlerdeki kaygıyı azaltması olasıdır.

Sonuç ve Öneriler

Çalışma hayatında başta sağlık sektörü olmak üzere tüm sektörlerde önemli bir sorun olarak karşımıza çıkan şiddet, dünyanın pek çok yerindeki bireyi etkilemektedir. Uğradığı fiziksel şiddet sonucu yaşamını kaybeden sağlık çalışanlarının olduğu ülkemizde de giderek büyümekte olan bir iş sağlığı sorunudur. Çalışmamızın sonuçları göz önünde bulundurulduğunda; her iki hekimden birinin meslek hayatı boyunca en az 1 kez şiddete maruz kalması oldukça yüksek bir orandır. Sağlıktaki şiddet, sağlık hizmetini sunan sağlık çalışanlarının meslek hayatlarını ve psikolojik sağlıklarını olumsuz etkilemekte, sağlık hizmetinin verimliliğini düşürmektedir.

Çalışmamızın popülasyonu olan araştırma görevlisi hekimler çoğu zaman olumsuz ve yetersiz koşullarda, az sayıda kişiyle, uzun saatler boyunca çalışmak zorunda kalmaktadırlar. Bu sürede hem eğitimleri ile ilgili yeterliliği sağlamaya hem de çok sayıda hastanın tanı, teşhis, tedavileri ile ilgilenmeye çalışmaktadırlar. Bütün bunlar araştırma görevlilerinin çoğu zaman aile ve sosyal hayatlarından fedakârlıklarla gerçekleşmektedir. Sağlık hizmetinin sürdürülebilmesinde önemli bir rol oynamakta olan araştırma görevlisi hekimler, mesleklerinin icrası sırasında olumsuz koşullara oldukça fazla maruz kalmaktadır. Hasta ve hasta yakınlarına yoğun şekilde maruz kalan hekimlerin yaşadıkları her türlü şiddet, kimi zaman hayatlarına, kimi zaman mesleklerinden korkmalarına, bölüm değiştirmelerine ve iş doyumlarının azalmasına mal olmaktadır.

Sağlık çalışanlarına yönelik şiddet konusunda sorunların giderilmesi, mesleklerini yerine getirirken hekimlere güvenli ortamın ve sağlık çalışanlarına yönelik şiddetin olası sebeplerini ortadan kaldırmak için alınabilecek önlemlerin sağlanması gerekmektedir. Bu önlemler sağlanırken şiddet eyleminin daha sık gözlemlendiği

bölümler için ayrı eylem planları oluşturulmalı, bu bölümlerin fiziksel tasarımı, organizasyonu, çalışma koşulları ve yönetimi üzerinde durulmalıdır.

Yalnızca hekimlere değil tüm sağlık çalışanlarına yönelik şiddeti önlemek ve yönetmek için politika ve stratejilerin geliştirilmesi ve desteklenmesi hedeflenmelidir. Topluma yönelik şiddet ve türleri ile ilgili farkındalık çalışmaları planlanmalı, şiddet sıklığını azaltmak için hizmet içi ve toplumsal eğitimler, kamusal ve hukuksal düzenlemeler yapılmalıdır.

Ülkemizde hekimlerde sağlıkta şiddet konusuna değinen pek çok çalışma bulunmaktadır. Hastanın hem hekime gelinceye kadar yaşadıklarını hem de hekime geldikten sonraki kısmını içeren sağlıkta şiddetin, değerlendirmemiz gereken pek çok boyutu vardır. Bu açıdan bakıldığında çalışmamız, yalnızca üçüncü basamak bir hastaneyi ve araştırma görevlilerini kapsadığı için, ayrıca şiddet sıklığını öznel ifadelerle değerlendirdiği için kısıtlıdır ve bir genelleme yapılamaz. Farklı bölgelerde, birinci, ikinci ve üçüncü sağlık hizmetlerinde, hastayla iletişim halinde olan diğer sağlık çalışanlarını da içeren, şiddetin değerlendirilebileceği bir ölçeğin de kullanıldığı yeni çalışmalarla sağlıkta şiddete yönelik daha iyi yol alınabilecektir. Gelecekte temel bilimlerde çalışan hekimlerin de dahil edildiği çalışmalarla, şiddetin hekimlerin branş seçimlerinde etkili olduğunu gösteren çalışmamız geliştirilebilir. Ayrıca şiddet konusundaki eğitimlerin sadece teorik olarak değil, farklı disiplinlerin de içinde bulunduğu eğitimler şeklinde ve farklı tekniklerle (oyunlaştırma, vaka tartışması vb.) becerilerin arttırılmasına yönelik tasarlanması sorunun çözümü için önemli bir adım olabilecektir.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Daher M. World Report On Violence And Health. J Med Liban. 2003;51(2):59–63
2. Warshaw LJ, Messite J. Workplace Violence: Preventive And İnterventive Strategies. J Occup Environ Med. 1996;38(10):993-1006.
3. Saines JC. Violence And Aggression İn A & E: Recommendations For Action. Accid Emerg Nurs. 1999;7(1):8–12.
4. WHO. WHO | Violence against health workers. Violence Inj Prev 2018. Available from: http://www.who.int/violence_injury_prevention/violence/workplace/en/
5. Liu J, Gan Y, Jiang H, Li L, Dwyer R, Lu K, et al. Prevalence of workplace violence against healthcare workers: A systematic review and meta-analysis. Occup Environ Med. 2019; 76:927–37.
6. Kingma M. Workplace Violence İn The Health Sector: A Problem Of Epidemic Proportion. Int Nurs Rev. 2001;48(3):129-30.
7. Arnetz JE, Arnetz BB. Violence Towards Health Care Staff And Possible Effects On The Quality Of Patient Care. Soc Sci Med. 2001;52(3):417–27.
8. International Labour Organization (ILO). Sector Framework guidelines for addressing workplace violence in the health sector. ILO Cataloguing in Publication Data. 2002;3–4p.
9. 09.05.2019 Hekim Meclisi Toplantı Tutanağı. 2019. Erişim adresi: <http://www.izmirtabip.org.tr/09052019-hekim-meclisi-toplanti-tutanagi>
10. TBMM. Sağlık Çalışanlarına Yönelik Artan Şiddet Olaylarının Araştırılarak Gereken Önlemlerin Belirlenmesi Amacıyla Kurulan Meclis Araştırması Komisyonu Raporu. 2013.
11. Pinar T, Acikel C, Pinar G, Karabulut E, Saygun M, Bariskin E, et al. Workplace Violence in the Health Sector in Turkey: A National Study. J Interpers Violence. 2017;32(15):2345–65.
12. Baykan Z, Öktem İS, Çetinkaya F, Naçar M. Physician Exposure To Violence: A Study Performed İn Turkey. Int J Occup Saf Ergon. 2015;21(3):291–7.
13. Erten R, Öztora S, Dağdeviren HN. Sağlık Kuruluşlarında Doktorlara Yönelik Şiddet Maruziyetinin Değerlendirilmesi. Türk Aile Hekimleri Derg. 2019;23(2):52–63.
14. Erkol H, Gökdoğan MR, Erkol Z, Boz B. Aggression And Violence Towards Health Care Providers- A Problem İn Turkey? J Forensic Leg Med. 2007;14(7):423–8.
15. Çıkırlar H, Yürümez Y, Güngör B, Aşkın R, Yücel M, Baydemir C. Violence Against Emergency Department Employees And The Attitude Of Employees Towards Violence. Hong Kong Med J. 2016;22(5):464–71.
16. İlhan MN, Özkan S, Kurtcebe ZÖ, Aksakal FN. Gazi

- Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Çalışan Araştırma Görevlileri Ve İntörn Doktorlarda Şiddete Maruziyet Ve Şiddetle İlişkili Etmenler. Toplum Hekim Bülteni. 2009;28(3):15–23.
17. Hamdan M, Abu Hamra A. Workplace Violence Towards Workers In The Emergency Departments Of Palestinian Hospitals: A Cross-Sectional Study. Hum Resour Health. 2015;13(1):1–9.
 18. Wu S, Lin S, Li H, Chai W, Zhang Q, Wu Y, et al. A Study On Workplace Violence And Its Effect On Quality Of Life Among Medical Professionals In China. Arch Environ Occup Heal. 2014;69(2):81–8.
 19. Atik D. Sağlık Çalışanlarına Yönelik Şiddet Olgusunun Bir Devlet Hastanesi Örneğinde İncelenmesi. Nwsa Med Sci. 2013 May 3;8(2):1–15.
 20. Ogur P, Utkualp N, Aydınoğlu N. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi | Journal Of Continuing Medical Education Türk Tabipleri Birliği Yayını | The Publication Of Turkish Medical Association. Sted. 2015;24(3):237–44.
 21. Winstanley S, Whittington R. Aggression Towards Health Care Staff In A UK General Hospital: Variation Among Professions And Departments. J Clin Nurs. 2004;13(1):3–10.
 22. Ayrancı Ü, Yenilmez Ç, Günay Y, Kaptanoğlu C. Çesitli Sağlık Kurumlarında Ve Sağlık Meslek Gruplarında Şiddete Ugrama Sikligi. Anadolu Psikiyatri Derg. 2002;147–54.
 23. Ayrancı U, Yenilmez C, Balci Y, Kaptanoğlu C. Identification Of Violence In Turkish Health Care Settings. J Interpers Violence. 2006;21(2):276–96.
 24. Aydın B, Kartal M, Midik O, Büyükakkuş A. Violence Against General Practitioners In Turkey. J Interpers Violence. 2009;24(12):1980–95.
 25. Çamci O, Kutlu Y. Kocaeli'nde Sağlık Çalışanlarına Yönelik İşyeri Şiddetinin Belirlenmesi. Psikiyatri Hemşireliği Derg. 2011;2(2 (1)):9–16.
 26. Anand T, Grover S, Kumar R, Kumar M IG. Workplace Violence Against Resident Doctors In A Tertiary Care Hospital In Delhi. Natl Med J India. 2016;29(6):344–348.
 27. Barlow CB, Rizzo AG. Violence Against Surgical Residents. West J Med. 1997;167(2):74–8.



Akne Vulgarisli Gebelerde A Vitamini Düzeyi ve Vücut Kitle İndeksinin İncelenmesi Investigation of Vitamin A Level and Body Mass Index in Pregnant Women with Acne Vulgaris

Özgül ÖZGAN ÇELİKEL¹, Emine Sümeyye ÜNAL², Özlem DOĞAN³, Nurkan AKSOY⁴

¹Lokman Hekim Üniversitesi Ankara Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Ankara, Türkiye

²Lokman Hekim Üniversitesi Akay Hastanesi, Dermatoloji, Ankara, Türkiye

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya, Ankara, Türkiye

⁴Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya, Ankara, Türkiye

Öz

GİRİŞ ve AMAÇ: Gebelerde değişen şiddetlerde akne vulgaris kliniği görülebilmektedir. Bu çalışmanın amacı; A vitamini seviyesi ve vücut kitle indeksi (VKI)'nin gebelerde akne oluşumu üzerine etkisi olup olmadığını araştırmaktır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmaya gebeliğin ikinci trimesterinde bulunan aknesi olan 40 kadın ve aknesi olmayan 38 kadın dahil edilmiştir. Akne tanısı "Global Akne Derecelendirme Sistemi (GADS)" 'ne göre yapılmıştır. Serum vitamin A düzeyine Elabscience (USA) marka ELISA kiti ile bakılmıştır. İstatistiksel analizlerde anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR: Grupların yaş ortalaması, gravida, gebelik sayısı, açlık kan şekeri, hemoglobin düzeyleri benzer olarak bulunmuştur. Akneli grupta tüm katılımcılar hafif ve orta şiddette akne tanısı almıştır. Aknesi olan gebe grubunda A vitamini düzeyi ($94,41 \pm 16,47$) kontrol grubuna ($101,37 \pm 12,75$) göre daha düşük olarak tespit edilmiştir ($p = 0,002$). VKI akne vulgarisli gebe grubunda daha yüksek bulunmuştur ($p = 0,000$). VKI ile vitamin A düzeyi arasında negatif yönde düşük düzeyde doğrusal ilişki saptanmıştır ($r = -0,273$; $p = 0,017$).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Gebelerde akne oluşumunda vitamin A eksikliğinin ve VKI yüksekliğinin rolü olabileceği düşünülmektedir. VKI yüksekliğinin; doğrudan ya da A vitamini düşüklüğüne sebep olarak akne vulgaris gelişimine sebep olabileceği kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, Akne Vulgaris, Vitamin A

Abstract

INTRODUCTION: Acne vulgaris clinic of varying severity can be seen in pregnant women. The purpose of this not working is; It is to investigate whether vitamin A level and body mass index (BMI) have an effect on pregnant women.

METHODS: Forty women with acne in the second trimester of pregnancy and 38 women without acne were included in the study. Acne diagnosis was made according to the "Global Acne Rating System (GADS)". Serum vitamin A level was measured with the Elabscience (USA) brand ELISA kit. In statistical analysis, significance was accepted as $p < 0.05$.

RESULTS: Average age, gravida, number of pregnancies, fasting blood glucose, hemoglobin levels of the groups were found to be similar. In the acne group, all participants took the place of mild to moderate acne diagnosis. The level of vitamin A in the pregnant group with acne (94.41 ± 16.47) was found to be lower than the control group (101.37 ± 12.75) ($p = 0.002$). Pregnant with acne vulgaris in BMI higher place ($p < 0.0001$). It is limited to the negative low margin between BMI and vitamin A level ($r = -0.273$; $p = 0.017$).

DISCUSSION and CONCLUSION: It is thought that vitamin A deficiency and high BMI may play a role in the formation of acne in pregnant women. BMI height; It has been concluded that acne vulgaris develops directly or as a cause of low vitamin A.

Keywords: Pregnancy, Acne Vulgaris, Vitamin A

GİRİŞ

Akne vulgaris deride komedon, papül, püstül, nodül ve/veya kistlerle seyredilen kronik inflamatuvar deri hastalığıdır. Etiyolojisi net olarak bilinmemektedir. Temel kabul gören mekanizma; foliküler hiperkeratinizasyon, androjen hipersensivitesi, aşırı sebum salgılanması, Propionobacterium Acnes, Stafilococcus epidermis gibi bakterilerin

kolonizasyonu ile oluşan inflamasyondur (1,2).

Gebelik immunolojik, vasküler, hormonal ve metabolik değişikliklerin meydana geldiği bir süreçtir. Gebelikte gözlenen deri değişiklikleri; gebelikte gözlenen fizyolojik deri değişiklikleri, gebeliğe özgü dermatozlar ve gebeliğe özgü olmayan dermatozlar şeklindedir (3,4).

Gebelikte akne vulgaris genellikle ilk trimesterde

düzelir, ancak üçüncü trimesterde kötüleşebilir. Bu durum maternal androjen konsantrasyonlarının artması, sebum üretiminin artması (5) hormonal değişiklikler ve immünolojik faktörlerle ilişkilidir. Akne öyküsü olan hastalar, hamilelik sırasında akne geliştirmeye daha yatkındırlar (6).

A vitamini; özellikle büyüme, normal bağışıklık fonksiyonu, epitel bütünlüğü, kırmızı kan hücresi üretimi, bağışıklık ve üreme için gereklidir (7,8). Embriyolojik gelişim için gereklidir (9). A vitamini hayati öneme sahip antioksidan ve antiinflamatuvar özelliği olan yağda eriyen bir vitamindir (10,11). Düşük A vitamini konsantrasyonu, hücre deskuamasyonuna, foliküler hücrelerin yapışkanlığının artmasına ve keratin üretimine yol açmaktadır. A vitamini bu özellikleri nedeniyle akne şiddetini etkilemektedir (12). A vitamini eksikliğinde oluşan cilt hastalıklarının tedavisinde antiinflamatuvar özelliği nedeniyle vitamin A tedavisi verilmektedir (12,13,14).

Diyetin akne üzerindeki etkisi son yıllarda bir tartışma konusu olmuştur. Bu nedenle, akne hastalarında bu ilişkiyi açıklamak için vitamin ve mineral seviyelerini değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan farklı sonuçlar elde edilmiştir (15,16). Akneli hastalarda akne tedavisinde kullanılan retinol bağlayıcı protein seviyesi ve A vitamini seviyesinde düşüklük saptanan araştırma bulunmaktadır (17).

VKI ile akne arasındaki ilişki sınırlı sayıda araştırma olması nedeniyle belirsizdir. VKI'yi düşük olanlarda akne riskinin az olduğu yüksek VKI'li olanlarda akne riskinin yüksek olduğunu gösteren çalışmalar (18,19); VKI ile akne şiddeti arasında ilişki tespit edilmeyen araştırmalar (20) bulunmaktadır. Aşırı VKI'nin yağ dokusunun östrojen üretimini artırdığını, östrojenlerin de sebum üretimini azaltarak ve antiandrojenik etkili göstererek akne oluşumundan koruduğunu bildiren yayınlar da bulunmaktadır (21).

Çalışmamızın amacı; gebelerde akne oluşumu ile

A vitamini düzeyi ve VKI arasındaki ilişkiyi incelemektir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran, gebeliğin ikinci trimesterinde olan, araştırmaya katılmayı kabul eden 40 akneli, 38 aknesiz gebe çalışmaya dahil edilmiştir. Tanı almış diabetes mellitusu olanlar, sürrenal bez hastalığı olanlar, gebelikten önce polikistik over sendromu tanısı alanlar, tiroid fonksiyon bozukluğu olanlar, kronik gastrointestinal sistem hastalığı olanlar, kronik ilaç kullanımı olanlar, gebelik sürecinde ve üç ay öncesi multivitamin desteği alanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Akne tanısı ve şiddeti klinik olarak "Global Acne Grading System (GAGS)" skorumla sistemi ile değerlendirilmiştir. GAGS'a göre; yüz, göğüs sırt bölgesinin üst kısmı altı parçaya bölünerek, bölgenin genişliği ve o bölgede bulunan pilosebace ünitenin yoğunluğu ve dağılımı göz önüne alınarak, her bölgeye bir katsayı (alın, sağ yanakve sol yanak=2, burun ve çene=1, göğüs ve sırt üst kısım=3) verilmiştir. Akne lezyonları da tiplerine göre 0-4 arasında derecelendirilmiştir (lezyon yok=0, ≥ 1 komedon=1, ≥ 1 papül=2, ≥ 1 püstül=3, ≥ 1 nodül=4). Her bölge ayrı ayrı değerlendirilerek, o bölgede bulunan en şiddetli lezyontipine göre aldığı skor ile o bölgenin katsayısı çarpılarak her bölge için bir skor saptandıktan sonra, altı bölgenin skorlarının toplamı ile global akne skoru hesaplanmaktadır. Toplam skor 0-44 arasında değişmekte, global akne skoruna göre akne şiddeti belirlenmektedir (0 puan=akneyok, 1-18 puan=hafif şiddette akne, 19-30 puan=orta şiddette akne, 31-38 puan=şiddetli akne, >39 puan=çok şiddetli akne) (22).

Dahil edilen olgulardan 12-14 saatlik açlık sonrası EDTA'lı tüpe venöz kan örneği alınmıştır. Alınan kanlar bekletilmeden 30 dakika içinde soğutmali santrifüjde düşük devirde santrifüj edilerek plazma ayrılmıştır. (Hettich Zentifugen D.78532; Tuttlingen, Almanya). Kit ölçüm aralığı 30 mg/dl-

80 mg/dl olarak alınmıştır. Ayrılan plazma örnekleri çalışma gününe kadar -20 derecede saklanmıştır. Çalışma günü örnekler oda ısısında çözdürülmüştür. A vitamini Elabscience (USA) marka ELISA kiti ile çalışılmıştır. Çalışma kit prospektüsünde belirtildiği şekilde yapılarak 450 nm dalga boyunda okutulan absorbanlar ile hesaplanmıştır.

Katılımcılar ayakkabısız ve sadece hafif giysiler giymiş olarak vücut ağırlıkları ölçülmüştür. Ayakta oldukları pozisyonda boy ölçümleri yapılmıştır. Vücut kitle indeksi, her katılımcının kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre kare cinsinden boyuna bölünmesiyle hesaplanmıştır.

Çalışma için araştırma yapılan hastaneden "2016/45" protokol numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışma verileri 40 akne olan ve 38 akne olmayan olmak üzere toplam 78 kişiden oluşmaktadır. Analizler IBM SPSS Statistics 23 paket programı üzerinden yapılmıştır. İki Bağımsız kategorik değişken arasındaki ilişkiler Ki Kare analizi ile yorumlanmıştır. İki bağımsız grup arasındaki farklılıklar normal dağılım gösteren değişkenler için Bağımsız Örneklem T Testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için ise Mann Whitney U testi ile incelenmiştir. İki bağımsız sayısal değişken arasındaki ilişki normal dağılım gösteren değişkenler için Pearson Korelasyon normal dağılmayan değişkenler için ise Spearman's Rho korelasyon katsayısı ile yorumlanmıştır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık 0,05 düzeyinden yorumlanmıştır.

BULGULAR

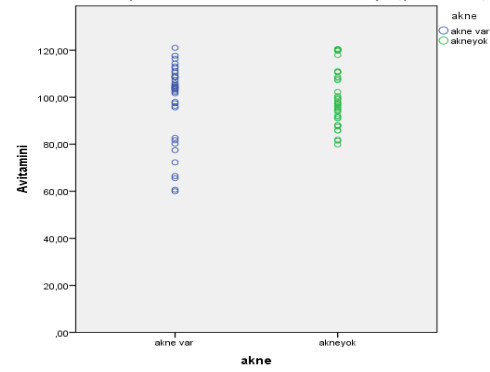
Çalışma grubunun yaş ortalaması 28 ± 4 , kontrol grubunun yaş ortalaması 29 ± 4 olarak bulunmuştur. Çalışma grubundaki gebelerin tamamı GAGS'a göre değerlendirildiklerinde hafif ve orta şiddetli akne tanısı almıştır. Şiddetli ve çok şiddetli aknesi olan hastaya rastlanmamıştır.

Tablo 1 incelendiğinde; akne vulgarisi olan gebelerde A vitamini düzeyi daha düşük tespit edilmiştir ($p=0,002$). Ayrıca VKI aknesi olan grupta daha yüksek saptanmıştır ($p=0,000$).

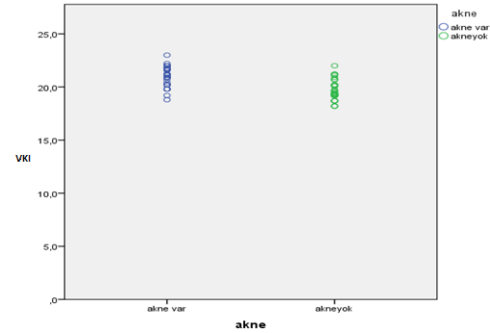
Tablo 2 incelendiğinde akne vulgarisi olan gebe grubunda VKI ile vitamin A düzeyi arasında düşük düzeyde negatif yönde ilişki görülmüştür ($r= -0,273$; $p=0,017$)

Çalışma ve kontrol gruplarında A vitamini, VKI düzeyleri Grafik1, Grafik 2, Grafik 3'de gösterilmiştir.

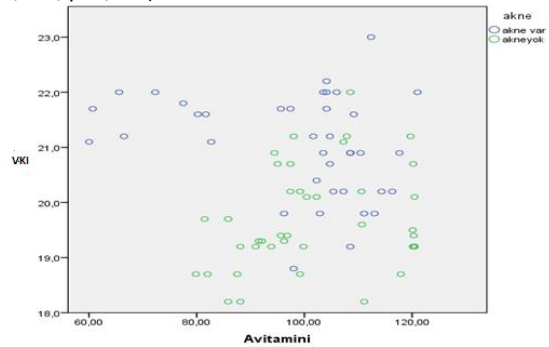
Grafik 1. Gruplardaki A vitamini düzeyi ($p=0,002$)



Grafik 2. Gruplardaki VKI Değerleri. $P=0,000$



Grafik 3. Gruplardaki A Vitamini, VKI arasındaki ilişki ($r= -0,273$; $p=0,017$)



Tablo 1. Gruplara Göre Parametrelerin İncelenmesi

	Akne (+) (n=40)		Kontrol (n=38)		Test İstatistiği	P
	Ort.±S.S.	Medyan (Min-Mak.)	Ort.±S.S.	Medyan (Min-Mak.)		
Yaş (yıl)	28±4	29(18-36)	29±4	30(20-39)	-0,929 ^a	0,356
Gravida	2,13±1,25	2(0-6)	2,09±1,42	2(0-6)	4,866 ^c	0,088
Gebelik Haftası	19±3	19(14-25)	19±3	18(13-24)	-0,483 ^b	0,629
A Vitamini (mg/L)	94,41±16,47	104,12 (60,02-121)	101,37±12,75	98,61 (79,86-120,5)	-0,015 ^b	0,002*
Hb (g/dl)	11,8±6,45	9,5 (8,3-13,6)	12,2±4,2	12,2 (9,3-15,3)	-1,142 ^b	0,253
AKŞ (mg/dl)	101,4±16,2	95 (119±65)	101,6±16,4	102 (121±71)	-1,113 ^b	0,552
VKI (kg/m ²)	21,1±0,9	21,2 (18,8-23)	19,7±0,9	19,4 (18,2-22)	6,442 ^a	0,000*

Tablo 2. Gruplara Göre VKI ile Yaş, Gebelik Haftası, A Vitamini Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi

		Akne (+)	Kontrol
		VKI(kg/m ²)	VKI(kg/m ²)
Yaş (yıl)	r	-0,285 ^a	0,326 ^a
	p	0,082	0,140
Gebelik Haftası	r	-0,167 ^a	0,021 ^b
	p	0,317	0,900
A Vitamini (mg/L)	r	-0,273 ^b	0,283 ^b
	p	0,017*	0,076
Gravida	r	-0,189 ^a	0,032 ^a
	p	0,245	0,089

a:Pearson Korelasyon b:Spearman's Korelasyon *:p<0,05 (İstatistiksel olarak anlamlı)

r	İlişki Düzeyi	İlişki Yönü
0,00	İlişki yok	
0,01 – 0,29	Düşük	r= - ise negatif ilişki
0,30 – 0,69	Orta	
0,70 – 0,99	Yüksek	r= + ise pozitif ilişki
1,00	Mükemmel ilişki	

TARTIŞMA

Literatüre bakıldığında akne ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Ancak Birkaç çalışmada,

gebelik sırasında akne oluşumu incelenmiştir (23,24). Bizim çalışmamızda akneli gebeler incelenmiştir. Gebelerde klinik olarak hafif ve

orta şiddetli akne tespit edilmiştir. Aknesi olan gebe grubunda A vitamini düzeyinin (94,41±16,47) kontrol grubuna (101,37±12,75) göre daha düşük olduğu belirlenmiştir (p=0,002).

2016-2019 yılları arasında 18 yaş üstü gebelerin incelendiği Türkiye’de yapılan çok merkezli çalışmada; gebelikte şiddetli akne görülme olasılığının az olduğu ve gebelik öncesi VKİ yüksek olan hastalarda akne vulgaris olasılığının daha fazla olduğu tespit edilmiştir (25). Araştırmamızda akne vulgarisli gebelerde VKİ değeri daha yüksek olarak bulunmuştur (p=0,000).

Gebelikte, fetüsteki büyüme ve doku bakımı ve maternal metabolizma için A vitamini gerekmektedir. Dünya Sağlık Örgütü gebelik sırasında veya endemik vitamin A eksikliği bulunan bölgelerde emzirme döneminde herhangi bir zamanda rutin A vitamini takviyesi önermektedir. Gebelikte ciddi eksiklik (<0.2 mg / L) oranı% 29.57 ‘dir. (26). Çalışmamıza dahil edilen gebelerde ciddi vitamin A eksikliği olmadığı belirlenmiştir.

El Akawi et al.’ın çalışmasında akneli hastalarda hem A hem de E vitamini düzeylerinin; kontrol grubuna göre düşük olduğu, ayrıca şiddetli akne hastalarında hafif şiddetteki akne hastalarıyla karşılaştırıldığında daha düşük seviyelerde olduğu tespit edilmiştir. Çalışma sonucuna göre; antiinflamatuvar etkisi nedeniyle A vitamini seviyesinin düşük olduğu ileri sürülmüştür (27). Türkiye’de P. Özüğüz et al. in yaptığı 94 akneli ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 56 sağlıklı katılımcıdan oluşan çalışmada; akne şiddeti ile A vitamini düzeyi arasında ilişki bulunmamıştır. Çalışma grubundaki vitamin A düzeyi kontrol grubuna göre daha düşük tespit edilmiştir (p=0,001) (28). Alicja Kucharska ve arkadaşları tarafından yapılan 100 hastayı içeren diğer bir çalışmada da benzer şekilde, A vitamini düzeyi akne vulgarisi olan hastalarda düşük saptanmıştır (29). 2017 yılında yapılan diğer bir çalışmada; yaş ve cinsiyet açısından benzer toplam 96 hafif

şiddetli ve orta şiddetli akneli hastanın dahil edildiği bir araştırmada vitamin A düzeyi çalışma grubunda daha düşük tespit edilmiştir (p<0,05) (30). Gebeleri dahil ettiğimiz araştırmamızda da vitamin A düzeyi ile akne vulgaris arasında bu çalışmalarla aynı sonuç elde edilmiştir

Vitamin A eksik olduğunda adipositlerde apoptozun inhibisyonunda artış olmaktadır (31,32). Serum vitamin A düzeyinin düşük olması yüksek BMI ile ilişkili olduğunu düşünülmektedir (33,34). Diğer varsayım; obezitenin oksidatif strese neden olduğu ve antioksidan besin olan vitamin A düzeyinin bu nedenle azaldığıdır (35,36). A vitamini vücut yağ kitlesini ve dolaylı olarak da VKİ değerini etkilemektedir (37). Yaptığımız araştırmada akne vulgarisli grupta VKİ değeri ile A vitamini düzeyi arasında negatif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır. VKİ değeri arttıkça A vitamini düzeyinde azalma görülmüştür (grafik 3).

Çalışmamızın eksik yönü; araştırmamızda şiddetli ve çok şiddetli akne tanısı alan gebeler olmadığından akne şiddeti ile A vitamini ve VKİ arasındaki ilişki hakkında yorum yapılamamaktadır.

Sonuç olarak akne vulgarisli gebelerde A vitamini düzeyinde düşüklük ve A vitamini düzeyi ile VKİ arasında ilişki tespit edilmiştir. Gebelikte A vitamini açısından yeterli beslenme ve VKİ değerinin Kontrol altında tutulmasıyla akne vulgaris oluşumunun önüne geçilebileceği düşünülmektedir.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Hoxie Mays RM, Gordon RA, Wilson JM, et al. New antibiotic therapies for acne and rosacea. Dermatol

- Ther. 2012;25(1):23–37.
2. Bataille V, Snieder H, MacGregor AJ, et al. The influence of genetics and environmental factors in the pathogenesis of acne: a twin study of acne in women. *J Invest Dermatol* 2002; 119:1317–1322
 3. Pence B, Kundakçı N, Avşar F. Gebelerde deri değişiklikleri ve dermatozların incelenmesi. *T Klin Dermatoloji* 1994; 4: 81-86.
 4. Muzaffar F, Hussain I, Haroon TS. Physiologic skin changes during pregnancy: A study of 140 cases. *Int J Dermatol* 1998; 37: 429-431.
 5. Jones SV, Ambros-Rudolph C, Nelson-Piercy C. Skin disease in pregnancy. *BMJ* 2014;348: g3489.
 6. Pugashetti R, Shinkai K. Treatment of acne vulgaris in pregnant patients. *Dermatol Ther* 2013; 26:302–11.
 7. Mora J. R., Iwata M., von Andrian U. H. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nature Reviews Immunology*. 2008;8(9):685–698. doi: 10.1038/nri2378
 8. Cassani B., Villablanca E. J., De Calisto J., Wang S., Mora J. R. Vitamin A and immune regulation: role of retinoic acid in gut-associated dendritic cell education, immune protection and tolerance. *Molecular Aspects of Medicine*. 2012;33(1):63–76.
 9. Buckley GJ, Murray-Kolb LE, Khattry SK, Leclercq SC, Wu L, West KJ Jr and Christian P: Cognitive and motor skills in school-aged children following maternal vitamin A supplementation during pregnancy in rural Nepal: A follow-up of a placebo-controlled, randomised cohort. *BMJ Open*. 3: e0020002013.
 10. Gerald F. Considering the individual vitamins. In: *The vitamins fundamental aspects in nutrition and health*. 2nd ed. New York: Academic Press; 1998:105–223
 11. Mascio PD, Murphy ME, Sies H. Antioxidant defense system: the role of carotenoids, tocopherols, and thiols. *Am J Clin Nutr* 1991; 53:194–200
 12. Melenotte C, Brouqui P, Botelho-Nevers E (2012) Severe measles, vitamin A deficiency, and the Roma community in Europe. *Emerg Infect Dis* 18:1537–153
 13. Moss WJ (2017) Measles. *Lancet* 390:2490–2502
 14. Hansen LA, Brown D, Virador V et al (2003) A PMLRARA transgene results in a retinoid-deficient phenotype associated with enhanced susceptibility to skin tumorigenesis. *Cancer Res* 63:5257–5265
 15. Ismail NH, Manaf ZA, Azizan NZ. High glycemic load diet, milk and ice cream consumption are related to acne vulgaris in Malaysian young adults: a case control study. *BMC Dermatol* 2012; 12:13
 16. Katzman M, Logan AC. Acne vulgaris: nutritional factors may be influencing psychological sequelae. *Med Hypotheses* 2007; 69:1080–1084
 17. Rollman O, Vahlquist A. Oral isotretinoin (13-cis-retinoic acid) therapy in severe acne: drug and vitamin A concentration in serum and skin. *J Invest Dermatol* 1986; 86:384–389
 18. Di Landro A, Cazzaniga S, Parazzini F, Ingordo V, Cusano F, Atzori L, Cutrì FT, Musumeci ML, Zinetti C, Pezzarossa E, et al. Family history, body mass index, selected dietary factors, menstrual history, and risk of moderate to severe acne in adolescents and young adults. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(6):1129.
 19. Halvorsen JA, Vleugels RA, Bjertness E, Lien L. A population-based study of acne and body mass index in adolescents. *Arch Dermatol*. 2012. January;148(1):131–2.
 20. Karolina Sas, Adam Reich. High Body Mass Index is a Risk Factor for Acne Severity in Adolescents: A Preliminary Report. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2019 Jun;27(2):81-85.20. L E Anaba 1, O A Ogunbiyi, O A George. Adolescent Facial Acne Vulgaris and Body Mass Index: Any Relationship? *West Afr J Med*. May-Aug 2019;36(2):129-132.
 21. C.C. Zouboulis, W.-C. Chen, M.J. Thornton, K. Qin, R. Rosenfield. Sexual hormones in human skin. *Horm Metab Res*, 39 (2) (2007), pp. 85-95
 22. Doshi A, Zaheer A, Stiller MJ: A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. *Int J Dermatol* 1997; 36:416-8.
 23. B. Dréno, E. Blouin, D. Moyse, et al. Acne in pregnant women: a French survey *Acta Derm Venereol*, 94 (2014), pp. 82-83
 24. C.C. Yang, Y.T. Huang, C.H. Yu, et al. Inflammatory facial acne during uncomplicated pregnancy and postpartum in adult women: a preliminary hospital-based prospective observational study of 35 cases from Taiwan. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 30 (2016), pp. 1787-1789
 25. Omer Kutlu, MD, MRCP, Ayşe Serap Karadağ, MD, Emine Unal, MD, Kıymet Handan Kelekci, MD, Aysegül Yalcinkaya. Acne in pregnancy: A prospective multicenter, cross-sectional study of 295 patients in Turkey. *International Journal of Dermatology* 2020
 26. Chen H, Qian N, Yan L, Jiang H. Role of serum vitamin A and E in pregnancy. *Exp Ther Med*. 2018 Dec;16(6):5185-5189.
 27. El-Akawi Z, Abdel-Latif N, Abdul-Razzak K. Does the plasma level of vitamins A and E affect acne condition? *Clin Exp Dermatol* 2006; 31:430–434
 28. Ozuguz P, Dogruk Kacar S, Ekiz O, Takci Z, Balta I, Kalkan G. Jul 5. Evaluation of serum vitamins A and E and zinc levels according to the severity of acne vulgaris *Cutan Ocul Toxicol*. 2014 Jun;33(2):99-102
 29. Alicja Kucharska, Agnieszka Szmurło, Beata Sińska. Significance of diet in treated and untreated acne vulgaris. *Postepy Dermatol Alergol* 2016 Apr;33(2);81-6.
 30. Cengiz F. P. Emiroğlu N. Bahalı A. G. Su Ö. Onsun N. Vitamin A and E Levels in Patients with Mild and Moderate Acne. *Bezmialem Science* 2017; 5: 61
 31. Schreiber R, Taschler U, Preiss-Landl K, et al. Retinyl

- ester hydrolases and their roles in vitamin A homeostasis. *Biochim Biophys Acta* 2012; 23:113-23.
32. Pang XY, Wang S, Jurczak MJ, et al. Retinol saturase modulates lipid metabolism and the production of reactive oxygen species. *Arch Biochem Biophys* 2017; 633:93-102.
 33. Rumana Yasmeen R, Shanmugam M, Jeyakumar A, et al. The contribution of vitamin A to autocrine regulation of fat depots. *Biochim Biophys Acta* 2012;1821(1):190-7.
 34. Vincenta H, Bourguignonb C, Weltmanc A, et al. Effects of antioxidant supplementation on insulin sensitivity, endothelial adhesion molecules, and oxidative stress in normal-weight and overweight young adults. *Metabolism* 2009;58(2):254-62.
 35. Syauqy A, Hsu CY, Rau HH, et al. Association of dietary patterns with components of metabolic syndrome and inflammation among middle-aged and older adults with metabolic syndrome in Taiwan. *Nutrients* 2018;10(2):143.
 36. Bressan J, Hermsdorff L, Zulet A, et al. Impacto hormonal e inflamatório de diferentes composições dietéticas: ênfase em padrões alimentares e fatores dietéticos específicos. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009;572-81.
 37. Claudia Bento, Andréa C Matos, Adryana Cordeiro 1, Andréa Ramalho. Vitamin A deficiency is associated with body mass index and body adiposity in women with recommended intake of vitamin A. *Nutr Hosp.* 2018 Oct 5;35(5):1072-1078.



Onsekiz Uçucu Yağın Bazı Maya ve Bakterilere Karşı Minimum İnhibitör Konsantrasyonunun Resazurin Yöntemi ile Belirlenmesi

The Determination of Minimum Inhibitory Concentration of Eighteen Essential Oils with Resazurin method, Against a Group of Yeast and Bacteria

Çiğdem Eda BALKAN BOZLAK¹ , Ayşe USANMAZ BOZHÜYÜK² , Şaban KORDALI³ , Hayrunnisa BEKİS BOZKURT⁴ 

¹Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kars, Türkiye

²Iğdır Üniversitesi Ziraat Fakültesi Bitki Koruma Bölümü, Iğdır, Türkiye

³Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Ziraat Fakültesi Bitki Koruma Bölümü, Muğla, Türkiye

⁴İstanbul Medeniyet Üniversitesi Çocuk Hastalıkları ve Sağlığı Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmanın amacı, insan ve hayvanlar açısından önemli bazı patojenik bakteri ve mantarlara karşı, hidrodistillasyon yöntemi ile elde edilen ve GC-MS yöntemi aile ayrıştırılan 18 çeşit uçucu yağın minimum inhibitör konsantrasyon değerlerini araştırmaktır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: *Achillea gypsicola* (Asteraceae), *Ruta graveolens* L. (Rutaceae), *Satureja hortensis* L. (Lamiaceae), *Thymbra spicata* L. (Lamiaceae), *Achillea biebersteinii* Afan. (Asteraceae), *Artemisia santonicum* L. (Asteraceae), *Foeniculum vulgare*. (Umbelliferae), *Origanum acutidens* (Lamiaceae), *Thymus fallax* (Lamiaceae), *Inula graveolens* L. (Asteraceae), *Dorystoechas hastata* (Lamiaceae), *Crambe orientalis* L. (Brassicaceae), *Narenciye cinensis* L. (Rutaceae), *Satureja spicigera* (Lamiaceae), *Lavandula stoechas* L. (Lamiaceae), *Satureja montana* L. (Lamiaceae), *Vitex agnus-castus* L. (Verbenaceae), *Origanum majorana* L. (Lamiaceae).

BULGULAR: Çalışmamızda yağlar dört bakteri ve üç mantara karşı test edildi; *Acinetobacter baumannii* ATCC 49139, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *E. coli* ATCC 25923, *Candida albicans* ATCC 14053, *Candida glabrata* ATCC 15126, *Candida parapsilosis* ATCC 22019 mikroorganizmalarının yağlara karşı minimum inhibitör konsantrasyonu bulundu. *A. gypsicola*, *R. graveolens*, *S. hortensis*, *T. spicata*, *O. majorana* ve *V. agnus* iki dilüsyon tekrarında da bulunan en etkili yağlardır.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çalışmamız, bu yağların hem insan hem de hayvan yaralarının antibakteriyel ve antifungal tedavisine ek olarak kullanılmasının faydalı olacağı düşüncesiyle gerçekleştirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Aşı, Çocuk, Hepatit A, Seroprevalans

Abstract

INTRODUCTION: Aim of this study is investigate the effect and MIC values of some essential oils, purified by hydrodistillation method, in some of the pathogenic bacteria and fungi.

METHODS: *Achillea gypsicola* Hub. (Asteraceae), *Ruta graveolens* L. (Rutaceae), *Satureja hortensis* L. (Lamiaceae), *Thymbra spicata* L. (Lamiaceae), *Achillea biebersteinii* Afan. (Asteraceae), *Artemisia santonicum* L. (Asteraceae), *Foeniculum vulgare* Mill. (Umbelliferae), *Origanum acutidens* (Hand-Mazz.) (Lamiaceae), *Thymus fallax* Fisch. & C.A. Mey. (Lamiaceae), *Inula graveolens* L. (Asteraceae), *Dorystoechas hastata* Boiss. & Heldr. Ex Benth (Lamiaceae), *Crambe orientalis* L. (Brassicaceae), *Citrus cinensis* L. (Rutaceae), *Satureja spicigera* (C. Koch) Boiss. (Lamiaceae), *Lavandula stoechas* L. (Lamiaceae), *Satureja montana* L. (Lamiaceae), *Vitex agnus-castus* L. (Verbenaceae), *Origanum majorana* L. (Lamiaceae) (Rutaceae).

RESULTS: In our study oils were tested against four bacteria and three fungi. The minimum inhibitory concentration and minimum bactericidal concentration values of oils on *Acinetobacter baumannii* ATCC 49139, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Escherichia coli* ATCC 25923, *Candida albicans* ATCC 14053, *Candida glabrata* ATCC 15126, *Candida parapsilosis* ATCC 22019 microorganisms was found.

DISCUSSION and CONCLUSION: It is aimed to find MIC values of oils by adding resazurin dye as a redox indicator.

Keywords: Bacteria and Yeasts, Essential oils, MIC, REMA

INTRODUCTION

Its known that essential oils or volatile oils have antibacterial, antifungal, anti carcinogenic and anti stress effects on body (1-3). Antimicrobial

effects of oils have been used in alternative medicine since ancient times (4). Essential oils can be purified by methods such as steam distillation, hydrodiffusion, hydrodistillation or solvent extraction (5). Antimicrobial activity of

İletişim Bilgisi / Correspondence

Çiğdem Eda Balkan Bozlak, Kafkas University, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Turkey

E-mail: cigdemedabalkan@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 01.09.2020 Çıkar Çatışması / Conflict of Interest: Yok / None

volatile oils presents an increasing interest in the recent years and there are studies about the effectiveness of oils on multidrug resistant strains (6). There are studies that focused on use of essential oils in cosmetic, food and pharmaceutical industry too. Many studies in the last years focused on the beneficial properties of the essential oils, including antibacterial and antifungal properties, research field of essential oils has a wide range (7).

Common use of unnecessary antibiotics to organisms resulted with high resistance against them. However, essential oils are antimicrobial agents that can be used to prevent bacterial resistance in drug unnecessary cases (8). Essential oils are natural treatment agents in the past and probably in the future so investigating the antimicrobial activity of essential oils are important for the future treatments (9). A large part of the population in our country who cannot access or choose modern medicine uses natural treatment methods (10).

Some methods are used for detecting the antimicrobial effects of oils. The techniques used in the determination of antimicrobial activity are examined under two headings; as diffusion and dilution methods. MIC values of essential oils can be determined by dilution method. Disk diffusion is the most commonly used method for determining the antimicrobial activity of essential oils although this method is suitable for determining the presence of antimicrobial activity of essential oils, it is not suitable for comparing the results with published data (11).

The microdilution method is easy to carry out, standardized and inexpensive.

Therefore, it is more effective using of the microdilution method (12).

Aim of this study is investigate the effect and MIC values of some essential oils purified by hydrodistillation method, in some of the pathogenic bacteria and fungi. *Achillea gypsicola*

Hub. (*Asteraceae*), *Ruta graveolens* L. (*Rutaceae*), *Satureja hortensis* L. (*Lamiaceae*), *Thymbra spicata* L. (*Lamiaceae*), *Achillea biebersteinii* Afan. (*Asteraceae*), *Artemisia santonicum* L. (*Asteraceae*), *Foeniculum vulgare* Mill. (*Umbelliferae*), *Origanum acutidens* (Hand-Mazz.) (*Lamiaceae*), *Thymus fallax* Fisch. & C.A. Mey. (*Lamiaceae*), *Inula graveolens* L. (*Asteraceae*), *Dorystoechas hastata* Boiss. & Heldr. Ex Bentham (*Lamiaceae*), *Crambe orientalis* L. (*Brassicaceae*), *Citrus cinensis* L. (*Rutaceae*), *Satureja spicigera* (C. Koch) Boiss. (*Lamiaceae*), *Lavandula stoechas* L. (*Lamiaceae*), *Satureja montana* L. (*Lamiaceae*), *Vitex agnus-castus* L. (*Verbenaceae*), *Origanum majorana* L. (*Lamiaceae*) (*Rutaceae*) oils were tested against four bacteria and three fungi; *Acinetobacter baumannii* ATCC 49139, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *E. coli* ATCC 25923, *Candida albicans* ATCC 14053, *Candida glabrata* ATCC 15126, *Candida parapsilosis* ATCC 22019 microorganisms, minimum inhibitory concentration, minimum bactericidal concentration was found. It is aimed to find MIC values of oils by adding resazurin dye as a redox indicator.

METHODS

Plant Material and Isolation of Essential Oils

Flowering stages of *A. gypsicola*, *R. graveolens*, *S. hortensis*, *T. spicata*, *A. biebersteinii*, *A. santonicum*, *F. vulgare*, *O. acutidens*, *T. fallax*, *I. graveolens*, *D. hastata*, *C. orientalis*, *C. cinensis*, *S. spicigera*, *L. stoechas*, *S. montana*, *V. agnus*, *O. majorana* were collected from different localities in Turkey between June 2017 and August 2019. Then 500 g was hydrodistilled for 4 h using a Clevenger-type apparatus. Hydrodistillation of 18 oils yielded 0.9, 0.8, 1.1, 0.7, 1.5, 0.5, 0.6, 0.5, 1.4, 1.7, 1.9, 0.6, 2.1, 1.9, 0.8, 2.2, 2.1 and 1.5% (w/w) of plant essential oil based on dried parts of the tested plants, respectively. The drying of the plant essential oils was done with anhydrous Na₂SO₄. The plant essential oils were stored in a

freezer at 4°C during testing.

Gas Chromatography/mass Spectrometry (GC and GC/MS Analysis)

Gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS) method is gold standard for analysis of oil spill samples correlation analysis. GC and GC/MS analyzes of essential oil were prepared using the literature (13-28)

Test Microorganisms

Oils were tested against four bacteria and three fungi; *Acinetobacter baumannii* ATCC 49139, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *E. coli* ATCC 25923, *Candida albicans* ATCC 14053, *Candida glabrata* ATCC 15126, *Candida parapsilosis* ATCC 22019 microorganisms.

Microdilution Procedure

Preparation of yeast and bacteria. The yeasts to be studied are set at 0.5 McFarland. Oil preparation. 1000 µl of ethanol, 10 µl of each oil is placed, vortexed. Preparation of dilutions. 1/1000 stock solutions are prepared from yeast cultures. 1/20 stock solutions are prepared for bacterial cultures. Preparation of microplates. 100 µl of medium added in each well, 100 µl of oil stock solution added into the first well. 100 µl are diluted with serial dilutions. 100 µl of yeast suspension added at last in each well. Incubated at 37°C for 48 h. After 48 hour resazurin dropped.

4. Finding MIC Values with Resazurin

0.001 g of resazurin dissolve in 10 ml of sterile distilled water and filtered. It can be stored at +4 °C degrees for 1 week and the value is determined by adding 10 microliters of resazurin prepared to each well. Active bacterial cells reduce the non-fluorescent resazurin (blue) to the fluorescent resorufin (pink) which can be further reduced to hydroresorufin.

RESULTS

Chemical composition of the plants are found with GC/MS method and given in the table 1 with literature.

DISCUSSION

Essential oils are known to contain some components that inhibit the metabolic activities of bacteria, molds and yeasts. Their antimicrobial activities are based on phenolic terpenoid components (thymol, carvacrol, eugenol), aldehydes and organic acids (29). Over 1500 or more plants have been reported to have antimicrobial effects in the literature. As doses that provide the desired antimicrobial effect exceed sensory acceptable limits, their use as a preservative in foods or their use in treatment are limited (30). For this reason, studies to determine the amount of essential oils minimum inhibitory concentration is very important they will be treatment choice for the clinicians in the the future.

Resazurin is one of the effective methods in diagnosing the minimum inhibitory concentration due to the bacteria's ability to metabolize resazurin at such high concentrations (31).

It has been determined that some essential oils should have various restrictions on their use. For example, undiluted essential oil produced a phototoxic effect in mice and pigs. It has been reported that after ingestion of 15 g of essential oil in adults, convulsions, cramping of the jaw muscles and foaming in the mouth develop and disappear within 48 hours (32-34). Therefore, it is important to determine the amount of minimum inhibitör concentration of essential oils to avoid problems such as overdose, in traditional treatments. Hong et all. use *Pinus densiflora*, *Pinus koraiensis* and *Chamaecyparis obtusa* against *Salmonella typhimurium*, *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumonisa* and *Candida*

albicans with disk diffusion method in different concentrations and they found that *P. densiflora* and *C. obtusa* have antibacterial effects, *P. koraiensis* and *C. obtusa* have antifungal effects (35).

Sai'dana et al. use *Tamarix boveana* oil against six gram positive and gram negative bacteria and four fungi; *S. aureus*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Micrococcus luteus*, *S. typhimurium*, *Fusarium oxysporum*, *Aspergillus niger*. *T. boveana* volatile oils exhibited an interesting antibacterial activity except *P. aeruginosa* no antifungal activity was detected with this oil (36).

Rota et al. use *Thymus vulgaris*, *Salvia sclarea*, *Salvia officinalis*, *Lavandula angustifolia*, *Rosemarinus officinalis*, *Satureja montana* against *S. typhimurium*, *Salmonella enteridis*, *Shigella flexneri*, *L. monocytogenes*, *S. aureus*, *E. coli*. etc. And they found *S. montana* and *T. vulgaris* were the most inhibitory oils examined. The MIC was lower for the gram-positive bacteria (*L. monocytogenes* and *S. aureus*) than for the gram-negative bacteria (*Salmonella enteritidis*, *S. typhimurium*, *E. coli* O157:H7, *Yersinia enterocolitica*, and *S. flexneri*) (37).

Looking at the data we have, it is possible to say that *A. gypsicoala*, *R. graveolens*, *S. hortensis*, *T. spicata*, *O. majorana* and *V. agnus* are the most effective oils against; *E. coli*, *P. aeruginosa* and *C. albicans*. *F. vulgare*, *C. orientalis*, *C. cinensis*, *S. spicigera*, *L. stoechas*, *S. montana* in less effective oils on *E. coli*, *P. aeruginosa* and *C. albicans*. While the most effective oil for yeast species except for *C. parapsilosis* is found as *O. majorana*, the effectiveness of this oil against *C. parapsilosis* has not been determined. Again, among the 18 oils in our study, there is no oil effective against *A. baumannii* and *S. aureus*. *C. glabrata* showed the highest resistance to whole oils (found resistant to; *F. vulgare*, *O. acutidens*, *T. fallax*, *I. graveolens*, *D. hastata*, *C. orientalis*, *C. cinensis*, *S. spicigera*).

Conclusion

The use of traditional oils in treatments is a known fact for centuries. In our study, we tried some of the oils used for therapeutic purposes in our country against bacteria that have high pathogenic properties in humans and animals. It seems *A. gypsicoala*, *R. graveolens*, *S. hortensis*, *T. spicata*, *O. majorana* and *V. Agnus* oils are very promising for the treatment of the *E. coli*, *P. aeruginosa* and *C. albicans*. They can be use novel therapeutic strategies. When these results are evaluated, it has been revealed that these species may be among the potential biological materials that may assist or alternative to antibiotics or antifungals after the necessary tests have been carried out.

Special thanks to the identification of plant materials was made by XX, department of biology, faculty of art and science, XX University. The voucher specimens of these plants have been deposited in the herbarium of XX University. Aerial parts of the plants were dried in shade before processing with a grinder and XX from XX University XX department.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

REFERENCES

1. Michalak M. The use of carrier oils in aromatherapy massage and their effect on skin. *Archives of Physiotherapy & Global Researches*. 2018; 22:23-31.
2. Vostinaru O, Heghes SC, Filip L. Safety Profile of Essential Oils. In *Essential Oils-Bioactive Compounds, New Perspectives and Applications*. IntechOpen. 2020. <https://www.intechopen.com/books/essential-oils-bioactive-compounds-new-perspectives-and-applications/safetyprofile-of-essential-oils.05.10.2020>.
3. Xu Y, Chengyuan L, Hailing F, Xiwu Q, Weilin L, Qiungwen S. Variation of trichome morphology and essential oil composition of seven *Mentha* species.

- Biochemical Systematics and Ecology 2018; 79:30-36.
4. Bahman N, Fatemeh J. Analysis of the Essential Oil from *Mentha pulegium* and Identification of its Antioxidant Constituents. *Journal of Essential Oil Bearing Plants* 2018; 21:223-229.
 5. Abdeli M, Moghrani H, Aboun A, Maachi R, Algerian *Mentha pulegium* L leaves essential oil: Chemical composition, antimicrobial, insecticidal and antioxidant activities. *Industrial Crops and Products* 2016; 94:197-205.
 6. Ali B, Al-Wabel NA, Shams S, Ahamad A, Khan SA, Anwar F. Essential oils used in aromatherapy: A systemic review. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2015; 5:589-598
 7. Chawla S, Thakur M Overview of mint (*Mentha L.*) as a promising health-promoting herb. *International Journal of Pharmaceutical Research & Development* 2013; 5:073-080.
 8. Chairgulprasert V, Prasertsongskun S, Wichaporn W. Chemical constituents of the essential oil and antibacterial activity of *Zingiber wrayi* var. *halabala* Songklanakarin. *J Sci Tech* 2005; 27:8-813.
 9. Khaki A, Badie Davatgar A, Nikniaz H, Farnam A. Treatment Effects of Onion (*Allium cepa*) and Ginger (*Zingiber officinale*) on Sexual Behavior of Rat after Inducing an Antiepileptic Drug (lamotrigine). *Balkan Med J* 2012; 29:236-242.
 10. Lambert RJW, Pearson, J. Susceptibility testing: accurate and reproducible minimum inhibitory concentration (MIC) and non-inhibitory concentration (NIC) values. *Journal of applied microbiology* 2000; 88:784-790.
 11. Bakkali F, Averbeck S, Averbeck D, Idaomar M. Biological effects of essential oils—a review. *Food and chemical toxicology* 2008; 46:446-475.
 12. Dorman HJD, Deans, SG. Antimicrobial agents from plants, antibacterial activity of plant volatile oils. *Journal of Applied Microbiology* 2000; 88:308-316.
 13. Amor G, Caputo L, La Storia, De Feo A, V, Mauriello, G, Fechtali, T. Chemical Composition and Antimicrobial Activity of *Artemisia herba-alba* and *Origanum majorana* Essential Oils from Morocco. *Molecules* 2019; 24:4021.
 14. Chaaban SB, Hamdi, SH, Mahjoubi K, Jemâa, JMB. Composition and insecticidal activity of essential oil from *Ruta graveolens*, *Mentha pulegium* and *Ocimum basilicum* against *Ectomyeloides ceratoniae* Zeller and *Ephestia kuehniella* Zeller (Lepidoptera: Pyralidae). *Journal of Plant Diseases and Protection* 2019; 126:237-246.
 15. Ferrante C, Zengin, G, Menghini L, Diuzheva A, Jekó J, Cziáky Z, Lobine D. Qualitative Fingerprint Analysis and Multidirectional Assessment of Different Crude Extracts and Essential Oil from Wild *Artemisia santonicum* L. *Processes* 2019; 7:522.
 16. Vieira JN, Gonçalves CL, Villarreal JPV, Gonçalves VM, Lund RG, Freitag RA, Nascente PS Chemical composition of essential oils from the apiaceae family, cytotoxicity, and their antifungal activity in vitro against candida species from oral cavity. *Brazilian Journal of Biology* 2019; 79:432-437.
 17. Khavarpour M, Vahdat SM, Moghadamnia AA, Hasanzadeh O, Salimi Z, Rahmanpour N. Chemical Composition, Antibacterial and Analgesic Activity of *Lavandula stoechas* Flowers from North of Iran. *International Journal of Engineering* 2019; 32:1065-1073.
 18. Kirkan B, Sarikurkcü C, Amarowicz R. Composition, and antioxidant and enzyme-inhibition activities, of essential oils from *Satureja thymbra* and *Thymbra spicata* var. *spicata*. *Flavour and Fragrance Journal* 2019; 34:436-442.
 19. Rezaei M, Razmjoo J, Ehtemam MH, Karimmojeni H, Zahedi M. The interaction between shade and drought affects essential oil quantity and quality of *Vitex agnuscatus* L. leaves and seeds. *Industrial Crops and Products* 2019; 137:460-467.
 20. Karan T, Yildiz I, Aydın A, Erenler, R. Inhibition of Various Cancer Cells Proliferation of Bornyl Acetate and Essential Oil from *Inula graveolens* (Linnaeus) Desf. *Records of Natural Products* 2018; 12:273-83.
 21. Usanmaz-Bozhuyuk A, Kordali Ş Investigation of the toxicity of essential oils obtained from six *Satureja* species on Colorado Potato Beetle, *Leptinotarsa decemlineata*. *Fresen Environ Bull* 2018; 27:4389-4401.
 22. Çakır A, Özer H, Aydın T, Kordali Ş, Çavuşoğlu AT, Akçin T. Phytotoxic and Insecticidal Properties of Essential Oils and Extracts of Four *Achillea* Species. *Records of Natural Products* 2016; 10: 154-167.
 23. Kan A, Günhan RS, Çelik SA. The Chemical Composition Profile of *Dorystoechas hastata* Boiss. & Heldr. Ex Bentham Cultivated in Turkey. *Rec. Nat. Prod* 2015; 9:1, 135-145.
 24. Gülec AK, Ereçevit P, Yüce E, Arslan A, Bağcı E, Kirbaş, S. Antimicrobial Activity of the Methanol Extracts and Essential Oil with the Composition of Endemic *Origanum acutidens* (Lamiaceae). *Journal of Essential Oil Bearing Plants* 2014; 17:353-358.
 25. Kotan R, Çakır A, Dadasoğlu F, Aydın T, Çakmakçı R, Özer H, Dikbas N. Antibacterial activities of essential oils and extracts of Turkish *Achillea*, *Satureja* and *Thymus* species against plant pathogenic bacteria. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 2010; 90:145-160.
 26. Kordali S, Çakır A, Akçin TA, Mete E, Akçin A, Aydın T, Kılıç, H. Antifungal and herbicidal properties of essential oils and n-hexane extracts of *Achillea gypsicola* Hub-Mor. and *Achillea biebersteinii* Afan. (Asteraceae). *Industrial crops and products* 2009; 29:562-570.

27. Razavi, S M, Nejad-Ebrahimi S. Chemical composition, allelopathic and cytotoxic effects of essential oils of flowering tops and leaves of *Crambe orientalis* L. from Iran. *Natural product research* 2009; 23:1492-1498.
28. Kirbaslar FG, Kirbaslar SI, Pozan G, Boz I. Volatile constituents of Turkish orange (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck) peel oils. *Journal of Essential Oil Bearing Plants* 2009; 12:586-604.
29. Baser KHC, Özek T, Kırimer N, Tümen GA comparative study of the essential oils of wild and cultivated *Satureja hortensis*. *Journal of Essential Oil Research* 2004; 16:422-424.
30. Cutter CN. Antimicrobial effect of herb extracts against *Escherichia coli* O157:H7, *Listeria monocytogenes*, and *Salmonella Typhimurium* associated with beef. *Journal of Food Protection*, 2000; 63:601-7.
31. Singh CR, Kathiresan K, Anandhan S, Suganthi K. Antioxidant and antibacterial activity of field grown and tissue cultured root callus of mangrove species. *Eur J Med Plants* 2014; 11:723–742.
32. Kaya GI. *Artemisia absinthium*, FFD Monografıları Tedavide Kullanılan Bitkiler. Ed. Demirezer Ö. Medikal & Novel Tıp Kitapsarayı Ankara. 2011; 83-87.
33. ESCOP Monographs. *Absinthii Herba* (2nd ed.) Thieme. New York NY 2003;3-7.
34. Höld KM, Sirisoma NS, Ikeda T. α -Thujone (the active component of absinthe): γ -aminobutyric acid type A receptor modulation and metabolic detoxification. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:3826-31.
35. EJ Hong, KJ Na, IG Choi, KC Choi, EB Jeung. Antibacterial and antifungal effects of essential oils from coniferous trees *Biol. Pharm. Bull* 2004; 27: 863-866.
36. Sai'dana, D, Mahjoub, MA, Boussaada, O, Chriaa, J, Chéraif, I, Daami, M, Mighri, Z, Helal, AN. Chemical composition and antimicrobial activity of volatile compounds of *Tamarix boveana*. *Microbiol Res* 2008; 163:445-55.
37. Rota C, Carraminana JJ, Burillo J, Herrera A. In vitro antimicrobial activity of essential oils from aromatic plants against selected foodborne pathogens *J. Food Prot* 2004; 67:1252-1256.

Tablo 1. Chemical composition of essential oils

Plant	Composition	%	References
<i>Achillea biebersteinii</i> Afan. (Asteraceae)	1,8-Cineole	38.1	Çakır et al. ²²
	Camphor	23.6	
	Borneol	5.9	
	α -Terpineol	5.2	
<i>Achillea gypsicola</i> Hub. (Asteraceae)	1,8-Cineole	22.01	Kordali et al. ²⁶
	Camphor	40.17	
	Piperitone	11.29	
	Borneol	9.50	
<i>Artemisia santonicum</i> L. (Asteraceae)	Camphor	36.6	Ferrante et al. ¹⁵
	1,8-Cineole	10.2	
	α -thujone	10.1	
	Borneol	4.5	
<i>Crambe orientalis</i> L. (Brassicaceae)	2-Methyl-5-hexenenitrile	19.5	Razavi et al. ²⁷
	3-Butenylisothiocyanate	15.0	
	Benzyl cyanide	16.9	
	Octyl octanoate	4.8	
<i>Citrus cinensis</i> L. (Rutaceae)	Limonene	91.14	Kirbaslar et al. ²⁸
	Myrcene	1.30	
	Octanal	1.38	
	Sabinene	0.95	
<i>Dorystoechas hastata</i> Boiss. & Heldebr. Ex Bentham (Lamiaceae)	1,8-Cineole	16.6	Kan et al. ²³
	Borneol	15.0	
	β -pinene	9.7	
	α -pinene	8.3	
<i>Foeniculum vulgare</i> Mill. (Umbelliferae)	Trans-dihydrocarvone	79.62	Vieira et al. ¹⁶
	Anethole	12.19	
	Fenchone	3.65	
	Estragole cis-anethole	2.89	
<i>Inula graveolens</i> L. (Asteraceae)	Methyl nonadecanoate		Karan et al. ²⁰
	Bornyl acetate	60.43	
	Caryophyllen oxide	11.58	
	Borneol	11.34	
<i>Lavandula stoechas</i> L. (Lamiaceae)	δ -Cadinol	4.89	Khavarpour et al. ¹⁷
	Linalol	35.69	
	Borneol	14.99	
	1,8-Cineole	11.45	
<i>Origanum acutidens</i> (Hand-Mazz.) (Lamiaceae)	Camphor	4.32	Gulec et al. ²⁴
	Carvacrol	61.8	
	<i>p</i> -cymene	15.5	
	γ -terpinene	1.4	
<i>Origanum majorana</i> L. (Lamiaceae)	Borneol	1.2	Amor et al. ¹³
	Terpinen-4-ol	34.1	
	α -Terpinene	19.2	
	endo-Fenchyl-acetate	9.8	
<i>Ruta graveolens</i> L. (Rutaceae)	Terpineol	8.9	Chaaban et al. ¹⁴
	1-nonene	19.2	
	2-undecanone	16.2	
	1-Pentadecene	12.6	
<i>Satureja hortensis</i> L. (Lamiaceae)	2-nonanone	11.9	Usanmaz Bozhuyuk et al. ²¹
	Thymol	72.18	
	<i>p</i> -cymene	9.74	
	γ -terpinene	7.61	
<i>Satureja spicigera</i> (C.Koch) Boiss. (Lamiaceae)	Carvacrol	7.29	Usanmaz Bozhuyuk et al. ²¹
	Carvacrol	90.25	
	<i>p</i> -cymene	4.12	
	γ -terpinene	2.58	
	β -bisabolene	1.38	

<i>Satureja montana</i> L. (Lamiaceae)	Carvacrol	71.31	Usanmaz Bozhuyuk et al. ²¹
	γ -terpinene	11.87	
	<i>p</i> -cymene	6.06	
	β -Caryophyllene	4.70	
<i>Thymus fallax</i> Fisch. & C.A. Mey. (Lamiaceae)	Carvacrol	51.26	Kotan et al. ²⁵
	β -Caryophyllene	5.25	
	γ -Cadinene	5.13	
	1,8-Cineole	5.12	
<i>Thymbra spicata</i> L. (Lamiaceae)	Carvacrol	63.23	Kirkan et al. ¹⁸
	γ -Terpinene	18.94	
	<i>p</i> -Cymene	8.31	
	α -Terpinene	2.45	
<i>Vitex agnus-castus</i> L. (Verbenaceae)	α -pinene	39.44	Rezaei et al. ¹⁹
	β -Terpinyl acetate	30.62	
	Caryophyllene	8.96	
	β -Eudesmene	4.74	

Table 2. MIC values of microorganisms

Minimal Inhibitory Concentrations of Microorganisms ($\mu\text{g/ml}$)*							
Oils**	E.coli	A.baumannii	S.aureus	P.aeruginosa	C.albicans	C.glabrata	C.paraphysilosis
1	1.56	0.78	0.39	6.25	0.625	0.039	0.039
2	1.56	0.78	0.19	6.25	0.312	0.039	0.039
3	1.56	0.39	0.39	1.56	0.312	0.019	0.019
4	1.56	0.39	0.39	1.56	0.312	0.019	0.019
5	1.56	0.39	0.19	1.56	0.156	0.039	0.019
6	0.19	0.04	0.19	1.56	0.312	0.078	0.039
7	0.19	0.78	0.19	1.56	0.312	R	0.039
8	0.19	0.09	0.09	6.25	0.312	R	0.039
9	0.19	0.78	0.78	6.25	0.156	R	0.0097
10	0.19	0.39	0.19	6.25	0.156	R	0.019
11	0.19	0.39	0.78	6.25	0.156	R	0.019
12	1.56	0.78	0.78	6.25	0.156	R	0.0097
13	1.56	0.78	0.78	6.25	0.078	R	R
14	1.56	0.39	0.39	6.25	0.156	R	R
15	1.56	0.78	0.78	6.25	0.078	0.156	0.0097
16	1.56	0.19	0.78	6.25	0.156	0.078	0.0097
17	3.12	0.78	R	3.12	1.25	0.156	0.019
18	6.25	0.78	0.04	3.12	1.25	0.312	0.019

*Yeast dilutions: 1.well 10 $\mu\text{g/ml}$, 2. .well 5 $\mu\text{g/ml}$, 3 .well 2.5 $\mu\text{g/ml}$, 4 .well 1.25 $\mu\text{g/ml}$, 5 .well 0.625 $\mu\text{g/ml}$, 6 .well 0.312 $\mu\text{g/ml}$, 7.well 0.156 $\mu\text{g/ml}$, 8 .well 0.078 $\mu\text{g/ml}$, 9 .well 0.039 $\mu\text{g/ml}$, 10 .well 0.019 $\mu\text{g/ml}$, 11 .well 0.0097 $\mu\text{g/ml}$, 12.well 0.0048 $\mu\text{g/ml}$. Bacterial dilutions: 1.well 50 $\mu\text{g/ml}$, 2. .well 25 $\mu\text{g/ml}$, 3 .well 12.5 $\mu\text{g/ml}$, 4 .well 6.25 $\mu\text{g/ml}$, 5 .well 3.125 $\mu\text{g/ml}$, 6.well 1.56 $\mu\text{g/ml}$, 7.well 0.78 $\mu\text{g/ml}$, 8.well 0.39 $\mu\text{g/ml}$, 9 .well 0.19 $\mu\text{g/ml}$, 10 .well 0.09 $\mu\text{g/ml}$, 11 .well 0.04 $\mu\text{g/ml}$, 12 .well 0.02 $\mu\text{g/ml}$.

**1-A.gypsicoala, 2-R. graveolens, 3-S. hortensis,4- T spicata, 5-A. Biebersteinii ,6- A. santonicum, 7-F.vulgare,8- O. acutidens , 9- T. fallax,10- I. graveolens, 11-D. hastata,12- C. orientalis, 13-C. cinensis, 14-S.spicigera, 15-L. stoechas, 16-S. montana, 17-V. agnus, 18- O. majorana.

A. gypsicoala, R. graveolens, S. hortensis, T. spicata, O. majorana and V. agnus are the most effective oil. O. majorana was determined to be the most effective essential oil except for C. parapsilosis. There is no oil effective against A. baumannii and S. aureus. C. glabrata showed the highest resistance to whole oils. Figure 1 shows resazurin based color difference.

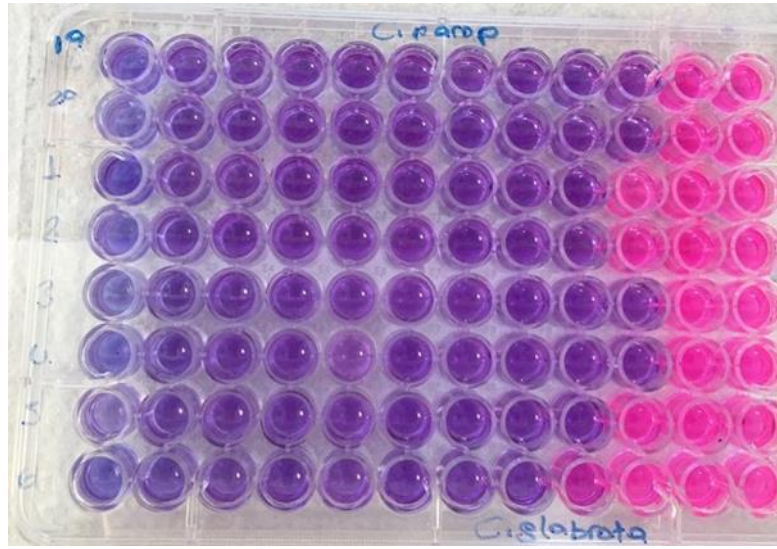


Figure 1.Resazurin based color difference.



Hematoloji Onkoloji Hastalarında Transfüzyon Sonrası Hepatit C Virüs Prevelansı Prevalence of Post-Transfusion Hepatitis C Virus in Hematology Oncology Patients

Ali KORULMAZ¹, Muzeyyen Gönül AYDOĞAN²

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Bölümü, Mersin, Türkiye

²Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

Öz

GİRİŞ ve AMAÇ: Sık transfüzyon ihtiyacı olan hematoloji onkoloji hastalarında hepatit C virüs sıklığı ve donör kanlarının transfüzyon öncesi tarama testlerinin yapılmasının önemini göstermeyi amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Hematoloji onkoloji polikliniğinden takibine devam edilen hastalar retrospektif olarak incelendi. En az üç kez kan ve kan ürünü transfüzyonu almış, yaşları 1,5 ile 23 yaş arasında olan 308 hasta çalışmaya alındı. Hasta dosyalarından hepatit C virüs serolojisi tarandı. Kronik hepatit C tanısı almış ve son altı ay içinde hepatit C virüs serolojisi değerlendirilmemiş hastalardan anti HCV tekrarlandı. Anti hepatit C virüs pozitif çıkanlarda HCV RNA ve HBV pozitifliği araştırıldı.

BULGULAR: Çalışma grubunu oluşturan hastalarımızın 121 (%39,3)'i kız ve 187 (%60,7)'si erkek hasta idi. Yaş ortalamaları ise erkekler 9 ± 4.35 yıl, kızlar ise 9.99 ± 4.81 yıl idi ($p > 0.05$). Çalışmamızda transfüzyon sonrası anti HCV pozitif 59 hasta (%19,2) tespit edildi. Anti HCV pozitif olan hastaların 36'sında (%61) HCV RNA pozitif saptandı. Anti HCV yönünden taranmış donör kanlarının kullanılmaya başlandığı dönem baz alınarak; tarama yapılmamış hastalarda posttransfüzyon HCV enfeksiyonu %49 iken, tarama yapılmış hastalarda ise %4,8 olarak görüldü ($p < 0.01$). Anti HCV pozitif olan hastaların yaş ortalaması anti HCV negatif olan hastalara göre daha yüksekti ($p < 0.01$).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Akut ve kronik hepatit, karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinoma gibi önemli sağlık problemlerine sebep olan hepatit C enfeksiyonu gibi, kan ve kan ürünü transfüzyonu ile bulaşan hastalıklardan korunmak için transfüzyon öncesi özel tedbirler alınmaya devam edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: hepatit C, hepatit B, anti HCV, transfüzyon, HCV RNA

Abstract

INTRODUCTION: We aimed to investigate the frequency of hepatitis C virus in hematology-oncology patients who need frequent transfusion and the importance of screening tests of donor blood before transfusion.

METHODS: The patients who were followed up from the hematology oncology polyclinic were retrospectively analyzed. 308 patients aged between 1,5 and 23 years who received at least three transfusions of blood and blood products were included in the study. Hepatitis C virus serology was scanned from the patient files. Anti HCV was repeated in patients who were diagnosed with chronic hepatitis C and whose hepatitis C virus serology was not evaluated in the last six months. HCV RNA and HBV positivity were investigated in those who were positive for anti-hepatitis C virus.

RESULTS: 121 (39.3%) of our patients constituting the study group were female and 187 (60.7%) male patients. Mean age was 9 ± 4.35 years for boys and 9.99 ± 4.81 years for girls ($p > 0.05$). In our study, 59 patients (19.2%) who were positive for anti-HCV after transfusion were detected. HCV RNA was positive in 36 (61%) of the patients who were anti HCV positive. Based on the period when donor blood scanned for anti-HCV is started to be used; posttransfusion HCV infection was 49% in patients who were not screened, and 4.8% in patients who were screened ($p < 0.01$). The mean age of patients with positive anti-HCV was higher than that of patients with negative anti-HCV ($p < 0.01$).

DISCUSSION and CONCLUSION: Special precautions should be taken before transfusion to protect against blood and blood product transfusion-induced diseases, such as hepatitis C infection, which causes major health problems such as acute and chronic hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

Keywords: hepatitis C, hepatitis B, anti HCV, transfusion, HCV RNA

GİRİŞ

Hepatit C, Flaviviridae ailesinden Hepacivirus genusunda yer alan 40-50 nm büyüklüğünde, lipid zarf taşıyan tek zincirli ribonükleik asit (RNA)

virüsüdür. Hepatit C virüsü (HCV) ilk olarak 1974 yılında hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit A virüsü (HAV) için serolojik testlerin kullanılması ile fark edilmiş olup önceden non-A non-B hepatit etkenleri arasında yer alan virüsün 1989 yılında

genomu klonlanarak tanımlanmıştır (1). Hepatit C virüsünün yayılması hemen daima enfekte kan ve kan ürünleri aracılığıyla olmaktadır. Hepatit C virüs enfeksiyonu enfekte vericilerden organ transplantasyonu yapılan alıcılara bulaşabilir. Hepatit C virüsünün bulaşabilmesi için kişinin saptanabilir düzeyde viremişi olmalıdır. Diğer vücut sıvılarının HCV yönünden enfektivite potansiyeli sınırlıdır (2,3). İmmunoasseyler ve nükleik asit gibi yeni laboratuvar teknikleri ile HCV antikorları donör ürünlerinde incelenmesiyle, HCV enfeksiyonu transfüzyona bağlı bulaşması minimize edilmiştir (4).

HCV enfeksiyonundan sonra kronikleşme oranı %80'e kadar çıkmakta ve gelişmiş ülkelerde kronik hepatitlilerin %70 kadarını HCV' li hastalar oluşturmaktadır (5). Dünya Sağlık Örgütü'nün en son tahminlerine göre, tüm dünya genelinde 185 milyon kişi HCV ile kronik olarak enfektedir. Bu hastaların her yıl 350 000'i kronik hepatit C (KHC) ile ilişkili siroz ve hepatosellüler karsinom gibi komplikasyonlarla yaşamını yitirmektedir. HCV ile enfekte olan kişilerin çoğu enfekte olduklarını bilmemekte, tanı alanların çoğu da halen tedaviye ulaşmamaktadır (6). Çalışmamızın amacı çok sayıda kan ve kan ürünü transfüzyonu yapılmış hematoloji onkoloji hastalarımızın demografik özellikleri, transfüzyona bağlı HCV prevalansı ve ayrıca HCV pozitif olanlarda HCV RNA ve HBV seropozitifliği araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi hematoloji onkoloji polikliniğinden takipli, yaşları 18 ay ile 23 yaş arasında olan ve hastanemiz dışında alınan transfüzyonlarda dahil olmak üzere en az üç kez kan ve kan ürünü transfüzyonu yapılmış, poliklinik kontrolünü bir yılı geçirmeyen hastalar retrospektif olarak incelendi. Merkezimizde en uzun 11 yıl olmak üzere takip edilen hastaların bilgilerine takip dosyalarından ulaşıldı. Çalışmaya tedavisi tamamlanan ancak takibine devam edilenler ile tedavi altında olan hastalar alındı.

Hastalarımız başlıca şu tanılarla izlenmekteydi; akut lenfoblastik lösemi (ALL), akut myeloid lösemi (AML), lenfoma, hemofili, talasemi, herediter sferositoz, wilms tümörü, rabdomyosarkom, von Willebrand, orak hücreli anemi, aplastik anemi ve otoimmün hemolitik anemi.

Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri, HCV serolojisi ve anti HCV (+) olanlarda HBV seropozitifliği araştırıldı. Anti HCV serolojisi ilk olarak bakılmış hastaların dışında, KHC enfeksiyonu tanısı almış hastaların son altı ay içinde bakılan anti HCV ve HCV RNA serolojileri tarandı. Altı ay - bir yıl arası kontrole getirilmemiş hastaların son serolojik değerleri alınarak çalışma grubuna dahil edildi. Bir yıldan fazla süredir kontrole gelmeyenler ise çalışmaya dahil edilmedi. Hepatit C virüs RNA'sı pozitif olan hastaların tedaviye yanıtının değerlendirilmesi için uzun süre takip gerekiyordu. Bu nedenle hastalarımızın tedavi süreci ve yanıtı değerlendirilmedi.

Serolojik değerlendirme: Çalışmaya alınan hastaların anti-HCV Antikorları Abbott firmasına ait "AxSYM" cihazında "AxSYM HCV versiyon 3,0 kiti" kullanılarak ölçülmüş. HCV Antikor serolojisini göstermek için yapılmış her 100 ölçümde (bir kutu 'AxSYM HCV 3,0 kiti') bir cihaz kalibre edilmiş. Her kalibrasyon için index kalibratör sıvısı'ndan en az 120 ml kadarı cihazda gösterildiği yere (S/P, AO2) konularak kalibrasyon işlemi başlatılmış. 30 dk'da kalibre olan cihazda, anti-HCV'nin ölçümü için 0,15 ml serum kullanılmış. Serumun okunması 25 dk'da sonuçlanmış. Derin dondurucuda bekletilmiş serumlar toplu olarak çalıştırılmış. Sonuçlar değerlendirilirken önerildiği şekliyle; pozitif interpretation cut of değeri 1,00s/co'den büyük olanlar pozitif olarak yorumlanmış.

İstatistiksel Değerlendirme: Tüm veriler ortalama \pm standart değeri olarak gösterildi. Gruplar arasında değerlendirmede verilerin analizi için 'pearson ki-kare testi' kullanıldı. Ölçümsel veriler

'Student-t testi' ile yapıldı. Gruplar arasındaki varyansların homojenliği 'Levene yöntemi' ile test edildi. Değerlendirme $p < 0.05$ ise gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışmamız yapıldığı dönemde hastanemizde retrospektif yapılan çalışmalar için etik kurul onayı alınma zorunluluğu olmaması nedeniyle etik kurul onayı alınmamıştır.

BULGULAR

Çalışmamız en az üç kez kan ve kan ürünü transfüzyonu yapılmış 308 hematoloji onkoloji hastası ile yapılmıştır. Bu hastaların 121 (%39,3)'i kız ve 187 (%60,7)'si erkek hasta idi. Hastalarımızdan 59 (%19,2)'unda anti HCV seropozitif iken, 249 (%80,8)'unda ise seronegatif bulunmuştur. Anti HCV seropozitif hastalardan 30 (%50,8)'u erkek iken, 29 (%49,2)'u kız hasta idi. Cinsiyet dağılımına göre bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Fakat hastalar yaş ortalamasına göre değerlendirildiğinde anti HCV pozitif olan hastaların yaş ortalaması her iki cinsiyette de anti HCV negatif olanlara göre büyük bulunup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$) (Tablo 1).

Çalışmamızda tanılarına göre hastaların anti HCV serolojisi incelendi. Anti HCV pozitif hastaların %52,5'ni ALL olup, olguların büyük çoğunluğunu oluşturmaktaydı. Diğerleri sırasıyla: talasemi ve aynı oranda hemofili A; %11,92'ni, AML; %8,5'ni,

lenfoma ise; %5,2'ni oluşturmaktaydı. Orak hücreli anemi, otoimmün hemolitik anemi, rabdomyosarkom ve von Willebrand tanılarıyla izlenen hastalarda HCV enfeksiyonu tespit edilmemiştir (Tablo 2).

Anti HCV pozitif olan 59 hastanın HCV RNA'sı incelendiğinde, bunlardan 36 (%61)'nda HCV RNA pozitif, 21 (%35)'nde negatif iken, ikisi (%4)'nde ise HCV RNA sonucuna ulaşılamamıştır (Tablo 3). Çalışmamızda aynı zamanda anti HCV pozitif olanlarda HBV serolojisi de araştırıldı. Hastalardan 17 (%29,84)'si ne taşıyıcı ne de bağışıklığı gelişmiş, 16 (%28,06)'sı taşıyıcı [HbsAg (+), anti-Hbc (+) veya HbsAg (+), anti-Hbc (-)] olduğu, biri (%1,75) de pencere döneminde olduğu, bağışıklığı gelişmiş olan hasta sayısı ise 23 (%40,35) bulunmuştur (Tablo 4).

Kan merkezinde yapılan HCV tarama testlerinin etkisini ortaya koymak amacıyla, takip edilmiş hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci grup: transfüzyon öncesi taraması yapılmamış kan ürünlerini almış olan hastalar (n=102). İkinci grup: transfüzyon öncesi taraması yapılmadığı dönemde anti HCV'si negatif olup halen takip edilmekte olanlar (n=21) ile transfüzyon öncesi tarama yapılmaya başlandıktan sonra tanısı konulup tedavi başlanan yeni hastalardan (n=206) oluşturuldu (n=227). Oluşturulan bu iki grup arasında anti HCV pozitiflikleri 'pearson ki-kare testi' ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.001$) (Tablo 5).

Tablo 1. Hastaların demografik dağılımı

Cinsiyet	Anti HCV(-)	Anti HCV (+)	p
	Yaş (yıl)	Yaş (yıl)	
Erkek	8.39 ± 4.03	12.2 ± 4.63	<0.001
Kız	8.68 ± 4.12	14.14 ± 4.54	<0.001
Toplam	8.5 ± 4.06	13.15 ± 4.65	<0.001

Anti HCV; anti hepatit C virüsü

Tablo 2. Olguların tanılarına göre anti HCV serolojisinin dağılımı

Tanı	Anti HCV					
	Negatif		Pozitif		Toplam	
	n (249)	%	n (59)	%	n (308)	%
ALL	95	38.2	31	52.5	126	40.9
Talasemi	53	21.3	7	11.9	60	19.5
Hemofili A	34	13.7	7	11.9	41	13.3
AML	7	2.8	5	8.5	12	3.9
Lenfoma	13	5.2	3	5.1	16	5.2
Sferositoz	17	6.8	2	3.4	19	6.2
Wilms Tm	7	2.8	2	3.4	9	2.9
Aplastik Anemi	5	2	1	1.7	6	1.9
Hemofili B	10	4	1	1.7	11	3.6
Orak Hücreli Anemi	1	0.4			1	0.3
Otoimmün Hem. anemi	1	0.4			1	0.3
Rabdomyosarkom	3	1.2			3	1
Von Willebrand	3	1.2			3	1

ALL; akut lenfoblastik lösemi, AML; akut myeloid lösemi, HCV; hepatit C virusu

Tablo 3. Anti HCV (+) olan hastalarda HCV RNA serolojisi

HCV-RNA*	n	Anti HCV (+) olan hastalar içindeki yüzdesi (%)	Tüm hastalar içindeki yüzdesi (%)
Negatif	21	35	6.8
Pozitif	36	61	11.7
Toplam	308	100	100

Anti HCV; anti hepatit C virüsü, HCV RNA; hepatit C virüsü ribonükleik asit

* Anti HCV (+) olan 2 hastanın sonucuna ulaşamadı

Tablo 4. Anti HCV(+) olan hastaların hepatit B serolojisi

Hepatit B serolojisi	n	%
HBsAg(-), anti HBc(-), anti HBs(-)	17	29.84
HBsAg(+), anti HBc(-), anti HBs(-)	7	12.28
HBsAg(+), anti HBc(+), anti HBs(-)	9	15.78
HBsAg(-), anti HBc(-), anti HBs(+)	23	40.35
HBsAg(-), anti HBc(+), anti HBs(-)	1	1.75
Toplam	57	100

Tablo 5. Tarama öncesi ve sonrası hastaların anti HCV pozitifliği açısından karşılaştırılması

Gruplar	Anti HCV		Anti HCV Pozitif (%)
	Negatif	Pozitif	
1.Grup	52 (%19,4)	50 (%82)	49,01
2.Grup	216 (%80,6)	11(%18)	4,80
Toplam	268	61	

Pearson ki-kare testi; $\chi^2=90.92$ *P<0.001

*P<0.05 anlamlı

P<0.01 ileri düzeyde anlamlı

P<0.001 çok ileri düzeyde anlamlı

HCV: Hepatit C virusu

1.Grup: Taraması yapılmamış kan ürünlerini almış olan hastalar

2.Grup: Taraması yapılmış kan ürünlerini almış olan hastalar

TARTIŞMA

Hepatit C virusu enfeksiyonu, transfüzyon sonrası gelişen hepatitlerin en sık sebebi olup, yol açtığı akut ve kronik hepatit, karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinom nedeniyle önemli bir sağlık problemidir. Dünya genelinde 4901 çalışmanın incelendiği bir derlemede tahmini anti HCV pozitiflik oranının %1,6 olduğu ve bunun yaklaşık olarak 115 milyon kişiye karşılık geldiği ve bu enfeksiyonların çoğunluğunun (yaklaşık 104 milyon kişi) erişkin yaş grubunda görüldüğü bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada HCV RNA pozitif viremik hasta oranı ise %1,1 (%0,9-1,4) olarak belirtilmiş ve bunun da yaklaşık 80 milyon kişiye karşılık geldiği bildirilmiştir (7). Multitransfüzyon ihtiyacı olan hematoloji onkoloji hastaları anti HCV pozitiflik oranı, bu derlemedeki orana göre çok daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Türkoğlan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 114 politransfüzyonlu hastanın 20 (% 17,5)'sinde anti HCV pozitif bulunmuştur (8). Bizim çalışmamızda ise çoklu transfüzyon öyküsü olan hastalarımızda anti HCV seropozitiflik oranı %19,2 (n=59) çıkmış olup literatürdeki çalışmaya benzer bulunmuştur. Anti HCV pozitif olan hastaların yaş ortalaması, anti HCV negatif hastalara göre daha büyük bulunmuş. Bunun nedeni anti HCV (+) olan hastaların daha uzun süre takip edilmesine ve

takip süreleri uzadıkça da yaş ile birlikte transfüzyon sayısındaki artışa bağlandı.

Anti HCV seropozitif olan hastalarda tanılarına göre hasta dağılımına bakıldı. ALL tanısıyla izlenen hastalar büyük çoğunluğu (%52,5) oluşturmuştu. Bu, çalışmaya dahil olan hastaların büyük çoğunluğunun ALL hastası (%40,9) olmasına ve kemoterapi nedeniyle transfüzyonun ALL hastalarında sık yapılıyor olmasına bağlandı. Anti HCV negatif tespit edilen otoimmün hemolitik anemi ve von Willebran hastalığının sitopeni nedeniyle transfüzyon ihtiyacının az olması veya otoimmün hemolitik anemide hayati risk olmadıkça transfüzyon yapılmamasına ve sıklığının az olması (%0,3-1), rabdomyosarkomlu hastaların ise sıklığının az (%1) olması anti HCV negatifliğini kısmen açıklamaktadır.

Hastalara transfüze edilen her ünite başına HCV bulaşma riski donör kanlarının taranmadığı 1985'de 45/10 000 iken, donör kanlarının tarandığı 1998'de bu risk 1/125 000'ne düşmüştür. Transfüzyonlarla HBV ve HCV'nin bulaşma riskini daha da azaltılması için çalışmalar devam etmektedir.(9) Hepatit C ile ilgili büyük gelişmeler kaydedilmesine rağmen kan ve kan ürünlerine herhangi bir virüs inaktivasyon yöntemi uygulanmadığı için bu ürünlerden en

başta HCV olmak üzere enfeksiyon etkenleri nakledilerek, geçmiş yıllara ait bazı sorunlar önemini korumaktadır.(10) Hindistan'da yapılan bir çalışmada, taranmamış kanlarla yapılan transfüzyonla bulaşan HCV enfeksiyonu hastaların %43,6 kadar olup(11), bizim çalışmamızdaki sonuç (%49) ile benzer olduğu görüldü. Transfüzyon ncesi özellikle hepatit C açısından taranmamış donörlerden yapılan kan ve kan ürünü transfüzyonlarının ne kadar riski olduğu görülmektedir. Virüsün doğal seyri, genotip farklılıkları, tedavideki belirsizlikler ve aşı çalışmasındaki güçlükler devam etmektedir.

Çalışmamızda anti HCV pozitif olan hastalarda HCV RNA seropozitifliği de araştırıldı. Anti HCV pozitif tespit edilen 59 hastamızdan 36 (%61)'da HCV RNA pozitif saptanmıştır. Literatürdeki çalışmalarda anti HCV seropozitif olanlarda HCV RNA pozitifliği; %49 ile %86 arasında değişmektedir (12). Bizim alışmamızdaki HCV RNA pozitifliği oranı literatürdeki çalışmalarla paralellik göstermekteydi. Bu sonuçlardan da anlaşılacağı gibi anti HCV pozitif bulunan hastaların bir kısmında aktif enfeksiyon gelişmemektedir.

Kan ve kan ürünleri transfüzyonu ile bulaşan hepatit C virüsü dışında diğer önemli bir virüs ise hepatit B virüsüdür. Kızılay kan merkezlerinde donör kanlarına yönelik yapılan tüm çabalara rağmen halen taransfüzyonlara bağlı görülen enfeksiyonlar devam etmektedir. Retrospektik olarak donör kanlarında 1989-2004 yılları arasında 22 Kızılay Kan Merkezi'nde 6.240.130 numune ile yapılmış büyük bir çalışmada; HBsAg prevalansı %4,19, anti HCV ise %0,38 olarak saptanmıştır (13). Donrlerde bu oran %0,38 olarak değerlendirildiğinde çoklu transfüzyon yapılan grupta hepatit C için riskin 50 kat daha fazla olduğunu söyleyebiliriz. Çalışmamızda anti HCV pozitif olanlarda hepatit B seropozitifliği de araştırıldı. Benzer bir alışma Jang ve arkadaşları tarafından 140 hematoloji hastası ile yaptıkları prospektif bir çalışmada HBsAg, anti HCV ve HBsAg ile anti HCV'nin birlikte seropozitiflik oranı

sırasıyla %6,4, %45,7 ve %5 olarak tespit edilmiş (14). Bizim alışmamızda anti HCV pozitif tespit edilen 57 hastanın 16 (%5)'nda hepatit B seropozitifliği tespit edilerek literatürdeki çalışmaya benzer bulunmuştur.

Kan ve kan ürünleri transfüzyonuna bağlı tespit edilen anti HCV sıklığı, transfüzyon öncesi rutin anti HCV serolojisi bakıldığı 1990 yılından sonra oldukça düşmüştür. Taranmış donör kanlarıyla yapılan transfüzyonlarda bulaşmanın azaldığını gösteren ABD'deki çalışmada %3-4 olarak bildirilmiştir (15). Donör kanlarının transfüzyon öncesi taranma testlerinin rutin uygulanması, kan yoluyla bulaşan başta vrsler olmak üzere çeşitli mikroorganizmaların eliminasyonunda ne kadar önemli olduğunu vurgulamak için çalışmaya alınan hastalar iki grup halinde değerlendirildi. Taranmış donör kanlarının kullanıldığı hasta grubumuzda transfüzyon sonrası anti HCV pozitifliği %4,8 olup, literatür sonuçları ile benzer bulunmuş iken diğer taraftan taranmamış donör kanlarının kullanıldığı hastalarda bu oran oldukça yüksek çıkmıştır (%49,01).

Hepatit C virüsü, HBV' ye göre daha düşük bir prevalansa sahip olmakla birlikte kronik hepatit havuzundaki yeri her geçen gün artmaktadır. HCV enfeksiyonunda etkene maruz kalınmasından kronik hepatit gelişmesine kadar geçen ortalama süre 10 yıl, siroz gelişmesine kadar geçen süre ortalama 20 yıl ve hepatosellüler karsinom gelişmesine kadar geçen süre ise ortalama 30 yıldır (16-18). Kronik hepatit C enfeksiyonu nedeniyle uzun süre izlenen hastaların %25'inde siroz gelişmektedir. Bu gelişme enfeksiyöz etkenin alınmasından yaklaşık 20 yıl sonra olmaktadır. Siroz gelişenlerde dekompanasyon ve terminal yetersizlik riski yanında her yıl için %1-5 hepatosellüler karsinom gelişme olasılığı söz konusudur (19). Karaciğer biyopsisi yapılan 36 hastamızdan sadece bir hastamızda siroz tanısı konulmuş olup, hastamız; ALL tanısıyla izlenen 12 yaşında erkek hastaydı. Çeşitli lkelerde KHC'nin doğal seyri ile ilgili yapılmış istatistiksel çalışmalarda siroza dönüşmenin bizdeki

çalışmanın aksine yüksek çıkması, hastaları uzun süreli takibine bağlandı. Çalışma grubumuzdaki hastalar en çok 11 yıl boyunca takibi yapılmıştı. Sağlıklı yorum yapılması için daha uzun izlem süreli yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak yaptığımız araştırmada kan merkezlerinde donör kanlarına yönelik alınan özel tedbirlerle HCV'nin bulaşma oranının azaldığı görülmüştür. Anti HCV pozitif olan tüm hastalar hepatit C hastası olarak kabul edilmemiştir. Hepatit C virüs PCR pozitif olan hastalarda siroz ve hepatosellüler karsinom gibi uzun dönem komplikasyonlarını görmek için daha uzun süreli takip gerekmektedir. Multitransfüzyon sırasında başta HCV olmak üzere çeşitli enfeksiyon etkenlerinin bulaşma riskini azaltmak için transfüzyon endikasyonlarının daraltılması ve seçiciliği yüksek viral inaktivasyon yöntemlerinin geliştirilmesi gerektiğini vurgulamak isteriz.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Richter SS. Laboratory assays for diagnosis and management of hepatitis C virus infection. *Journal of Clinical Microbiology* 2002; 40(12): 4407-12.
2. Recommendations for prevention and control of HCV infection and HCV-related chronic disease. Centers for Disease Control and Prevention. *Guideline MMWR Recommendations and Reports*. 1998; 47(RR-19):1-39.
3. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C 2002. *Hepatology*. 2002; 36(5): 3-20.
4. Şahin A, Bayram H, Namıduru M, Karaoğlan İ, Harman R, Bakır G et al. Telaprevirli üçlü tedavi alan 53 kronik hepatit C olgusunun değerlendirilmesi. *Klinik Dergisi* 2017; 30(3): 126-30.
5. Ökten A, Kılıçturgay K, Badur S (ed). *Hepatit C giriş. Viral Hepatit 2001*. 1.Baskı. İstanbul: Viral hepatitle savaşım derneği, 2001:180-1
6. World Health Organization. *Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Hepatitis C Infection*. April 2014. Geneva: WHO, 2014.
7. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014; 61(Suppl. 1): S45-57.
8. Türkoğan K, Çakaloğlu Y, Aktan M, Ulaşoğlu C, Açan AF, Erdem LK et al. Hepatitis C virusinfection in patients with polytransfusion. *Türk J Gastroenterohepatoloji* 1994; 5: 100-4.
9. Quer J, Mur JIE. Hepatitis C virus: epidemiology and prevention In *viral hepatitis*. 4th ed. Oxford: John Wiley & Sons 2014: 246-65.
10. Dore GJ, Ward J, Thursz M. Hepatitis C disease burden and strategies to manage the burden. *J. Viral Hepat*. 2014; 21(1): 1-4.
11. Lee CA. Transfusion transmitted diseases. *Baillieres Clin Haematol* 1996; 9: 369-94. [CrossRef].
12. Locasciulli A, Testa M, Pontisso P, Benvugne L, Franschini D, Corbetto A Et al. Prevalence and Natural History of Hepatitis C Infection in Patients Cured of Childhood Leukemia. *Blood* 1997; 90(11): 4628-33.
13. Demirkaya M, Sevinir B. Pediatrik onkoloji hastalarında hepatit B ve C seroprevalansının değişimi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2008; 34(3): 103-6.
14. Jang TY, Lin PC, Huang CI, Liao YM, et al. Seroprevalence and clinical characteristics of viral hepatitis in transfusion-dependent thalassemia and hemophilia patients. *PLoS One*. 2017; 12(6):1-11.
15. Seeff LB, Naturel history of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26(1): 21-8.
16. Lieber CS. Hepatitis C and alcohol. *J Clin Gastroenterol*. 2003; 36(2): 100-2.
17. Monto A, Alonzo J, Watson JJ, Grunfeld C, Wright TL. Steatosis in chronic hepatitis C: relative contributions of obesity, diabetes mellitus, and alcohol. *Hepatology*. 2002; 36(3): 729-36.
18. Loomba R, Rivera MM, McBurney R, et al. The natural history of acute hepatitis laboratory findings and treatment outcomes clinical presentation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33(5): 559-65.
19. Hoshiyama A, Kimura A, Fujisava T, Masayoshi K, Hirohisa K. Clinical and Histologic Features of Chronic Hepatitis C Virus Infection After Blood Transfusion in Japanese Children *Pediatrics* 2000; 105(11): 62-5.



Fournier Gangreninde Cerrahi Tedavi Sonuçlarımız: Tek Merkez Deneyimi Our Surgical Treatment Results in Fournier's Gangrene: A Single Center Experience

Serkan ERKAN^{ID}, Hakan YABANOĞLU^{ID}, Ramazan GÜNDOĞDU^{ID}, Murat KUŞ^{ID}

Başkent Üniversitesi Dr. Turgut Noyan EAH. Genel Cerrahi Kliniği Adana, Türkiye

Öz

GİRİŞ ve AMAÇ: Fournier Gangreni (FG) ürogenital sistem, anorektal bölge ve genital deri enfeksiyonlarının sonucu olarak ortaya çıkan nadir bir durumdur. Bu çalışmada FG nedeniyle ameliyat edilen hastaların sonuçlarını sunmayı amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Merkezimizde Ocak 2010-Ağustos 2020 tarihleri arasında FG nedeniyle takip ve tedavi edilen hastaların dosyaları geriye dönük incelendi. Çalışma kriterlerine uyan 59 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların klinik değerlendirilmesinde Fournier Gangreni Şiddet indexi (FGSI) ve Uludağ Fournier Gangreni Şiddet İndeksi (UFGSI) kullanıldı.

BULGULAR: Hastaların 18 (%30,5) i kadın, 41 (%69,4) i erkek idi. Yaş ortalaması 60 (34- 87) yıl idi. Hastaların 25 (%42,3) inde skrotal, 27 (%45,7) sinde perianal, 7 (%11,8) inde vulvar hastalık bulgusu mevcuttu. Ortalama debridman sayısı 3,4 (1-13) idi. Hastaların 16 (%27,1) ina kolostomi, 6 (%10) ina orşiektomi işlemi yapıldı. Onsekiz hastaya (%30,5) Vakum Aspirasyonlu Kapama (VAK) uygulaması yapıldı. Hastanede ortalama yatış süresi 15,4 (1-60) gün idi. Hastaların ortalama FGSI skoru 4,16 (1-14), UFGSI skorları 5,05 (1-16) idi. Mortalite oranımız %16,9 idi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Fournier Gangreni tanısında erken tanı çok önemlidir. Erken tanı ile birlikte gerekli cerrahi debridman, diversion işlemleri ve geniş spektrumlu antibiyotik uygulamaları tedavi başarı oranını arttırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Fournier gangreni, debridman, kolostomi, diabetes mellitus

Abstract

INTRODUCTION: Fournier's Gangrene (FG) is a rare condition that occurs as a result of infections of the urogenital tract, anorectal region, and genital skin. In this study, we aimed to present the clinical results of patients operated on for FG.

METHODS: We retrospectively reviewed the files of patients who were followed up and treated for FG between January 2010 and August 2020 in our center. 59 patients who met the study criteria were included in the study. Fournier's Gangrene Severity Index (FGSI) and Uludağ Fournier's Gangrene Severity Index (UFGSI) were used for clinical evaluation of the patients.

RESULTS: Eighteen (30.5%) of the patients were female and 41 (69.4%) were male. The average age was 60 (34-87) years. Scrotal disease in 25 (42.3%) patients, perianal disease in 27 (45.7%), and findings of vulvar disease in 7 (11.8%) patients. Were available. The mean number of debridement was 3.4 (1-13). Colostomy was performed in 16 (27.1%) of the patients, and orchiectomy was performed in 6 (10.1%). Vacuum Assisted Closure (VAC) was applied to eighteen patients (30.5%). The average length of stay in the hospital was 15.4 (1-60) days. The average FGSI score of the patients was 4.16 (1-14), and the UFGSI score was 5.05 (1-16). Our mortality rate was 16.9%.

DISCUSSION and CONCLUSION: Early diagnosis is very important in the diagnosis of Fournier's Gangrene. With early diagnosis, necessary surgical debridement, diversion procedure and broad-spectrum antibiotic applications increase the success rate of treatment.

Keywords: Fournier's gangrene, debridement, colostomy, diabetes mellitus

GİRİŞ

Fournier gangreni (FG) ilk olarak 1764 yılında Bauriene tarafından 45 yaşında bir ordu kasabında travmatik bir skrotal yaralanmaya bağlı 4 gün içinde hızla ilerleyen bir skrotal nekroz ile kendini gösteren klinik tablo olarak raporlanmış ve geniş debridmanlarla tedavi edilmiştir (1). Ancak hastalık Fransız zührevi bilimci Jean-Alfred

Fournier'in adı ile tariflenmiştir. Fournier 1883'te 5 genç hastada skrotum ve penisin hızla ilerleyen gangrenöz nekrozunu dökümantate edip hastalıklı alakalı da penis ve skrotumun "fulminan gangreni" terimini kullanmıştır (2-3).

Fournier gangreni deri altı arterlerin obliteratif endarteritleri ile karakterize edilen perine, skrotum ve penisin sinerjik polimikrobiyal

gangrene enfeksiyonudur ve deri altı doku ve üstteki deride gangren ile sonuçlanır (4). Tüm yaş gruplarında ve her iki cinste de görülebilir. Yaş aralığı sıklıkla 55-65 yaş olup; erkeklerde kadınlardan 10 kat daha siktir (5). Diabetes mellitus en yaygın risk faktörüdür. Tanısı genellikle klinik olarak konulur. Klinik bulgular ateş, titreme, bitkinlik ve sinsel lokal rahatsızlıktan ani başlangıçlı şiddetli ağrı, ödem, eritem, endürasyon sonrası nekroz ve krepitasyon ile hızla kötüleşen bir klinik bulgulara kadar değişkenlik gösterebilir (6). Radyolojik inceleme, kliniği silik olgularda ve yayılımın derinliğini anlama konusunda faydalı olabilir. Bilgisayarlı Tomografi (BT) yüzeysel ve derin faysa yapılarını değerlendirerek birçok vakada fizik muayene ile tam olarak belirlenemeyen nekrozun derecesi hakkında cerrahi öncesi katkı sağlar (7). Nekroz sonrası ağrının azalması tipiktir. Çoğu olguda enfeksiyon, aerob ve anaerob mikroorganizmaların birlikte hareket etmesiyle meydana gelir. Tanı konulan hastaların kültürlerinde ortalama 3 farklı bakteri türünün ürediği belirtilmektedir (8). Bu bakteriler toksin ve enzimleriyle nekroz yapar (9).

Fournier gangreni tedavisi, hastayı stabilize etmek için yoğun sıvı resüsitasyonunu ve varsa elektrolit dengesizliğinin düzeltilmesini içeren multimodal bir yaklaşıma dayanır (10). Bunu tüm nekrotik ve enfekte dokuları çıkarmak için kapsamlı debridmanlar ve rezeksiyonlar, geniş spektrumlu antibiyotikler ve gerektiğinde rekonstrüktif cerrahi takip eder. Vakum Aspirasyonlu Kapama (VAK) ve Hiperbarik Oksijen (HBO) de tedavide kullanılabilir. Fournier gangrenli hastalarda tıbbi bakım her ne kadar gelişmiş olsa da ortalama mortalite oranı %3-45 arasındadır. Hastaların mortalite öngörülebilirliği için çeşitli şiddet skorlamaları geliştirilmiştir. En sık kullanılanlar Fournier Gangreni Şiddet İndeksi (FGSI) ve Uludağ Fournier Gangreni Şiddet İndeksidir (UFGSI) (11-12). Bu skorlama sistemlerine göre mortalite ve morbidite riski FGSI de 7 ve üzerinde, UFGSI de 9 ve üzerinde artmaktadır. Biz bu çalışmada FG nedeniyle opere

ettiğimiz hastaların klinik veri ve tedavi sonuçlarını sunmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Merkezimizde Ocak 2010-Ağustos 2020 tarihleri arasında FG nedeniyle takip ve tedavi edilen hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların tanıları fizik muayene yapılarak konulmuş olup; genital, perineal ve perianal bölgede hassasiyet, endürasyon, siyanoz, gangren ve cilt altı krepitasyon saptanan olgular FG olarak kabul edilmişti. Hastaların sıvı elektrolit resüstasyonları hızlıca düzenlenmiş, geniş spektrumlu antibiyotik tedavileri hemen başlanmış ve cerrahi debridmanları hızlıca yapılmıştı. Çoğu hastada debridman sayısı birden fazlaydı. Gerekliliği düşünülen hastalara da kolostomi, orşiektomi ve VAK uygulaması yapılmıştı. Çoklu veri eksikliği olan hastalar ile cerrahi debridmanı başka merkezde yapılan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya kriterleri tutan 59 hasta dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, hastane yatış süreleri, yandaş hastalıkları, cerrahi debridman sayıları, kolostomi, orşiektomi ve VAK yapılan hasta sayıları, yara kültür sonuçları, FGSI ve UFGSI değerleri ile mortalite bilgileri kaydedilip analiz edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 59 hasta dahil edildi. Bu hastaların 18 (% 31)' i kadın, 41 (% 69.)' i erkek idi. Yaş ortalaması 60 (34-87 aralığında) idi. Yayılım bölgesi olarak; hastaların 25 (% 42,3)'inde skrotal, 27 (% 45.76)' sinde perianal, 7 (% 11,8)'inde vulvar bölgede hastalık bulgusu mevcuttu. Kırkdokuz hastada farklı sistemik hastalık tanıları [Diabetes mellitus (DM), Hipertansiyon (HT), Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), Malignite vb.] mevcuttu. Bunlardan 32 (% 54,2) hastanın Diabetes mellitus tanısı mevcuttu. Bu hastaların 13 tanesinde DM tek yandaş hastalıktı. Oniki (% 20,3) hasta onkolojik tanı almış ve takipleri yapılmaktaydı. Ortalama debridman

sayısı 3.4 (1-13) idi. Onaltı (% 27,11) hastaya diversiyon amaçlı kolostomi, 6 (% 10.16) hastaya orşiektomi gerekliliği oldu. Onsekiz hastaya VAK uygulaması yapıldı. Hiperbarik oksijen tedavisi uygulanmadı. Hastanede ortalama yatış süresi 15 (1-60) gün idi. Mortalite oranımız %16,9 idi.

Mortalite görülen hastalardan 7(% 11.8)'si erkek, 3 (% 5)'ü kadındı. Bunlardan 4 ü tarafımıza septik şok aşamasında gelmiş ve yatış süreleri sadece 1

gün olmuştur. Bu hasta grubunda yer alan vakaların 8 (% 80)'i skrotal ve vulvar, 2 (% 20)'i perianal kaynaklıydı ve yaş ortalamaları 66.4 (46-86) idi. Mortalite grubunda yer alan hastaların debridman sayısı ortalaması toplam hasta ortalamasından farklı değildi. Hastane yatış süreleri ise ortalama 8.6 gün olup genel hasta ortalamasının altındaydı. Skorlama derecelerine bakıldığında ise; UFGSI skor ortalamaları 7.8 (2-15), FGSI skor ortalamaları 7.7 (1-14)'idi.

Tablo 1. Hastaların Demografik Verileri

	N	Median	%
Toplam Hasta Sayısı		59	
Cinsiyet			
Erkek	41		69
Kadın	18		31
Yaş		60 (34-87)	
Anatomik Lokalizasyon			
Skrotal	25		42.3
Perianal	19		32.2
Vulvar	7		11.8
Pubis-Perine	8		13.5
Yatış Süresi		15 (1-60) gün	
Debridman Sayısı		3.4 (1-13)	
Ostomi Yapılan Hasta	16		27.1
Orşiektomi Yapılan Hasta	6		10.1
Vacum Aspirated Closure	18		30.5
FGSI		7.7	
UFGSI		7.8	
Mortalite			
Erkek	7		11.8
Kadın	3		5

TARTIŞMA

Fournier gangreni yüksek mortalite ve morbidite ile seyreden, hızlı ilerleyen, anorektal, perineal ve genitoüriner bölgelerin süpüratif bakteriyel enfeksiyonudur. Subkütanöz damarların trombozisine yol açarak üzerindeki derinin gangreniyle sonlanan sinerjistik nekrotizan fasiitis halidir (3,13). Nadir görülen bir durum olup eğer tanıda gecikme olursa mortalitesi yüksektir. Fournier gangreni, yılda 100.000 erkekte 1.6 vakada ortaya çıkar. İlerleyen yaş ile birlikte azalan immunité ve vasküler bozukluklar

nedeniyle insidans ve mortalite artar. Kadın popülasyonda nadir görülmesinin nedeni olarak; anatomik farklılık ileri sürülmüştür. Bizim çalışmamızda yaş ortalamamız 60 (34-87)'idi. Hastaların 41 (%69,4)' i erkek 18 (%30,5)'i kadındı. Erkek hasta sayımızın kadın hasta sayısından yüksek olması literatürle uyumlu olsa da erkek ve kadın oranı literatürden daha az idi.

Etyolojik faktörler arasında perineal, ürogenital ve anorektal bozuklukların yanı sıra bu bölgelerdeki cerrahi müdahaleler ve abdominal veya retroperitoneal enfeksiyonun yayılması

nedeniyle de gelişebilir. Kadınlarda epizyotomi bölgesindeki enfeksiyonlar doğum sonrası dönemde de FG' ne neden olabilir. Birçok çalışma perianal enfeksiyonların FG' de en yaygın etiyolojik faktör olduğunu göstermiştir (8,13). Bizim çalışmamızda ise skrotal kaynaklı enfeksiyonlar çoğunlukta idi (%42). Diabetes mellitus dahil bir dizi sistemik hastalık (vaskülopati, malignite, kronik alkolizm, siroz, böbrek yetmezliği vb.) FG için bilinen risk faktörleridir (14-15). Hipergliseminin hücresel bağışıklık üzerinde olumsuz etkileri vardır. Diyabetik hastalarda fagositik aktivite ve nötrofil disfonksiyonu olumsuz sonuçlara yol açar (4). Çalışmamızda 32 hastada DM mevcuttu. Bu 32 hastadan 8' inde mortalite görüldü. Mortalite görülen hastalarımızın 7 tanesinin aynı zamanda KOAH, HT, Astım, Obezite gibi yandaş hastalık tanıları vardı.

Fournier gangreninin kliniği oldukça değişkendir. Lokal deri bulgularından sistemik sepsis tablosuna kadar farklı klinik tablolarda karşınıza çıkabilir. Bu nedenle perianal veya skrotal küçük bir yaradan bile FG gelişebileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Deride lokal eritem, hiperemi, şişlik, kaşıntı gibi erken lezyonlar hızla ilerleme gösterip septik tabloyu ağırlaştırabilir. Muayenede krepitasyon varlığı % 50 hastada mevcut olup gaz üreten bakteri varlığının en iyi kanıtıdır (9-10). Tanı koymada asıl yöntem fizik muayene olmasına rağmen radyolojik görüntüleme özel durumlarda tanıya yardımcı olmak ve tutulum yaygınlığını saptamak için kullanılır (13-14,16-17). Bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları; asimetrik faciyal kalınlaşma, subkutanöz amfizem, sıvı toplanmaları ve apse formasyonudur (17). Subkutanöz amfizem her hastada rastlanmasa da önemli bir bulgudur. Bizim çalışmamızda da tanılar fizik muayene ile konulmuştu. Bilgisayarlı tomografi bulguları ile tutulum yaygınlığı saptanmıştı (Resim1). Çalışmamızdaki mortalite görülen hastaların 4 ünde hastane başvurularında septik şok tablosu mevcuttu. Bu hastalarda erken tanı ve tedavide gecikme olmasına bağlı mortalite olduğunu

düşünmekteyiz.



Resim 1. Skrotum, anal bölge kas planları ve pelvik bölgede yaygın hava dansiteleri

Fournier gangreni ayırıcı tanısı önemlidir. Testis ödemi, testis apsesi, skrotal apse, perianal apse, vaskülit, selülit gibi birçok patolojiyle karışabilir. Tanının erken konması tedavide önem arzettiğinden gereğinde ileri tetkik ile tanı netleştirilmelidir. Yapılan cerrahi müdahale esnasında alınacak doku örneğinde nekroz, konjesyon, mikroabse odakları ve damar yatağında enflamasyon görülmesi tanıyı netleştirir. Bizim çalışmamızda da tüm hastaların debridman doku örneklemeleri patolojik olarak incelenmiş ve aynı bulgulara rastlanmıştı.

Tedavinin ana prensipleri, hemodinamik stabilizasyon, parenteral geniş spektrumlu antibiyotikler ve acil cerrahi debridmandır (13-14). Ancak en etkin aşama cerrahi debridman aşamasıdır. Canlı dokulara ulaşılan kadar debridmana devam edilmelidir. Her 24-48 saatte pansuman kontrol edilip gereğinde debridman tekrarlanmalıdır. Cerrahi debridmanın amacı tüm ölü dokuları çıkartıp, toksisiteyi azaltarak enfeksiyonun ilerlemesini durdurmaktır (3,13). Literatürlerde ortalama debridman sayısının 3.5 olduğu bildirilmiştir (13). Hastaya ait komorbiditeler, cerrahin ve merkezin bu konudaki tecrübeleri, tanıda gecikme gibi çok faktörlü değişkenler debridman sayısını etkileyebilmekte ve tedavi planı değişebilmektedir. Bu nedenle debridman sayısı ve uygulanan tedavi seçeneklerini standartize

etmek zordur. Bizim çalışmamızda da ortalama debridman sayımız 3.4 (1-13) idi.

Fournier gangreninde etken, mikroorganizmaların karışımıdır. Kan kültürleri genellikle negatiftir. Bakteriyel organizmalar arasında Enterobakteriler özellikle de Escherichia coli kültürde ensık üreyen organizmalardır. Ardından Gr (+) koklar gelir (18-19). Çalışma kapsamındaki hastaların kültürlerinde de aynı türlerin kolonize olduğu rapor edilmişti. Ampirik ve terapötik/spesifik çoklu antibiyoterapi bu mikroorganizmalara göre düzenlenmişti.

Fekal diversiyon FG takibinde yarayı kontaminasyondan korumak için gerekebilir. Geniş perine yaralarında ve sfinkter problemlili hastalarda kolostomi tercihi iyileşmede yarar sağlar (10). Ciddi gaita bulaş riski olan 16 (% 27,11) hastamızda kolostomi tercihi yapılmıştı. Ayrıca testis ve penis kanlanma bozukluğu olan 1(% 1,69) hastaya penektomi, 6 (% 10) hastaya da orşiektomi (1 tanesi bilateral) yapılmıştı.

Fournier gangreninde yara iyileşmesinde etkili olduğu gösterilen bir takım tedavi yöntemleri de literatürde bildirilmiştir. Optimal doku oksijenizasyonu sağlayan HBO tedavisi bunlardan biridir (20). Bir diğer etkili tedavi yöntemi de VAK uygulamasıdır (20). Nemli, inflame, ödemli ve enfekte alana uygulanan negatif basınç yaradaki eksudanın etkili ve başarılı bir şekilde aspire edilmesini sağlar. Ayrıca anjiogenezi uyarır, hücre proliferasyonunu hızlandırır ve fibroblast migrasyonunu artırır. Yarayı tamamen kaplayarak bakteriyel kontaminasyonu engeller ve yarayı korur. Vakum Aspirasyonlu Kapama ve HBO tedavisi kombine kullanıldığında ödem ve interstisyel basınç azalması HBO etkinliğini artırır (21-22). Merkezimizde HBO ünitesi bulunmadığından hastalarımıza bu tedavi yöntemi uygulanmamıştı. Onsekiz hastaya ise yara uygunluklarına göre VAC tedavisi yapılmıştı.

Hastaların hastanede kalış süreleri çok faktörlü bileşenlerden etkilenir. Yara genişliği, anatomik lokalizasyonu, komorbidite varlığı, skorumla

derecesi, merkezin deneyimi ve ekipmanı bu faktörlerden bazılarıdır. Bu faktörler hasta kliniğindeki seyri değiştirebildiğinden literatürde farklı merkezlerde farklı yatış süreleri belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ortalama hastane yatış süremiz 15 (1-60) gün idi.

Fournier gangreninin önem derecesini tahmin etmek için şiddet indeksi puanlama skorları geliştirilmiştir. Bunların ilki olan FGSİ; Laor ve arkadaşları tarafından 1995' te geliştirilmiş (11), 2010 yılında da Yılmazlar ve arkadaşları tarafından ise UFGSİ tariflenmiştir (12). FGSİ ve UFGSİ en yaygın kullanılan ve kabul görmüş şiddet skalalarıdır. UFGSİ; FGSİ' ine yaş skoru ve enfeksiyon yaygınlık skoru eklenerek oluşturulmuştur. Fournier gangreninde mortalite ve morbidite öngörülebilirliği konusundaki UFGSİ ve FGSİ skorları, her ne kadar duyarlılık ve özgüllük konusundaki oranları mevcut çalışmalarda yüksek çıksa da her iki skorumla sistemi de oldukça karmaşıktır. Karmaşıklıkları nedeniyle de klinik uygulamalarda pratik olmaktan uzaktır. Enfeksiyon yaygınlık skorunu enfeksiyonu lokalize ederek düşük düzeyde tutmak ve mortaliteyi önlemek mümkündür. UFGSİ skoru 9 ve üzeri, FGSİ skoru 7 ve üzerinde olunca mortalite ve morbidite oranı artmaktadır. Bizim çalışmamızda da mortal seyreden 10 vakanın; 3' ünde UFGSİ 9 ve üzerinde, 5 vakada FGSİ 7 ve üzerindeydi. Toplamda ise 11 hastanın FGSİ değeri 7 ve üzerinde, 10 hastanın UFGSİ değeri de 9 ve üzerindeydi. Yani FGSİ ya göre yüksek riskli 11 hastanın 5' i, UFGSİ ya göre de 10 hastanın 3' ünde mortalite görülmüştü. Bu skorların güvenilirlik oranları farklı çalışmalarda yüksek gösterilmiş olsa da bizim çalışmamızda bu oran düşük seyretmiş ve mortalite oranları skorumla ölçütlerine göre daha düşük bulunmuştur. Bunda erken ve etkili debridman ve multidisipliner, özenli resüstasyonun etkili olduğunu düşünüyoruz. Fournier gangreninde mortalite oranı %3-45 arasındadır. Bizim çalışmamızdaki mortalite oranı ise %16,9 idi. Tarafımıza septik tabloda başvuran 4 hastada mortalite görülmüş ve bu durum mortalite

oranımızda artışa neden olmuştur. Hastanemiz bölgede referans hastane olup azımsanmayacak sayıda terminal dönem hasta tarafımıza yönlendirilmektedir. Bu da morbidite ve mortalite oranlarımızı göreceli olarak yükseltmektedir.

Çalışmamızın azımsanmayacak sayıda hasta içermesi nedeniyle literatüre katkı sağlayacağını düşünmekle beraber retrospektif bir çalışma olması ve kontrol grubu içermemesi nedeniyle kısıtlılık içerdiğini düşünmekteyiz.

SONUÇ

Fournier gangreni her ne kadar son zamanlarda tanı, takip ve tedavi olanakları artmış olsa da yüksek mortalite oranlarına sahip bir hastalıktır. Erken tanı, yüz güldürücü sonuç almada en önemli faktördür. Cerrahi debridman, geniş spektrumlu ampirik antibiyoterapi, uygun sıvı replasmanı ve hemodinamik destek ile birlikte gerekli vakalarda uygulanan koruyucu kolostomi, HBO ve VAK uygulamaları ve rekonstrüktif cerrahiye içeren çok basamaklı ve agresif tedavi yöntemi FG tedavisinde etkin ve faydalı olmaktadır. Multidisipliner tedavi yaklaşımı ile FG' li hastalarda morbidite ve mortalite azaltılabilmektedir. Erken tanı ve tedavi ile birlikte klinik gözlem, tecrübe ve ekipman tedavi sonuçlarının iyileştirilmesinde önemli faktörlerdir.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca Desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Bauriene H: Sur une plaie qui s'est terminée par la sphacèle de la scrotum. J. gén. de méd., chir. et pharm, 1764; 20: 251–56.
2. Fournier JA: Gangrene foudroyante de la verge. Sem Méd Prof Med Soc, 1883; 4: 589–97.
3. Eke N. Fournier's gangrene: a review of 1726 cases, Br J Surg, 2000; 87(6): 718-28.
4. Korkut M, Icoz G, Dayangac M, et al. Outcome analysis in patients with Fournier's gangrene. Report of 45 cases. Dis Colon Rectum, 2003; 46 (5): 649-52.
5. Hamdy, Freddie C; Eardley, Ian. Oxford Textbook of Urological Surgery. Oxford University Press. p. 76, 2017.
6. Consten EC, Slors JFM, Danner SA et al. Severe complications of perianal sepsis in patients with human immunodeficiency virus, Br J Surg 1996; 83(6): 778-80.
7. Levenson RB, Singh AK, Novelline RA. Fournier gangrene: role of imaging. Radiographics. 2008 Mar-Apr; 28(2): 519-28.
8. Morpurgo E, Galandiuk S. Fournier's gangrene. Surg Clin North Am. 2002 Dec; 82(6): 1213-24.
9. Yılmazlar T: Fournier Gangreni. In: Anorektal Bölgenin Selim Hastalıkları, Edt. Menteş, Bulut, Alabaz, Leventoğlu, 2011; Sayfa: 267-77.
10. Smith GL, Bunker CB, Dinneen MD. Fournier's gangrene. Br J Urol. 1998 Mar; 81(3): 347-55.
11. Laor E, Palmer LS, Tolia BM. Outcome prediction in patients with Fournier's gangrene. J Urol 1995; 154: 89–92.
12. Yılmazlar T, Ozturk E, Ozguc H, et al. Fournier's gangrene: an analysis of 80 patients and a novel scoring system. Tech Coloproctol 2010; 14: 217–23.
13. Mallikarjuna MN, Vijayakumar A, Patil VS et al. Fournier's gangrene: Current Practices. ISRN Surg 2012: 937–42.
14. Benjelloun EB, Souiki T, Yakla N et al. Fournier's gangrene: our experience with 50 patients and analysis of factors affecting mortality. World J Emerg Surg 2013; 8-13.
15. Yılmazlar T, Isık O, Ozturk E et al. Fournier's gangrene: Review of 120 patients and predictors of mortality. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg 2014; 20: 333–7.
16. Heiner JD, Baldwin K, Laselle B. Fournier gangrene: rapid diagnosis with bedside ultrasonography. CJEM 2010; 12: 528–9.
17. Levenson RB, Singh AK, Novelline RA. Fournier gangrene: role of imaging. Radiographics 2008; 28: 519–28.
18. Morpurgo E, Galandiuk S. Fourniers Gangrene. Surg Clin North Am 2002; 82(6): 1213-24.
19. Jallali N, Witney S, Butler PE. Hyperbaric oxygen as adjuvant therapy in the management of necrotizing fasciitis. Am J Surg 2005; 189: 462-6.
20. Olsofka JN, Carrillo EH, Spain DA et al. The continuing challenge of Fournier's gangrene in the 1990s. Am Surg 1999; 65: 1156-9.

21. Pastore AL, Palleschi G, Ripoli A, et al. A multistep approach to manage Fournier's gangrene in a patient with unknown type II diabetes: surgery, hyperbaric oxygen, and vacuum-assisted closure therapy: a case report. *J Med Case Rep* 2013; 3; 7.
22. Sökmen S. Fournier Gangreni. *ANKEM Derg* 2012; 26: 331- 336.



Ümraniye Durmuş Tanış Aile Sağlığı Merkezine Başvuran 65 Yaş Üzeri Hastalarda Malnütrisyon Sıklığı ve İlişkili Durumlar

Prevalence of Malnutrition and Related Conditions in Patients Over 65 Years of Age Admitted to Ümraniye Durmuş Tanış Family Health Center

Furkan BAYRAK¹, Süleyman ERSOY², Emin PALA²

¹Ümraniye Durmuş Tanış Aile Sağlığı Merkezi, Ümraniye, İstanbul, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği, Ümraniye, İstanbul, Türkiye

Öz

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmanın amacı Ümraniye Durmuş Tanış Aile Sağlığı Merkezi'ne başvuran 65 yaş ve üzeri hastalarda malnütrisyon sıklığını belirlemek ve malnütrisyonla ilişkili olabilecek durumları ortaya koymaktır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Kesitsel ve tanımlayıcı bir araştırma olan bu çalışma Ümraniye Durmuş Tanış Aile Sağlığı Merkezi'ne 1Kasım 2019- 28Şubat 2020 tarihleri arasında başvuran 65 yaş ve üzeri hastalarda yürütülmüştür. Hastalara Mini Nutrisyonel Değerlendirme(MNA) testinin kısa ve uzun formları uygulanmıştır. Ayrıca hastalara demografik ve sosyoekonomik bilgilerini, beslenme durumlarını, tıbbi öyküleri ile antropometrik ölçümlerini içeren bir anket formu doldurtulmuştur. Veriler SPSS 22.0 paket programı kullanılarak analiz edilmiştir.

BULGULAR: Çalışmaya toplam 238 kişi dâhil edilmiştir. Araştırmaya dâhil edilen katılımcıların %2,1'inde malnütrisyon, %5,0'inde malnütrisyon riski saptanırken, %92,9'unun malnütrisyonu olmadığı saptanmıştır. Malnütrisyon ve malnütrisyon riski olan hastalar ile malnütrisyonu olmayan hastalar medeni durum, eğitim durumu, gelir durumu, kronik hastalık sayısı, kullanılan ilaç sayısı, ikamet yeri, ana öğün sayısı ve günlük tüketilen su miktarı açısından karşılaştırılmış ve aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Malnütrisyon durumuyla antropometrik ölçümler (vücut kitle indeksi, baldır çevresi ve üst orta kol çevresi) ve yaş durumu kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulundu($p<0,001$).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Yaptığımız çalışmaya göre birinci basamağa başvuran yaşlı hastalarda malnütrisyon ve malnütrisyon riski sıklığı sırasıyla %2,1 ve %5,0 olarak belirlenmiştir. İleri yaşlarda malnütrisyon sıklığında artış tespit edilmiştir. Malnütrisyonu olan ve olmayan hastalar arasında demografik, sosyoekonomik, beslenme ve tıbbi durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmamıştır. Birinci basamak sağlık merkezlerinde bu konuda daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Malnütrisyon, Yaşlı hasta, Mini Nutrisyonel Değerlendirme Testi

Abstract

INTRODUCTION: The aim of this study is to determine the frequency of malnutrition in patients over 65 years old who applied to Ümraniye Durmuş Tanış Family Health Care Center, and to reveal the conditions that may be associated with malnutrition.

METHODS: This study included patients over 65 years of age who applied to Umraniye Durmus Tanis Family Health Care Center between 1 November 2019 and 28February 2020. This research was conducted as a cross-sectional and descriptive study. Short and long forms of the Mini Nutritional Assessment (MNA) test were applied to the patients. In addition, a questionnaire form containing demographic and socioeconomic information, nutritional status, medical histories and anthropometric measurements was completed by the patients. The data were analyzed using the SPSS 22.0 package program.

RESULTS: A total of 238 people were included in the study. While %2.1 of the participants included in the study had malnutrition and %5.0 of had risk of malnutrition, %92.8 of the participants had adequate nutritional status. Patients at risk of malnutrition and malnutrition were compared with patients without malnutrition in terms of marital status, educational status, income status, number of chronic diseases, number of drugs used, place of residence, number of main meals and daily water consumed, and no significant difference was found between them. When anthropometric measurements (body mass index, calf circumference and upper-middle arm circumference) and age were compared with malnutrition status, statistically significant differences were found ($p<0.001$).

DISCUSSION and CONCLUSION: According to our study, the frequency of malnutrition and malnutrition risk was determined as 2.1% and 5%, respectively, in elderly patients admitted to primary care. An increase in the frequency of malnutrition was detected in older ages. No statistically significant differences were found between demographic, socioeconomic, nutritional and medical conditions between patients with and without malnutrition. More studies are needed on this issue in primary health care centers.

Keywords: Malnutrition, Elderly Patients, Mini Nutritional Assesment

GİRİŞ

Malnütrisyon; enerji, protein ve diğer besin öğelerinin yetersiz, dengesiz veya fazla alınması nedeniyle vücut yapı ve fonksiyonlarının ölçülebilir şekilde olumsuz etkilendiği bir durumdur. Alımdaki yetersizlik veya düzensiz beslenmenin yol açtığı, vücut kompozisyonunun (yağsız kitlede azalma) ve vücut hücre kitlesinin bozulması sonucu ortaya çıkan fiziksel ve mental fonksiyonların azalması ve hastalığın klinik sonucunun kötüleşmesi şeklinde tanımlanmaktadır (1). Tek başına açlık, hastalık ve ileri yaşlanma veya bunların kombinasyonları sonucu malnütrisyon gelişebilir (2).

Toplumda %5,0-15,0 hastaneye yatan hastalarda ortalama %40,0 oranında görülen malnütrisyon, çok önemli bir halk sağlığı sorunudur (3-7). Pek çok organda ciddi sorunlara yol açtığı gibi, hastalık durumlarında prognozu olumsuz etkiler, komplikasyon, genel morbidite ve mortalite oranlarını yükseltir. Fark edildiği zaman doğru nütrisyon desteğiyle olumlu sonuçlar elde etme şansı doğar. Tıpta anlamlı gelişmelere rağmen malnütrisyon, gelişmiş ülkelerde bile önemli ve sık görülen bir sağlık problemi olmayı sürdürmektedir. Son yıllarda sağlık politikaları ve araştırmaları obezite üzerine odaklanmasına rağmen, yetersiz beslenme, daha genel bir terimle malnütrisyon, ekonomi ve sağlık alanında topluma ciddi bir yük getirmektedir (7).

Herhangi bir nedenle hastaneye başvuran hastanın, yetersiz beslenmeye bağlı veya hastalığın oluşturduğu durum sonucu malnütrisyonunda olması tedavinin başarısını olumsuz yönde etkiler. Malnütrisyon iyileşmeyi geciktirip hastanede kalış süresini uzatabilir, enfeksiyonlara karşı duyarlılığı artırır, yaşam kalitesini düşürür ve hatta çoğu hastada ölüm riskini artırır (8,9). Hastaneye başvuruda malnütrisyonu olmayan hastada, hastanede geçirdiği süre içinde malnütrisyon gelişmesi de dikkati çekmiş ve klinisyenlerce önemle vurgulanmıştır. Çeşitli araştırmacılar tarafından

%10-50 arasında görüldüğü bildirilen iyatrojenik malnütrisyonu açan faktörlerin bilinmesi, var olan nütrisyonel bozukluğun daha da kötüleşmesini engelleyebilir ve uygun bir tedavinin oluşturulmasında önemli rol oynar (3,10)

Sağlıkta Dönüşüm Projesi çerçevesinde 2010 yılından itibaren İstanbul ve tüm Türkiye’de birinci basamak sağlık hizmetlerinde Aile Hekimliği uygulamasına geçilmiştir. Aile hekimliği uygulamasında koruyucu sağlık hizmetleri ön plana çıkmaktadır. Aşilar ve bebek, çocuk, gebe izlemlerin yanında kronik hastalık takipleri de aile hekimlerince yapılmaktadır. Bu açıdan aile hekimlerinin malnütrisyonu tanınması erkenden tespit ederek tedavisine başlamaları, gerekli gördükleri hastaları ileri basamağa gecikmeden sevk etmeleri önem arz etmektedir (11).

Bu çalışmanın amacı Ümraniye Durmuş Tanış Aile Sağlığı Merkezine başvuran 65 yaş ve üzeri yaşlı hastalarda malnütrisyon sıklığını belirlemek, malnütrisyonla ilişkili olan durumları tespit ederek bu konuda bilime katkı sağlayacak kanıtlar ortaya koymak, yoğun geriatri polikliniği yapan aile hekimlerinin malnütrisyon konusunda farkındalıklarını artırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmanın Evreni ve Türü

Bu çalışma Ümraniye Durmuş Tanış Aile Sağlığı Merkezi’ne 1 Kasım 2019 – 28 Şubat 2020 tarihleri arasında başvuran 65 yaş ve üzeri hastalara uygulanmış gözlemsel kesitsel ve tanımlayıcı bir araştırma olarak yapıldı. Çalışmaya toplamda ulaşılması gereken ve temsil gücü olan örneklem büyüklüğü %15 olasılık oranı %5 kabul edilebilir hata payı, %95 güven aralığı ve %10 veri kaybı göz önüne alınarak 238 kişi dahil edildi. Örneklem büyüklüğü GPower 3,1 programı kullanılarak hesap edildi (12). Çalışmaya 65 yaş ve üzeri poliklinik başvurusu olan tüm hastalar dahil edildi. 65 yaş altı hastalar ve çalışmaya katılmaya rıza göstermeyenler hariç tutuldu.

Hastalara Mini Nütrisyonel Değerlendirme Testi'nin(MNA) kısa ve uzun formları uygulandı (13). Uygulanan MNA testi sonucuna göre hastalar; malnütrisonu olmayan, malnütrisyon riski olan ve malnütrisyonu olan olmak üzere 3 kategoriye ayrıldı. İstatistiksel karşılaştırmalar yapılırken malnütrisyon ve malnütrisyon riski olan hastalar beraber değerlendirildi. MNA ölçeği kısa(tarama) ve uzun formdan oluşan malnütrisyon tarama ölçeğidir. Kısa formu iştah durumu, kilo kaybı, hareketlilik, vücut kitle indeksi(VKİ), psikolojik stres ve akut hastalıkları sorgulayan 6 maddeden oluşmaktadır. Uzun formu yatağa bağımlılık durumunu, polifarmasiyi, öğün sayısını, bası yarasını, bağımsız yaşayabilme durumunu, tüketilen besin çeşidini, günlük tüketilen su miktarını ve antropometrik ölçümleri sorgulayan 12 maddeden oluşmaktadır. Hastalara ilk önce MNA ölçeğinin kısa formu uygulandı. Toplam 14 puan üzerinden değerlendirilen bu formda 12 ve üzeri puan alanlar malnütrisyonu olmayan hastalar, 8-11arası puan alanlar malnütrisyon riski altında olan hastalar 7 ve altında puan alanlar malnütrisyonlu hastalar olarak kabul edildi. 11 ve altı puan alanlara ölçeğin uzun formu da uygulandı. Toplam 30 puan üzerinden değerlendirilen uzun formda 24 ve üzeri puan alanlar malnütrisyonu olmayan, 17-24 arası puan alanlar malnütrisyon riski olan, 17 puan altında alan kişiler malnütrisyonu olan hastalar olarak değerlendirildi.

Antropometrik ölçümlerden boy, vücut ağırlığı, baldır çevresi ve üst orta kol çevresi ölçümleri kalibrasyonu yapılmış tartı, boy ölçer ve esnemeyen mezurayla tespit edildi. Ayrıca hastalara 17 soruluk demografik ve sosyoekonomik bilgilerini, beslenme durumlarını, tıbbi öyküleri ile antropometrik ölçümlerini içeren bir anket formu uygulandı.

Aynı hastaya sehven tekrar test yapmamak için anket uygulanan her hastaya Aile Hekimliği Sisteminde kullanılan program(NBYS) aracılığıyla bir uyarı oluşturuldu ve gelen her hasta sistemde

uyarısı kontrol edildikten sonra çalışmaya alındı.

Verilerin Analizi

Veriler SPSS 22.0paket programı kullanılarak analiz edildi. Kolmogorov Smirnov testi ile verilerin dağılımının normal dağıldığı görüldü. Çalışma verilerideğerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra Parametrik veriler için Student-t Testi Ki-Kare, Fisher ExactTestleri ile Pearson ve Spearmans Korelasyon testleri kullanıldı. Elde edilen bulgular %95 güvenle, %5 anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

Araştırmanın Etik Yönü

Araştırma protokolüne Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (23.10.2019 tarih Karar No:217) onay alındı. Araştırmanın Ümraniye Durmuş Tanış Aile Sağlığı Merkezi'nde yapılabilmesi için İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü'nden (06 Şubat 2020 tarih ve 2020/08-A kararınca) yazılı izin alındı.

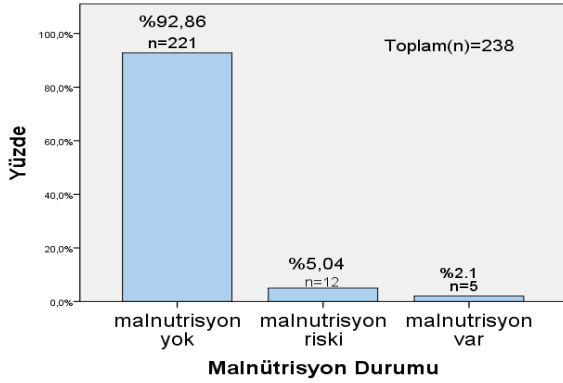
BULGULAR

Çalışmaya Ümraniye Durmuş Tanış Aile Sağlığı Merkezine başvuran 65 yaş ve üzeri 238 kişi katılmıştır. Katılımcıların %44,5'i erkek, %55,5'i kadındır. Çalışmaya katılanların %66,8'i evli, %3,4'ü bekâr ve %29,8'i dul/boşanmıştır. Ortalama yaş 72,2 ±6,03 yıl olarak belirlenmiştir (Tablo 1). Çalışmaya katılan hastaların %14,29'u sigara içmektedir. Bunun yanında hastaların sadece %3,36'sı alkol kullanmaktadır. Hastaların gelir durumuna baktığımız zaman %95'inin emekli maaşı varken, %5'inin hiçbir geliri yoktur. Hastaların %18'i kirada otururken, %82'si kendi evinde oturmaktadır (Tablo 2).

Hastaların antropometrik ölçümleriniincelediğimiz zaman vücut kitle indeksi ortalaması 29,1±5,4 olarak belirlendi. Hastaların baldır çevresi ortalaması 36,6±3,9cm, üst orta kol çevresi ortalaması 29,06±3,7cm olarak belirlendi.

Uygulanan MNA Testi'nin kısa formundan 11 puan ve altında alan toplam 17 hastaya testin uzun formu uygulandı.

Malnütrisyon durumlarına göre hastaların %92,9(n=221)'unun malnütrisyonu olmadığı, %5,0(n=12)'inin malnütrisyon riski olduğu, %2,1(n=5)'inin malnütrisyonu olduğu belirlenmiştir(Şekil 1).



Şekil 1. Hastaların malnütrisyon durumlarına göre dağılımları

Hastaların malnütrisyon durumuyla demografik, sosyoekonomik ve tıbbi özelliklerini karşılaştırdığımızda yaş dışında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 3) ($p < 0,001$).

Hastaların kullandığı ilaç sayılarıyla malnütrisyon durumları incelendiğinde aralarında anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($p = 0,637$). Aynı şekilde kronik hastalık sayısı ile malnütrisyon durumunu incelediğimizde anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p = 0,320$) (Tablo 4).

TARTIŞMA

Çalışmamızda malnütrisyon ve malnütrisyon riski olan hasta oranları sırasıyla %2,1 ve %5 olarak bulundu. Hastalarımızın %92,9'unda malnütrisyon ya da malnütrisyon riski saptanmadı.

Dünya genelinde yaşlı nüfusun artmasına bağlı olarak yaşlılık dönemi, bu dönemde görülen sağlık sorunları, sorunların çözümleri gibi temel

konularda yapılan çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır. Geriatrik yaş grubu gelişen fizyolojik değişiklikler, kronik hastalıkların artması, ileri yaşa özel hastalıklar olan geriatrik sendromların artması ve çoklu ilaç kullanımı gibi nedenlerle özellik taşıyan bir yaş grubudur. Malnütrisyon da özellikle geriatrik yaş grubunda sık görülen klinik bir durumdur (14).

Yaşlılarda malnütrisyon prevalansı yaşadıkları yere göre değişmektedir. Tüm dünyada yapılan prevalans çalışmaları, geriatrik popülasyonun yaklaşık dörtte birinin (%20-30), hastaneye başvuran yaşlıların %15-45'inin, hastanede yatan yaşlıların %20-65'inin, kurumlarda kalan yaşlıların %25-85'inin ve polikliniklerde görülen veya toplumda yaşayan yaşlıların %5-15'inin malnütrisyonunda olduğunu göstermektedir(15). Ülkemizde yapılan malnütrisyon prevalans çalışmaları, hastaneye başvuran yaşlıların %25-45'inin, hastanede yatan yaşlıların %20-60'ının ve kurumlarda kalan yaşlıların %30-70'inin malnütrisyon veya malnütrisyon riskine olduğunu göstermektedir (16). Bizim yaptığımız prevalans çalışmasında malnütrisyon oranları ülkemizde ve dünyada yapılan diğer çalışmalara kıyasla daha düşük bulundu. Bunun ana sebebi olarak malnütrisyonla ilgili çalışmaların daha çok 2. ve 3. basamak hastanelerde ve özellikle serviste/yoğun bakımda yatan hastalar üzerinde yapılmış olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz. Ayrıca malnütrisyonu gelişen hastaların Aile Sağlığı Merkezine başvurmadan ziyade 2. ve 3. basamak sağlık tesislerine daha çok başvurduklarını düşünmekteyiz(3,5,7,16).

Aile Sağlığı Merkezlerinde düşük prevalans hekimliği yapılır. Hastane hekimliğinde sık karşılaşılan ciddi hastalıklar aile hekimliği uygulamasında daha az görülür. Birçok kronik ve ciddi seyirli hastalıklarda olduğu gibi malnütrisyonlu hastalarda birinci basamak tedavi merkezlerinden ziyade ikinci ve üçüncü basamak tedavi merkezlerine daha çok başvurmaktadır.

Tablo 1. Hastaların demografik ve sosyoekonomik özellikleri

Değişkenler		n	Yüzde(%)
Cinsiyet	Kadın	132	55,5
	Erkek	106	44,5
Yaş	65-74 arası	166	70
	75-84 arası	60	25
	85 ve üzeri	12	5
Medeni Durum	Evli	159	66,8
	Bekar	8	3,4
	Dul/boşanmış	75	29,8
Eğitim Durumu	Okur-yazar değil	44	18,5
	Okur-yazar	34	14,3
	İlkokul	119	50
	Ortaokul	16	6,7
	Lise	15	6,3
	Üniversite	10	4,2
İkamet Yeri	Köy	43	18,1
	İlçe merkezi	4	1,6
	İl merkezi	191	80,3
Kiminle yaşıyor	Eşiyle	150	63
	Yalnız	25	10,5
	Çocuklarıyla	60	25,2
	Diğer	3	1,3
Gelir Durumu	Maaşı var	226	94,9
	Yakınları ile ilgileniyor	11	4,7
	Sosyal yardım alıyor	1	0,4
Kira Durumu	Kirada oturuyor	43	18
	Kendi evinde oturuyor	195	82

Tablo 2. Hastaların tıbbi öykü durumları

Değişkenler		n	Yüzde(%)
Sigara	İçiyor	34	14,3
	İçmiyor	204	85,7
Alkol	Kullanıyor	8	3,4
	Kullanmıyor	230	96,6
Kullanılan İlaç Sayısı	5 ve üzeri	93	39,1
	1-4 arası	126	52,9
	Kullanmıyor	19	8
Vücut Kitle İndeksi	30 üzeri	104	43,7
	25-30 arası	78	32,8
	23-25 arası	28	11,8
	21-23 arası	18	7,5
	19-21 arası	4	1,7
	19'dan az	6	2,5
Günlük Ana Öğün Sayısı	1 öğün	2	0,8
	2 öğün	108	45,3
	3 öğün	128	53,8
Günlük Ara Öğün Sayısı	Yapmıyor	61	25,7
	1 ara öğün	142	59,6
	2 ara öğün	30	12,6
	3 ara öğün	5	2,1
Günlük Tüketilen Su Miktarı	1-3 bardak	28	11,8
	4-6 bardak	98	41,2
	7-10 bardak	51	21,4
	11 ve üzeri	61	25,6
Kronik Hastalık	Var	214	89,9
	Yok	24	10,1
Hipertansiyon		160	% 67,2
Diyabet		86	% 36,1
Kalp Damar Hastalıkları		65	% 27,3
Hiperlipidemi		43	% 18,1
Endokrin Bozukluklar		31	% 13
Astım-KOAH		22	% 9,2
Gastro İntestinal Hastalıklar		13	% 5,5
Romatizmal Hastalıklar		9	% 3,8
Kronik Böbrek Hastalıkları		9	% 3,8
Kanser		4	% 1,7
Diğer		71	% 29,8

Tablo 3. Malnütrisyon durumuyla demografik sosyoekonomik ve tıbbi durumların ilişkisi

			Malnütrisyon			P değeri
			var	yok	toplam	
Cinsiyet	Erkek	n	8	98	106	0,828
		%	%7,5	%92,5	%100	
	Kadın	n	9	123	132	
		%	%6,8	%93,2	%100	
Eğitim Durumu	İlkokul ve altı	n	16	181	197	0,319
		%	%8,1	%91,9	%100	
	Ortaokul ve üstü	n	1	40	41	
		%	%2,4	%97,6	%100	
Kronik Hastalık Durumu	Var	n	16	198	214	0,470
		%	%10,4	%89,6	%100	
	Yok	n	1	23	24	
		%	%5,9	%94,1	%100	
Medeni Durum	Evli	n	9	150	159	0,208
		%	%5,7	%94,3	%100	
	Bekâr/dul	n	8	71	79	
		%	%10,1	%89,9	%100	
Gelir Durumu	Maaş var	n	16	210	226	0,598
		%	%7,1	%92,9	%100	
	Maaş yok	n	1	11	12	
		%	%8,3	%91,7	%100	
Ana öğün Sayısı	1 ve 2 öğün	n	10	100	110	0,279
		%	%9,1	%90,9	%100	
	3 ve daha fazla	n	7	121	128	
		%	%5,5	%94,5	%100	
Günlük su tüketimi	0-6 bardak	n	12	114	126	0,130
		%	%9,5	%90,5	%100	
	6 bardak üstü	n	5	107	112	
		%	%4,5	%95,5	%100	
Kullanılan İlaç Sayısı	5 ten az	n	10	135	145	0,854
		%	%6,9	%93,1	%100	
	5 ve üzeri	n	7	86	93	
		%	%7,5	%92,5	%100	
Yaş	65-74 arası	n	6	160	166	<0,001*
		%	%3,6	%96,4	%100	
	75-84 arası	n	6	54	60	
	%	%10	%90	%100		
	85 ve üzeri	n	5	7	12	
	%	%41,7	%58,3	%100		

*Pearson Chi-Square Testi: p<0,001

Tablo 4. MNA skoru ile kronik hastalık sayısı ve kullanılan ilaç sayısı arasındaki ilişki

Değişkenler	MNA Skoru	
	Korelasyon katsayısı(r)	P değeri
Kronik hastalık sayısı	0,065	0,320
Kullanılan ilaç sayısı	0,031	0,637

Malnutrisyon kronik hastalığı olan bireylerde sık görülen bir problemdir ve gelişmiş ülkelerde malnutrisyonun ana sebebi hastalıklardır. Toplumda serbest yaşayan 65 yaş ve üzeri 162 bireyin beslenme durumlarını değerlendirildiği bir çalışmada, yaşlıların sahip oldukları kronik hastalık sayısı ile MNA skorları arasında orta derecede negatif korelasyon olduğunu ve sahip oldukları kronik hastalık sayısının MNA skorunu kestiricisi olduğubulunmuştur(17). Bizim çalışmamızda ise kronik hastalık sayısı ile MNA skoru arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

‘Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması’nda (2013) 65 yaş üstü bireylerin %68’inde hipertansiyon, %28,9’unda diyabet saptanmıştır(18). Bu çalışmada katılımcılarda en sık görülen kronik hastalıkların, hipertansiyon (%67,2), diyabet (%36,1) ve koroner arter hastalığı (%27,3) olduğu saptanmıştır.

Kronik hastalıkların artışı beraberinde ilaç kullanımının artışı getirir, bu da pek çok yan etki nedeniyle malnutrisyon riskinin artmasına katkıda bulunur (19). Griep ve arkadaşlarının, 61 yaş ve üzerinde, 81 kişiyi dâhil ettikleri çalışmalarında, kullanılan ilaç sayısı ile MNA skoru arasında negatif korelasyon olduğunu ve kullanılan ilaç sayısının, MNA skorunun kestiricisi olduğu gözlenmiştir(20). Bizim çalışmamızda MNA skoru ile kullanılan ilaç sayısı arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı. Bunun sebebinin bizim çalışmamıza katılan hastaların malnütrisyon oranlarının düşük olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Toplumda bağımsız olarak yaşayan, hastanede yatan ve huzurevinde kalan yaşlılar üzerinde yapılan birçok çalışmada kadınlarda malnutrisyonun erkeklere göre daha sık görüldüğü saptanmıştır (21,22). Bunun yanı sıra cinsiyete göre malnutrisyon sıklığında anlamlı fark olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (23,24) Bizim çalışmamızda kadınlarla erkekler arasında malnütrisyon ve malnütrisyon riski açısından anlamlı bir fark bulunmadı.

Yaşlı bireylerde malnutrisyonu inceleyen ve yaşlılarda, yaşın beslenme durumuyla ilişkili olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (25,26). Bunun yanı sıra, bazı çalışmalarda, malnutrisyon riski veya malnutrisyonu olan yaşlıların yaş ortalamalarının, beslenme durumu iyi olan yaşlılardan daha yüksek olduğu bulunmuştur (27,28). Bizim çalışmamızda yaş arttıkça malnütrisyon sıklığında artış olduğu görüldü ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı çıktı.

Boşanmış olmak ve tek başına yaşıyor olmak beslenme yetersizliği için yatkınlık oluşturmaktadır. Eşler birbirlerine sosyal destektir ve besinlerin hazırlanmasında ve besin tüketiminde birbirlerine yardımcı olurlar. Yalnız yaşamak ve sosyal desteğin olmaması; depresyona, istemsiz ağırlık kaybına ve malnutrisyona yatkınlığı arttırmaktadır (29). Yaşlılarda malnutrisyonu araştıran bazı çalışmalarda medeni durum ile beslenme durumu arasında ilişki bulunmazken (30,31), bazı çalışmalarda evli bireylerde malnutrisyon oranının evli olmayanlara göre daha düşük

olduğu bulunmuştur (32,33). Bizim çalışmamızda evli olanlarda bekâr ya da dul olanlara göre malnütrisyon sıklığı daha düşük çıkmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmadı.

Öğrenim düzeyinin yüksek olması, beslenme durumunu olumlu olarak etkilemektedir. İyi eğitim alan yaşlıların hastalıkları ve diyetleri konusunda daha bilgili oldukları belirtilmiştir (28). Feldblum ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada malnütrisyonu olan bireyler ile malnütrisyon riski olanları karşılaştırılmış ve malnütrisyonu olanların daha az eğitilmiş oldukları saptanmıştır (28). Bizim çalışmamızda eğitim durumu arttıkça malnütrisyon sıklığının azaldığı görülmekle beraber bu fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmadı.

Yapılan pek çok çalışmada gelir düzeyinin beslenme durumunu etkilediği gösterilmiştir. Ekonomik durum; besin temini, besin çeşidi, besin tüketim miktarı, günlük harcamaları, aktiviteleri ve tedavi olanaklarını etkileyerek beslenme durumunu etkilemektedir (28,29). Bu çalışmada katılımcıların aylık gelirlerine göre malnütrisyon ve malnütrisyon riski oranlarında anlamlı farklılık saptanmadı. Bu durum çalışmada düzenli aylık geliri olanların sayısının düzenli geliri olmayanlardan çok fazla olmasına bağlandı.

Çeşitli çalışmalarda MNA ile antropometrik ölçümler arasında korelasyon bulunmuştur (28, 34). Murphy ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada, VKİ ve vücut ağırlığının, MNA'ye göre malnütrisyonu olan bireylerle, beslenme durumu iyi olan bireylerde anlamlı olarak farklı olduğunu bulmuşlardır(34). Yaşlılarda VKİ'nin normal değerleri için en iyi kesişim noktaları konusunda tam bir fikir birliği yoktur (35). DSÖ, yetişkinler için sağlıklı vücut ağırlığı aralığını, VKİ'nin 18,5-24,9 arasında olması olarak tanımlarken, düşük mortalite riskini temel almışlardır (36). Winter ve ark. bağımsız olarak evlerinde yaşayan, 65 yaş ve üzeri bireylerde, VKİ ve mortalite arasındaki ilişkiyi inceleyen, 1990-2013 yılları arasında

yapılmış, 32 prospektif kohort çalışmasının meta analizini yapmışlardır. Çalışmaya toplam 197.940 kişi dâhil edilmiştir. VKİ, 23 kg/m²'nin altında olan yaşlıların ağırlık durumlarının izlenmesinin, kilo kaybının erken teşhis edilmesi ve değiştirilebilir nedenlerin belirlenmesi açısından uygun olacağını belirtmişlerdir (36).Bu çalışmada, MNA'ye göre, malnütrisyon ve malnütrisyon riski olan yaşlıların VKİ değerlerinin, beslenme durumu iyi olan yaşlıların VKİ değerlerine göre anlamlı olarak düşük olduğu bulundu.

Küçükerdönmez ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada MNA'ya göre malnütrisyon ve malnütrisyon riski olan yaşlılarla, beslenme durumu iyi olan yaşlıların, VKİ, ağırlık, üst orta kol çevresi(ÜOKÇ), baldır çevresi ölçümlerini karşılaştırmış ve anlamlı farklılık olduğunu ve tüm antropometrik ölçümlerin beslenme durumu iyi olan yaşlılarda daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir(26). Bizim çalışmamızda da ÜOKÇ ve baldır çevresi ölçümleri MNA ölçeğine göre sırasıyla 22cm ve 31cm sınır kabul edilerek hastalar incelendi. İnceleme sonucunda ÜOKÇ ve baldır çevresi malnütrisyon ve malnütrisyon riski olan hastalarda, malnütrisyonu olmayan hastalara göre anlamlı olarak düşük saptandı.

Sonuç

Yaşlı hastalarda malnütrisyon ve malnütrisyon riski sıklığını araştırdığımız çalışmamızda hastaların %2,1'inde malnütrisyon ve %5'inde malnütrisyon riski tespit ettik. Hastaların %92,9'unda ise malnütrisyon yoktu. İleri yaşlarda malnütrisyon sıklığında artış tespit edildi. Birinci basamak sağlık kuruluşlarında malnütrisyonla ilgili yeterli çalışma bulunmadığı ve bu durumun ihmal edildiği gözlenmektedir. Bu konunun geniş ölçekli ve kapsamlı çalışmalarla irdelenmesi önem arz etmektedir. Çalışmalarda MNA dışında farklı malnütrisyon ölçekleride kullanılarak sonuçlar karşılaştırmalı olarak değerlendirilebilir.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Sobotka L, editor. Basics in clinical nutrition. 4th ed. Galen; 2012.
2. Pirlich M, Schütz T, Kemps M, Luhman N, Minko N, Lübke HJ, et al. Social risk factors for hospital malnutrition. *Nutrition* 2005;21:295-300.
3. McWhirter JP, Pennington CR. Incidence and recognition of malnutrition in hospital. *BMJ* 1994; 308: 945-8.
4. Correia MI, Waitzberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clin Nutr* 2003; 22: 235-9.
5. Pirlich M, Schütz T, Norman K, Gastell S, Lübke HJ, Bischoff SC, et al. The German hospital malnutrition study. *Clin Nutr* 2006; 25: 563-72.
6. Elia M, Jones B, Russell C. Malnutrition in various care settings in the UK: the 2007 Nutrition Screening Week Survey. *Clin Med* 2008; 8: 364-5.
7. Gündoğdu H. Malnütrisyon(Derleme). *İç Hastalıkları Dergisi* 2010;17:189-202
8. Allison SP. Malnutrition, disease and outcome. *Nutrition* 2000; 16: 590-3.
9. Gündoğdu H. Protein-enerji malnutrisyonu. İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalin S, Süleymanlar G (editörler). *Temel İç Hastalıkları*. Ankara: Güneş Kitabevi, 1996: 1610-6.
10. Butterworth CE Jr. Malnutrition in the hospital. *JAMA* 1974; 230: 879.
11. Aile Hekimliği Uygulamasında Önerilen Periyodik Sağlık Muayeneleri Ve Tarama Rehberi(2015), TC Sağlık Bakanlığı, Bakanlık Yayın No:991.
12. Faul, F., Erdfelder, E., Buchner, A., & Lang, A.-G. Statistical power analyses using G*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behavior Research Methods*, 2009; 41, 1149-1160.
13. Vellas B, Villars H, Abellan G, et al. Overview of MNA – It's History and Challenges. *J Nut Health Aging* 2006; 10:456-465.
14. Ülger Z1, Halil M, Cankurtaran M, Yavuz BB, Yesil Y, Kuyumcu ME, Gungor E, İzgi H, İskit AT, Abbasoglu O, Ariogul S. Malnutrition in Turkish nursing homes: a correlate of short term mortality. *J Nutr Health Aging*. 2013 Apr;17(4):305-9.
15. Kaiser MJ1, Bauer JM, Rämisch C, Uter W, Guigoz Y, Cederholm T, Thomas DR, Anthony PS, Charlton KE, Maggio M, Tsai AC, Vellas B, Sieber CC; Mini Nutritional Assessment International Group. Frequency of malnutrition in older adults: a multinational perspective using the mini nutritional assessment. *J Am Geriatr Soc*. 2010 Sep;58(9):1734-8.
16. Bozoğlu E, Öztürk A, Malnutrisyonun tanımı, sıklığı ve etiyojik faktörler. *Türkiye Klinikleri J Geriatri-Special Topics*. 2016; 2(1); 7-15.
17. Han Y, Li S, Zheng Y. Predictors of nutritional status among community-dwelling older adults in Wuhan, China. *Public Health Nutrition*. 2008; 12(8): 1189–1196.
18. Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması (2013). TC Sağlık Bakanlığı, Bakanlık Yayın No:909.
19. Visvanathan R. Under-nutrition in older people: a serious and growing global problem. *J Postgrad Med*. 2003;49: 352-60.
20. Griep MI, Mets TF, Collys K, Kristoffersen IP, Massart DL. Risk of malnutrition in retirement homes elderly persons measured by the "mini-nutritional assessment". *Journal of gerontology*. 2000; 55(2):57-63.
21. Şahin H, Çiçek B, Yılmaz M, Ongan D, Kaya N, İnanç N. Kayseri ilinde yaşayan 65 yaş ve üzeri bireylerde beslenme durumu ve yaşam kalitesinin saptanması. *Turkish Journal of Geriatrics*. 2013; 16 (3): 322-29.
22. Ülger Z, Halil M, Kalan I, Yavuz BB, Cankurtaran M, Güngör E ve diğerler. Comprehensive assessment of malnutrition risk and related factors in a large group of community-dwelling older adults. *Clinical Nutrition*. 2010; 29: 507–11.
23. Çevik A, Basat O, Uçak S. Evde sağlık hizmeti alan yaşlı hastalarda beslenme durumunun değerlendirilmesi ve beslenme durumunun laboratuvar parametreleri üzerine olan etkisinin irdelenmesi. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*. 2014; 132-38.
24. Erdoğan T, Tunca H. Dâhiliye polikliniğine başvuran geriatrik hastaların çok yönlü fonksiyonel değerlendirilmesi ve beslenme durumlarının irdelenmesi. *Osmangazi tıp dergisi/Osmangazi Journal of Medicine*. 2016; 38: 1-8.
25. Hengstermann S, Nieczej R, Steinhagen-Thiessen E, Schulz RJ, Which are the most efficient items of mini nutritional assessment in multimorbid patients? *The Journal of Nutrition*. 2008; 12(2).
26. Kucukerdonmez Ö, Koksall E, Rakicioglu N, Pekcan G, Nutritional assessment tools used in the elderly. *Saudi Med J*. 2005; Vol. 26 (10).
27. Arıkbuka MÖ. Kardiyovasküler hastalığı nedeniyle hastaneye yatan bireylerin malnutrisyon durumları ile hastane malnutrisyonun yatış sürelerine etkisi [Doktora tezi].Lefkoşa: Yakın Doğu Üniversitesi; 2012.
28. Şanlıer N, Yabancı N. Mini nutritional assessment in the elderly: living alone, with family and nursing home in Turkey. 2006; 36 (1): 50-8.
29. Tajvar M, Arab M, Montazeri A. Determinants of health-related quality of life in elderly in Tehran, Iran. *BMC Public Health*. 2008; 8(323): 1-8.

30. Erdoğan T, Tunca H. Dâhiliye polikliniğine başvuran geriatrik hastaların çok yönlü fonksiyonel değerlendirilmesi ve beslenme durumlarının irdelenmesi. Osmangazi tıp dergisi/Osmangazi Journal of Medicine. 2016; 38: 1-8.
31. Feldblum I, German L, Castel H, Harman-Boehm I, Bilenko N, Eisinger M, Fraser D, Shahar DR. Characteristics of undernourished older medical patients and the identification of predictors for undernutrition status. Nutrition Journal. 2007; 6:37.
32. Ghimire S, Baral BK, Callahan K, Nutritional assessment of communitydwelling older adults in rural Nepal. Journal. pone.2017; 1-15.
33. Donini LM, Scardella P, Piombo L, Neri B, Asprino R, Proietti AR, Carcaterra S, Cava E, Cataldi S, Cucinotta D, Bella GD, Barbagallo M, Morrone A. Malnutrition in elderly: social and economic determinants. The Journal of Nutrition. 2013; 17(1).
34. Murphy MC, Brooks CN, New SA and Lumbers ML. The use of the Mini-Nutritional Assessment (MNA) tool in elderly orthopaedic patients. European Journal of Clinical Nutrition (2000) 54, 555-62.
35. Rakicioğlu N. Yaşlılık döneminde malnutrisyonun saptanması. 2009. http://e-kutuphane.teb.org.tr/pdf/tebakademi/geriatri_2009/21.pdf Erişim tarihi: 01/05/2020.
36. Winter JE, MacInnis RJ, Wattanapenpaiboon N, Caryl A Nowson. BMI and all-cause mortality in older adults: a meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2014;1-17.



Yaşlanma ve Hipertansiyonda Yeni Bir Endotelial Disfonksiyon Belirteci: Çözünebilir Lektin Benzeri Okside Düşük Dansiteli Lipoprotein-1 Soluble Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 As A Novel Marker of Endothelial Dysfunction Related to Hypertension in Aging

Muhammed Emin DEMİRKOL¹, Serap YAVUZER², Mahir CENGİZ², Bora KORKMAZER³

Huriye BALCI⁴, Hafize UZUN⁵, Alper DÖVENTAŞ⁶, Hakan YAVUZER⁶

¹Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

²Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Çanakkale Devlet Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Çanakkale, Türkiye

⁴İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Merkezi Araştırma Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye

⁵İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁶İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

GİRİŞ ve AMAÇ: Çözünebilir lektin benzeri oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü-1 (sLOX-1), oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoprotein (oxLDL), nitrik oksit (NOx) ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ve karotis intima-media kalınlığının (CIMT) yaşlanma ve hipertansiyondaki (HT) rolünü araştırmaktır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Her biri 30 katılımcıdan oluşan; yaşlı HT, genç HT, yaşlı kontrol ve genç kontrol sLOX-1, oxLDL, CIMT, iNOS ve NOx değerleri karşılaştırıldı.

BULGULAR: sLOX-1 ve oxLDL düzeyleri hipertansif gruplarda kontrol gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksekti. Yaş ile sLOX-1 ve CIMT arasında pozitif korelasyon saptandı. sLOX-1, oxLDL, CIMT, iNOS, sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı arasında pozitif, sLOX-1 ise NOx ile negatif korelasyon saptandı. Regresyon analizinde, CIMT ve oxLDL'nin hipertansiyon üzerinde en etkili faktörler olduğu saptandı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Bu çalışma sLOX-1 ile ilişkili oksidasyon yollarının ve endotel disfonksiyonunun yaşlanma ile ilişkili HT riskini artırabileceğini göstermektedir. Nitrik oksit eksikliği yaşlılarda sLOX-1 ekspresyonunu artırabilir, bu da hipertansiyonda daha fazla sLOX-1 aracılı NOx eksikliğine yol açar. Bu döngünün NOx azalması veya sLOX-1 ve iNOS aktivitesinin aktivasyonu ile tetiklenip tetiklenmediğini değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Çözünebilir lektin benzeri oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoprotein-1, hipertansiyon, nitrik oksit, oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoprotein, yaşlanma

Abstract

INTRODUCTION: To investigate the role of soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (sLOX-1) is an endothelial receptor for circulating oxidized low density lipoprotein (oxLDL), nitric oxide (NOx) and inducible nitric oxide synthase (iNOS) and carotid intima-media thickness (CIMT) in aging and hypertension (HT).

METHODS: Consisting of 30 participants each; sLOX-1, oxLDL, CIMT, iNOS and NOx values of old HT, young HT, old controls and young controls were compared.

RESULTS: sLOX-1 and oxLDL levels were significantly higher in the hypertensive groups than the control groups. The age was positively correlated with sLOX-1 and CIMT. sLOX-1 was positively correlated with oxLDL, CIMT, iNOS, SBP, and DBP, while sLOX-1 was negatively correlated with NOx. According to the regression analysis, CIMT and oxLDL are found to be the most effective factors on hypertension.

DISCUSSION and CONCLUSION: This study demonstrates that sLOX-1 related oxidation pathways and endothelial dysfunction may increase the risk of aging associated HT. NOx deficiency may increase sLOX-1 expression in elderly, leading to even more sLOX-1-mediated NOx deficiency in hypertension. Further studies are needed to evaluate whether this cycle is triggered by the decrease of NOx or the activation of sLOX-1 and iNOS activity.

Keywords: Aging, hypertension, nitric oxide, oxidized low density lipoprotein, soluble lectin-like oxidized low density lipoprotein-1

GİRİŞ

Yaşlanma, kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişimi ve progresyonunda ana risk faktörlerinden biri

olup, kan damarlarında kompleks yapısal ve fonksiyonel değişikliklerle karakterizedir. Yaşlanma sürecinde ortaya çıkan endotelial

disfonksiyon hipertansiyon (HT) gelişiminde bağımsız bir risk faktörüdür (1). Çözünebilen lektin benzeri okside düşük dansiteli lipoprotein reseptörü-1 (sLOX-1) okside düşük dansiteli lipoprotein (oxLDL) ligandlarını, yaşlı hücreler veya ileri glikasyon son ürünlerini içeren bir multiligand reseptördür. Hipertansiyon varlığında sLOX-1 ekspresyonu artarken, statin ve anjiotensin reseptör blokleri kullanımı ile azalır (2,3). Yaşlanma ile birlikte sLOX-1 ve oxLDL indüklenir (4,5). Nitrik oksit (NOx), esansiyel bir aminoasit olan L-arjininin NOx sentaz (NOS) ile oksidasyonundan oluşan önemli bir vazodilatördür. Nitrik oksit sentazın üç farklı formu vardır; indüklenebilir (iNOS), nöronal (nNOS) ve endotelial (eNOS). Fare modellerinde yapılan aterogenez çalışmalarında eNOS ve nNOS'un aterosleroza karşı protektif rol oynadığı, iNOS'un ise proaterosklerotik olduğu gösterilmiştir. Yaşlı hipertansif hastalarda iNOS polimorfizmin oksidatif stres ve bozulmuş vasküler yapı ile ilişkili olarak çok daha sık olduğu rapor edilmiştir (6-8). Ancak, hipertansiyonda yaşlanmanın sLOX-1 ve karotis intima-media kalınlığı (CIMT) ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir.

Bu çalışmanın birinci amacı hipertansiyonda yaşlanmanın sLOX-1 ve CIMT ile ilişkili olup olmadığını araştırmak, ikinci amacı ise yaşlanma ve hipertansiyonda oxLDL, NOx ve iNOS aktivitelerini araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma, İstanbul-Cerrahpaşa Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından çalışma başlamadan önce 07/03/2013 tarih, 83045809/5570 nolu etik kurul ve Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Tüm hastalardan aydınlatılmış onam alınmış ve öncesinde çalışma prosedürleri hakkında tam olarak bilgilendirilmiştir.

Hasta Popülasyonu

Bu çalışmaya Mart 2013 ile Ocak 2016 tarihleri arasında hastanemizin iç hastalıkları ve geriatri polikliniklerine başvuran hastalar dahil edildi. İlk olarak yaşlılarda 60 yaş ve üstü toplam altmış kişi ve genç gruplarda 20-50 yaş arası toplam altmış kişi olarak iki grup tasarlandı. Genç grup 30 HT hastası, 30 normotansif sağlıklı bireyden, yaşlı grup 30 HT hastası, 30 normotansif sağlıklı bireyden oluşturuldu. Çalışma gruplarının tercih edilen yaş sınırları daha önce yayınlanmış literatür verilerine göre yapıldı (8, 9).

Çalışmamızın dışlama kriterleri; metabolik sendrom, diabetes mellitus, dislipidemi, herhangi bir sistemik hastalık varlığı ve aşırı kilo veya obezite (vücut kitle indeksi > 25 kg / m²) idi. Deneklerin hiçbirinde sigara ve alkol kullanım öyküsü yoktu. Çalışmaya alınan hastalar daha önce polikliniğimizden HT tanısı alan takipli hastalar arasından seçildi. Yaşlı ve genç HT grupları antihipertansif tedavilerine göre homojen olarak oluşturuldu. Toplam 23 genç ve 22 yaşlı HT hastası kalsiyum kanal blokleri tedavisi altında iken, 13 genç ve 15 yaşlı HT hastası diüretik tedavisi almakta idi. Oksidatif stress üzerine olan etkileri nedeniyle anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, anjiotensin reseptör blokörü ve beta bloker kullanımı olan hastalar çalışma dışında tutuldu (10, 11).

Brakiyal arter basınç ölçümleri aynı doktor tarafından üç gün içerisinde üç kez olmak üzere civalı sfigomanometreyle (Riester big ben round, Jungingen, Germany) yapıldı. Klinik sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) değerleri yapılan bu üç ölçümün aritmetik ortalaması alınarak hesaplandı. Kan basıncı <130/80 mm Hg olan denekler kontrol grubuna dahil edildi.

Karotis İntima-Media Kalınlığı Ölçümü

Ekstrakraniyal karotis arterlerin değerlendirilmesi 5-10 Mhz lineer prob ile yüksek çözünürlüklü B-mod ultrasonografi (ATL, Ultramark 9 HDI, Bothell, WA, USA) ile yapıldı. Standard protokolde tüm ultrasonografik CIMT ölçümleri

hastalara kör tecrübeli bir radyolog tarafından yapıldı. Ekstrakraniyal karotis arter görüntülemeleri hasta supin pozisyonda iken yapıldı. Sağ ve sol ana karotis arter, bifurkasyon ve internal karotis arterin ilk 20 milimetresi olmak üzere üç farklı noktadan ölçüm yapıldı. Ölçümler B-Modda damar lümeni ekojenitesi ile media/adventisya ekojenitesi arasından uzunlamasına yapıldı. Ortalama CIMT yapılan üç ölçümün aritmetik ortalaması alınarak hesaplandı (12). Tüm ölçümler, cihazın digital çap ölçerleri kullanılarak, uzunlamasına taramaların dondurularak elde edilen görüntülerinin taranması ile yapıldı.

Örnek Toplanması ve Ölçümü

Sabah açlık kan örnekleri antikoagülansız EDTA'lı tüplere alındı. Beş dakika boyunca 2500 x g santrifüj ile plazma ve serum ayrıldı. Her örnek dört parçaya bölünerek biyokimyasal analiz yapılana kadar -80 °C'de saklandı. Serum C-reaktif protein (CRP) düzeyleri nefelometrik yöntemle ölçüldü (Immagine 800 Beckman Coulter). Diğer biyokimyasal parametreler rutin kitlerle yapıldı.

Serum sLOX-1 Konsantrasyonlarının Ölçümü

Serum sLOX-1 düzeyleri uygun Enzim-Bağlı-İmmün Assay kiti (Uscn Life Science Inc., San Diego, CA, USA; ELISA Kit, Cat. No: SEB859Hu) ile ölçüldü. Ölçüm içi ve ölçümler arası katsayı varyasyonları sırasıyla % 4.9 (n=10) ve % 5.8 (n=10) idi.

Plazma oxLDL Konsantrasyonlarının Ölçümü

Plasma oxLDL düzeyleri uygun Enzim-Bağlı-İmmün Assay kiti (Mercodia, Uppsala, Sweden; Cat. No: 10-1143-01) ile ölçüldü. Ölçüm içi ve ölçümler arası katsayı varyasyonları sırasıyla %4,6 (n=15) ve %5,3 (n=15) idi.

Serum NOx Konsantrasyonlarının Ölçümü

Serum NOx konsantrasyonları nitrat/nitrit kolorimetrik analiz kiti (Enzo Life Sciences,

Lausen, Switzerland; Cat. No: ADI-917-020) ile serum NO₂/NO₃ düzeyleri ölçülerek yapıldı. Ölçüm içi ve ölçümler arası katsayı varyasyonları sırasıyla %2,9 (n=20) ve %3.7 (n=20) idi.

Plazma iNOS Aktivitesi Ölçümü

Plazma iNOS aktivitesi uygun Enzim-Bağlı-İmmün Assay kiti (Human Nitric Oxide Synthase 2, Inducible (NOS2), Uscn Life Science Inc. ELISA Kit, Cat. No: SEA837Hu, USA) ile ölçüldü. Ölçüm içi ve ölçümler arası katsayı varyasyonları sırasıyla %4,9 (n=15) ve %6.1 (n=15) idi.

İstatistiksel Analiz

Yapılan güç analizinde ortalama rölatif endotel hasarı seviyelerinde beklenen farkı tespit etmek için alfa <0.05, % 80 güç değerinde grup başına 30 hastadan oluşan bir örneklem sayısına ihtiyaç duyulduğu tespit edildi (13). Tüm istatistiksel analizler SPSS 22.0 programı (IBM SPSS Statistics; IBM, Armonk, N.Y., USA) ile yapıldı. Kategorik değişkenler sayı olarak verilirken, sürekli değişkenler ortalama± standart sapma olarak verildi. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında ki-kare testi ve Fisher kesin testi (Fisher's exact test) kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Gruplar arasında ortalama değerler karşılaştırılırken bağımsız örneklem t-testi kullanıldı. Çoklu bağımsız grupların ortalama değerleri tek yönlü varyans analizi (One-way ANOVA) ile karşılaştırıldı. Bonferroni testi ile post hoc analiz yapıldı. Ölçümler arasında korelasyon olup olmadığı Pearson ve Spearman korelasyon testleri kullanılarak değerlendirildi. Hipertansiyon ve yaşlanma için bağımsız risk faktörlerini saptamak amacıyla multivaryant lojistik regresyon analizi kullanıldı. P değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Grupların demografik verileri ve laboratuvar bulgularının karşılaştırması Tablo 1'de

gösterilmiştir. Yaşlı ve genç hastalar arasında oksidatif serum parametrelerinin karşılaştırması Tablo 2’de gösterilmiştir. Kontrol grubunda ve HT grubunda oksidatif serum parametreleri ve CIMT değerlerinin karşılaştırması Tablo 3’te gösterilmiştir.

Tüm gruplarda; yaş ile sLOX-1 ve CIMT değerleri arasında pozitif korelasyon (sırasıyla r değerleri $r=0.23$ ve $r=0.68$, p değerleri $p=0.009$ ve $p<0.001$), NOx değerleri arasında negatif korelasyon ($r=-0.24$, $p=0.008$) mevcuttu, sLOX-1 değerleri ile oxLDL, CIMT, SKB, DKB ve iNOS değerleri arasında pozitif korelasyon (sırasıyla r değerleri $r=0.55$, $r=0.42$, $r=0.19$, $r=0.20$, $r=0.37$, p değerleri $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.03$, $p=0.02$ ve $p<0.001$), NOx değerleri arasında negatif korelasyon ($r=-0.25$, $p=0.008$) mevcuttu, oxLDL değerleri ile CIMT, SKB, DKB ve iNOS değerleri arasında pozitif korelasyon (sırasıyla r değerleri $r=0.46$, $r=0.22$, $r=0.25$, $r=0.43$, p değerleri $p<0.001$, $p=0.01$, $p=0.006$ ve $p<0.001$) NOx değerleri arasında negatif korelasyon ($r=-0.25$, $p=0.005$) mevcuttu, NOx değerleri ile iNOS ve SKB değerleri arasında negatif korelasyon (sırasıyla r değerleri $r=-0.35$, $r=-0.31$, p değerleri $p<0.001$, $p=0.001$) mevcuttu, iNOS değerleri ile CIMT değerleri arasında pozitif korelasyon ($r=0.20$, $p=0.02$) mevcuttu.

Genç hasta grubunda sLOX-1 değerleri ile oxLDL, CIMT, DKB ve iNOS değerleri arasında pozitif korelasyon (sırasıyla r değerleri $r=0.64$, $r=0.45$, $r=0.33$, $r=0.394$, p değerleri $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.01$ ve $p=0.002$), NOx ile negatif korelasyon ($r=-0.31$, $p=0.01$) mevcuttu, oxLDL ile CIMT, SKB, DKB ve iNOS arasında pozitif korelasyon (sırasıyla r değerleri $r=0.67$, $r=0.34$, $r=0.37$, $r=0.43$ ve p değerleri $p<0.001$, $p=0.008$, $p=0.003$ ve $p=0.001$), mevcuttu, NOx ile iNOS arasında negatif korelasyon ($r=-0.50$, $p<0.001$) mevcuttu ve CIMT ile NOx arasında negatif korelasyon ($r=-0.50$, $p<0.001$), iNOS arasında pozitif korelasyon ($r=0.49$, $p<0.001$) mevcuttu.

Yaşlı hasta grubunda; sLOX-1 değerleri ile oxLD,

CIMT, SKB ve iNOS değerleri arasında pozitif korelasyon (sırasıyla r değerleri $r=0.45$, $r=0.35$, $r=0.30$, $r=0.48$, p değerleri $p<0.001$, $p=0.02$, $p=0.01$ ve $p<0.001$), NOx ile negatif korelasyon ($r=-0.41$, $p=0.001$) mevcuttu, oxLDL ile CIMT ve iNOS arasında pozitif korelasyon (sırasıyla r değerleri $r=0.49$, $r=0.34$, $r=0.76$ ve p değerleri $p<0.001$ ve $p<0.001$) mevcuttu, NOx ile SKB ve DKB arasında negatif korelasyon (r değerleri sırasıyla $r=-0.40$, $r=-0.27$ ve p değerleri $p=0.001$ ve $p=0.03$) mevcuttu, iNOS ile CIMT arasında pozitif korelasyon ($r=0.41$, $p=0.001$) mevcuttu.

Tüm HT grubunda sLOX-1 değerleri ile oxLD, iNOS ve CIMT değerleri arasında pozitif korelasyon (sırasıyla r değerleri $r=0.53$, $r=0.39$, $r=0.38$, p değerleri $p<0.001$, $p=0.02$ ve $p=0.003$), NOx ile negatif korelasyon ($r=-0.26$, $p=0.03$) mevcuttu, oxLDL ile NOx arasında negatif korelasyon ($r=-0.29$, $p=0.02$), iNOS ve CIMT arasında pozitif korelasyon (sırasıyla r değerleri $r=0.53$, $r=0.36$ ve p değerleri $p<0.001$ ve $p=0.004$) mevcuttu.

Genç HT grubunda sLOX-1 değerleri ile oxLD, iNOS ve CIMT değerleri arasında pozitif korelasyon (sırasıyla r değerleri $r=0.69$, $r=0.56$, $r=0.44$, p değerleri $p<0.001$, $p<0.001$ ve $p=0.01$) mevcuttu, oxLDL ile CIMT ve iNOS arasında pozitif korelasyon (sırasıyla r değerleri $r=0.51$, $r=0.53$ ve p değerleri $p=0.004$ ve $p=0.002$), NOx ile negatif korelasyon ($r=-0.40$, $p=0.03$) mevcuttu, CIMT ile NOx arasında negatif korelasyon ($r=-0.69$, $p<0.001$), iNOS ile pozitif korelasyon ($r=0.56$, $p<0.001$) mevcuttu.

Yaşlı HT grubunda sLOX-1 değerleri ile NOx arasında negatif korelasyon ($r=-0.41$, $p=0.02$) mevcuttu, oxLDL ile CIMT ve iNOS arasında pozitif korelasyon (sırasıyla r değerleri $r=0.75$, $r=0.57$ ve p değerleri $p<0.001$ ve $p<0.001$) mevcuttu, NOx ile iNOS arasında negatif korelasyon ($r=-0.56$, $p<0.001$) mevcuttu, CIMT ile NOx arasında negatif korelasyon ($r=-0.83$, $p<0.001$) mevcuttu.

Tüm HT grupları ve tüm kontrol grupları için ayrı ayrı, CIMT ve endotel hasar parametrelerinin her biri için odd’s oranı (OR) dahil olmak üzere çok

multivaryant lojistik regresyon analizi, gerçekleştirildi. Tüm HT gruplarında anlamlı risk faktörleri CIMT ($P<0.001$, Beta=0.748, OR (95% güven aralığı (CI) =2.088 (1.533–2.642) ve oxLDL ($P<0.001$, Beta=-0.496, OR (95% CI=-0.33 (0.048–0.017) ile ilişkili idi.

Genç ve yaşlı gruplardaki parametreler arasındaki anlamlı ilişki CIMT ($P<0.001$, Beta=0.748, OR (95% CI=-0.409 (0.481–0.337), sLOX ($P=0.001$, Beta=0.748, OR (95% CI =-0.275 (0.427–0.123) ve NOx ($P<0.001$, Beta=0.748, OR (95% CI=-6.688 (9.760–3.615) idi.

Tablo 1. Çalışma grubunun demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları

	Genç (n = 60) (20–50 yaş)			Yaşlı (n = 60) (≥ 60 yaş)		
	Kontrol (n=30)	HT (n=30)	<i>p</i>	Kontrol ^a (n=30)	HT ^b (n=30)	<i>p</i>
Cinsiyet (K/E)	18/12	17/13	0.79	15/15*	19/11*	0.43
Yaş (yıl)	42.1±4.2	43.2±3.6	0.11	69.5±7.2***	72.1±8.3***	0.16
Hastalık süresi (yıl)	-	4.9±3.7	-	-	15±7.6***	-
Klinik SKB (mmHg)	121.6±6.9	133.8±6.7	<0.001	115±7.3**	129.6±8.8*	<0.001
Klinik DKB (mmHg)	75.1±5.5	84.3±6.4	<0.001	75.1±7.2*	82.3±8.9*	<0.001
VKİ (kg/m ²)	22.3±1.8	22.4±1.6	0.35	23.9±1.3*	23.5±1.2*	0.78
Glukoz (mg/dL)	80.1±5.3	82.1±5.1	0.35	83±5.1*	84.8±5.8*	0.93
Kreatinin (mg/dL)	0.68±0.2	0.71±0.21	0.53	0.82±0.18**	0.86±0.22**	0.38
Total Kolesterol (mg/dL)	169.4±21.5	179.4±14.5	0.07	181.8±11.1**	185.4±15.4*	0.65
LDL (mg/dL)	95.2±20.1	106±14.9	0.1	113.8±15.7**	114.6±13.3*	0.89
TG (mg/dL)	82.4±28.1	94.5±31.8	0.21	85.8±33.1*	99.4±31.5*	0.13
CRP (mg/L)	1.6±1.5	3.1±2.4	0.007	3.4±2.6***	4.6±2.8**	0.15

HT: Hipertansiyon, KIMK: Karotis İntima Media Kalınlığı, SKB: Sistolic kan basıncı, DKB: Diyastolic kan basıncı, VKİ: Vücut Kitle indeksi, LDL: Low density lipoprotein, TG: Trigliserit, CRP: C-reactive protein.

aGenç kontrol vs yaşlı kontrol, bGenç HT vs yaşlı HT; *Non Significant, ** $p<0.05$, *** $p<0.001$

Tablo 2. Genç ve yaşlı grupta endoteli etkileyen parametreler

	Genç (n = 60) (20–50 yaş)			Yaşlı (n = 60) (≥ 60 yaş)		
	Kontrol (n = 30)	HT (n = 30)	<i>p</i>	Kontrol (n = 30)	HT (n = 30)	<i>p</i>
sLOX-1 (ng/mL)	0.43 ± 0.34	1.21 ± 1.02	<0.001	0.7 ± 0.23	1.49 ± 0.68	<0.001
oxLDL (mU/L)	5.2 ± 4.9	11.9 ± 8.7	0.001	6.1 ± 3.2	9.3 ± 6.2	0.01
NOx(μmol/L)	9.89 ± 5.3	9.3 ± 5.09	0.67	16.5 ± 6.4	9.5 ± 3.7	<0.001
iNOS(pg/mL)	298.7 ± 87	262.3 ± 61	0.06	353.7 ± 132	266.3 ± 74	0.003

HT: hipertansiyon; sLOX-1: soluble lectin-like oxidized LDL receptor-1; oxLDL: oxidized low-density lipoprotein; NOx: nitric oksit; iNOS: inducible nitrik oksit sentaz.

Tablo 3. Genç ve yaşlı HT grubunda endoteli etkileyen oksidatif serum parametreleri

	Kontrol Grup			HT Grup		
	Genç (n = 30)	Yaşlı (n = 30)	p	Genç (n = 30)	Yaşlı (n = 30)	p
sLOX-1 (ng/mL)	0.43 ± 0.34	0.7 ± 0.23	0.001	1.21 ± 1.02	1.49 ± 0.68	0.21
oxLDL (mU/L)	5.2 ± 4.9	6.1 ± 3.2	0.42	11.9 ± 8.7	9.3 ± 6.2	0.18
NOx (µmol/L)	9.89 ± 5.3	16.5 ± 6.4	<0,001	9.3 ± 5.09	9.5 ± 3.7	0.86
iNOS (pg/mL)	298.7 ± 87	353.7 ± 132	0.06	262.3 ± 61	266.3 ± 74	0.82
CIMT (mm)	0.6 ± 0.14	1.01 ± 0.13	<0,001	0.84 ± 0.12	1.06 ± 0.16	<0,001

HT: hipertansiyon; sLOX-1: soluble lectin-like oxidized LDL receptor-1; oxLDL: oxidized low-density lipoprotein; NOx: Nitrik oksit; iNOS: inducible nitrik oksit sentaz; KIMK: Karotis intima media kalınlığı.

TARTIŞMA

Kardiyovasküler risk faktörlerinden olan yaşlanma ve hipertansiyonun birlikteliği endotelial disfonksiyon üzerine additive etkiye sahiptir (14). Çalışmamızda HT'de yaşlanmanın yüksek sLOX-1, oxLDL, iNOS ve CIMT aktiviteleri ile ilişkili olduğu ve bu ilişkinin azalmış NO aktivitesi ile uyumlu olduğu gösterildi. Tüm HT hasta gruplarında yaştan bağımsız olarak sLOX-1 ile NO arasında negatif korelasyon saptandı. Nitrik oksit eksikliği, sLOX-1 ekspresyonunu artırıyor ve HT'de daha da fazla sLOX-1 aracılığına yol açabiliyor olabilir. Regresyon analizi ile HT grupları değerlendirildiğinde CIMT ve oxLDL'nin HT'de en önemli faktör olarak bulundu. Çalışmamızın sonuçları ayrıca HT'si olan bireylerin KVH gelişimi açısından yüksek riskli olarak değerlendirilmesinin önemini desteklemektedir.

Oksidatif stresin bir işareti olan oxLDL, plazmada ve aterosklerotik arterlerde bulunur (9). oxLDL ile indüklenen iNOS ekspresyonunun farmakogenetik çalışmalarda makrofajdan türetilen köpük hücre göçünü inhibe ettiği gösterilmiştir. Huang ve ark. iNOS'un proaterosklerotik fonksiyonlara sahip olduğunu göstermiş ve plaklarda ateroskleroz gelişimini azaltmak için hedef gen olarak düşünülmesi

gerektiğini vurgulamışlardır (10). Bizim çalışmamızda hipertansif grupların oxLDL düzeyleri kontrol gruplarına göre anlamlı olarak yüksekti. oxLDL, yaşlılarda ve tüm HT gruplarında iNOS ve CIMT ile pozitif korelasyon gösterdi. Risk faktörleri tüm HT gruplarında CIMT ve oxLDL ile ilişkili idi. Bulgularımız plazma oxLDL'nin aterosklerotik lezyonlardan dolaşıma salındığını düşündürmektedir. CIMT gibi bir ateroskleroz belirteci olarak oxLDL risk altındaki yaşlı hastada advers vasküler olayları ön gördüren değerli bir indeks olarak kullanılabilir.

Vasküler endoteliumda eksprese edilen bir radikal temizleyici reseptör olan sLOX-1, endotelial disfonksiyonun güçlü bir erken mediyatörü olarak kabul edilir ve HT'de mikrovasküler endoteliumda NOx'ya bağımlı vazodilatasyonun önemli derecede azalması ile ilişkilidir (12). Özellikle, sLOX-1 oxLDL bileşenlerini tanır. Çalışmamızda yaşlı gruplarda sLOX-1'in oxLDL, iNOS, CIMT ve SKB ile pozitif, NOx ile negatif korelasyon gösterdiğini gösterildi. sLOX-1, oxLDL, NOx ve iNOS aktivitesi genç ve yaşlı HT grupları arasında farklılık göstermemekte idi. Tüm HT gruplarında sLOX-1, oxLDL, iNOS ve CIMT ile pozitif korelasyon gösterirken, NOx ile negatif korelasyon gösterdi.

Endotel disfonksiyonu aterojenik sürecin erken evresinde ortaya çıkar. İnsanda aterosklerotik

lezyonlarda sLOX-1, hem aterogenezin erken evresinde hem de ileri aterosklerotik plaklarda endotel hücrelerde aşırı düzeyde eksprese edilir. Ayrıca, sLOX-1'in neovasküler oluşumların endotel hücrelerinde de aşırı düzeyde eksprese edildiği gösterilmiştir (15). Çalışmamızın sonuçları, oxLDL'nin sLOX-1 indüksiyonuna ve endotel hücre aktivasyonuna katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. In vivo olarak, sLOX-1'in bazal ekspresyonu düşüktür, ancak oxLDL ve diğerleri maddeler tarafından indüklenebilir. sLOX-1'in oxLDL olarak bir liganda bağlanması, oksidatif strese neden olarak endotel hasarının erken safhasında kritik bir rol oynar. Hipertansiyon artmış vasküler oksidatif stres ile ilişkilidir, ancak oksidatif stresin HT'nin bir nedeni mi veya sonucu mu olduğu tartışılmaya devam etmektedir. Daha önce yaptığımız bir çalışmanın sonuçları oksidatif stresin hipertansiyon ve yaşlanmanın gelişimini ve ilerlemesini ayrı ayrı etkileyebileceğini göstermektedir (16). Bulgularımız hipertansiyonun aterosklerozun ilerlemesine nasıl katkı sağladığını açıklayabilir ve endotel disfonksiyonunun bir göstergesi olarak sLOX-1 klinik uygulamada ateroskleroz için erken bir belirteç olarak düşünülmesi gerektiğini ön gördürebilir.

Nitrik oksit endotel bağımlı vazodilatasyona aracılık eden, endotel kaynaklı, önemli bir maddedir. Azalmış NOx aktivitesi aterosklerozun başlaması, ilerlemesi ve komplikasyonlarında rol oynar (17). iNOS'un yaşla birlikte aşırı eksprese edildiği ve yaşa bağlı vasküler hücre apoptozu ile korele olduğu gösterilmiştir (18). Daha önce yapılan çalışmalara paralel olarak çalışmamızda yaşlı HT grubunda NOx aktivitesinin yaşlı kontrol gruplarına göre anlamlı olarak daha düşük ve iNOS aktivitesinin anlamlı derecede yüksek olduğunu bulduk. Daha önce birçok çalışmada NOx'nun plazma düzeylerinin yaşla birlikte azaldığı veya arttığı bildirilmiştir (19-21).

Bununla birlikte, yaşa bağlı endotel disfonksiyonun altında yatan nedenler ve mekanizmalar (iNOS gen indüklenebilirliği ve

aktivitesi gibi) henüz net değildir, ancak iNOS'un NOx seviyelerini değiştirdiği gösterilmiştir (10, 20). Endotel bağımlı vazodilatasyonda yaşa bağlı etkilene farklı mekanizmalara bağlı olabilir (13). Hayvan çalışmaları sLOX-1'in aşırı eksprese edilmesinin NOx azalmasıyla endotel bağımlı vazodilatasyonu azalttığını öne sürmektedir (22-24). Bu döngünün NOx biyoaktivitesinin azalması veya sLOX-1 ve iNOS aktivasyonu ile tetiklenip tetiklenmediğini değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, çalışmamızın sonuçları, genç ve yaşlı hipertansif hastalarda vasküler yaşlanmanın esas olarak endotel disfonksiyonunun erken belirteci olan artmış sLOX-1 seviyeleri ile karakterize olduğunu göstermektedir. iNOS/NOx yolağı, yaşlanma sürecinde endotel disfonksiyona katkıda bulunabilir ve özellikle yaşlı hipertansiflerde hem iNOS aktivitesini hem de endotel hasarını artırır. Yaşlanma HT'de sLOX-1 ve CIMT ile ilişkilidir. CIMT ve oxLDL HT üzerinde nisbeten daha etkili faktörlerdir. sLOX-1, oksLDL, NOx, iNOS ve CIMT'nin yaşlanma ve HT ile ilişkisini araştıran, daha büyük popülasyonda yapılacak randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Standartlara Uygunluk

Çalışma, İstanbul-Cerrahpaşa Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından çalışma başlamadan önce onaylanmış ve Helsinki İkinci Bildirgesinin gereklerine göre yürütülmüştür.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) tarafından desteklenmiştir (Proje Numarası: 30697).

KAYNAKLAR

1. Herrera MD, Mingorance C, Rodríguez-Rodríguez R et

- al. (2010) Endothelial dysfunction and aging: an update. *Ageing Res Rev.* 9: 142-152.
2. Navarra T, Del Turco S, Berti S et al. (2010) The lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 and its soluble form: cardiovascular implications. *J Atheroscler Thromb.* 17: 317-331.
3. Lubrano V, Balzan S (2014) LOX-1 and ROS, inseparable factors in the process of endothelial damage. *Free Radic Res.* 48: 841-848
4. Cakatay U, Kayali R, Uzun H (2008) Relation of plasma protein oxidation parameters and paraoxonase activity in the ageing population. *Clin Exp Med.* 8: 51-57.
5. Otsuki T, Maeda S, Mukai J et al. (2015) Association between plasma sLOX-1 concentration and arterial stiffness in middle-aged and older individuals. *J Clin Biochem Nutr.* 57: 151-155.
6. Oliveira-Paula GH, Lacchini R, Tanus-Santos JE (2014) Inducible nitric oxide synthase as a possible target in hypertension. *Curr Drug Targets.* 15: 164-174.
7. Cau SB, Carneiro FS, Tostes RC (2012) Differential modulation of nitric oxide synthases in aging: therapeutic opportunities. *Front Physiol.* 3: 218.
8. Glenn CL, Wang WY, Morris BJ (1999) Different frequencies of inducible nitric oxide synthase genotypes in older hypertensives. *Hypertension.* 33:927-932.
9. Mehta JL (2004) The role of LOX-1, a novel lectin-like receptor for oxidized low density lipoprotein, in atherosclerosis. *Can J Cardiol.* 20: 32-36.
10. Huang H, Koelle P, Fendler M et al. (2014) Induction of inducible nitric oxide synthase (iNOS) expression by oxLDL inhibits macrophage derived foam cell migration. *Atherosclerosis.* 235:213-222.
11. Besir, Fahri Halit, et al. "Normal values correlates' of carotid intima-media thickness and affecting parameters in healthy adults/Saglikli eriskinlerde karotis intima-media kalinliginin normal degerleri ve etkileyen parametreler." *The Anatolian Journal of Cardiology (Anadolu Kardiyoloji Dergisi)* 12.5 (2012): 427-434.
12. Yavuzer, S., Yavuzer, H., Cengiz, M., Erman, H., Altıparmak, M. R., Korkmazer, B. et al. (2015). Endothelial damage in white coat hypertension: role of lectin-like oxidized low-density lipoprotein-1. *Journal of human hypertension*, 29(2), 92-98.
13. Taddei S, Viridis A, Ghiadoni L (2001) Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans. *Hypertension.* 38: 274–279.
14. Kataoka H, Kume N, Miyamoto S et al. (1999) Expression of lectin like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in human atherosclerotic lesions. *Circulation.* 99: 3110-3117.
15. Yavuzer S, Yavuzer H, Cengiz M et al. (2016). The role of protein oxidation and DNA damage in elderly hypertension. *Aging Clin Exp Res.* 28: 625-632.
16. Davignon J, Ganz P (2004) Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation.* 109: III27-III32.
17. Braga M, Sinha Hikim AP, Datta S et al. (2008) Involvement of oxidative stress and caspase 2-mediated intrinsic pathway signaling in age-related increase in muscle cell apoptosis in mice. *Apoptosis.* 13: 822–832.
18. Di Massimo C1, Scarpelli P, Di Lorenzo N et al. (2006) Impaired plasma nitric oxide availability and extracellular superoxide dismutase activity in healthy humans with advancing age. *Life Sci.* 78: 1163-1167.
19. Pie JE, Baek SY, Kim HP et al. (2002) Age-related decline of inducible nitric oxide synthase gene expression in primary cultured rat hepatocytes. *Mol Cells.* 13: 399-406.
20. Alusik S, Jedlickova V, Paluch Z et al. (2008) Plasma levels of nitrite/nitrate and inflammation markers in elderly individuals. *Bratisl Lek Listy.* 109: 289-292.
21. Eichhorn B, Muller G, Leuner A et al. (2009) Impaired vascular function in small resistance arteries of LOX-1 overexpressing mice on high-fat diet. *Cardiovasc Res.* 82: 493–502.
22. Xu X, Gao X, Potter BJ et al. (2007) Anti-LOX-1 rescues endothelial function in coronary arterioles in atherosclerotic ApoE knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 27: 871–877.
23. Torregrossa AC, Aranke M, Bryan NS (2011) Nitric oxide and geriatrics: Implications in diagnostics and treatment of the elderly. *J Geriatr Cardiol.* 8: 230-242.
- 24.



Serebral Lateralizasyon, Koroner Arter Hastalığı, Koroner Arter Anomalileri ve Koroner Arter Baskınlığı Arasındaki İlişki

Relationship Between Cerebral Lateralization, Coronary Artery Disease, Coronary Artery Anomalies and Coronary Arterial Dominance

Mehmet COŞGUN¹ , Ertan YETKİN² 

¹Department of Cardiology, Bolu Abant İzzet Baysal University, Bolu, Türkiye

²Istinye University Department of Cardiology, Istanbul, Türkiye

Öz

GİRİŞ ve AMAÇ: Koroner Arter Hastalığının (KAH) iyi bilinen klasik risk faktörleri ve yeni tanımlanan minör risk faktörlerinin yanı sıra; "geometrik risk faktörleri" olarak adlandırılan yeni risk faktörleri son zamanlarda araştırılmaktadır. Serebral lateralizasyonun (SL) diğer hastalıklarla ilişkisi daha önce tanımlanmıştır. Bu çalışmanın amacı, KAH ile SL, koroner arter anomalisi, koroner arter baskınlığı arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Kliniğimizde Mayıs 2009-Mart 2010 tarihleri arasında koroner anjiyografisi yapılan ardışık 1069 hasta çalışmaya dahil edildi. Koroner arter darlığının varlığı ve evresi, anatomik varyasyonlar ve koroner arter anomalileri, koroner arter baskınlığı ve RCA (S veya C) şekli tanımlandı. Hastaların SL'ye ilişkin el tercihleri "10 Maddeli Edinburg Anketi" ile tanımlandı ve denekler şu şekilde üç gruba ayrıldı: solak, sağ elini kullanan ve her iki eklini kullanan. Hastaların yaş, boy, kilo ve KAH risk faktörlerinin varlığı kaydedildi.

BULGULAR: Üç grup arasında KAH, koroner arter anomalileri ve koroner arter baskınlığı açısından istatistiksel olarak fark yoktu. Orta yaş, sağ elini kullananlara kıyasla sol elini kullananlarda önemli ölçüde daha düşüktü. Koroner arter anomalileri ve koroner arter baskınlığı açısından 38 sol el ile 38 sağ el arasında fark yoktu.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Solak hastalarda daha düşük koroner arter darlığı oranları ve tutulan arter sayısının daha düşük olması sağ elini kullananların solaklara göre daha yüksek KAH riski altında olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Serebral lateralizasyon, Koroner Arter Hastalığı, Koroner arter baskınlığı, Koroner arter anomalisi.

Abstract

INTRODUCTION: Besides the well-known classic risk factors and newly described minor risk factors of Coronary Artery Disease (CAD); novel risk factors so-called "geometric risk factors" are recently being investigated. The association of cerebral lateralization (CL) with other diseases has been defined formerly. The aim of this study was to investigate the relationship between CL and CAD, coronary artery anomaly, coronary artery dominance.

METHODS: 1069 consecutive patients who underwent coronary angiography in our Clinics between May 2009 and March 2010 were included in the study. The presence and the stage of coronary arterial stenosis, the anatomic variations and coronary artery anomalies, coronary artery dominance and the shape of RCA (S or C) were defined. Hand preferences of the patients in regard to CL were defined with "10 Items Edinburgh Questionnaire" and subjects were divided into three groups as follows: left-handed, right-handed and mixed-handed. Age, height, weight and the presence of CAD risk factors of the patients were recorded.

RESULTS: There was no statistical difference between the three groups in terms of CAD, coronary artery anomalies and coronary artery dominance. The median age was significantly lower in the left-handeds compared to the right-handeds. There was no difference between 38 left-handeds and 38 right-handeds in terms of coronary artery anomalies and coronary artery dominance.

DISCUSSION and CONCLUSION: Lower rates of coronary artery stenosis and number of involved arteries were lower in the left-handed patients, suggesting that right-handed people may be at a higher risk of CAD than the left-handed ones.

Keywords: Cerebral lateralization, Coronary Artery Disease, Coronary artery dominance, Coronary artery anomaly.

INTRODUCTION

Besides known classical risk factors and recently described minor risk factors in the development

of coronary artery disease (CAD), there are newer risk factors that have been more recently studied and defined as "geometrical risk factors" (1-4). It has been reported that certain aspects of the

vascular geometry that mediate both flow dynamics and wall mechanics may be risk factors of coronary atherosclerosis (5). The fluid dynamic environment in the arterial wall relies on both the geometry and the movement of the channel where the fluid flows, and the geometries with adverse hemodynamics may be an additional risk factor for the disease. Left and right cerebral hemispheres are known to have different roles in the regulation of cardiovascular function. Whereas the right hemisphere modulates sympathetic cardiovascular activity, the left hemisphere more contributes to parasympathetic. Studies have reported cerebral lateralization (CL) in the cardiac autonomic control (6). Numerous studies have reported an association between left-handedness and diseases including migraine, epilepsy, autism, attention deficit, hyperactivity disorder, schizophrenia, Alzheimer's disease, obsessive compulsive disorder, allergic diseases, immune system diseases, autoimmune diseases, antisocial behavior disorders, drug and alcohol abuse (7-11).

It was thought that evaluation of the geometry of human coronary arteries with CL may be a potential tool for predicting the risk of CAD. Therefore, the objective of this study was to evaluate the relationship of CL with CAD, coronary artery anomalies and coronary artery dominance.

METHODS

A total of 1069 patients who underwent coronary angiography examination in the cardiology department of an University Medical Faculty between May 2009 and March 2010 were prospectively included in the study. The indications of coronary angiography included stable angina pectoris, unstable angina pectoris, myocardial infarction (MI), prognostic reasons following MI, atypical chest pain and significant valvular disease. Patients with unsatisfying coronary artery images were excluded from the

study. Patients' demographic features such as age and gender, and risk factors including the presence of hyperlipidemia, hypertension, diabetes mellitus, smoking status and obesity, which was determined with body mass index were recorded.

Coronary angiography protocol

All patients were percutaneously catheterized through the femoral artery with standard Judkins technique or via the right brachial artery with Sones technique. The coronary angiograms were visually interpreted by two separate specialists. The atherosclerotic lesions of the left main coronary artery (LMCA), left anterior descending (LAD) artery, circumflex (Cx) artery and right coronary artery (RCA) were determined. The presence of $\geq 50\%$ lesions in each artery was described as vascular lesions. More than 50% stenosis of the luminal diameter observed during systole compared to diastolic phase was defined as myocardial bridge (MB). Congenital coronary artery anomalies were detected. Coronary dominance was defined according to branching of posterior descending artery (PDA). RCA supplying PDA was defined as right dominant, Cx branching PDA as left dominant, and both RCA and Cx supplying PDA as balanced (12). The criteria of a luminal diameter $< 2\text{mm}$ and not supplying PDA were used to define rudimentary RCA (13). Patients without any angiographic lesion were defined as not having CAD or normal. More than 50% dilatation of an arterial luminal diameter was defined as ectasia (14).

Determination of shape of the right coronary artery

In order to determine the shape of the right coronary arteries, we used a single-frame angiogram acquired during end-diastole of the cardiac cycle at 23-35 degrees left anterior oblique projection, generally without cranio-caudal angle. A perpendicular line combining two points at the lateral margin of the artery was plotted and the longest perpendicular width

between this line and the artery was measured. The arteries were categorized as sigma (S) (Figure 1) if the width measured was wider than the maximal arterial diameter, and those with only one lateral point or the arteries that did not meet criterion of categorization as S were classified as C (Figure 2) (15).

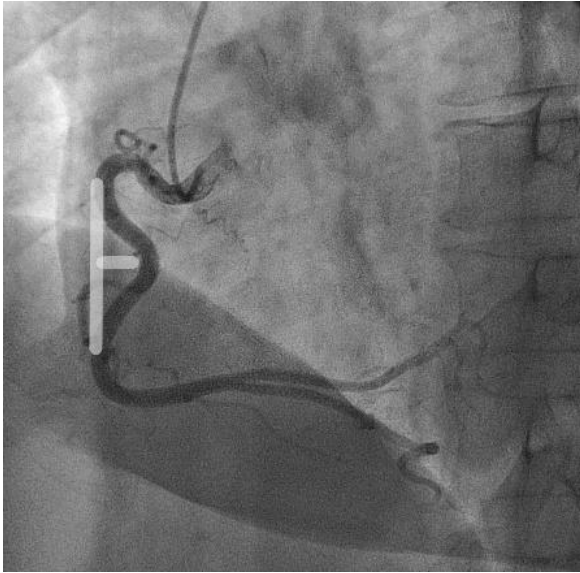


Figure 1. Angiographic view of S shaped right coronary artery

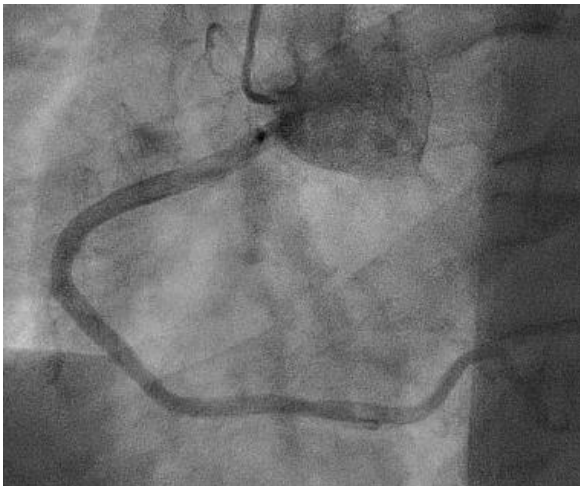


Figure 2. Angiographic view of C shaped right coronary artery

Determination of cerebral lateralization

Ten-question Edinburgh Handedness Inventory was used to determine hand preference in CL (16). The patients were asked to answer the ten

questions that determine their hand preference during several activities including writing, drawing, throwing (ball), holding scissors, toothbrush, knife, spoon, brooming, striking match and opening box. They were told to put “+” mark to the column related to the hand that they use during the activity. The patients were asked to put “++” if they strongly use that hand, “+” if the preference is not much strong, and “+” to both columns if they use both hands equally. The score was obtained by counting “+” marks of the relevant columns. (Left hand column = X, Right hand column = Y) Cumulative total (CT) = X + Y, Difference (D) = Y – X, Score = (D/CT) x100. The patients were defined as left-handed: for scores <-40, mixed handed: for -40 ≤ score ≤ +40, and right handed: for scores > +40.

In the statistical analysis, descriptive statistics were evaluated with ANOVA variant analysis, Chi-square test and student’s t test. The statistical analysis was performed using Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 16.0.

RESULTS

A total of 1069 patients who underwent diagnostic coronary angiography in the cardiology department of Izzet Baysal University Medical Faculty were included in the study. The patients were divided into three groups based on the hand preferences. As a result of the scoring, patients with a score > +40 points were defined as right-handed (Group 1), those with a score < -40 points as left-handed (Group 2) and those with a score between -40 and +40 points as mixed handed (Group 3). Accordingly, 92% of the patients were right-handed, 3.5% left-handed and 4.5% as mixed handed. There was no significant difference between the groups in terms of gender ($p>0.05$). The mean age of the left-handed patients was significantly lower than the right-handed patients ($p<0.05$). The mean age of mixed-handed patients tended to be less than that of right-handed patients ($p=0.055$).

When risk factors were examined according to the groups; no significant difference was found in terms of the incidences of hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, active smoking, family history of premature CAD and obesity (for all $p>0.05$). Clinical and demographic characteristics of patients are given in Table 1.

The groups were compared in terms of the rates of coronary artery involvement and coronary artery anomalies. No significant difference was found between the three groups in terms of the number of diseased vessels ($p>0.05$). In addition, there was no significant difference in regarding the stenosis of LMCA, LAD, Cx and RCA (for all $p>0.05$).

When the groups were compared in terms of coronary artery anomalies, 12 patients (1%) with anomalies were found in Group 1. Among these patients, absence of LMCA was found in 6, single coronary artery in 1, dual LAD in 1, RCA

originating from the left sinus valsalva in 1, Cx arisen from RCA in 1 and coronary fistula in 2 patients. Absence of LMCA was observed in 1 patient (4%) in Group 2. There was no coronary anomaly in Group 3. The rates of coronary artery involvement and coronary artery anomalies are shown in Table 2

When the groups were compared in terms of coronary dominance, 56 patients excluded from the evaluation because their RCAs were totally obstructed. In Group 1, 178 (19%) patients were Cx dominant, 583 (63%) patients were RCA dominant, and 169 (18%) were in balance. In Group 2, 10 (27%) patients were Cx dominant, 24 (65%) patients were RCA dominant, and 3 (8%) were in balance. In Group 3, 11 (24%) patients were Cx dominant, 26 (57%) patients were RCA dominant, and 9 (19%) were in balance. There was no statistically significant difference between the groups in terms of coronary dominance ($p>0.05$).

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients

	Right-Handed (Group 1) n:981	Left-Handed (Group 2) n: 38	Mixed-Handed (Group 3) n=50	P Value
Age	62±12	57±13	58±10	0.003*
Gender/Female	549 (%56)	21 (%56)	32 (%64)	0.432
Height (cm)	165±8	166±8	166±7	0.771
Weight (Kg)	77±14	77±15	76±12	0.719
Obesity	314 (%32)	11 (%30)	14 (%28)	0.706
Hyperlipidemia	441 (%46)	19 (%49)	22 (%44)	0.876
DM	275 (%28)	8 (%22)	17 (%33)	0.629
HT	579 (%59)	22 (%59)	25 (%49)	0.504
Smoking	216 (%22)	8 (%22)	13 (%26)	0.796
Family history	294 (%30)	18 (%35)	16 (%31)	0.790

Tablo 2. The rates of coronary artery involvement and coronary artery anomalies

	Right-Handed (Group 1) n=981	Left-Handed (Group 2) n= 38	Mixed-Handed (Group 3) n=50	P Value
Number of Diseased vessel	1.01	0.75	1.33	0.102
Rudimentary RCA	76 (%8)	3 (%9)	4 (%8)	0.987
Myocardial bridge	5 (%05)	1 (%3)	0	0.209
Coronary anomaly	12 (%1)	1 (%4)	0	0.549
Shape of RCA (C)	700/930 (75%)	26/38 (68%)	35/46 (76%)	0.518
Slow coronary flow	41/981 (4%)	3/38 (8%)	0/50 (0%)	0.182
Coronary artery ectasia	78/981 (8%)	3/38 (8%)	3/50 (6%)	0.889
LMCA stenosis	16 (%2)	0 (0%)	4 (%8)	0.111
LAD stenosis	397 (%40)	12 (%32)	25 (%50)	0.328
Cx stenosis	295 (%30)	9 (%24)	19 (%38)	0.627
RCA stenosis	285 (%29)	7 (%19)	19 (%38)	0.234

In addition, left-handed patients were matched with 38 right-handed patients for age and gender. The same parameters were compared between these two groups. No significant difference was found between the two groups in terms of coronary artery anomalies and coronary dominance ($p>0.05$). However, the rate and presence of stenosis in LMCA, and in RCA were statistically significantly higher in the right-handed patients than in the left-handed patients ($p<0.05$). The number of involved arteries tended to be higher in the right-handed patients (1.34 vs 0.84, $p=0.069$).

DISCUSSION

Cerebral lateralization refers to different abilities of a cerebral hemisphere in gaining, performing, and controlling some specific neurologic functions (17). Cerebral dominance is the dominance of one cerebral hemisphere on the other in performing and controlling some

neurologic functions (18). Dominant laterality refers to a dominant extremity or emotion in performing complex psychomotor activities. Laterality may manifest both as right-handedness and left-handedness that are functionally equal and symmetric in performing activities. The most accepted theory for the onset of lateralization is genetic theory. Accordingly, organization asymmetry models of the brain are strongly genetically determined (19).

Because hand preference reflects asymmetric structure of the brain, cerebral asymmetry is genetically structured. However, since the relationship between genetic factors and left-handedness could not be clearly demonstrated, research has focused on environmental factors affecting left-handedness. It is obvious that cognitive functions of the brain are not related only with the development of both cerebral hemispheres. The brain has two hemispheres, about only one consciousness.

These two cerebral hemispheres are connected with nervous fibers. One of them is informed immediately about the other's activity. Therefore, persons with high intelligence also have an excellent communication between the right and left hemispheres (20).

Right hand dominance is seen by 85-90% in the general population. Considering mixed-handed people, this rate may change as 66% right-handedness, 30% mixed-handedness and 4% left-handedness (21). Left-handedness has been found to be 1-2% more common among men (22).

Starting from 1860s, today significant improvements have been noted in CL as a result of anatomical, embryological, pathological, chemical, hormonal and psychological studies. Many of behavioral asymmetries resulted from hemispheric asymmetry have been described. The most prominent asymmetry is hand preference. Hand preference, and thus dominant cerebral region for hand preference are used for determination of lateralization (21).

Left-handed people live 8-10 years less on average. There are some diseases associated with left-handedness. The most focused among these diseases are migraine, epilepsy, autism, attention deficit hyperactivity disorder, schizophrenia, Alzheimer's disease, obsessive compulsive disorder, allergic diseases, immune system diseases, autoimmune diseases, antisocial behavior disorders, drug and alcohol abuse (7).

Although the etiology of CAD or atherosclerosis has not been fully understood, besides genetic and familial factors, acquired risk factors such as smoking, hypertension, diabetes mellitus and hyperlipidemia are also associated with this disease.

Studies have reported associations between skull-recorded temporal lobe activity and autonomic regulation or cardiovascular function (23). Again, there are studies reporting

association between left-handedness and sudden death from CAD (24). Recently, hemispheric lateralization has been described in decreased cerebral blood flow and autonomic defects in heart failure (25).

In our study, we evaluated the relationship between CL and CAD, major risk factors, coronary artery anomalies and coronary arterial dominance. Of the 1069 patients evaluated; 981 patients (92%) were right-handed, 38 patients (3.5%) left-handed and 50 patients (4.5%) mixed-handed. When coronary angiographic, laboratory and clinical parameters were compared between the groups; no statistically significant difference was found between the groups in terms of the severity of CAD and risk factors ($p>0.05$). However, the mean age was significantly lower in 38 left-handed patients compared to right-handed ones ($p<0.05$). This result suggests that although there was no significant difference in terms of CAD and lesion severity at first sight, left-handed patients experience CAD in a younger age and probably develop early atherosclerosis. However, when equal number of left-handed patients were matched with right-handed ones for age and gender, the picture shows some difference. Total 38 left-handed patients in our study may be seen as a limitation; however, compared to the right-handed patients left handed-ones had lower rates and percentages especially in terms of right coronary stenosis and lesion percentage. Similarly, left main coronary artery stenosis and lesion percentage were also higher in the right-handed patients. Although not statistically significant, the incidence of diabetes mellitus was higher in the right-handed patients compared to the left-handed ones. The rate of ectatic vessel segments was 8% in the left-handed patients, and the difference was close to statistical significance ($p=0.092$). The number of involved arteries was higher in the right-handed patients (1.34 vs 0.84) and the difference was close to statistical significance ($p=0.069$).

There was a difference close to significance

between mixed-handed patients and right handed ones in terms of age ($p=0.055$). No significant difference was found between the groups in terms of coronary artery anomalies and coronary dominance ($p>0.05$).

Lack of a significant difference between left-handed, right-handed and mixed-handed patients in terms of coronary artery anomalies and dominance supports that the variations in cardiac embryogenesis are not associated with cerebral lateralization.

Conclusion

According to the results of the present study, no significant difference was found between left-handed, right-handed and mixed-handed patients in terms of cardiovascular risk factors, coronary anomalies and coronary dominance. However, lower rates of coronary artery stenosis and number of involved arteries were lower in the left-handed patients, suggesting that right-handed people may be at a higher risk of CAD than the left-handed ones.

Further clinical studies including larger series evaluating the possible association of CL with CAD and coronary anatomy are warranted.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

REFERENCES

1. Hoxie Friedman MH, Baker PB, Ding Z, Kuban BD. Relationship between the geometry and quantitative morphology of the left anterior descending coronary artery. *Atherosclerosis*. 1996;125(2):183–92. doi: 10.1016/0021-9150(96)05869-8.
2. Friedman MH, Brinkman AM, Qin JJ, Seed WA. Relation between coronary artery geometry and the distribution of early sudanophilic lesions. *Atherosclerosis*. 1993;98(2):193–9. doi: 10.1016/0021-9150(93)90128-h.
3. Fisher M, Fieman S. Geometric factors of the bifurcation in carotid atherogenesis. *Stroke*. 1990;21(2):267–71. doi: 10.1161/01.str.21.2.267.
4. Nguyen ND, Haque AK. Effect of hemodynamic factors on atherosclerosis in the abdominal aorta. *Atherosclerosis*. 1990;84(1):33–9. doi: 10.1016/0021-9150(90)90005-4.
5. Zhu H, Ding Z, Piana RN, Gehrig TR, Friedman MH. Cataloguing the geometry of the human coronary arteries: a potential tool for predicting risk of coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2009;135(1):43-52. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.03.087. Epub 2008 Jul 1.
6. Yoon BW, Morillo CA, Cechetto DF, Hachinski V. Cerebral hemispheric lateralization in cardiac autonomic control. *Arch Neurol*. 1997;54(6):741-4. doi:10.1001/archneur.1997.00550180055012
7. Coren S, Halpern DF. Left-handedness: a marker for decreased survival fitness. *Psychol Bull*. 1991;109(1):90-106. doi: 10.1037/0033-2909.109.1.90.
8. Bryden PJ, Bruyn J, Fletcher P. Handedness and health: an examination of the association between different handedness classifications and health disorders. *Laterality*. 2005;10(5):429-40. doi: 10.1080/13576500442000193.
9. Elias LJ, Saucier DM, Guylee MJ. Handedness and depression in university students: a sex by handedness interaction. *Brain Cogn*. 2001;46(1-2):125-9.
10. Smith J. Left-handedness: its association with allergic disease. *Neuropsychologia*. 1987;25(4):665-74. doi: 10.1016/0028-3932(87)90057-1.
11. Ghchime R, Benjelloun H, Kiai H, Belaidi H, Lahjouji F and Ouazzani R. Cerebral Hemispheric Lateralization Associated with Hippocampal Sclerosis May Affect Interictal Cardiovascular Autonomic Functions in Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsy Res Treat*. 2016; 2016:7417540. doi: 10.1155/2016/7417540. Epub 2016 Feb 24.
12. Von Lüdinghausen M. The clinical anatomy of coronary arteries. *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 2003;167: III-VIII, 1-111.
13. Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, et al. Does coronary artery size really matter? *Echocardiogr-J Card*. 2005;22(6):479-86
14. Yetkin E and Waltenberger J. Novel insights into an old controversy: is coronary artery ectasia a variant of coronary atherosclerosis? *Clin Res Cardiol*. 2007;96(6):331-39. doi: 10.1007/s00392-007-0521-0.
15. Demirbag R, and Yilmaz R. Effects of the shape of coronary arteries on the presence, extent, and severity of their disease. *Heart Vessels*. 2005; 20(5):224-29. doi: 10.1007/s00380-005-0837-5.
16. Oldfield RC. The assesment and analysis of handedness: The Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia*. 1971;9(1): 97-113. doi:

- 10.1016/0028-3932(71)90067-4.
17. Tan U, Caliskan S. Allometry and asymmetry in the dog brain: right hemisphere is heavier regardless of paw preference. *Inf J Neurosci.* 1987;35(3-4):189-94. doi: 10.3109/00207458708987127.
 18. Geschwind N, Galaburda AM. Cerebral lateralization. Biological mechanisms, associations, and pathology: I. A hypothesis and a program for research. *Arch Neurol.* 1985;42(5):428-59. doi: 10.1001/archneur.1985.04060050026008.
 19. Milenković S, Belojević G, Kocijancić R. Aetiological factors in left-handedness. *Srp Arh Celok Lek.* 2005;133(11-12):532-4. doi: 10.2298/sarh0512532m.
 20. Cole J. Paw preferences in cats related to hand preferences in animals and men. *J Comp Physiol Psychol.* 1955;48(2):137-40. doi: 10.1037/h0040380.
 21. Annett M. The distribution of manual asymmetry. *Br J Psychol.* 1972;63(3):343-58. doi:10.1111/j.2044-8295.1972.tb01282. x.
 22. Raymond M, Pontier D, Dufour AB, Moller AP. Frequency-dependent maintenance of left handedness in humans. *Proc Biol Sci.* 1996;263(1377):1627–33. doi:10.1098/rspb.1996.0238.
 23. Foster PS, Hubbard T, Yung RC, et al. Cerebral asymmetry in the control of cardiovascular functioning: Evidence from lateral vibrotactile stimulation. *Laterality.* 2013;18(1):108-19. doi: 10.1080/1357650X.2011.631545. Epub 2012 Jan 30.
 24. Lane RD, Caruso AC, Brown VL, et al. Effects of non-right-handedness on risk for sudden death associated with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1994;74(8):743-7. doi: 10.1016/0002-9149(94)90426-x.
 25. Roy B, Woo M, Kumar R. Cerebral blood flow in the central autonomic network: is there any effect of hemispheric lateralization in patients with heart failure? Reply. *Eur J Heart Fail.* 2018 ;20(4):830-1. doi: 10.1002/echo.1033. Epub 2017 Oct 18.



Tanı Konulmuş Tek Mediastinal Metastazı (N2) Olan Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarda Definitif Kemo/Radyoterapi nin Cerrahi ve Sağkalıma Etkisi

The Effect of Definitive Chemo / Radiotherapy on Surgery and Survival in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer with A Single Mediastinal Metastasis (N2) Diagnosed

Osman YAKŞI¹, Akif TURNA², Ezel ERSEN², Zeynep TURNA³, Kamil KAYNAK²

¹Bolu İzzet Baysal University Medical School, Department of Thoracic Surgery, Bolu, Turkey

²Cerrahpaşa Medical School, Department of Thoracic Surgery, Istanbul, Turkey

³Cerrahpaşa Medical School, Department of oncology, Istanbul, Turkey

Öz

GİRİŞ ve AMAÇ: Platin bazlı kemoterapi ve ful doz radyoterapinin kombinasyonu, tek veya çoklu lenf nodu metastazı olan Evre III (N2) KHDAK hastaları için standart tedavi yöntemidir. Bununla birlikte, lenf nodu ve uzak metastazı olmayan hastalarda akciğer rezeksiyonu yapılabilir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Ocak 2010 ile Aralık 2013 arasında patolojik olarak kanıtlanmış, evre IIIA / N2 küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalar kaydedildi. Kemoradyoterapi grubundakiler üç döngü neoadjuvan kemoterapi (AUCx2 karboplatin ve dozetaksel 85 mg / m² (2) dozetaksel) ve 3 hafta boyunca 34 fraksiyonda 61.2 Gy ile eşzamanlı radyoterapi ve ardından cerrahi rezeksiyon yapıldı. Ayrıca definitif kemoradyoterapi alan bir grup hasta cerrahi grupla karşılaştırıldı. İki gruptaki tüm hastaların kemoradyoterapi sonrası N2 hastalığı olmadığı kanıtlandı.

BULGULAR: Toplam 29 hasta kaydedildi, bunlardan 6'sı definitif kemoradyoterapi, ardından cerrahi rezeksiyon ve 21'i sadece kemoradyoterapi aldı, postoperatif hiçbir hasta ölmedi, iki hastada şiddetli toksisite vardı. Medyan genel sağkalım kemoradyoterapi + cerrahi grubunda 26.66 ± 4.35 ay) ve kemoradyoterapi grubunda 21.75 ± 4.82 ay (4.0-38.6) idi (p = 0, 275).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Definitif kemoradyoterapi sonrası pulmoner rezeksiyon güvenlidir ve kemoradyoterapi sonrası cerrahi rezeksiyon, histolojik olarak kanıtlanmış N2 evre IIIA küçük hücreli dışı akciğer kanserinde daha iyi sağkalım sağlayabilir.

Abstract

INTRODUCTION: A combination of platinum-based chemotherapy and definitive radiotherapy is the standard of care for Stage III (N2) NSCLC patients who have single or multiple lymph node metastasis. However, lung resection could be performed in patients with residual disease without lymph node metastasis.

METHODS: Between January 2010 and December 2013 eligible patients had pathologically proven, stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer and were prospectively recorded. Those in the chemoradiotherapy group received three cycles of neoadjuvant chemotherapy (AUCx2 carboplatin and docetaxel 85 mg/m² (2) docetaxel) and concurrent radiotherapy with 61.2 Gy in 34 fractions over 3 weeks followed by surgical resection. Also, a group of patients who had definitive chemoradiotherapy without chemoradiotherapy was compared with the surgical group. All patients in two groups were proven to have no N2 disease after chemoradiotherapy.

RESULTS: A total of 29 patients were enrolled, of whom 6 received chemoradiotherapy followed by surgical resection and 21 had chemoradiotherapy only. No patient died postoperatively. Two patients had severe toxicity. Median overall survival was 26.66 ± 4.35 and months) in the chemoradiotherapy + surgery group and 21.75 ± 4.82 months (4.0–38.6) in the chemoradiotherapy group (p=0, 275).

DISCUSSION and CONCLUSION: Pulmonary resection after definitive chemoradiotherapy is safe and surgical resection after chemoradiotherapy may provide better survival in histologically proven N2 stage IIIA non-small cell lung cancer.

Anahtar Kelimeler: definitif kemoterapi, akciğer kanseri, definitif radyoterapi

Keywords: lung cancer, definitive chemotherapy, definitive radiotherapy

INTRODUCTION

Lung cancer, as the most common and the deadliest form of cancer around the world (1),

still needs major improvements on the treatment of particularly advanced stages. Of all non-small cell lung cancer (NSCLC) cases, locally advanced disease (i.e., stage IIIA) constitutes approximately

30% (2). The main problem to define an optimal treatment in this group of patients, is high heterogeneity, from those with minimal disease and a single station ipsilateral mediastinal lymph node, to those with bulky lymph nodes in multiple stations. Outcomes of treatment are unfavorable when patients with NSCLC have ipsilateral mediastinal nodal metastases (N2) (3). The low survival rate of N2 disease is attributable to the possibility of undetected systemic metastasis although N2 disease, by definition, is a localized disease (4). NSCLC with ipsilateral mediastinal lymph node metastasis is very difficult to cure implementing only a local treatment modality such as radiation therapy or surgery alone (5,6).

Definitive concurrent chemoradiotherapy or induction chemo/radiotherapy followed by surgery in select patients are recommended options (7-9). However, the role of surgery in the treatment of stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer is still unclear. In a randomized phase III trial, surgery following chemoradiotherapy was found superior to chemoradiotherapy alone in local control but overall survival was not improved, probably because of the high mortality of patients who underwent pneumonectomy (8). Albain and colleagues reported that, NSCLC patients with stage IIIA(N2) disease can benefit chemoradiotherapy followed by surgery if the mediastinal lymph node became non-metastatic and if the performed surgery is lobectomy (8).

In this study, we aimed to investigate the role of surgery if previously stage IIIA-NSCLC patients received definitive chemoradiotherapy followed by surgery if the tumor is downstaged.

METHODS

We retrospectively evaluated a series of 29 patients with initial clinical Stage III N2 non-small cell lung cancer (NSCLC) who were found have single-station N2 disease by mediastinoscopy/video-assisted

mediastinoscopic lymphadenectomy or endobronchial ultrasonography-transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) first treated with definitive chemoradiation therapy followed by lung resection from January 2010 to December 2013. Patients included in this study met the following criteria: (i) prior treatment of lung cancer with curative-intent radiotherapy (61.2-64.0 Gy in 34 fractions over 3 weeks chemotherapy (Carboplatin AUCx2, docetaxel 85 mg/m²) for a total of 4 times; (ii) no a priori plan for induction multimodality therapies incorporating surgical resection;(iv) pretherapeutic histological or cytological results showing NSCLC and (v) Stage III (T1-3 single station N2) disease prior to chemoradiotherapy. The disease stage was determined in accordance with the seventh edition of the TNM Classification for Lung and Pleural Tumors (9). The patients with multiple station N2 or N3 or T4 disease were excluded from the study.

All patients received weekly platinum-based chemotherapy concurrently with definitive radiotherapy. Radiotherapy was based on 3-dimensional computed tomography planning tailored to minimize toxicity to nearby structures for all patients and was administered to the primary tumor and mediastinum with curative intent.

The preoperative workup included routine blood tests, posteroanterior and lateral chest radiographs, bronchoscopy, pulmonary function tests, with diffusion capacity of lung for carbon monoxide and ventilation-perfusion lung scan in select patients, and blood gas analysis. Computed tomographic scans of the thorax, and cranial magnetic resonance imaging, and positron emission tomography-computed tomography analysis was performed in patients. The patient characteristics are shown in Table 1.

Mediastinal lymph node sampling through cervical mediastinoscopy at stations 2, 4 (both left and right), and 7 was performed in almost all

patients. Preoperative mediastinal exploration was supplemented by left anterior mediastinotomy (n=1) or extended mediastinoscopy (n=2) in patients whose tumor lay in the left upper lobe or left main bronchus.

Table 1. Clinical Characteristics of the Patients.

	Min –Max	Avg +/- SD
Age	41-70	58.3 ± 6.87
Smoking	20-60	39.1 ± 13.9
FEV₁ (mL)	1200-3690	2399 ± 681

Patients were re-evaluated radiologically after definitive therapy. The CONSORT flow diagram of the study is shown in Figure 1. Response to definitive chemoradiotherapy was evaluated according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) using CT or PET-CT (11). Histological re-assessment of the mediastinal nodes was performed EBUS, or mediastinoscopy (Figure 1). Patients were deemed to be operable provided that there was no progression after chemoradiotherapy and no mediastinal lymph node involvement proven by EBUS or VAMLA (Figure 1). Six patients (22.2%) who were proven to have no mediastinal lymph node positivity after definitive chemoradiotherapy patients underwent surgery after definitive therapy. The time elapsed between completion of chemoradiotherapy and surgery was 6-9 weeks.

For restaging mediastinal lymph node in 6 (25%) patients who underwent surgical resection after definitive therapy. We included the patients who had ‘no-progression’ on PET-CT according to RECIST criteria (11).

Eight patients (29.6%) who showed progression after definitive treatment were excluded from the study.

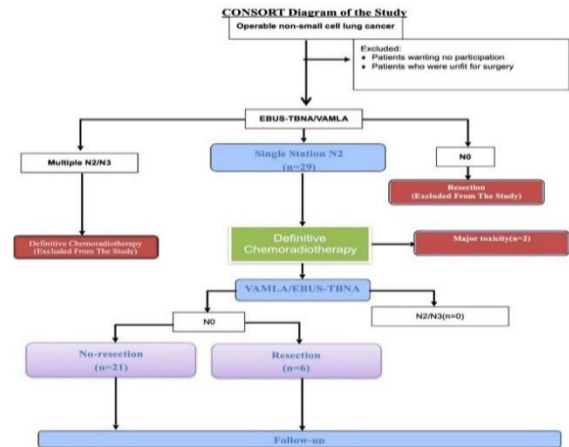


Figure 1. The CONSORT diagram of the study

Restaging of the patients who underwent surgery was performed through radiological imaging only in 2 (33.3%) patients, EBUS-TBNA on 3 (50%) patients, and VAMLA on 1 (16.6%) patient. Two patients (7.4%) could not complete the treatment because of chemoradiotherapy related toxicity and 2 patients (7.4%) died due to (radiation hypersensitivity in 1 case and chemotherapy-related hematotoxicity in 1 case). Surgical resection was performed after it was pathologically proved that mediastinal lymph node involvement was not observed. All patients underwent an anterior thoracotomy. All patients who received definitive chemoradiotherapy underwent a lobectomy. Lymph nodes 2, 4, 7, 8, 9, 10, 11 on the right side and 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 on the left side were dissected. Bronchial stump was closed with parietal pleura or pericardial adipose tissue in all patients.

A systematic mediastinal lymphadenectomy was performed in every patient, in addition to anatomic lung resection (i.e., all patients underwent uniform staging to determine a final surgical-pathologic stage, based on information obtained through thoracotomy and pathology examination). The final surgical-pathologic stage of the patients who underwent resection before 2009 was reconstructed according to a recent staging system (10). Complete resection was defined as the removal of all detectable disease by the surgeon and histologic confirmation of tumor-free resection margins. The mean number

of resected N2 lymph nodes was 4.8 (between 4 and 12) and the mean number of resected N1 lymph nodes was 15.3 (between 6 and 43)

Complications were evaluated in two groups as major and minor complications. Major complications were identified as those requiring the patient to be treated in the intensive care unit or requiring revision (such as bleeding, prolonged air leak, fistula, pneumonia, ARDS). Minor complications were the postoperative adverse events which do not require intensive care, such as temporary atrial arrhythmias, atelectasis, and minimal air leak.

There were 21 patients who had definitive chemoradiotherapy who did not undergo surgical resection (Table 2).

The need for Institutional Review Board Approval was waived according to our country's law because the study is a retrospective cohort study.

Recorded clinical variables were age, gender, presence of comorbid factor, smoking, FEV1 values, location of computed tomography, type of resection, clinical stage before and after treatment, pathological stage after surgery, histological type, clinical and pathological response, recurrence, presence of complication, duration of hospital stay, duration of clinical follow-up.

Follow-up:

After discharge, patients were called for follow-ups on the 10th day, in the 1st month, and thereafter in 6-month intervals. The follow-ups were generally performed via computed tomography. Further examinations were requested in case of additional symptoms. The mean follow-up period was 15.3 months (4-40 months)

Statistical Methods:

Characteristics of patients according were

compared with Fisher exact test for categorical variables. Length of survival was defined from the date of surgery to the date of last contact or death. Survival curves were plotted using the Kaplan-Meier method and log-rank test was used to assess differences in survival between groups. Multivariate Cox proportional hazard test was used to assess the if any parameter is independently associated with survival.

RESULTS

The mean age of the patients receiving definitive therapy was 58.3 ± 6.87 (between 41 and 70). 26 patients (96.3%) were male and 1 patient (3.7%) was female. No postoperative mortality was observed.

It was found that 1 patient (3.7%) did not have history of smoking and the mean smoked cigarette was 39.1 ± 13.9 package. Year (between 60 and 20). Ten patients (37.0%) did not have additional disease, whereas 17 patients had at least one additional comorbidity (63.0%) The mean duration of hospital stay was 4 ± 1.54 (between 3 and 7) days. When histological types in the patients receiving definitive therapy are examined, it is found out that 5 (18.5%) patients had squamous cell carcinoma, 5(18.5%) patients had adenocarcinoma, and 17(63%) patients had NSCLC.

Surgical procedures performed on the patients were: right lower lobectomy, right upper lobectomy, right middle lobectomy, right middle-lower bilobectomy, left upper lobectomy and left lower lobectomy in 1 (16.6%) patient each.

Of the patients who received definitive therapy, 5 (83.3%) patients had N0 and 1 (16.7%) had N1 lymph node. R0 resection was performed on all of the patients who received definitive therapy.

Causes of Not Performing Surgery on the Patients Receiving Definitive Therapy

A total of 17 patients could not undergo surgical resection for various reasons. It was observed

that 2 patients (7.4%) had died during treatment and 8 patients (29.6%) had had distant metastasis after treatment. Two patients (7.4%) developed RT/CT-related toxicity, 3 patients (11.1%) did not want to be operated, 2 patients (7.4%) were considered as inoperable for respiratory causes.

Postoperative Pathology

In the examination of surgical specimen after definitive therapy (ypTNM), it was found that 2 patients (33.3%) were stage 0(ypTONOM0), 3 patients (50%) were stage IB, and 1 patient (16.7%) was IIA.

When the pathological stages of patients who underwent lung resection after definitive treatment were compared with their clinical stages before definitive therapy, complete response was achieved in 2 patients (33.3%) and partial response in 4 patients (66.7%).

Survival in Operated and Non-operated Patients after Definitive Chemoradiotherapy

The mean survival time in patients who underwent resectional surgery and the one who did not have surgery were 26.66 ± 4.35 and 21.75 ± 4.82 months respectively ($p=0.275$; Figure 2, Table 2).

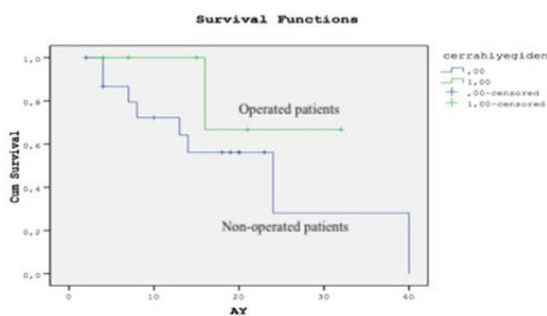


Figure 2. Survival Graph of the Patients Who Were and Were Not Operated ($p=0.275$)

Table 2. Survival Analysis of the Patients Who Were and Were Not Operated

Surgical status	N	Exitus	Alive	Mean Survival (Month)
Operated	6	1	5	26.66 ± 4.35
Not Operated	21	8	13	21.75 ± 4.82

DISCUSSION

Management of stage III non-small cell lung cancer presents a significant treatment challenge. Chemotherapy-based multimodality treatment including radiotherapy is the standard of care (7), but ideal local therapy is yet to be identified. It is still a controversial issue to perform surgical resection after definitive chemoradiotherapy therapy or to determine the patients who will benefit from this application (2,4,5,6). Some studies indicate that the clinical response after induction treatment and the fact that the disease can be eradicated through operation is sufficient in terms of surgical outcome (2). We set out to analyze the perioperative safety and efficacy of salvage lung resection following definitive chemoradiation therapy for Stage IIIA disease with single mediastinal lymph node metastasis in NSCLC patients. Resection following definitive chemoradiotherapy is called salvage lung resection but has encompassed a large variety of situations using prior treatments, high-dose radiation, targeted therapies such as epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors and stereo-tactic ablative radiotherapy (12-14, 15-17). As definition, salvage lung resection is intended to eradicate all remaining or recurrent tumours when applied modalities have failed. Shimada and colleagues reported that, carefully selected Stage IIIA NSCLC patients, salvage surgery was safely performed and may provide satisfactory long-term survival after curative-intent chemoradiation (18). Albain and colleagues emphasized in Intergroup 0139 study that (8), there was no significant survival advantage to surgery following chemoradiotherapy, despite improved progression free survival. However, they showed improved overall survival for patients who underwent lobectomy (8).

In our study, we implemented definitive chemoradiotherapy in 27 patients with single station mediastinal lymph node metastasis (Stage

IIIA). In our series, metastatic spread is observed in 55% of the patients with lung cancer and 25% of the patients have regional lymph node metastasis. On the other hand, only 15% of the patients have limited disease and can undergo surgical resection. Similarly to previous studies (8,16), we did not find any statistically significantly different overall survival between the patients who underwent surgery and patients who were followed up after surgery. It has been suggested that in advanced stage patients preoperative chemo-/radiotherapy reduces primary tumor volume, thereby increasing resectability, decreasing early micrometastases and contributing to the average life expectancy (3). Histologic identification of mediastinal metastatic lymph nodes according to different clinical criteria affects the results (19). Luke et al. disclosed N2 or N3 disease in 296 patients after performing mediastinoscopy in 1000 patients who were evaluated to have negative mediastinal lymph node through CT (19). They indicated the necessity of routine mediastinoscopy in almost all patients.

Both the possibility of reduction of tumor size and the decrease of mediastinal lymph node involvement after definitive chemoradiotherapy confirm that such treatments increase the possibility of resection (5,6,8). In our study, a downstaging in mediastinal lymph nodes was observed in all of the patients who underwent surgery after definitive chemoradiotherapy, only 1 patient (16.7%) had pathologic Considering the studies having been conducted before, we concluded that mediastinal re-staging should be performed and mediastinal lymph node dissection preoperatively if possible, and thus it provides a correct mediastinal lymph node staging and survival advantage. Turna et al showed that, bilateral mediastinal lymph node dissection performed via videomediastinoscopy might increase survival in patients undergoing resectional surgery for NSCLC (20).

It is thought that the addition of preoperative

radiotherapy to chemotherapy provides a better outcome and more aggressive locoregional control than neoadjuvant chemotherapy alone (6).

In our study, the mean survival was 26.66 months in the patients operated after definitive therapy and 21.75 months in the patients who did not undergo surgery. The 5-month difference was not found to be statistically significant although the difference could not be underestimated. The lack of statistical significance may be due to insufficient number or short follow-up period.

There is a consensus on performing surgery in patients with N2 if down staging is observed after neoadjuvant chemo/radiotherapy (7,8). The role of surgical resection is controversial if downstaging is not observed in patients and surgery should be avoided due to the high risk of mortality in patients requiring pneumonectomy (8). Chemoradiotherapy is the appropriate treatment for the patients with multiple-station N2 (9).

In our study, no surgical mortality was observed in the patients operated after definitive therapy. The fact that hospital mortality was not observed may be due to the low number of patients.

There are limitations of our study that must be addressed. Our series include patients from one center. Some of the patients developed toxicity precluding surgical resection despite their tumors responded to chemoradiotherapy. Also, the number of all patients as well as the number of patients who underwent surgical resection was relatively low.

In conclusion, we recommend surgical resection after definitive therapy since the surgical morbidity is low and we believe that it prolongs the average life expectancy although the difference was not statistically significant. Furthermore, by giving definitive chemoradiotherapy, the stage IIIA patients were given recommended definitive

chemoradiotherapy. However, further studies are needed to clearly identify the role of surgical resection in Stage IIIA(N2) NSCLC patients who were administered definitive chemoradiotherapy.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

REFERENCES

1. Hoxie Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017 Jan;67(1):7-30.
2. Blackstock AW, Govindan R. Definitive chemoradiation for the treatment of locally advanced non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(26):4146-52.
3. P. Goldstraw, J. Crowley, K. Chansky, D.J. Giroux, P.A. Groome, R. Rami-Porta, et al., The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours, *J. Thorac. Oncol.* 2 (2007) 706–714.
4. B.D. Daly, R.J. Cerfolio, M.J. Krasna, Role of surgery following induction therapy for stage III non-small cell lung cancer, *Surg. Oncol. Clin. North Am.* 20 (2011) 721–732.
5. N. Martini, B.J. Flehinger, The role of surgery in N2 lung cancer, *Surg. Clin. North Am.* 67 (1987) 1037–1049.
6. D.H. Johnson, L.H. Einhorn, A. Bartolucci, R. Birch, G. Omura, C.A. Perez, et al., Thoracic radiotherapy does not prolong survival in patients with locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer, *Ann. Intern. Med.* 113 (1990) 33–38.
7. NCCN Guidelines for Non-small Cell Lung Cancer 2020-3. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nscl.pdf
8. Albain KS, Scott CB, Rusch VR. Phase III comparison of concurrent chemotherapy plus radiotherapy (CT/RT) and CT/ RT followed by surgical resection for stage IIIA (pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): Initial results from intergroup trial 0139 (RTOG 93-09). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003.
9. Pless M, Stupp R, Ris HB, Stahel RA, Weder W, Thierstein S, et al. Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomized trial. *Lancet.* 2015;386(9998): 1049-56.
10. Goldstraw P, Crowley JJ. The International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Project on Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 1: 281-6.
11. Wahl RL, Jacenne H, Kasamon Y, Lodge MA. From recist to perclist: Evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009; 50:1225-150S.
12. Bauman JE, Mulligan MS, Martins RG, Kurland BF, Eaton KD, Wood DE. Salvage lung resection after definitive radiation (>59 Gy) for non-small cell lung cancer: surgical and oncologic outcomes. *Ann Thorac Surg* 2008;86: 1632–8; discussion 38–9.
13. Kuzmik GA, Detterbeck FC, Decker RH, Boffa DJ, Wang Z, Oliva IB et al. Pulmonary resections following prior definitive chemoradiation therapy are associated with acceptable survival. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;44: e66–70.
14. Yang CF, Meyerhoff RR, Stephens SJ, Singhapricha T, Toomey CB, Anderson KL et al. Long-term outcomes of lobectomy for non-small cell lung cancer after definitive radiation treatment. *Ann Thorac Surg* 2015;99: 1914–20.
15. Chen F, Matsuo Y, Yoshizawa A, Sato T, Sakai H, Bando T, et al. Salvage lung resection for non-small cell lung cancer after stereotactic body radiotherapy in initially operable patients. *J Thorac Oncol* 2010; 5:1999–2002.
16. Hishida T, Nagai K, Mitsudomi T, Yokoi K, Kondo H, Horinouchi H et al. Salvage surgery for advanced non-small cell lung cancer after response to gefitinib. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140: e69–71.
17. Shepherd FA, Ginsberg R, Patterson GA, Feld R, Goss PE, Pearson FG et al. Is there ever a role for salvage operations in limited small-cell lung cancer? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101:196–200.
18. Shimada Y, Suzuki K, Okada M, Nakayama H, et al. Feasibility and efficacy of salvage lung resection after definitive chemoradiation therapy for Stage III non-small-cell lung cancer. *Interactive Cardiovasc Thorac Surg* 2016;1-7.
19. Luke WP, Pearson FG, Todd TR, Patterson GA, Cooper JD. Prospective evaluation of mediastinoscopy for assessment of carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91:53-6.
20. Turna A, Demirkaya A, Ozkul S, Oz B, Gurses A, Kaynak K. Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy is associated with better survival than mediastinoscopy in patients with resected non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013 Oct;146(4):774-80.



Pankreasın Benign veya Malign Lezyonlarında Laparoskopik ve Açık Distal Pankreatektominin Karşılaştırılması

Comparison of Laparoscopic and Open Distal Pancreatectomy in Benign or Malignant Lesions of the Pancreas

Serkan ZENGER , Bülent GÜRBÜZ , Uğur CAN , Çağrı BİLGİÇ , Erman SOBUTAY , Orhan BİLGE 

VKV Amerikan Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

GİRİŞ ve AMAÇ: Teknolojideki gelişmeler sayesinde, pankreas cerrahisinde de minimal invaziv girişim tercih etme oranları giderek artmaktadır. Bu çalışmadaki amacımız, pankreasın benign veya malign lezyonları için laparoskopik distal pankreatektomi (LDP) uyguladığımız hastalar ile açık distal pankreatektomi (ADP) uyguladığımız hastaları klinik, patolojik ve postoperatif sonuçlar açısından karşılaştırmaktır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Mart 2014 ile Eylül 2020 tarihleri arasında, pankreasın gövde veya kuyruk yerleşimli hastalıkları nedeniyle kliniğimizde distal pankreatektomi uygulanan hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Olgular, ameliyat yöntemlerine göre laparoskopik veya açık olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Demografik özellikler, ameliyat verileri, postoperatif sonuçlar ve patolojik veriler açısından iki grup arasında karşılaştırmalar yapıldı.

BULGULAR: LDP grubunda 40, ADP grubunda ise 43 olgu vardı. İki grup arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi ve ASA skorları açısından istatistiksel farklar saptanmadı. Ortalama ameliyat süresi LDP'de 259 ± 71 ve ADP'de 260 ± 68 dakikaydı ($p=0.86$). LDP grubunda 18 (%45) hastada pankreas güdüğü stapler ile kapatılmışken ADP grubunda 6 (%14) hastada stapler ile güdük kapatıldı ($p = 0.03$). Hastanede kalış süresi LDP grubunda ADP grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa idi (LDP; 7.8 ± 1.9 ve ADP; 10.9 ± 4.2 , $p = 0.01$). Klinik ile ilgili Grade B postoperatif pankreatik fistül, LDP grubunda 5 (%12.5) hastada ADP grubunda ise 7 (%16.2) hastada tespit edildi ($p>0.05$). Gruplar arasında tümör boyutu, ortalama çıkarılan lenf nodu ve patolojik lenf nodu sayısı açısından istatistiksel anlamlı farklar saptanmadı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Pankreasın benign veya malign lezyonları için distal pankreatektomi uygulanacak olgularda laparoskopik yöntemin güvenle tercih edilebileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Laparoskopi, distal pankreatektomi, pankreatik fistül

Abstract

INTRODUCTION: Due to advances in technology, the rate of preferring minimally invasive procedures in pancreatic surgery is increasing. Our aim is to compare the patients with benign or malignant lesions of the pancreas who underwent laparoscopic distal pancreatectomy (LDP) versus open distal pancreatectomy (ODP), in terms of clinical, pathological and postoperative outcomes.

METHODS: Data of patients who underwent distal pancreatectomy for diseases of the body or tail of the pancreas between March 2014 and September 2020 were retrospectively analyzed. The patients were divided into two groups as laparoscopic or open, according to their surgical methods and the groups were compared in terms of demographic characteristics, surgical outcomes, postoperative results and pathological outcomes.

RESULTS: There were 40 patients in the LDP group and 43 patients in the ODP group. There were no statistical differences between the two groups in terms of age, sex, body mass index and ASA scores. The mean operative time was 259 ± 71 minutes in LDP and 260 ± 68 minutes in ODP ($p=0.86$). The pancreatic stump was closed with stapler in 18 (45%) patients in the LDP group and in 6 (14%) patients in the ODP group ($p=0.03$). The length of hospital stay was significantly shorter in the LDP group (LDP; 7.8 ± 1.9 vs ODP; 10.9 ± 4.2 , $p=0.01$). Clinically relevant Grade B postoperative pancreatic fistula was detected in 5 (12.5%) patients in the LDP group and 7 (16.2%) in the ODP group ($p>0.05$). There were no statistically significant differences between the groups in terms of tumor size, the mean number of harvested lymph nodes and the mean number of pathological lymph nodes.

DISCUSSION and CONCLUSION: We think that laparoscopic method can be preferred safely in patients who will undergo distal pancreatectomy for benign or malignant lesions of the pancreas.

Keywords: Laparoscopy, distal pancreatectomy, pancreatic fistula

GİRİŞ

Pankreasın kuyruk ve gövde kısmındaki benign veya malign hastalıkları genellikle distal pankreatektomi ile tedavi edilir. Teknolojideki gelişmeler sayesinde minimal invaziv yöntemlerin yaygın kullanımı ile birlikte pankreas cerrahisinde de laparoskopik uygulamalar gündeme gelmiştir. Laparoskopik distal pankreatektomi (LDP) işlemi de ilk olarak 1994 yılında Cuschieri tarafından yapılmıştır (1).

Laparoskopik pankreas cerrahisi, pankreasın birçok kritik yapıya yakınlığı ve retroperitoneal konumu nedeniyle şüphesiz teknik olarak zordur. Yine de, doku mühürleme enerji cihazları ve staplerlerdeki gelişmeler sayesinde minimal invaziv pankreas cerrahisinin uygulanma sıklığı artmıştır. Açık distal pankreatektomi (ADP) ile karşılaştırılan birçok çalışmada, LDP'nin ameliyat süresini uzatmadan güvenli bir şekilde gerçekleştirilebileceğini ve aynı zamanda daha kısa hastanede kalış süresi, daha kısa iyileşme süresi, daha erken enteral beslenmeye başlama ve daha az kan kaybı gibi avantajları olduğunu bildirmiştir (2-6). Diğer taraftan, yapılan bir çalışmada, Avrupa'da çalışan ve hepatopankreatobiliyer cerrahi ile uğraşan doktorların üçte biri onkolojik sonuçlar açısından LDP'nin ADP'ye göre daha kötü sonuçlandığını düşünmektedir (7). Bununla birlikte, onkolojik sonuçlar açısından LDP'nin ADP'ye benzer olduğunu bildiren birçok çalışma da yayınlanmıştır (2, 4, 5).

Bu çalışmadaki amacımız, kliniğimizde pankreasın benign ya da malign lezyonları için LDP uyguladığımız hastalar ile ADP uyguladığımız hastaları klinik, patolojik ve postoperatif sonuçlar açısından karşılaştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışma protokolü

Çalışmamızda, Amerikan Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde, Mart 2014 ile Eylül 2020 tarihleri

arasında, distal pankreas cerrahisi uygulanan hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Benign veya malign pankreas hastalıkları nedeniyle laparoskopik ya da açık yöntemle distal pankreatektomi uygulanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Eş zamanlı ek organ cerrahisi yapılan veya sitoredüktif cerrahi uygulanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ameliyat tekniğine göre laparoskopik distal pankreatektomi veya açık distal pankreatektomi yapılan hastalar iki gruba ayrıldı. Çalışmamız için Koç Üniversitesi Etik Kurul Komitesi'nden etik kurul onayı alındı (Karar No: 2020. 441.IRB1.163) ve çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütüldü. Tüm hastalardan ameliyat için yazılı onam alındı.

Hastaların demografik özellikleri, ameliyat verileri, postoperatif sonuçları ve patolojik verileri incelendi ve iki grup arasında karşılaştırmalar yapıldı. Demografik özellikler; yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ) olarak, ameliyat verileri; ameliyat süresi, pankreas güdüğünün kapatılma yöntemi olarak, postoperatif sonuçlar; hastanede kalış süresi, pankreatik fistül durumu, perkütan drenaj gereksinimi olarak ve patolojik veriler ise; patolojik tanılar, adenokarsinom ve nöroendokrin tümör olgularında tümör boyutu, ortalama çıkarılan ve patolojik lenf nodu sayıları olarak değerlendirildi.

Ameliyatlar tek merkezde aynı cerrah (OB) tarafından yapıldı. Tüm hastalara ameliyat öncesi değerlendirmelerinin bir parçası olarak kontrastlı abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) veya abdominal manyetik rezonans (MR) görüntüleme uygulandı. Cerrahin preoperatif değerlendirmesi sonucunda ameliyat tekniğine, intraoperatif bulgulara göre de pankreas güdüğünün kapatılma yöntemine (sütür/stapler/doku yapıştırıcı) karar verildi. Stapler uygulanan durumlarda üç zımba teknolojisi ile güçlendirilmiş ekstra kalın, kaplı stapler tercih edildi. Ameliyat piyesleri, hepatopankreatobiliyer patoloji konusunda deneyimli olan aynı patoloji ekibi tarafından

değerlendirildi.

Tanımlar

Distal pankreas rezeksiyonu, pankreas parankiminin boyundan veya boyunun daha distalinden başlayan ve gastroduodenal arter ve süperior mezenterik ven seviyesine kadar uzanan rezeksiyonlar olarak tanımlandı.

Postoperatif pankreatik fistül (POPF); radyolojik veya cerrahi ile yerleştirilmiş olan bir drenin ölçülen amilaz değerinin normal üst sınırın 3 katından fazla olması durumu olarak tanımlandı. Pankreas fistülünün ciddiyeti, Uluslararası Pankreas Fistülü Çalışma Grubu (ISGPF) derecelendirme sisteminin tanımlarına göre belirlendi (8). Eğer POPF durumu 3 haftadan kısa sürerse 'Biyokimyasal kaçak', 3 haftadan uzun sürer ve/veya endoskopik ya da perkütan yöntemle drenin yerinin değiştirilmesi gerekirse 'Grade B POPF' olarak tanımlandı (8).

Ameliyat süresi, ilk insizyondan cilt sütürü bitinceye kadar olan süre olarak tanımlandı. Hastanede kalış süresi ise ameliyat olunan günden taburcu olunan güne kadar geçen süre olarak tanımlandı.

İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler SPSS 24.0 sürümü kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, kategorik değişkenler ise sayı (%) şeklinde ifade edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılımının sınıanmasında görsel histogramlar ve analitik testler (Shapiro Wilk testi ya da Kolmogorov-Smirnov testi) kullanıldı. Ameliyat tekniğine göre oluşturulan iki grup arasındaki parametrelerin analizleri için tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Kategorik değişkenler Ki-kare veya Fisher's exact testi kullanılarak karşılaştırıldı. Normal dağılım koşullarını sağlayan sürekli değişkenlerin ortalamalarının iki grup arasındaki karşılaştırılması için independent samples t test

veya normal dağılım koşullarının karşılanmadığı durumlarda ise Wilcoxon testi kullanıldı. Tüm analizler için P değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 83 hasta, laparoskopik distal pankreatektomi (n=40) ve açık distal pankreatektomi (n=43) gruplarına ayrıldı. LDP grubundaki hastaların ortalama yaşları 61 ± 15 yıl, ortalama VKİ'leri 26.9 ± 4.3 kg/m² ve 23'ü (%57.5) kadın iken, ADP grubunda ortalama yaş 59 ± 14 yıl, ortalama VKİ 27.1 ± 4.8 kg/m² ve 19 (%44.2) hasta kadın idi. İki grup arasında Tablo 1'de gösterildiği gibi, demografik özellikler açısından istatistiksel anlamlı farklılıklar saptanmadı (p>0.05).

Ortalama ameliyat süresi açısından LDP ve ADP grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (LDP; 259 ± 71 vs ADP; 260 ± 68 , p = 0.96). LDP grubunda 20 (%50) hastada pankreas güdüğü stapler ile kapatılmışken ADP grubunda 6 (%14) hastada stapler ile güdük kapatıldı (p = 0.03) (Tablo 2).

Hastanede kalış süresi LDP grubunda ADP grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa idi (LDP; 7.8 ± 1.9 vs ADP; 10.9 ± 4.2 , p = 0.01). Klinik ile ilgili Grade B POPF, LDP grubunda 5 (%12.5) hastada ADP grubunda ise 7 (%16.2) hastada tespit edildi (p>0.05). İki grupta da Grade C POPF saptanmadı. LDP grubunda 18 (%45) hastada adenokarsinom saptanırken ADP grubunda 22 (%51.2) hastada adenokarsinom saptandı, diğer patolojik tanımlar Tablo 3'te özetlenmiştir. Ortalama tümör boyutu LDP grubunda 3.5 ± 1.8 cm, ADP grubunda ise 4.1 ± 2 cm idi. Ortalama çıkarılan lenf nodu sayısı (LDP: 19.1 ± 13 vs ADP: 19.9 ± 11.4 ; p=0.46) ve patolojik lenf nodu sayısı (LDP: 3.1 ± 2.8 vs ADP: 2.4 ± 1.9 ; p=0.34) açısından gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı.

Tablo 1. Laparoskopik ve açık distal pankreatektomi gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Laparoskopik DP	Açık DP	P - değeri
Cinsiyet, n (%)			0.27
Kadın	23 (57.5)	19 (44.2)	
Erkek	17 (42.5)	24 (55.8)	
Yaş, yıl, ort ± SS	61 ± 15	59 ± 14	0.42
VKI, kg/m², ort ± SS	26.9 ± 4.3	27.1 ± 4.8	0.65
ASA, n (%)			0.26
I	6 (15)	7 (16.3)	
II	22 (55)	19 (44.2)	
III	10 (25)	17 (39.5)	
IV	2 (5)	0	

Ort, ortalama; *SS*, standart sapma; *VKI*, vücut kitle indeksi; *ASA*, American Society of Anesthesiologist; *DP*, distal pankreatektomi

Tablo 2. Laparoskopik ve açık distal pankreatektomi gruplarında cerrahi verilerin ve postoperatif sonuçların karşılaştırılması

	Laparoskopik DP	Açık DP	P- değeri
Ameliyat süresi, dakika, ort ± SS	259 ± 71	260 ± 68	0.96
Intraoperatif ultrasonografi, n (%)	4 (10)	5 (11.6)	0.84
Pankreas güdük kapama yöntemi, n (%)			0.03
Sütür	20 (50)	36 (83.7)	
Stapler	20 (50)	7 (16.2)	
Doku yapıştırıcı	3 (7.5)	2 (4.6)	
Hastanede kalış süresi, gün, ort ± SS	7.8 ± 1.9	10.9 ± 4.2	0.01
Pankreatik Fistül, n (%)			0.78
Biyokimyasal kaçak	14 (35)	14 (32)	
Grade B POPF	5 (12.5)	7 (16.2)	
Grade C POPF	0	0	
Perkütan drenaj, n (%)	5 (12.5)	12 (27.9)	0.51

Ort, ortalama; *SS*, standart sapma; *DP*, distal pankreatektomi; *POPF*, postoperatif pankreatik fistül

Tablo 3. Laparoskopik ve açık distal pankreatektomi gruplarında patolojik verilerin karşılaştırılması

	Laparoskopik DP	Açık DP	P- değeri
Patolojik tanı, n (%)			0.32
Adenokarsinom	18 (45)	22 (51.2)	
Nöroendokrin tümör	11 (27.5)	9 (20.9)	
IPMN	4 (10)	2 (4.7)	
Müsinöz kistadenom	4 (10)	1 (2.3)	
Solid psödopapiller neoplazm	2 (5)	2 (4.7)	
Kronik pankreatit	1 (2.5)	3 (7)	
Adenosquamöz karsinom	0	2 (4.7)	
Metastaz	0	2 (4.7)	
Tümör boyutu, ortalama, cm	3.5 ± 1.8	4.1 ± 2	0.71
Çıkarılan lenf nodu sayısı, ortalama ± SS	19.1 ± 13	19.9 ± 11.4	0.46
Patolojik lenf nodu sayısı, ortalama ± SS	3.1 ± 2.8	2.4 ± 1.9	0.34

DP, distal pankreatektomi

TARTIŞMA

Bu çalışmamızda kliniğimizde pankreas gövde veya kuyruk kısmında yerleşmiş olan benign ya da malign hastalıklar nedeniyle LDP veya ADP uyguladığımız 83 hastanın verilerini inceledik. İki

grup arasında hastanede kalış süresinin LDP grubunda daha kısa olması dışında klinikopatolojik ve kısa dönem postoperatif sonuçlar açısından anlamlı farklılıklar saptanmadı.

Pankreasın retroperitoneal yerleşimli ve anatomik olarak kritik yapılara yakın olması, laparoskopik cerrahinin uygulanması açısından ilk zamanlarda zorluk yaratmaktaydı. Bunun yanı sıra, laparoskopik cerrahinin açık cerrahiden daha uzun bir öğrenme eğrisi gerektirmesi de ilk yayınlarda, laparoskopik cerrahide ameliyat

süresinin daha uzun olmasını açıklamaktaydı. Ancak yıllar içinde teknolojiye gelişmeler ve cerrahi deneyimin artması ile birlikte ameliyat süresi açısından iki grup arasında anlamlı farklılıklar olmadığı bildirildi (2, 9-11). Mehrabi ve ark. larının yaptıkları meta-analizde LDP uygulanan hastalarda ortalama ameliyat süresinin 156 dakika ile 358 dakika arasında değiştiği belirtilmiştir (10). Bizim çalışmamızda ortalama ameliyat süresi LDP grubunda 259 ± 71, ADP grubunda ise 260 ± 68 dakika olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Pankreas cerrahisi sonrası oluşan postoperatif önemli komplikasyonlardan biri pankreatik fistüldür. 2005 yılında ISGPF tarafından postoperatif üçüncü günden sonra drenajdan ölçülen amilaz değerinin normalin 3 katından fazla olması durumu olarak tanımlanan POPF,

klirik duruma göre üç gruba ayrılmıştı (12). 2017 yılında aynı çalışma grubu tarafından sınıflandırma kriterleri revize edilmiş ve daha önceden Grade A POPF olarak tanımlanan durum 'Biyokimyasal kaçak' olarak tanımlanmıştır. Biyokimyasal kaçağın herhangi bir klinik öneminin olmadığı ve gerçek bir fistül olarak değerlendirilmemesi gerektiği belirtilmiştir (8). Özellikle, distal pankreatektomi sonrası pankreas fistülü insidansı, pankreas güdüğünü kapatma yöntemi, tümörün patolojisi ve pankreasın dokusu gibi birçok faktörle ilişkili olabilir. Lyo ve ark. larının yaptıkları meta-analizde, POPF oranının %13.35 ile %65.91 arasında değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada, klinikle ilgili POPF oranının laparoskopik grupta %10.31, açık grupta ise % 13.15 olduğu bildirilmiş ve iki grup arasında anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir (OR, 0.86; 95% CI, 0.71–1.05; p = 0.15) (9). Bizim çalışmamızda da klinik ile ilgili POPF laparoskopi grubunda %12.5, açık grupta ise %16.2 olarak saptandı.

Pankreas güdüğünün kapatılma tekniği de tartışmalı konulardan biridir. Diener ve ark. larının yaptığı randomize, kontrollü, multisentrik çalışmada pankreas güdüğünün kapatılmasında stapler ile dikiş kullanımı arasında POPF veya mortalite açısından anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir (13). Zhou ve ark. ları tarafından yayınlanan, 2286 olgunun incelendiği bir başka meta-analizde de POPF açısından stapler ve dikiş ile kapatılma arasında fark olmadığı ancak stapler kullanımı yönünde bir eğilim olduğu belirtilmiştir (14). Pankreas güdüğünün kapatılması için fibrin yapıştırıcı uygulanmasının POPF ve morbiditeye çok fazla etki etmediği belirtilmiş ve rutin olarak kullanılmasının uygun olmadığı bildirilmiştir (15, 16). Biz LDP grubunda ADP grubuna göre daha fazla stapler ile kapatılma yöntemini tercih ettik. Bazı hastalarda fibrin doku yapıştırıcı kullandık. Ancak kendi sonuçlarımızda da pankreas güdüğünü kapatma yöntemimizin POPF oluşma durumunu etkilemediğini gözlemledik.

Çalışmamızın retrospektif olması ve küçük

örneklem grubu içermesi gibi bazı kısıtlamaları vardır. Ayrıca, uzun dönem sonuçlarını ve sağkalım analizlerini içermemesi de çalışmamızın diğer kısıtlamalarıdır.

Sonuç

Pankreasın gövde ve kuyruk yerleşimli hastalıklarında, laparoskopik distal pankreatektomi klinikopatolojik ve postoperatif sonuçlar açısından açık distal pankreatektomiye benzer bir yöntemdir. Distal pankreatektomi uygulanacak olgularda laparoskopik yöntemin güvenle tercih edilebileceği düşüncesindeyiz. Bu konu ile ilgili daha fazla sayıda randomize, multisentrik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Teşekkür: Yazarlar, veri toplanmasında verdiği destek için Özge Gonçe'ye teşekkür ederler.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Cuschieri A. Laparoscopic surgery of the pancreas. J R Coll Surg Edinb 1994; 39:178-184.
2. Bauman MD, Becerra DG, Kilbane EM, Zyromski NJ, Schmidt CM, Pitt HA, ve ark. Laparoscopic distal pancreatectomy for pancreatic cancer is safe and effective. Surg Endosc 2018; 32:53-61.
3. de Rooij T, Jilesen AP, Boerma D, Bonsing BA, Bosscha K, van Dam RM, ve ark. A nationwide comparison of laparoscopic and open distal pancreatectomy for benign and malignant disease. J Am Coll Surg 2015; 220:263-270 e261.
4. Sharpe SM, Talamonti MS, Wang E, Bentrem DJ, Roggin KK, Prinz RA, ve ark. The laparoscopic approach to distal pancreatectomy for ductal adenocarcinoma results in shorter lengths of stay without compromising oncologic outcomes. Am J Surg 2015; 209:557-563.
5. Shin SH, Kim SC, Song KB, Hwang DW, Lee JH, Lee D, ve ark. A comparative study of laparoscopic vs. open distal pancreatectomy for left-sided ductal adenocarcinoma: a propensity score-matched analysis. J Am Coll Surg 2015; 220:177-185.
6. Stauffer JA, Rosales-Velderrain A, Goldberg RF, Bowers

- SP, Asbun HJ. Comparison of open with laparoscopic distal pancreatectomy: a single institution's transition over a 7-year period. *HPB (Oxford)* 2013; 15:149-155.
7. de Rooij T, Besselink MG, Shamali A, Butturini G, Busch OR, Edwin B, ve ark. Pan-European survey on the implementation of minimally invasive pancreatic surgery with emphasis on cancer. *HPB (Oxford)* 2016; 18:170-176.
 8. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, ve ark. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery* 2017; 161:584-591.
 9. Lyu Y, Cheng Y, Wang B, Zhao S, Chen L. Assessment of laparoscopic versus open distal pancreatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2020:1-9.
 10. Mehrabi A, Hafezi M, Arvin J, Esmaeilzadeh M, Garoussi C, Emami G, ve ark. A systematic review and meta-analysis of laparoscopic versus open distal pancreatectomy for benign and malignant lesions of the pancreas: it's time to randomize. *Surgery* 2015; 157:45-55.
 11. Song SH, Kim HJ, Park EK, Hur YH, Koh YS, Cho CK. Comparison of laparoscopic versus open distal pancreatectomy for benign, pre-malignant, and low grade malignant pancreatic tumors. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg* 2020; 24:57-62.
 12. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, ve ark. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 2005; 138:8-13.
 13. Diener MK, Seiler CM, Rossion I, Kleeff J, Glanemann M, Butturini G, ve ark. Efficacy of stapler versus hand-sewn closure after distal pancreatectomy (DISPACT): a randomised, controlled multicentre trial. *Lancet* 2011; 377:1514-1522.
 14. Zhou W, Lv R, Wang X, Mou Y, Cai X, Herr I. Stapler vs suture closure of pancreatic remnant after distal pancreatectomy: a meta-analysis. *Am J Surg* 2010; 200:529-536.
 15. Deng Y, He S, Cheng Y, Cheng N, Gong J, Gong J, ve ark. Fibrin sealants for the prevention of postoperative pancreatic fistula following pancreatic surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;3:CD009621.
 16. Orci LA, Oldani G, Berney T, Andres A, Mentha G, Morel P, ve ark. Systematic review and meta-analysis of fibrin sealants for patients undergoing pancreatic resection. *HPB (Oxford)* 2014; 16:3-11.



Metastatik Renal Hücreli Karsinom Tanılı Hastalarımızda Nötrofil Lenfosit Oranının Prognoz Üzerine Etkisi

The Effect of Neutrophil Lymphocyte Ratio on Prognosis in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma

Ferhat EKİNCİ¹ , Atike Pınar ERDOĞAN¹ , Ahmet DİRİCAN² , Gamze GÖKSEL¹ 

¹Manisa Celal Bayar University, Medical Oncology Department, Manisa, Turkey

²Izmir University of Economics, Medicalpark Hospital, Medical Oncology Department, Izmir, Turkey

Öz

GİRİŞ ve AMAÇ: Maliğn tümörlerle nötrofil lenfosit oranı (NLO) arasındaki prognostik ilişki bir çok kanserde araştırılmış ancak RHK hastalarında yeteri kadar çalışma olmadığı için kendi hastanemiz verilerinde bu hastalar ile NLO arasındaki prognostik ilişkiyi araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Metastatik RHK tanılı 38 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastalarda NLO eşik değerinin belirlenmesi için ROC analizi yapıldı ve testten çıkan sonuca göre hastalar $NLO < 2,14$ ve $NLO \geq 2,14$ olmak üzere iki gruba ayrıldı. İki grup, hastalığa özgü sağ kalım açısından karşılaştırıldı.

BULGULAR: Tüm hastalarda hesaplanan genel sağ kalım 52 ay (% 95 CI:35-68, std:6,5) olarak saptandı. NLO'da eşik değer belirleyebilmek için yapılan ROC analizinde elde edilen 2,14 cut off değerinden düşük olan ($< 2,14$) 14 (% 36,8) hastada ortalama sağ kalım (OS) 89 ay iken, yüksek olan ($> 2,14$) 24 (% 63,2) hastada ise OS 21 ay saptanmış ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı ($p; 0,03$) raporlanmıştır.

TARTIŞMA ve SONUÇ: NLO, RHK'de OS ile ilişkili olabilir. Bununla birlikte, rutin kullanımlarını belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Renal hücreli karsinom, nötrofil lenfosit oranı, prognoz

Abstract

INTRODUCTION: The prognostic relationship between malignant tumors and neutrophil lymphocyte ratio (NLR) has been investigated in many cancers, but since there are not enough studies in RCC patients, it was aimed to investigate the prognostic relationship between these patients and NLR in our own hospital data.

METHODS: Records of 38 patients diagnosed with metastatic RCC were analyzed retrospectively. ROC analysis was performed to determine the threshold value of NLR in patients and according to the result of the test, the patients were divided into two groups as $NLR < 2.14$ and $NLR > 2.14$. The two groups were compared in terms of disease-specific survival.

RESULTS: Overall survival calculated in all patients was 52 months (95% CI: 35-68, std: 6.5). In 14 (36.8%) patients who were lower than the 2.14 cut off value (< 2.14) obtained in the ROC analysis performed to determine the threshold value in the NLR, the mean survival (OS) was 89 months, while the higher ($> 2, 14$) In 24 (63.2%) patients, OS was detected for 21 months, and this result was reported to be statistically significant ($p; 0.03$).

DISCUSSION and CONCLUSION: NLR may be OS related in RCC. However, more studies are needed to determine their routine use.

Keywords: Renal cell carcinoma, neutrophil to lymphocyte ratio, prognosis

INTRODUCTION

Renal cell carcinoma (RCC) constitutes 2-3% of all cancers. Today, almost half of these tumors are detected incidentally (1,2). Although many chemical substances have been blamed in the etiology, smoking is still the most important risk factor. RCC is resistant to chemotherapy and radiotherapy and therefore nephrectomy is the only curative treatment. (1,3). Again, as in many

cancers, many histological types, tumor diameter, stage, surgical margins, nuclear grade, lymphovascular invasion, metastasis, proliferation markers and clinical factors (patient performance status, anemia) have been defined in RCC cases (4,5).

Inflammation plays an important role in the development of many cancers by stimulating angiogenesis in tumor cells (TH). It has been

shown that an increased number of neutrophils in the peripheral blood as a result of the hematopoietic response created by active cytokines produced by TH, result in progression of a more malignant tumour pattern (4,6). Since the response of leukocytes to stress causes an increase in neutrophil count and a decrease in lymphocyte count, the ratio of these two subgroups to each other is used as an inflammation marker in clinical practice (6).

The prognostic relationship between malignant tumors and the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) has been investigated in many cancers, but as there are insufficient studies of RCC patients, the aim of this study was to investigate the prognostic relationship between these patients and NLR in our own hospital data.

METHODS

A retrospective analysis was made of the data of 38 patients who were followed up in the Medical Oncology Clinic of Manisa Celal Bayar University between November 2010 and July 2017. Approval for the study was granted by the hospital Ethics Committee (decision no: 20.478.486, dated: 27.11.2019). Gender, age, comorbidity, diagnosis stage, metastasis locations, treatments received, and the neutrophil and lymphocyte values of the patients were recorded. ROC analysis was performed to determine the threshold value of NLR in the patients. According to the ROC analysis, the patients were separated into two groups as NLR <2.14 and NLR > 2.14. The two groups were compared in terms of overall survival. The

patients were separated into 3 groups according to the risk classification of the international RCC database community (IMDC) (Table 2). Survival analysis was applied to these 3 groups (Figure 1).

Statistical analysis:

Data obtained in the study were analyzed statistically using SPSS vn.18.0 software.

Comparisons between the groups were made using the t-test, Chi-square and Fisher's exact tests. Kaplan-Meier analysis was used to determine disease-specific survival and overall survival. A value of p <0.05 was considered statistically significant.

Tablo 1. : Patient characteristics

Number of patients (n)		38
Average age average (min-max)		59,71 (21-78)
Gender (n)	Male	24
	Female	14
Smoking (n)	Yes	4
	No	16
	Ex smoker.	12
Comorbidity	Have at least one comorbidity.	22
	No history of comorbidity.	16
1st line treatment (n)	Not receiving	10
	Interferon	9
	Sunitinib	15
	Pazopanib	4
Overall survival (months)		52
NLO	OS in those <2.14 (n-months)	14 (89)
	OS in those > 2.14 (n-month)	24 (21)

Tablo 2. IMDC criteria and risk groups

Criteria			
1	Karnofsky performance state <80%		
2	Hemoglobin below normal limits		
3	<1 year from diagnosis to treatment		
4	Above the upper limit of corrected calcium		
5	Platelets above the upper limit		
6	Neutrophil above the upper limit		
Number of criteria	Risk group	Number of patients (n)	OS (months)
0	Favorable	2	89
1-2	Intermediate	24	54
3-6	Poor	12	9

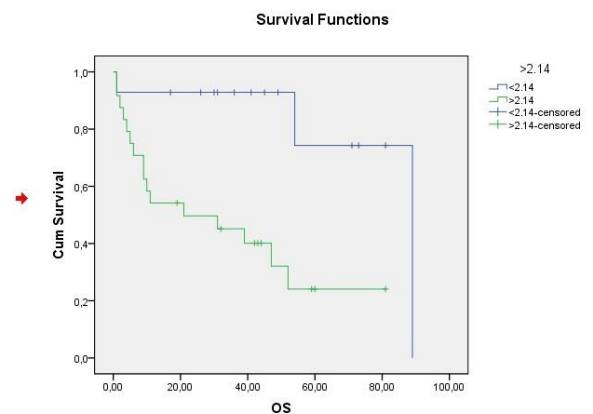


Figure 1. Survival Functions

RESULTS

Evaluation was made of a total of 38 patients, comprising 24 (63.2%) males and 14 (36.8%) females with an average age of 59.71 years (range, 21- 78 years). At the end of the study period, 50% (n:19) of the patients were alive and still under treatment and 50% (n:19) had not survived. 16 patients had never smoked, 12 were ex smokers, and 4 were active smokers. At least one comorbidity was determined in 22 patients, and the remaining 16 patients had no additional comorbid conditions. Following diagnosis, 10 patients did not receive any medical treatment. In treatment, interferon was given to 9 (23.7%) patients, sunitinib to 15 (39.5%), and pazopanib to 4 (10.5%). Overall survival calculated for all patients was 52 months (95% CI: 35-68, std: 6.5). In 14 (36.8%) patients with NLR below the cut off value of 2.14 obtained in the ROC analysis to determine the NLR threshold value, the mean survival (OS) was 89 months, and in the 24 (63.2%) patients with NLR >2.14, OS was calculated as 21 months. This difference was statistically significant (p:0.03). According to the IMDC risk classification, OS was reported as 89 months in 2 patients in the low-risk group, 54 months in 24 patients in the intermediate-risk group, and 9 months in 12 patients in the high-risk group.

DISCUSSION

The value obtained in the ROC analysis performed to determine the threshold value of the NLR was 2.14. While survival was calculated as 21 months in patients with NLR > 2.14, this rate was found to be statistically significantly higher at 89 months in those with NLR <2.14 (p: 0.03). According to the IMDC risk classification, the OS was 89 months in the 2 patients in the low-risk group, 54 months in the 24 patients in the medium-risk group, and 9 months in

the 12 patients in the high-risk group. The data obtained are highly compatible with other data in

the literature where the relationship between NLR and OS has been discussed.

As in many types of cancer, the effect of NLR in predicting prognosis has been shown in RCC patients. In 2014 this issue was made more visible with a very large meta-analysis of 100 studies and 40,559 patients was published which investigated the prognostic role of NLR in solid tumors (7). In this meta-analysis, the RCC series NLR, which included 8 studies and 1704 patients, reported RCC as the highest prognostic parameter after mesothelioma and pancreatic cancer (HR = 2.22; 95% CI = 1.72 to 2.88). This was concluded to be a guiding study on the reliability and applicability of inflammation markers in RCC, which is an immunogenic tumour type (7). Another study conducted on this subject was a meta-analysis of 15 studies in 2017 which included operable, inoperable and metastatic patients. The important point here is that NLR, which was examined pre-operatively (3 studies), was also determined as an independent prognostic indicator in showing disease recurrence (HR ¼ 1.63 [1.15, 2.29]). However, in locally advanced or metastatic disease, the prognostic value was found to be stronger in terms of predicting overall survival (HR 1.55 [1.36, 1.76]), progression-free survival (HR ¼ 3.19 [2.23, 4.57]) and response to treatment (8). Similarly, another meta-analysis emphasizing the relationship of NLR with survival was published by Nunno et al. in 2018. A total of 2818 metastatic, and 1933 non metastatic patients were analyzed, and it was reported that high NLR resulted in shorter survival (HR; 2.05 (95% CI: 1.74-2.41) and HR; 1.57 (95% CI: 1.27-1.94).

Following the meta-analyses described above, a more recent study by Huszno et al. in 2019 included 141 patients diagnosed with metastatic RCC. Median OS was 7.8 months for those with a calculated NLR cut off value >3.68, and 36.1 months for those with NLR <3.68 (p <0.0001) (9). Having a high NLR rate predicts a very poor survival, as shown in the current study. Another

contribution of this study to the literature is that survival analysis with neutrophil level is reported. A shorter OS was reported in patients with a higher neutrophil levels (8.0 vs 36.1 months, $p < 0.0001$). As mentioned in the Introduction of this paper, the main determinant of the NLR is the neutrophil level, because, as a result of the hemopoietic response created by cytokines produced by TH, the number of neutrophils increases and this indicates that the tumor will have a more malignant pattern (4,6,9).

One of the most recent studies emphasizing the prognostic importance of NLR resulted in the detection of a similar relationship in non-metastatic tumours. In that study by Widz et al in

2020, a retrospective evaluation was made of the data of 196 patients who underwent nephrectomy between 2010 and 2012, and at a median 68-month follow-up there were seen to be fewer patients with a cut off NLR value > 2.69 ($n: 95, 48.5\%$) than those with $NLR < 2.69$ ($n: 101, 51.5\%$). Thus, the higher NLR indicated poorer survival ($p = 0.006$) and showed that NLR is not only prognostic in metastatic disease but also in the early stage (10). In the treatment of RCC, where conventional treatment options such as chemotherapy and radiotherapy are lacking, the course is rapidly evolving from targeted drugs to immunotherapies (IT) (11). The difference of these new drugs from many other options is that they direct immune system cells to tumor tissue (12). As RCC is an immunogenic tumor and as the treatment is based on the activation of immune system cells, it undoubtedly suggests that NLR is one of the best markers to be used at this stage. A fairly recent study of 65 diseases was presented by Suzuki et al in 2019. The progression-free survival was shorter for those with the calculated NLR cut off value > 5 compared to those with $NLR < 5$ (1.1 months vs 7.9 months). Similar results were seen of overall survival. While OS was 6 months in those with $NLR < 5$, the median OS could not be reached in those with $NLR \geq 5$ ($p < 0.001$) (13). In the current study, since only the

1st line treatments were noted, no additional analysis could be made in terms of the relationship between IT and NLR, and the limited number of patients makes this analysis difficult.

One of the most recent studies published in Turkey is a series of 331 multi-centered diseases by Hızal et al. The NLR cut-off value was calculated as 3, and survival was reported as 11 months for those with $NLR > 3$ and 32 months for those with $NLR < 3$ (HR: 0.49 (95% CI 0.37–0.65), $p < 0.001$) (14). Again, these data are important in terms of showing that a high NLR, which supports the current study and all the other studies mentioned, is associated with a worse survival. According to the IMDC risk classification, OS was 39, 28 and 7 months in 52 (low-risk group), 108 (medium-risk group), and 77 (high-risk group) patients, respectively. In the current study, the OS was 89 months for the 2 patients in the low-risk group, 54 months in the 24 patients in the medium-risk group, and 9 months in the 12 patients in the high-risk group.

The main reason why NLR continues to be investigated both in malignant tumors other than RCC and in non-malignant diseases is to try to determine low-cost, accessible markers in terms of prognosis and the possible underlying etiologies to explain this relationship (15- 17). The relationship between inflammation and tumorigenesis was first demonstrated by Virchow in the 19th century. This hypothesis has attracted attention with the presence of leukocytes in the tumor tissue and more frequent cancer in chronic inflammation regions (18). In the last 30

years, a substantial amount of data has been obtained to support this argument. In biopsies taken from patients with colon adenocarcinoma, increased neutrophil levels have been observed when compared with disease-free tissue, and in these samples, neutrophils have been found in abundance in tumor tissue, but their number was observed to increase in invasive and ulcerated

areas (19). The same relationship has been seen with the demonstration that the lavage fluid taken from patients with bronchoalveolar carcinoma was higher in terms of neutrophil count than that taken from control subjects. Similarly, analyses have shown that neutrophilia is directly proportional to poor prognosis (20). Similar data have been obtained in many other cancers (21).

Inflammation mediators are important components of the tumor microenvironment. Especially in some cancers, oncogenic changes can induce an inflammatory microenvironment that promotes tumor development, or the inflammatory microenvironment may emerge before a change occurs in the tissue and create a predisposition to tumor formation (22). This environment also plays a role in angiogenesis or metastasis (8). At the same time, cancer tissue has a hypoxic microenvironment, leading to necrotic cell death in the tumor nucleus in hypoxic tissue and nutrient deficiency, leading to the release of proinflammatory cytokines from the tissue. Here, leukocytes that can be measured in the simplest form in peripheral blood and neutrophils, which are the most abundant representatives in proportion, represent this result (23,24). However, although neutrophilia is observed in the response of leukocytes to stress, since there is a decrease in the lymphocyte count, the ratio of these two parameters in clinical practice leads to the use of these two parameters as a marker of inflammation, which was the basis of this study, the results of which were analyzed with reference to the literature.

The most important limitation of this study was the retrospective design and the low number of patients. In addition, there was no homogenization in patient characteristics and treatment groups.

Conclusion:

With the increase in studies on this subject, NLR

will become strongly confirmed as an inexpensive, accessible and reliable parameter that can be used in many cancers and RCCs.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

REFERENCES

1. Peinemann, F, Unverzagt, S, Hadjinicolaou, A. V., & Moldenhauer, I. (2019). Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma: A systematic review. *Journal of Evidence-Based Medicine*, 12(4), 253-262.
2. Society AC. Cancer facts and figures. <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2017.html>2017
3. Jonasch, E., Gao, J., & Rathmell, W. K. (2014). Renal cell carcinoma. *Bmj*, 349, g4797.
4. Dirican, A, Kucukzeybek, Y, Erten, C., Somali, I., Demir, L., Can, A., ... & Köseoglu, M. (2013). Prognostic and predictive value of hematologic parameters in patients with metastatic renal cell carcinoma: second line sunitinib treatment following IFN-alpha. *Asian Pac J Cancer Prev*, 14(3), 2101-5.
5. Roxburgh, C. S., & McMillan, D. C. (2010). Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. *Future oncology*, 6(1), 149-163.
6. Grivnenkov, S. I., Greten, F. R., & Karin, M. (2010). Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*, 140(6), 883-899.
7. Templeton, A. J., McNamara, M. G., Šeruga, B., Vera-Badillo, F. E., Aneja, P., Ocaña, A., ... & Tannock, I. F. (2014). Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 106(6).
8. Boissier, R., Campagna, J., Branger, N., Karsenty, G., & Lechevallier, E. (2017, April). The prognostic value of the neutrophil-lymphocyte ratio in renal oncology: A review. In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* (Vol. 35, No. 4, pp. 135-141). Elsevier.
9. Huszno, Joanna, et al. "The role of neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and platelets in the prognosis of metastatic renal cell carcinoma." *Oncology* 97.1 (2019): 7-17.
10. Widz, D., Mitura, P., Buraczynski, P., Plaza, P., Bar, M., Cabanek, M., ... & Bar, K. (2020). Preoperative

- neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of overall survival in patients with localized renal cell carcinoma. *Urology Journal*, 17(1), 30-35.
11. Bilen MA, Dutcher GMA, Liu Y et al (2018) Association between pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio and outcome of patients with metastatic renal-cell carcinoma treated with nivolumab. *Clin Genitourin Cancer* 16(3): e563–e575
 12. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF et al (2015) Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *New Engl J Med* 373(19):1803–1813
 13. Suzuki, K., Terakawa, T., Furukawa, J., Harada, K., Hinata, N., Nakano, Y., & Fujisawa, M. (2020). C-reactive protein and the neutrophil-to-lymphocyte ratio are prognostic biomarkers in metastatic renal cell carcinoma patients treated with nivolumab. *International Journal of Clinical Oncology*, 25(1), 135-144.
 14. Hizal, M., Sendur, M. A., Yasar, H. A., Bir Yucel, K., Arslan, C., Ucar, G., ... & Bilgin, B. (2020). Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor for survival in patients with advanced renal cell carcinoma (Turkish Oncology Group Study). *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 1078155219900908.
 15. European Network of Cancer Registries: Eurocim version 4.0. 200: Lyon, France.
 16. Kim SC, Sun KH, Choi DH, et al. Prediction of Long-Term Mortality Based on Neutrophil- Lymphocyte Ratio After Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Med Sci*. 2016;351(5):467-72.
 17. Quiros-Roldan E, Raffetti E, Donato F, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Cardiovascular Disease Incidence in HIV- Infected Patients: A Population-Based Cohort Study. *PLoS One*. 2016;11(5): e0154900
 18. Grivennikov, S. I., Greten, F. R., & Karin, M. (2010). Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*, 140(6), 883-899.
 19. Nielsen, B. S., Timshel, S., Kjeldsen, L., Sehested, M., Pyke, C., Borregaard, N., & Danø, K. (1996). 92 kDa type IV collagenase (MMP-9) is expressed in neutrophils and macrophages but not in malignant epithelial cells in human colon cancer. *International journal of cancer*, 65(1), 57-62.
 20. Bellocq, A., Antoine, M., Flahault, A., Philippe, C., Crestani, B., Bernaudin, J. F., ... & Cadranel, J. (1998). Neutrophil alveolitis in bronchioloalveolar carcinoma: induction by tumor-derived interleukin-8 and relation to clinical outcome. *The American journal of pathology*, 152(1), 83.
 21. Tazzyman, S., Lewis, C. E., & Murdoch, C. (2009). Neutrophils: key mediators of tumour angiogenesis. *International journal of experimental pathology*, 90(3), 222-231.
 22. Mantovani, A., Allavena, P., Sica, A., & Balkwill, F. (2008). Cancer-related inflammation. *nature*, 454(7203), 436-444.
 23. Sparmann, A., & Bar-Sagi, D. (2004). Ras-induced interleukin-8 expression plays a critical role in tumor growth and angiogenesis. *Cancer cell*, 6(5), 447-458
 24. Vakkila, J., & Lotze, M. T. (2004). Inflammation and necrosis promote tumour growth. *Nature Reviews Immunology*, 4



Acil Serviste Kardiyopulmoner Resüsitasyon Yapılan Hastaların Değerlendirilmesi; Retrospektif Çalışma

Evaluation of Patients with Cardiopulmonary Resuscitation in The Emergency Department; A Retrospective Study

Songül ARAÇ¹, Yılmaz ZENGİN², Mustafa İÇER³, Ercan GÜNDÜZ³, Recep DURSUN³,

Hasan Mansur DURGUN³, Mehmet ÜSTÜNDAĞ³, Murat ORAK³, Mahir KUYUMCU⁴, Cahfer GÜLOĞLU³

¹Sağlık bilimleri üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

²Diyarbakır Memorial Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

³Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

⁴Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Öz

GİRİŞ ve AMAÇ: Kardiyak arrest tedavisinde yapılacak işlemlerin tamamı Kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR) olarak adlandırılmaktadır. Tüm ölümlerin yaklaşık %20'si ani kardiyak arrest nedeniyle olmaktadır. Çalışmamızda hastane içi ve dışı kardiyak arrestlerin özelliklerini tanımlamak ve sonuçlarımızı literatür ile karşılaştırmak amaçlandı.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Bu çalışmada 01.01.2013 ile 31.05.2015 tarihleri arasında acil servise başvuran tüm yaş gruplarında etyolojiden bağımsız olarak Kardiyopulmoner Resüsitasyon uygulanan hastalar retrospektif olarak incelendi. Tüm olgular yaş, cinsiyet, başvuru saati, komorbidite varlığı, biyokimyasal parametreler, kullanılan ilaçlar, hasta sonlanımı, yoğun bakım ihtiyacı, yatış sonrası hastanede kalış süreleri ve mortalite gibi sosyodemografik ve klinik özellikleri bakımından araştırıldı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Tüm hastalarda HT varlığı sağ kalım lehine anlamlı iken, erkek cinsiyeti ve saat 06:01-12:00 arası başvuru mortalite lehine anlamlı bulundu. Hastane içi kardiyak arrestte 21 dakika ve üzeri uygulanan KPR artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Kardiyopulmoner Resüsitasyonun kalitesini arttırmak amaçlı kayıt sistemlerinin ve standardizasyonun oluşturulması gerekliliği görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Acil servis, kardiyak arrest, KPR, sağkalım

Abstract

INTRODUCTION: All applications conducted in cardiac arrest treatment are called cardiopulmonary resuscitation (CPR). 20.0 % of total deaths are a result of sudden cardiac arrest. In our study, we aimed to define the characteristics of in-hospital and out-of-hospital cardiac arrest and to compare our results with the literature.

METHODS: In this study, the patients from all age groups who applied to the emergency department between 01.01.2013 and 31.05.2015 and were administered cardiopulmonary resuscitation (CPR) regardless of etiology were retrospectively examined. All cases were investigated related to socio-demographical and clinic specifications such as age, gender, admission time, comorbidity, biochemical parameters, administered drugs, patient outcome, intensive care unit requirement, length of hospital stay and mortality.

DISCUSSION and CONCLUSION: Conclusively, while HT existence was significant in all patients to the favor of survival, male gender and admission between the hours of 06:01-12:00 were found to predict mortality. In inter-hospital CA cases, a correlation was found between increased mortality and the patients to whom CPR was applied for 21 minutes or more. Recording systems and their standardization is required to be established in order to increase the quality of cardiopulmonary resuscitation (CPR).

Keywords: Emergency department, cardiac arrest, CPR, survival

GİRİŞ

Her ölüm kardiyak arrest ile başlar. Kardiyak arrest tedavisinde yapılacak işlemlerin tamamı Kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR) olarak adlandırılır (1). Çabamız her kardiyak arrestin ölüm ile sonlanmaması ile başlasa da günümüzde hedefimiz nörolojik sekelsiz

devamlılıktır.

Ani kardiyak ölüm, önceden bilinen kalp hastalığı öyküsü olsun ya da olmasın kişinin kardiyovasküler nedenlere bağlı beklenmedik ölümü olarak tanımlanmaktadır. Dünyada yılda 17 milyon ölüm gerçekleşmekte ve bunun yaklaşık %25.0'ini ani kardiyak arrest (AKA)

oluşturmaktadır (2). AKA koroner kalp hastalıklarına bağlı ölümlerin ise %50.0'sini oluşturmaktadır (3).

Kardiyak arrest olayları genel olarak meydana geldiği yere göre, hastane-dışı veya hastane-içi olarak ayrılarak değerlendirilmektedir.

Hastane-içi kardiyak arrestlerde sağ kalım %15.0- 20.0 arasında değişmektedir. Ventriküler fibrilasyon (VF) arrestlerinde sonuç daha iyi olsa da hastane-içi kardiyak arrestlerde de son 30 yıl içinde KPR yaygın ve sistematik uygulanmasına rağmen sağ kalım belirgin olarak değişmemiştir (4) Hastane-dışı kardiyak arrestlerde sağ kalım oranı % 6.0- 46.0 arasında büyük bir dağılım farklılığı göstermektedir. 1980 ile 2008 yılları arasında hastane-dışı kardiyak arrestlerdeki sağ kalım oranlarına bakıldığı zaman genel sağ kalımın % 7.6, hastaneye yatışa kadar olan sağ kalımın ise %23.8 olduğu bulunmuştur (5).

KPR uygulamasını "başarılı" olarak tanımlayabilmek için, hastanın dolaşımının geri dönmesi yeterli değildir. Önemli olan hastanın nörolojik durumunun tam olarak geriye dönmesidir. Hastane dışında gerçekleşen AKA'da üçte bir oranında spontan dolaşım sağlanabilmekte, ancak bu hastaların yalnızca % 10.0'u nörolojik bozukluk olmadan taburcu edilebilmektedir (6-8).

Bu çalışmanın amacı, KPR uygulanarak acil servise getirilen arrest olgularının ve acil serviste iken arrest olup KPR uygulanan olguların özelliklerini tanımlamak ve hastane içi ve hastane dışı kardiyak arrestlerde sağ kalım belirteçlerini ortaya koymaya çalışmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışmada Fakültemiz Etik Kurul Başkanlığından onay alındıktan sonra 01.01.2014 ile 31.05.2015 tarihleri arasında hastanemiz Acil Servisine başvuran tüm yaş gruplarında etiyojiden bağımsız olarak kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanan

hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastane otomasyon işletim sisteminden (Probel®) acil serviste kardiyo pulmoner resüsitasyon kodu işlenmiş olan hastalar bulundu. Kardiyopulmoner Resüsitasyon uygulanan toplam hasta sayısı 511 idi. Bu hastalardan verilerine tam ulaşılamayan ve başvuru anında eksitus kabul edilen hastalar çalışmamız dışı bırakıldı. Çalışma kriterlerimize uyan 285 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalarda en az 24 saatlik dolaşımın sağlanması sağ kalım olarak kabul edildi.

KPR uygulanan hastalar arrest yeri açısından hastane-dışı ve hastane-içi arrestler olarak ikiye ayrıldı. Tüm olgular yaş, cinsiyet, başvuru saati, başvuru günü, kullanılan ilaçlar, komorbidite varlığı, KPR uygulayıcının kıdemi, başvuru-KPR arası süre, başvuru ritmi ve solunumu, defibrilasyon uygulanmış ise ritim ve sayısı, KPR süresi, biyokimyasal parametreleri, hasta sonlanımı, yoğun bakım ihtiyacı, yatış sonrası hastanede kalış süreleri ve mortalite gibi sosyodemografik ve klinik özellikleri bakımından incelendi.

Hastane dışı kardiyak arrest olgularında ayrıca hastanın geliş şekli, olay yeri şahit olup olmadığı, olay yeri KPR başlama zamanı, olay yeri havayolu, uygulanan ilaçlar, uygulanmış ise defibrilasyon varlığı ve ritmi, olay yeri KPR süresi incelendi. Acil serviste yapılan KPR sonrası sonuç sağ ve eksitus olarak kaydedildi. Yatırılan hastaların yatış sonrası eksitus olup olmadığı tespit edildi. Yatış süreleri incelendi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS 23.0 (IBM Inc., Armonk, NY) programı kullanılarak yapıldı. Veriler değişkenin tipine göre ortalama \pm standart sapma, sayı ve yüzde olarak verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. İki grup arasındaki sayısal verilerden normal dağılım gösterenlerin karşılaştırılması için Bağımsız örneklem için t-testi, normal dağılım

göstermeyenlerin karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi analizleri kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılması için ki-kare testi ve Fisher's Exact Test kullanıldı. Çok değişkenli analizde logistik regresyon analizi kullanıldı. Uygulanan istatistiksel testlerden elde edilen sonuçlarda, % 95 güven aralığı ile p değerinin 0.05'in altında olması anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastalarımızın % 41.1 (n=117)'i kadın, % 58.9 (n=168)'u erkek idi. Yaş ortalaması 54.7 ±23.6 yıldı. Acil serviste eksitus olan hastalarımızın % 36.0 (n=77)'sı kadın, % 64.0 (n=137)'ü erkek ve yaş ortalamaları 55.6±23.6 yıldı. Erkek cinsiyetinden olma mortalite lehine anlamlı bulundu (p=0.003). Yaş ortalaması açısından ise anlamlı fark saptanmadı (p=0.274)

Çalışmamızda sağ kalım sağlanan hasta sayımız 71 (%24.9), acil serviste eksitus olan hasta sayımız ise 214 (%75.1) idi. İstatistiksel olarak hastane içi ve hastane dışında arrestin; etiyolojik açıdan travma ve travma dışı olmasının sağ kalım ve mortalite üzerine anlamlı bir etkisi saptanmadı (sırasıyla p= 0.08 ve p=0.273). Ancak travma etyolojisi olan hastaların hem hastane içi hem hastane dışında KPR yanıtının oran olarak iki kat fazla olduğu görüldü. Hastalarımızın hastane içi ve hastane dışı olarak etyolojik ve sağ kalım dağılımı Tablo 1 içerisinde verilmiştir.

Hastalar; en sık saat 12:01-18:00 arasında (% 32.7, n= 93) başvurmuştu. Sağ kalan hastalar en sık saat 12:01-18:00 arası (%39.4, n=28), eksitus olan hastalar ,se en sık 12:01-18:00 saat aralığında (%30.3, n=65) başvuruyordu. İstatistiksel açıdan başvuru saatinin 06:01-12:00 arasında olması mortalite lehine anlamlı bulundu (p=0.04) (Tablo 2).

Hastalar en sık pazartesi günleri (%19.3, n=55) başvuruyordu. En az başvuru günü %10.9 (n=31) ile perşembe günü olmuştur. Başvuru gününün istatistiksel açıdan sağ kalım ve

mortalite üzerine anlamlılığı bulunmamaktadır (p=0.465) (Tablo 2)

Tüm hasta grupları içinde en sık görülen komorbid hastalık %25.3 (n=72) ile Koroner arter hastalığı (KAH)'dır. En az görülen komorbid hastalık ise %5.3 (n=15) ile Serebrovasküler olay (SVO)'dur. Sağ kalan hasta grubunda en sık görülen komorbid hastalık %29.6 (n=21) ile HT iken en az eşlik eden komorbidite %1.4 (n=1) ile SVO'dur. Eksitus içinde en sık eşlik eden komorbidite %25.6 (n=55) ile KAH'dır. En az eşlik eden komorbidite ise %5.6 (n=12) ile KOAH'dır. Komorbid durum açısından Hipertansiyon mevcudiyeti istatistiksel olarak sağ kalım lehine anlamlı olarak bulunurken (p=0.040) diğer komorbiditelerin varlığı anlamlı bir farklılık yaratmamıştır (Tablo 2)

Hastane dışı gerçekleşen kardiyak arrestlerde olay yerinde uygulanan KPR nin özellikleri Tablo 3 de gösterilmektedir. Dış merkezli uygulanan KPR nin özelliklerine baktığımızda sağ kalım ve mortalite üzerine istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Hastane dışı gerçekleşen kardiyak arrestlerde transfer sonrası hastanemizde uygulanan KPR'nin özellikleri Tablo 4 te verilmiştir. Tüm hastalarda en sık geliş ritmi %61.89 (n=34) ile nabızlı ritimlidir. Sağ kalım sağlanan hastalarda geliş ritmi olarak nabızsız elektriksel aktivite (NEA) ve asitoli saptanmazken, eksitus grubunda bu ritimler sırasıyla %26.7 (n=12), %11.1 (n=5) oranında saptanmıştır. Geliş ritminin NEA ve asitoli olması mortalite lehine anlamlıdır (p=0.024). Tüm hastaların %90.9 (n=50)'una 21 dakika ve üzeri KPR uygulanmış olup bunlardan %90.0 (n=45)'i eksitus olup %10.0 (n=5)'inde sağ kalım sağlanabilmiştir. İstatistiksel olarak, 21 dakika ve üzeri uygulanan KPR artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (p<0.001)

İlk arrest yeri hastane içi olan hastalara uygulanan KPR 'nin özellikleri Tablo 5'te verilmiştir. Yapılan KPR süresi incelendiğinde; 0-10 dak ile 11-20 dak arası KPR yapılan hastaların

tümü sağ iken KPR süresi uzadıkça (21 dakika ve üzeri olan hastalarda) mortalite lehine anlamlılık saptanmıştır (p <0.001)

Tüm hastalarımızın sağ ve eksitus özelliğine göre tam kan, kan gazı ve biyokimya parametreleri incelendiğinde anlamlı bir farklılık tespit edilemedi (Tablo 6).

Sağ olan hastalarımızın yoğun bakım ünitesinde kaldığı süre ve taburculuk ölüm açısından sonlanımı Tablo 7’de verilmiştir. Sağ kalımı sağlanan hastalarımızın % 14.0 (n=10)’ü taburcu edilirken kalan % 86.0 (n=61) hasta takibi sırasında eksitus olmuştur. Eksitusun en sık izlendiği süre ilk bir gündür.

Tablo 1. Tüm hastalarımızın hastane içi ve hastane dışı olarak etyolojik ve sağ kalım açısından dağılımı

	SAĞ n=71(%24.9)	EKSİTUS n=214(%75.1)	TOPLAM n=285(%100)	P
Hastane İçi				
Travma	13 (%18.3)	67 (%31.3)	80 (%28.1)	0.08
Travma Dışı	48 (%67.6)	102 (%47.7)	150 (%52.6)	
Hastane Dışı				
Travma	4 (%5.6)	10 (%4.7)	14 (%4.9)	0.273
Travma Dışı	6 (%8.5)	35 (%16.3)	41 (%14.4)	

Tablo 2. Tüm hastaların demografik özellikleri

ÖZELLİKLER	SAĞ	EKSİTUS	Toplam	p
	N (%)	N (%)	N (%)	
Yaş (Ortalama±SS)	52.1±23.5	55.6±23.6	54.7 ±23.6	0.274
KPR Başlama				
Hastane içi	61 (%85.9)	169 (%79)	230 (%80,7)	
Hastane dışı	10 (%14.1)	45 (%21)	55 (%19,3)	
Cinsiyet				
Erkek	31 (%18.4)	137 (%81.6)	168 (%58.9)	0.003
Kadın	40 (%34.2)	77 (%65.8)	117 (%41.1)	
Başvuru Saati				
00:01-06:00	10 (%14.1)	32 (%15)	42 (%14.7)	0.040
06:01-12:00	9 (%12.7)	62 (%29)	71 (%24.9)	
12:01-18:00	28 (%39.4)	65 (%30.3)	93 (%32.7)	
18:01-00:00	24 (%33.8)	55 (%25.7)	79 (%27.7)	
Başvuru Günü				
Pazartesi	10 (%14.1)	45 (%21)	55 (%19.3)	0.465
Salı	10 (%14.1)	34 (%15.9)	44 (%15.4)	
Çarşamba	12 (%16.9)	29 (%13.6)	41 (%14.4)	
Perşembe	6 (%8.5)	25 (%11.7)	31 (%10.9)	
Cuma	15 (%21)	28 (%13.1)	43 (%15.1)	
Cumartesi	9 (%12.7)	30 (%14)	39 (%13.7)	
Pazar	9 (%12.7)	23 (%10.7)	32 (%11.2)	
Kronik Hastalık Öyküsü (*)				
HT	21 (%29.6)	37 (%17.3)	58 (%20.3)	0.040
DM	14 (%19.7)	25 (%11.6)	39 (%13.7)	0.088
KAH	17 (%23.9)	55 (%25.6)	72 (%25.3)	0.768
KBH	8 (%12.3)	15 (%7)	23 (%8.1)	0.254
KOAH	4 (%5.6)	12 (%5.6)	16 (%5.6)	0.993
SVO	1 (%1.4)	14 (%6.5)	15 (%5.3)	0.127
Malignite	14 (%19.7)	37 (%17.2)	51 (%17.9)	0.644
İlaç Kullanımı				
Var	39 (%54.9)	122 (%57)	161 (%56.5)	0.759
Yok	32 (%45.1)	92 (%43)	124 (%43.5)	
Geliş şekli				
Ayaktan	21 (%29.6)	46 (%21.5)	67 (%23.5)	0.196
112	50 (%70.4)	168 (%78.5)	218 (%76.5)	

* HT: hipertansiyon, DM: diyabetes mellitus, KAH: koroner arter hastalığı, KBH: Kronik böbrek hastalığı, KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı, SVO: serebrovasküler olay

Tablo 3. Hastane dışı kardiyak arrestlerde olay yerinde uygulanan KPR nin özellikleri

HASTANE DIŞI OLAY YERİ	SAĞ n=10(%18.2)	EKSİTUS n=45(%81.8)	TOPLAM n=55(%100)	P
ETİYOLOJİ				
Travma	4 (%40)	10 (%22.2)	14 (%25.5)	0.255
Travma Dışı	6 (%60)	35 (%77.8)	41 (%74.5)	
ŞAHİT				
Var	6 (%60)	22 (%48.9)	28 (%50.9)	0.729
Yok	4 (%40)	23 (%51.1)	27 (%49.1)	
KPR YAPAN				
İlk Yardım	0 (%0)	3 (%6.7)	3 (%5.5)	0.424
Yardımcı Sağlık personeli	5 (%50)	14 (%31.1)	19 (%34.5)	
Doktor	5 (%50)	28(%62.2)	33 (%60)	
OLAY-KPR ARASI SÜRE (dk)				
0-10 DAK	4 (%40)	22 (%48.9)	26 (%47,3)	0.134
11-20 DAK	6 (%60)	14 (%31.1)	20 (%36,4)	
21 DAKve ÜZERİ	0 (% 0)	9 (%20)	9 (%16.3)	
İLK RİTİM				
VF	2 (%20)	6 (%13.3)	8 (%14.6)	0.748
VT (-)	0	2 (%4.5)	2 (%3.6)	
ASİSTOLİ	2 (%20)	1 (%2.2)	3 (%5.5)	
NEA	4 (%40)	31 (%68.9)	35 (%63.6)	
Bilinmiyor	2 (%20)	5 (%11.1)	7 (%12.7)	
SOLUNUM				
Yok	6 (%60)	35 (%77.8)	41 (%74.6)	0.255
Gaspıng	4 (%40)	10 (%22.2)	14 (%25.4)	
HAVAYOLU				
BMV	4 (%40)	18 (%40)	22 (%40)	0.892
Orotrakeal entübasyon	5 (%50)	20 (%44.4)	25 (%45.4)	
LMA	1 (%10)	7 (%15.6)	8 (%14.6)	
DEFİBRİLASYON				
YOK	6 (%60)	35 (%77.8)	41 (%74.6)	0.135
VAR	4 (%0)	10 (%22.2)	14 (%25.4)	
İLAC				
ADRENALİN	7 (%70)	35 (%77.8)	42 (%76.4)	0.767
AMİODARON	2 (%20)	5 (%11.1)	7 (%12.7)	
ATROPİN	0	2 (%4.5)	2 (%3.6)	
LİDOKAİN	0	0	0	
YOK	1 (%10)	3 (%6.7)	4 (%7.3)	
KPR SÜRESİ				
0-10 DAK	2 (%20)	5 (%11.1)	7 (%12.7)	0.689
11-20 DAK	2 (%20)	13 (%28.9)	15 (%27.3)	
21 DAKve ÜZERİ	6 (%60)	27 (%60)	33 (%60)	

Tablo 4. Hastane dışı gerçekleşen kardiyak arrestlerde transfer sonrası hastanemizde uygulanan KPR nin özellikleri

HASTANE DIŞI TRANSFER SONRASI	SAĞ n=10 (%18.2)	EKSİTUS n=45 (%81.8)	TOPLAM n=55 (%100)	P
KPR DOKTOR DENEYİMİ				
0-1 YIL	3 (%30)	10 (%22.2)	13 (%23.6)	0.663
1-2 YIL	3 (%30)	19 (%42.2)	22 (%40)	
2-3 YIL	2 (%20)	12 (%26.7)	14 (%25.5)	
3-4 YIL	2 (%20)	4 (%8.9)	6 (%10.9)	
BAŞVURU-KPR ARASI SÜRE (dk)				
0-10 DAK	4 (%40)	23(%51.1)	27 (%49.1)	0.771
11-20 DAK	1 (%10)	5 (%11.1)	6 (%10.9)	
21 DAK ve ÜZERİ	5 (%50)	17 (%37.8)	22 (%40)	
GELİŞ RİTMİ				
VF	2 (%20)	2 (%4.4)	4 (%7.3)	0.024
NEA	0	12 (%26.7)	12 (%21.8)	
ASİSTOLİ	0	5 (%11.1)	5 (%9.1)	
Nabızlı ritm	8 (%80)	27(%60)	34(%61.89)	
HAVA YOLU				
BMV	10 (%100)	45 (%81.8)	55 (%100)	
Orotrakeal entübasyon	0	0	0	
LMA	0	0	0	
Diğer	0	0	0	
DEFİBRİLASYON				
YOK	4 (%40)	25(%55.6)	29(%52.7)	0.49
VAR	6 (%60)	20(%44.4)	26(%47.3)	
KPR SÜRESİ				
0-10 DAK	3 (%30)	0	3 (%5.5)	<0.001
11-20 DAK	2 (%20)	0	2 (%3.6)	
21 DAKve ÜZERİ	5 (%50)	45(%100)	50 (%90.9)	
İLAC				
ADRENALİN	6(%60)	25(%55.6)	31(%56.3)	0.703
AMİODARON	3(%30)	18(%40)	21(%38.2)	
ATROPİN	1(%10)	2(%4.4)	3(%5.5)	
LİDOKAİN	0	0	0	

Tablo 5. İlk arrest yeri hastane içi olan hastalara uygulanan kardiyopulmoner resüsitasyonun (KPR) özellikleri

HASTANE İÇİ	SAĞ n=61 (%26.5)	EKSİTUS n=169 (%73.5)	TOPLAM n=230 (%100)	p
KPR DENEYİMİ				
0-1 YIL	8 (%13.1)	37 (%21.9)	45 (%19,5)	0.485
1-2 YIL	33 (%54.1)	83 (%49.1)	116 (%50,5)	
2-3 YIL	18 (%29.5)	42 (%24.9)	60 (%26,1)	
3-4 YIL	2 (%3.3)	7 (%4.1)	9 (%3,9)	
BAŞVURU-KPR ARASI SÜRE (dk)				
0-10 DAK				0.10
11-20 DAK	7 (%11.5)	25 (%14.8)	32 (%13,9)	
21 DAKve ÜZERİ	2 (%3.3)	20 (%11.8)	22 (%9,6)	
	52 (%85.2)	124 (%73.4)	176 (%76,5)	
BAŞVURU RİTMİ				
VF	2 (%25)	6 (%75)	8 (%3,5)	0.580
VT (-)	3 (%50)	3 (%50)	6 (%2,6)	
ASİSTOLİ	5 (%23.8)	16 (%76.2)	21 (%9,1)	
NEA	0	3 (%100)	3 (%1,3)	
Nabızlı ritim	51 (%26.6)	141 (%73.4)	192 (%83,4)	
HAVA YOLU				
BMV	61 (%26.5)	169 (%73.5)	230(%100)	
Orotrakeal entübasyon	0 (%)	0 (%)	0	
LMA	0 (%)	0 (%)	0	
Diğer	0 (%)	0 (%)	0	
DEFİBRİLASYON				
YOK	32 (%23.9)	102 (%76.1)	134 (%58.3)	0.284
VAR	29 (%30.2)	67 (%69.8)	96 (%41.7)	
İLAC				
ADRENALİN	37(%60.7)	90 (%53.3)	127 (%55.2)	0.354
AMİODARON	19(%31.1)	49 (%29)	68 (%29.6)	
ATROPİN	3(%4.9)	20 (%11.8)	23 (%10)	
LİDOKAİN	2(%3.3)	10(%5.9)	12 (%5,2)	
KPR SÜRESİ				
0-10 DAK	14 (%23)	0	14 (%6.1)	<0.001
11-20 DAK	9 (%14.7)	0	9 (%3.9)	
21 DAKve ÜZERİ	38 (%62.3)	169 (%100)	207 (%90)	

Tablo 6. Tüm hastalarımızın sağ ve eksitus özelliğine göre tam kan, kan gazı ve biyokimya parametreleri

Ortalama (Standart Sapma)	SAĞ	EKSİTUS	TOPLAM	p
Hemoglobin (g/dl)	11.5(±3.1)	11.1(±3)	11.2(±3.1)	0.439
Hemotokrit (%)	35.9(9. ±9)	34.7(±9.6)	35.1(±9.7)	0.387
Beyaz küre (K/uL)	16.1(±10.1)	14.8(±11.1)	15.2(±11.3)	0.421
Nötrofil(K/uL)	11.4(±9.6)	9.7(±8.5)	10.2(±8.8)	0.153
Lenfosit(K/uL)	3.7(±3.1)	5.8(±22.8)	5.3(±19.8)	0.432
Trombosit(K/uL; mean±SD)	211.9(±114.1)	213(±156.3)	212(±153)	0.950
NLR (nötrofil lenfosit oranı)	5.9(±6.7)	5.9(±8.8)	5.9(±8.4)	0.904
PLR (trombosit lenfosit oranı)	122(±146)	144(±242)	139(±222)	0.471
pH	7.2(±0.2)	7.1(±0.3)	7.1(±0.2)	0.074
PCO2 (mmHg)	44(±20)	46.9(±18.7)	46.1(±19)	0.278
PO2 (mmHg)	77.3(±65)	67.2(±57)	69.7(±59.4)	0.217
Laktat	7.8(±4.2)	8.8(±4.3)	8.5(±4.3)	0.104
Glukoz (mg/dl)	213(±149)	237(±156)	231(±154)	0.255
AST (U/L)	264(±632)	296(±698)	288.8(±681)	0.727
ALT (U/L)	154(±479)	209(±544)	195(±528)	0.443
Üre (mg/dl)	83(±61)	78(±65)	79.4(±64)	0.588
Kreatinin (mg/dl)	4(±11)	4(±15)	4(±14.6)	0.942
Sodyum (mmol/L)	134(±13)	136(±7)	135.7(±9.2)	0.118
Potasyum (mmol/L)	4.7(±1.3)	4.9(±2.6)	4.8(±2.4)	0.592
Kalsiyum (mg/dL)	8.1(±1)	8.2(±1.5)	8.2(±1.4)	0.629

Tablo 7. Sağ olan hastalarımızın yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) kaldığı süre ve taburculuk ölüm açısından sonlanımı

YATIŞ SÜRESİ	TABURCULUK (n=10)	EKSİTUS (n=61)
1 Gün	0 (% 0.0)	30 (%49.2)
2-3 Gün	0 (% 0.0)	16(%26.2)
4 Gün ve Üzeri	10 (% 100.0)	15(%24.6)

TARTIŞMA

Çalışmamızda kardiyak arrestleri hastane içi ve hastane dışı olmak üzere iki gruba ayırdık. Etiyolojik açıdan bakıldığında ise travmaya bağlı kardiyak arrestler ayrı olarak incelenmiş ve yüksek mortalite riski taşıdığı halde spontan dolaşımın geri dönüşü sağlanabilirse diğer etiyolojiye bağlı kardiyak arrestlere göre daha iyi nörolojik sonuçların olduğu gösterilmiştir. 1997 yılında yayınlanan prospektif kohort çalışmasında 276 hastane dışı kardiyak arrest hastası incelenmiştir. 276 vakalık seride %22.5'inin etyolojisinde travma saptanmıştır (9). Kozacı ve arkadaşlarının 2013 yılında yayınlanan makalelerinde 290 hasta çalışmaya alınmış ve travmatik kardiyak arrest sıklığı %17.6 olarak saptanmıştır. Yine aynı çalışmada hastane dışı travmatik kardiyak arrest sıklığı % 8.2, hastane içi travmatik kardiyak arrest sıklığı ise % 9.3 olarak saptanmıştır. Hastaneden taburculuk oranı ise % 2.0 olarak belirtilmiştir (10). Bizim çalışmamızda ise travmatik arrest sıklığı yazında bildirilenden daha fazla olarak tespit edilmiştir. Hastanemizin bölgede travma hastanesi olarak hizmet vermesi nedeniyle travmatik kardiyak arrest oranımızın daha sık olduğunu düşünmekteyiz.

Sandroni ve arkadaşları 2007 yılında yayınlanan meta analizlerinde hastane içi kardiyak arrest için prognostik faktörleri belirlemiştir. Bu

yayında taburculuğun % 0.0- 42.0 arasında değiştiği (en sık % 15.0- 20.0 olmak üzere) belirtilmiştir (11). Yaptığımız çalışmada hastane içi sağ kalım oranımız % 21.4 olup mevcut literatür ile uyumludur. Fakat taburculuk oranımız ise % 3.5 olarak yazına göre düşük saptanmıştır. Bu farkın kardiyak arrest sonrası bakım şartlarında uygulanan farklılıklara bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Hastane dışı kardiyak arresti inceleyen Herlitz 2005 yılında yayınlanan 33453 hasta içeren çalışmasında taburculuk sıklığını % 6.4 olarak vermiştir (12). Yine aynı çalışmada hastane içi kardiyak arrestlerde sağkalımın hastane dışı kardiyak arrestte göre dört kat fazla olduğu gösterilmiştir (12). 2010'da Sasson 'un yayınladığı bir meta analizde hastaneye yatışa kadar sağ kalım %23.8, taburculuğa kadar sağ kalım % 7.6 olarak saptanmıştır (5). Yaptığımız çalışmada hastane dışı kardiyak arrestlerde sağ kalım oranımız %3.5 olup, taburculuk ise sağlanamamıştır. Mevcut durumu dış merkezli yapılan KPR'nin kalitesine, hastanemizin coğrafi konum olarak şehir dışında olmasına ve bölgede çalışma tarih aralığında 3. Basamak yoğun bakım ünite ihtiyacı için son nokta olması ile ilişkilendirdik.

Sandroni ve arkadaşları meta analizlerinde hastane içi kardiyak arrestlerde yapılan çalışmaların çoğunda cinsiyetin sağkalım üzerine

etkisinin gösterilemediğini belirtmiştir (11). Pembeci ve arkadaşları 2006 yılında yapılan çalışmalarında cinsiyetin sağ kalım üzerine etkisini saptamamıştır (13). Yaptığımız çalışmada ise literatürden farklı olarak erkek cinsiyetinin sağ kalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı olduğunu tespit ettik.

Petrie ve arkadaşlarının yaptığı hastane dışı arrest vakaları açısından yapılmış en kapsamlı çalışma olan OPALS (“Ontario Prehospital Advanced Life Support”) çalışmasında hastane dışı kardiyak arrest vakalarının yaş ortalaması 68 yıl olarak bulunmuştur (14). Çalışmamızda yaş ortalamamız yazında bildirilen yaş ortalamalarına göre daha düşük olarak saptanmıştır. Bu durum; çalışma grubumuzda genç travma hastalarının oranının yüksekliği ve hastanemizin bölgeye hizmet veren travma merkezi olması ile ilişkili olabilir.

Hastane içi erişkin kardiyak arrest hastalarını içeren çok merkezli bir çalışmada saatlik zaman dilimlerinde sağkalımlar incelendiğinde sağkalım oranı gündüz ve akşam saatlerinde % 19.8 iken gece saatlerinde %14.7 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada spontan dolaşımın geri dönmesi (SDGD) gündüz ve akşam saatlerinde % 51.7 iken gece saatlerinde % 44.7 bulunmuş ve sağkalım oranlarının gece saatlerinde daha düşük olduğu gösterilmiştir (15). Yaptığımız çalışmada yazından farklı olarak saat 06:01-12:00 arası başvuru mortalite lehine anlamlı bulunmuştur. Bu sonucu mortalite oranı daha yüksek olan hastane dışı kardiyak arrestlerin bu saat aralığında daha sık başvurması ile ilişkilendirdik.

Sandroni ve arkadaşlarının meta-analizinde kardiyak arrest öncesi sağ kalımı etkileyen komorbiditeler sepsis, kanser ve böbrek yetmezliği olarak bildirilmiştir (11). Çalışmamızda ise yazından farklı olarak HT varlığı sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur.

Peberdy ve arkadaşları, A.B.D.’nde, 207 hastaneden 14720 hastane içi kardiyak arrestli hastanın verilerini değerlendirdikleri

çalışmalarında SDGD olan hastalarda ilk ritmleri, asistoli (%35.0), NEA (%39.0), ventriküler fibrilasyon (VF, %58.0) ve ventriküler taşikardi (VT, %63.0) olarak saptamıştır. Aynı çalışmada hastaneden taburculuk oranları da asistoli için % 10.0, NEA için %10.0, VF için %34.0 ve VT için %35.0 olarak saptanmıştır (16). Yaptığımız çalışmada hastane içi kardiyak arrestlerde sağ kalım oranının VT (-) olması yazın ile uyumludur.

Sandroni ve arkadaşları çalışmalarında hastane dışı arrestlerde, arrest süresi kısa olan hastalarda daha iyi sonuçlar bildirmiştir (11). Pembeci ve arkadaşları ise hastane içi arrest olgularında uygulanan KPR süresi ve sağ kalım arasında negatif korelasyon saptamışlardır (13). Yaptığımız çalışmada yazından farklı olarak hastane dışında olay yerinde KPR uygulanan hastalarda sürenin sağ kalım üzerine etkisini saptamazken, hastane içi KPR süresinin yazınla uyumlu olarak mortalite ile pozitif korelasyon gösterdiğini saptadık.

Şu ana kadar yapılan çalışmalarda laboratuvar parametrelerinin KPR yapılan hastalarda sağ kalım ve mortalite üzerine etkisi gösterilememiştir. Yaptığımız çalışma bu anlamda yazın ile uyumludur.

Sandroni ve arkadaşları metaanalizlerinde başarılı resüsitasyon yapılan hastaların %25.0-67.0’sinin SDGD sonrası ilk 24 saat içinde kaybedildiğini saptamıştır (11). Yaptığımız çalışma bu anlamda yazın ile uyumludur.

Kardiyopulmoner resüsitasyonun kalitesini arttırmak amaçlı kayıt sistemlerinin ve standardizasyonun oluşturulması gerekliliği görülmektedir. Kardiyak arrest sonrası spontan dolaşımın geri dönmesi sonrası verilen tıbbi bakımın sağ kalım üzerindeki etkileri için ileri araştırmalar ve hastane verilerinin standardizasyonu için ek çalışmalar yapılmalıdır.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Hoxie Balcı B, Keskin Ö, Karabağ Y. Kardiyopulmoner Resüsitasyon. *Kafkas J Med Sci* 2011; 1(1):41–46
2. Mendis, S., Puska, P. ve Norrving, B. *Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control*. Geneva: World Health Organization, 2011.
3. Deo R, Albert CM. Epidemiology and genetics of sudden cardiac death. *Circulation*. 2012; 125 (4): 620-37.
4. Martinez JP. Prognosis in cardiac arrest. *Emerg Med Clin North Am*. 2012; 30(1):91-103.
5. Sasson C, Rogers MA, Dahl J, Kellermann AL. Predictors of survival from out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3(1): 63-81.
6. Chan PS, McNally B, Tang F, Kellermann A; CARES Surveillance Group. Recent trends in survival from out-of-hospital cardiac arrest in the United States. *Circulation*. 2014;130(21):1876-82.
7. Wong, M.K., Morrison, L.J., Qiu, F., Austin, P.C., Cheskes, S., Dorian, et al. Trends in short- and long-term survival among out-of-hospital cardiac arrest patients alive at hospital arrival. *Circulation*, 2014;130(21):1883-90.
8. Herlitz J, Andersson E, Bang A, Engdahl J, Holmberg M, Lindqvist J, et al. Experiences from treatment of out-of-hospital cardiac arrest during 17 years in Goteborg. *Eur Heart J*. 2000;21(1):1251–8.
9. Kuisma M, Alaspää A. Out-of-hospital cardiac arrests of non-cardiac origin. Epidemiology and outcome. *Eur Heart J*. 1997;18(7):1122-8.
10. Kozaci N, Ay MO, Icme F, Akturk A, Satar S. Are We Successful in Cardiopulmonary Resuscitation? *Cukurova Med J* 2013; 38:601–9.
11. Sandroni C, Nolan J, Cavallaro F, Antonelli M. In-hospital cardiac arrest: incidence, prognosis and possible measures to improve survival. *Intensive Care Med*. 2007;33(1):237–45.
12. Herlitz J, Engdahl J, Svensson L. Factors associated with an increased chance of survival among patients suffering from an out-of-hospital cardiac arrest in a national perspective in Sweden. *Am Heart J*. 2005;149(1):61–6.
13. Pembeci K, Yildirim A, Turan E, Buget M, Camci E, Senturk M, Tugrul M, Akpir K. Assessment of the success of cardiopulmonary resuscitation attempts performed in a Turkish university hospital. *Resuscitation*. 2006;68(2):221-9.
14. Petrie DA, De Maio V, Stiell IG, Dreyer J, et al. Factors affecting survival after prehospital asystolic cardiac arrest in a Basic Life Support - defibrillation system, OPALS study. *CJEM*. 2001;3(3):186-92.
15. Peberdy MA, Ornato JP, Larkin GL, Braithwaite RS, Kashner TM, Carey SM, Meaney PA, Cen L, Nadkarni VM, Praestgaard AH, Berg RA; National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation Investigators. Survival from in-hospital cardiac arrest during nights and weekends. *JAMA*. 2008;299(7):785-92.
16. Peberdy MA, Kaye W, Ornato JP, et al. Cardiopulmonary resuscitation of adults in the hospital: A report of 14 720 cardiac arrests from the national registry of cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2003;58(1):297–308



Hemşire Akademisyenlerde Müziğin Anksiyete ve Kaygı Düzeyine Etkisi: Randomize Kontrollü Çalışma

The Effect of Music on Anxiety and Worry Level in Nursing Academicians: Randomized Controlled Study

Ezgi KARADAĞ^{ID}, Özlem UĞUR^{ID}

Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Onkoloji Hemşireliği, İzmir, Türkiye

Öz

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmanın amacı, hemşire akademisyenlerde müziğin anksiyete ve kaygı düzeyine etkisini belirlemektir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Bu çalışma randomize kontrollü bir çalışma olarak planlandı. Çalışmanın evrenini; Kasım 2019–Eylül 2020 tarihleri arasında, Türkiye'nin batısında yer alan bir Hemşirelik Fakültesi'nde çalışan öğretim elemanları oluşturmuştur. Bu araştırmanın örneklem büyüklüğüne G-power istatistik programında güç analizi yapılarak karar verilmiştir. Önceki çalışmalarda hesaplanan 0.05 anlamlılık düzeyinde (α), 0.80 istatistiksel gücü ($1-\beta$) ve 0.74 etki büyüklüğü ile 30 girişim, 30 kontrol gurubu birey araştırma kapsamına alınmıştır. Verilerin toplanmasında; Sosyodemografik özelliklere ilişkin anket formu, Beck Anksiyete Ölçeği ve Spielberger Durumluk ve Sürekli Kaygı Envanteri kullanılmıştır. Girişim gurubundaki öğretim elemanlarının hayatlarına anlam yükledikleri, dinlediklerinde olumlu duygular uyandıran müziği 20 gün boyunca, günde 15 dakika süresince, mesai saatleri içerisinde dinlemeleri sağlanmıştır.

BULGULAR: Girişim grubunda; Beck Anksiyete Ölçeği ($t=4.128, p=0.000$), Durumluluk ($t=2.698, p=0.012$) ve Sürekli Kaygı Envanteri ($t=2.531, p=0.017$) ölçeği ön test-son test skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Hemşire akademisyenlerde müzik dinleme sonrası, Anksiyete ve Durumluk ve Sürekli Kaygı puan ortalaması anlamlı düzeyde düşüş göstermiştir yani anksiyete ve kaygı düzeyi azalmıştır ($p<0.05$).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Bu çalışmada; hemşire akademisyenlerde müziğin anksiyete ve kaygı düzeyini azalttığı bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Hemşire, Akademisyen, Müzik, Anksiyete, Kaygı

Abstract

INTRODUCTION: The aim of this study is to determine the effect of music on anxiety and worry levels in nurse academics.

METHODS: This study was planned as a randomized controlled study. The study population; between November 2019-September 2020 it has established a Nursing Faculty teaching staff working in the west of Turkey. The sample size of this research was decided by performing power analysis in G-power statistics program. 30 interventions and 30 control groups individuals with 0.05 significance level (α), 0.80 statistical power ($1-\beta$) and 0.74 effect size calculated in previous studies were included in the study. In collecting data; Questionnaire for sociodemographic characteristics, Beck anxiety Inventory and Spielberger State and Trait Anxiety Inventory were used. The faculty members of the intervention group were allowed to listen to the music, which gave meaning to their lives, and which had positive emotions when they listened, for 20 days, 15 minutes a day, during working hours.

RESULTS: In the intervention group; A statistically significant difference was found between the Beck Anxiety Inventory ($t = 4.128, p = 0.000$), State ($t = 2.698, p = 0.012$) and the Trait Anxiety Inventory ($t = 2.531, p = 0.017$) scale. After listening to music in nurse academics, Anxiety and State and Trait Anxiety mean score decreased significantly, that is, anxiety and worry level decreased ($p < 0.05$).

DISCUSSION and CONCLUSION: In this study; It was found that music reduces the level of worry and anxiety in nurse academics.

Keywords: Nurse, academician, Music, Anxiety, Worry

GİRİŞ

Gelişmiş ve karmaşıklaşmış örgütleriyle günümüz modern toplumları ve beraberinde getirdiği küreselleşme, bireylerin iş ve toplum hayatında

daha çok stres yaşamasına neden olabilecek pek çok faktör içermektedir. Böyle bir ortamda yaşamlarını devam ettiren bireylerin, çağın gerçeği olan stresle karşılaşması kaçınılmaz olmuştur (1). Üniversiteler bilim ve teknoloji

üretecek ve uygulayacak bireyler yetiştirirler. Başarılı olarak bu rolü yerine getirmek için, destekleyici çalışma ortamı sağlamaya ihtiyaçları vardır. Ayrıca, yüksek kalitede çalışanı etkilemek, sürdürülebilirliği sağlamak önemli işlevleri arasındadır. Üniversitelerde çalışma koşullarının, fiziksel imkânların yetersiz kalması, öğrenci yoğunluğu, fazla ders yükü nedeniyle bilimsel-mesleki çalışmalara yeterli zaman ayrılamaması, bilimsel çalışmalar için gerekli olan araç, gereç, doküman eksikliği, uluslararası bilimsel yayın edinme ve bilimsel toplantılara katılma konusunda karşılaşılan güçlükler, akademik yükseltilmede karşılaşılan bazı sübjektif engeller, yeterli mali olanak yaratılmaması gibi nedenlerin yanı sıra yönetim stili, uyuşmazlık, çatışma, iş ortamındaki değişme, mesleki gelişmenin sağlanamaması, ahlaki değerlerin geliştirilememesi gibi nedenler akademisyenliğin cazibesini giderek azalması sonucunda nitelikli eleman temininde güçle karşılaşmaktadır. Bu doğrultuda akademik yaşamın bir dizi sorun alanları mevcuttur. Bu sorun alanları akademisyenlerin stres düzeylerini yükseltmekte ve performanslarını azaltabilmektedir (2,3). Hemşire akademisyenlerin ise büyük çoğunluğunu kadınlar oluşturmaktadır (4). Türkiye’de 2017 yılında yapılmış olan Lisans Eğitimi Çalıştayında hemşire akademisyenlerin bir dizi sorunu ortaya konmuştur. Bu sorunlar; öğrenci kontenjanlarının fazlalığı ile buna bağlı derslerin işlenmesi ve ölçme değerlendirme ile ilgili güçlükler, öğretim üyesi yetersizliği ve öğretim üyelerinin ders yüklerinin fazlalığı fiziki koşullar ve ders araç gereçlerinin yetersizliği, farklı meslek gruplarından akademisyenlerin hemşirelik derslerinde görev almak istemeleri, ders yükü fazlalığı nedeniyle bilimsel araştırmalara zaman ayrılamaması gibi sorunlar yaşandığı tespit edilmiştir (4).

Türkiye’de, hemşirelik lisans kontenjanları son iki yılda yaklaşık 6,2 kat artarken, hemşire akademisyen sayılarının ise 1,5 kat arttığı, yani öğrenci kontenjanları hızla artarken öğretim elemanı sayısındaki artışın az olduğu dikkati

çekmektedir (öğretim elemanı başına düşen öğrenci sayısı 45, öğretim üyesi başına düşen öğrenci sayısı ise 113’tür) (4,5, 6). Hemşire akademisyenlerin yaşadığı bu güçlükler, anksiyete ve kaygı düzeylerinin artmasına neden olabilmektedir. Anksiyete ve kaygı düzeylerinin azaltılmasında tamamlayıcı uygulamalar önem taşımaktadır. Bu tamamlayıcı uygulamalardan birisi de müziğin kullanımınıdır. Amerikan Müzik Terapi Birliği 2005 yılında müzik terapiyi; sertifikalı bir müzik terapisti tarafından müziğin terapötik iletişiminin sağlanması amacıyla, klinik ve kanıt temelli kullanımı olarak tanımlamaktadır (7). Müzik tıbbı ise; müziğin müzik terapisti olmayan bir tıbbi personel tarafından uygulanması olarak tanımlanmıştır (8). Literatürde; müziğin özellikle hastalar üzerinde etkisini inceledikleri çalışmalarda, hastaları rahatlatarak, semptomlar ile baş etmelerine, konfor düzeyinin artırılmasına, anksiyete/kaygı/depresyon düzeylerinin azaltılmasına yardım ettiği belirtilmektedir (9,10,11,12). Müziğin hemşire akademisyen örneklem gurubuyla yapıldığı çalışma bulunmamaktadır. Ploukou ve ark. (2018) onkoloji hemşireleriyle yaptıkları çalışmada, müziğin hemşirelerde iyilik halini artırdığını bulmuşlardır (13). Ayrıca, Lai ve Li (2011) müziğin biyokimyasal belirteçler ve hemşireler arasında stres üzerindeki etkisini araştırmış ve müzik dinlerken katılımcıların algılanan stres seviyesi, kortizol, kalp hızı, ortalama arter basıncının daha düşük olduğunu bulmuşlardır (14). Müziğin; ağrı, anksiyete, kaygı, depresyon iyilik hali vb. birçok alanda kanıtlanmış olumlu etkilerine rağmen hemşire akademisyenlerde anksiyete ve kaygı düzeyine etkisine yönelik çalışma sonucu bulunmamaktadır. Bu nedenle bu çalışmanın yapılmasına gerek duyulmuştur. Çalışma sonucumuz, literatürde bu alandaki boşluğu doldurabilir.

Hipotezler:

H1: Müzik dinleyen öğretim elemanlarının Beck Anksiyete Ölçeği ön test-son test puan

ortalamaları arasında anlamlı fark vardır.

H2: Müzik dinleyen öğretim elemanlarının Spielberger Durumluk ve Sürekli Kaygı Envanteri ön test-son test puan ortalamaları arasında anlamlı fark vardır.

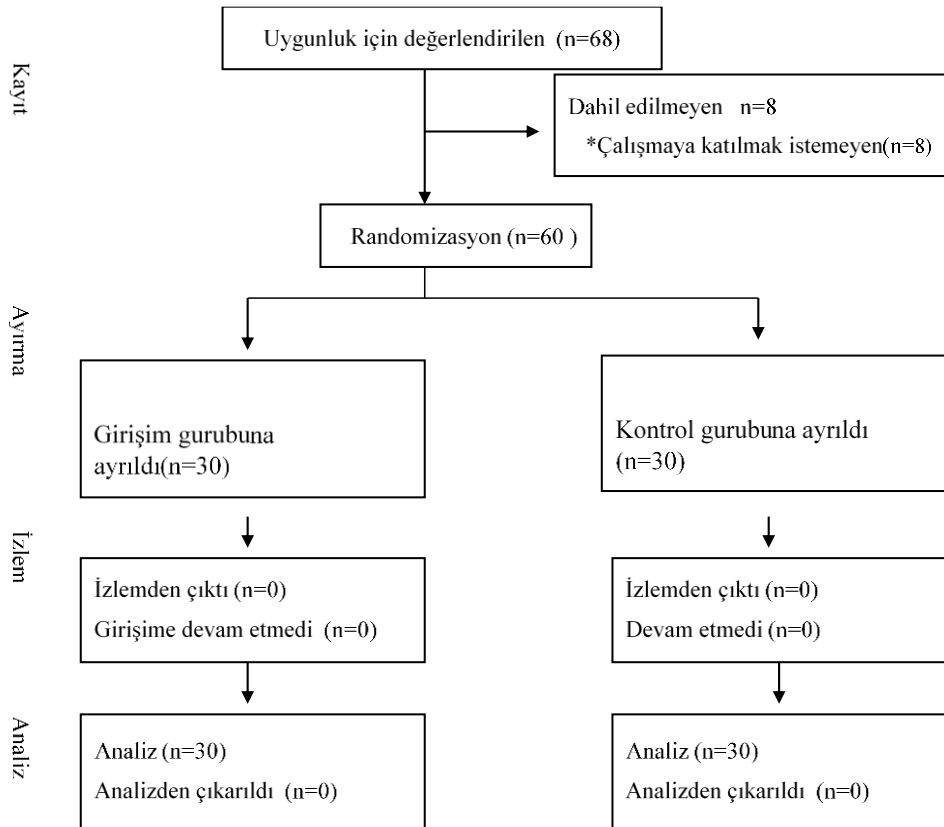
GEREÇ ve YÖNTEMLER

Araştırmanın Tipi: Bu çalışma randomize kontrollü, yarı deneysel bir çalışma olarak yapılmıştır.

Araştırmanın Yeri, Evren ve Örneklem:

Çalışmanın evrenini; Kasım 2019–Eylül 2020 tarihleri arasında Türkiye'nin batısında yer alan bir Hemşirelik Fakültesi'nde çalışan öğretim elemanları oluşturmuştur.

Bu araştırmanın örneklem büyüklüğüne G-power istatistik programında, t test ailesi kullanılarak, güç analizi yapılarak karar verilmiştir. Önceki çalışmalarda hesaplanan 0.05 anlamlılık düzeyinde (α), 0.80 istatistiksel gücü ($1-\beta$) ve 0.74 etki büyüklüğü ile 30 girişim, 30 kontrol olgusuna ihtiyaç olduğu belirlenmiştir (13). Çalışmanın uygulandığı Hemşirelik Fakültesi'nde toplam 68 öğretim elemanı bulunmaktaydı. Sekiz öğretim elemanı çalışma kriterlerine uymadığı için (çalışmaya katılmayı reddettiği için) 60 öğretim elemanı random olarak girişim(n=30) ve kontrol gurubuna (n=30) atanmıştır (Şekil-1) (Consort flow diagram). Araştırmaya dahil edilmesi için kriterler; (a) 18 yaş ve üzerinde, (b) İhtim-konuşma problemi olmayan, (c) Psikiyatrik tedavi uygulanmayan (anti-anksiyete-antidepresan ilaç kullanmayan), (d) Araştırmaya katılmaya gönüllü olmak olarak belirlenmiştir.



Şekil 1. Consort flow diagram

Veri Toplama Araçları:

Verilerin toplanmasında; araştırmacılar tarafından ilgili literatür incelenerek hazırlanan Sosyo-demografik özelliklere ilişkin anket formu, Beck anksiyete Ölçeği (BAÖ) ve Spielberger Durumluk ve Sürekli Kaygı Envanteri kullanılmıştır.

Anket Formu: Bu form, araştırmacılar tarafından benzer çalışmalarda literatür bilgileri doğrultusunda hazırlanmıştır (2,3,13). Sosyo-demografik veriler; yaş, medeni durum, eğitim durumu, akademik unvan, mesleki deneyim süresi, günlük yaşamda müzik dinleme durumu içeren toplam 6 soru ile toplanmıştır.

Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ):

Bireylerin yaşadığı anksiyete belirtilerinin sıklığının belirlenmesinde kullanılan, Beck ve ark. (1988) tarafından geliştirilen 4'lü likert tipi kendini değerlendirme ölçeğidir. Her bir soru 0 (hiç) ile 3 (ciddi derecede) arasında değerlendirilmektedir ve yüksek puanlar anksiyete yakınmalarındaki artışa işaret etmektedir. Böylece bu ölçekten alınabilecek toplam puan 0 ile 63 arasında değişmektedir. Toplam puanın yüksekliği bireyin yaşadığı anksiyetenin şiddetini gösterir (15). Formun Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Ulusoy ve arkadaşları (1998) tarafından yapılmış olup, ölçeğin cronbach alfa katsayısı 0.93 olarak bulunmuştur. 13 madde fizyolojik semptomları değerlendirir, 5 madde kavrama yönünü açıklar ve 3 madde hem somatik, hem de kavrama semptomlarını simgeler (16). Bu çalışmada ise cronbach alfa katsayısı 0.93 olarak bulunmuştur.

Spielberger Durumluk ve Sürekli Kaygı Ölçeği (DSKÖ) (State-Trait Anxiety Inventory-STAI-). Spielberger, Gorsuch ve Lushene tarafından 1970 yılında geliştirilen envanter, durumluk ve sürekli kaygıyı ölçen 20'şer ifadeli 2 alt ölçekten oluşmaktadır. Durumluk Kaygı Alt Ölçeği (STAI-S), bireyin belli bir anda ve belli koşullarda; Sürekli Kaygı Alt Ölçeği (STAI-T) ise, genellikle nasıl

hissettiğini betimlemesini gerektirir. Envanter 4 noktalı ölçekler aracılığıyla cevaplanır. Durumluk Kaygı Alt Ölçeği maddelerinde ifade edilen duygu ve davranışlar, bu tür yaşantıların şiddet derecesine göre '(1) Hiç, (2) Biraz, (3) Çok ve (4) Tamamıyla' seçeneklerinden biri seçilerek belirtilir. Sürekli Kaygı Alt Ölçeği maddelerinde ifade edilen duygu ve davranışlar ise, sıklık derecelerine göre; '(1) Hemen Hiçbir Zaman, (2) Bazen, (3) Çok Zaman ve (4) Hemen Her Zaman' şeklinde işaretlenir. Her bir alt ölçekten alınan yüksek puanlar, kaygı düzeyinin yüksek olduğunu göstermektedir (17). DSKÖ'nün Türkçe'ye uyarlama, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 1983 yılında Öner ve Le Compte tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada envanterin Kuder-Richardson güvenilirliği, Sürekli Kaygı Alt Ölçeği için 0.83 - 0.87; Durumluk Kaygı Alt Ölçeği için ise 0.94 - 0.96 arasında bulunmuştur (18). Bu çalışmada ise cronbach alfa katsayısı Sürekli Kaygı Alt Ölçeği için 0.90; Durumluk Kaygı Alt Ölçeği için ise 0.92 arasında bulunmuştur.

Girişim ve Girişimin Uygulanması:

Öğretim elemanları arasından kura çekimi yapılarak girişim ve kontrol gurubu oluşturulmuştur. Randomizasyon için kura yöntemi kullanılmıştır. Birinci araştırmacı tarafından çalışma kriterlerine uyan öğretim elemanlarının ad ve soyadları listelenerek kodlanmıştır. Kodlamaları bilmeyen ikinci araştırmacı tarafından, öğretim elemanları girişim ve kontrol guruplarına random olarak atanmıştır. İlk çekilen kişi girişim, ikinci çekilen kişi kontrol gurubu olacak şekilde sırasıyla girişim ve kontrol gurubuna atanmıştır.

Girişim gurubundaki kişilerin "Hayatınızda anlam yüklediğiniz, dinlediğinizde size olumlu duygular uyandıran ezgi" yi bilgisayarlarına indirilip dinlenmesi sağlanmıştır.

Girişim gurubu: Öğretim elemanlarının müziği 20 gün boyunca, günde 15 dk. süresince, mesai saatleri içerisinde dinlemesi sağlanmıştır. Müziği dinlerken çalışma ofisinde yalnız oturan

akademisyenin odasını kapatıp 15dk boyunca dinlemesi (dışsal uyaranları vb. sınırlamak adına), Ofisin tek kişi olmaması durumunda kulaklıkla dinletilmesi sağlanmıştır. Öğretim elemanlarına, ilk gün müzik dinletiminden önce, sosyodemografik özelliklerine ilişkin anket formu, Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ) ve Spielberger Durumluk ve Sürekli Kaygı Envanteri doldurulmuştur. Öğretim elemanlarına, 20 gün boyunca boyunca, haftada beş kez, müzik dinletilmiştir. 20.günün sonunda (uygulama bitiminde) ölçekler (BAÖ ve DSKÖ) tekrar uygulanarak öğretim elemanlarının anksiyete ve durumluk ve sürekli kaygı düzeyleri değerlendirilmiştir. Öğretim elemanlarının müzik dinlemesi ve bunu beş gün boyunca atlamamasını sağlamak için; gün içinde odalarına gitme yada telefon ederek hatırlatma şeklinde yapılmıştır.

Kontrol gurubu:

Çalışmaya dahil edilen öğretim elemanlarına ilk gün sosyodemografik anket formu, BAÖ ve DSKÖ doldurulmuştur. Bu guruptaki kişilere müzik uygulaması yapmaksızın, 20. günün sonunda, BAÖ ve DSKÖ tekrar doldurularak öğretim elemanlarının anksiyete ve durumluk ve sürekli kaygı düzeyleri değerlendirilmiştir. Bu guruptaki öğretim elemanlarından, çalışma sonucunun etkilenmemesi için 20 gün boyunca müzik dinlememeleri istenmiştir.

Verilerin Değerlendirilmesi:

Verilerin analizinde, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.0 paket programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra, deney gurubu ön test-son test puan ortalamaları arasındaki farkı saptamaya yönelik olarak, paired simple t test uygulanmıştır. Girişim ve kontrol gruplarının temel karakteristikler açısından analizi; ki-kare analizi ve bağımsız guruplarda t-testi ile karşılaştırıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir. Araştırmada örneklem sayısının belirlenmesi için

“Power Analizi” yapılmıştır.

Etik Boyut:

Çalışmanın yürütülebilmesi için Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurul Komitesi'nden yazılı izin alınmış (etik kurul no:2019/27-25) ve öğretim elemanları Helsinki bildirgesi kapsamında, araştırma hakkında bilgilendirilerek yazılı aydınlatılmış onamları alınmıştır.

BULGULAR

Örneklem Grubunun Özellikleri:

Bu çalışmaya 30 girişim, 30 kontrol grubu olmak üzere toplam 60 hemşire akademisyen alınmıştır. Çalışmaya katılan akademisyen hemşirelerin yaş ortalaması 35.55 ± 8.86 olup, %51.7'si evlidir. Akademisyen hemşirelerin %48.3'ü eğitim düzeyi olarak doktora mezunudur ve %50.0'ı araştırma görevlisi olarak çalışmaktadır. Hemşire akademisyenlerin %28.3'ünün mesleki deneyim süresi 6-10 yıldır ve %90'ı günlük yaşamlarında müzik dinlediklerini ifade etmişlerdir (Tablo 1).

Girişim ve kontrol grubu arasında yaş, medeni durum, eğitim düzeyi, akademik ünvan, mesleki deneyim süresi, günlük yaşamlarında müzik dinleme durumları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bulunmuştur ($p > 0.05$) (Tablo 1). Bu durum, her iki gurubun homojen olduğunu göstermektedir.

Beck Anksiyete Ölçeği ve Spielberger Durumluk ve Sürekli Kaygı Ölçeği Skorlarının Girişim ve Kontrol Grubu Ön Test-Son Test Puan Ortalamaları Arasındaki Farkı

Girişim öncesi ve sonrası Beck Anksiyete Ölçeği ve Spielberger Durumluk ve Sürekli Kaygı Envanteri skorları karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak girişim grubu lehine anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$; Tablo 2).

Girişim grubunda; Beck Anksiyete Ölçeği ($t_b=4.128$, $p=0.000$), Durumluluk ($t_b=2.698$, $p=0.012$) ve Sürekli Kaygı Envanteri ($t_b=2.531$,

p=0.017) ölçeği ön test-son test skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Müzik dinleme uygulaması sonrası Anksiyete ve Durumluk ve Sürekli Kaygı puan ortalaması anlamlı düzeyde düşüş göstermiştir yani anksiyete ve kaygı düzeyi azalmıştır (Tablo 2) (p<0.05).

Kontrol grubunda; BAÖ (tb=0.652, p=0.519) ön

test-son test skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 2). Durumluluk (tb=-3.565, p=0.001) ve Sürekli Kaygı Envanteri (tb=-3.803, p=0.001) ölçeği ön test-son test skorları arasında kontrol grubu aleyhine istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Durumluk ve Sürekli Kaygı puan ortalaması artış göstermiştir yani kaygı düzeyleri artmıştır.

Tablo 1. Girişim ve Kontrol Grubundaki Hemşire Akademisyenlerin Tanıtıcı Özelliklerine Göre Dağılımı

Tanıtıcı Özellikler	Girişim Gurubu		Kontrol Grubu		Toplam		Test t, x ² , df
	n	%	n	%	N	%	
Yaş (Ort. ± SS)	33.23±6.98		37.86±9.99		35.55±8.86		t: -2.081, p:0.042 df:58
Medeni durum							
Evli	17	56.7	14	46.7	31	51.7	X ² =0.601, p:0.438 df:1
Bekar	13	43.3	16	53.3	29	48.3	
Eğitim durumu							
Lisans	0	0.0	2	6.7	2	3.3	X ² =3.408 p:0.492 df:4
Y.lisans devam ediyor	1	3.3	2	6.7	3	5.0	
Y.lisans mezunu	1	3.3	0	0.0	1	1.7	
Doktora devam ediyor	13	43.3	12	40.0	25	41.7	
Doktora mezunu	15	50.0	14	46.7	29	48.3	
Akademik unvan							
Doçent	3	10.0	8	26.7	11	18.3	X ² : 7.073 p: 0.132 df:4
Profesör	1	3.3	3	10.0	4	6.7	
Dr.Öğr.Üyesi	8	26.7	2	6.7	10	16.7	
Öğretim Görevlisi	3	10.0	2	6.7	5	8.3	
Araştırma Görevlisi	15	50.0	15	50.0	30	50.0	
Mesleki Deneyim Süresi							
0-5 yıl	7	23.3	5	16.7	12	20.0	X ² :5.278 p:0.260 df:4
6-10 yıl	8	26.7	9	30.0	17	28.3	
11-15 yıl	9	30.0	5	16.7	14	23.3	
16-20 yıl	4	13.3	3	10.0	7	11.7	
21 yıl ve üzeri	2	6.7	8	26.7	10	16.7	
Günlük Yaşamda Müzik Dinleme Durumu							
Evet	26	86.7	28	93.3	54	90.0	X ² :0.741 (fisher) p:0.671 df:1
Hayır	4	13.3	2	6.7	6	10.0	

Tablo 2. Girişim ve Kontrol Gurubu BAÖ, Durumluluk ve Sürekli Kaygı Ölçeği Ön Test- Son Test Puan Ortalamaları Arasındaki Fark

Puan Ortalaması	Girişim Grubu	Kontrol grubu	Önemlilik testi ^a (p)
	Ort (SS)	Ort (SS)	
Beck Anksiyete Ölçeği			
Ön test	13.26(8.83)	12.36(13.76)	t ^a =0.301 (p: 0.764)df:58 Cohen d:0.45
Son test	6.20(6.36)	10.06 (11.14)	t ^a =-1.651 (p:0.104) df:58 Cohen d:0.56
Önemlilik testi (p)	t ^b =4.128, p=0.000	t ^b =0.652, p=0.519	
Durumluluk Kaygı Ölçeği			
Ön test	40.30(8.85)	36.83(8.75)	t ^a =1.525 (p:0.133) df:58 Cohen d:0.40
Son test	35.40(8.48)	45.43(10.46)	t ^a =-4.079 (p:0.000) df:58 Cohen d:0.94
Önemlilik testi (p)	t ^b =2.698, p=0.012	t ^b =-3.565, p=0.001	
Sürekli Kaygı Ölçeği			
Ön test	41.23(9.19)	38.20(8.37)	t ^a =1.336 (p:0.187) df:58 Cohen d:0.49
Son test	37.30(8.24)	48.00(11.28)	t ^a =-4.193 (p:0.000) df:58 Cohen d:0.93
Önemlilik testi (p)	t ^b =2.531, p=0.017	t ^b =-3.803, p=0.001	

a Girişim ve kontrol gurubu arasında ön test-son test puan ortalamaları arasındaki farkı değerlendirmek için bağımsız örneklem t testi (independent -samples t) test uygulandı

b Aynı gurubun ön test-son test puan ortalamaları arasındaki farkı değerlendirmek için bağımlı örneklem t testi (paired samples t test) uygulandı

Cohen d: Etki büyüklüğü

TARTIŞMA

Bu çalışma, hemşire akademisyenlerde müziğin anksiyete ve kaygı düzeyine olumlu etkisi olduğunu ortaya koymasından dolayı önemli bir çalışmadır. Müziğin hasta popülasyonunda etkisine yönelik çalışma sayısı çoğunluktadır fakat hemşire akademisyenlerdeki etkisine yönelik çalışma sonucuna ulaşılmamıştır. Bu çalışmada; müzik dinleme uygulaması sonrası anksiyete ve kaygı düzeyi azalmıştır. Kontrol grubundaki akademisyenlerde ise anksiyete düzeyi ön test-son test skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, kaygı düzeyleri artmıştır.

Hemşire akademisyenlerde akademik yükseltilmede karşılaşılan engeller, üniversitelerde çalışma koşullarının, fiziksel

imkânların yetersiz kalması, öğrenci sayısı/ ders yükü fazlalığı, bilimsel-mesleki çalışmalara yeterli zaman ayrılmaması ve bütçelerinin yeterli olmaması, akademisyenler arası tutumlar, mobbing vb., iş güvencesizliği, özellikle hemşire akademisyenlerde kadın cinsiyetin ağırlıkta olması ve kadın cinsiyette birden fazla rol üstlenilmesi vb. gibi bir çok nedenle anksiyete ve kaygı düzeyleri yüksek olabilmektedir (2,3).

Bu çalışmada; hemşire akademisyenlerde, müzik dinleme sonrası anksiyete ve durumluluk-sürekli kaygı puan ortalaması anlamlı düzeyde düşüş göstermiştir yani anksiyete ve kaygı düzeyi azalmıştır. Çalışmamızın H1 ve H2 hipotezi doğrulanmıştır. Hemşire akademisyenlerde yapılan benzer çalışma sonucu bulunmamakla birlikte, hemşirelerde ve diğer bazı meslek gurupları ve öğrencilerde yapılan benzer çalışma

sonuçları bulunmaktadır. Ploukou ve ark. (2018) müziğin onkoloji hemşirelerinde iyilik halini artırdığını bulmuşlardır (13). Lai ve Li (2011) müziğin hemşirelerde, stres üzerindeki etkisini inceledikleri araştırmada, müzik dinlerken katılımcıların algılanan stres seviyesi, kortizol, kalp hızı, ortalama arter basıncının daha düşük olduğunu bulmuşlardır (14). Hilliard (2006), müzik terapisinin, ölmek üzere olan hastalara bakım veren ev çalışanları (hemşireler, sosyal hizmet uzmanları ve papazlar)'ında merhamet yorgunluğu ve takım işbirliği üzerindeki etkilerini incelediği çalışmada müziğin olumlu etkisi olduğu görülmüştür (19). Indira ve ark. (2018) hemşirelik öğrencileriyle yaptıkları çalışmada müziğin anksiyete ilişkili performans düzeylerini olumlu etkilediğini bulmuşlardır (20). Lai ve ark (2008) hemşirelik öğrencileriyle yaptıkları çalışmada müziğin anksiyete düzeyinde anlamlı bir düşüş sağladığını bulmuşlardır (21). Bu sonuçlar çalışma sonucumuzu desteklemektedir ve beklenen bir sonuçtur.

Müzik, anksiyete ve depresyon gibi psikolojik sorunlarla başetmede etkili bir girişim olabilir. Müziğin; beynin sağ hemisferini etkileyip, limbik sistem üzerinden psikofizyolojik yanıtlara neden olup, relaksasyon sağladığı, enkefalin ve endorfin salınımına neden olarak, ağrı, stres ve anksiyeteyi azaltabileceği belirtilmektedir. Beyin dalgaları müzik ile hızlandırılıp yavaşlatılabilmekte, kas gerilimi ve hareketlerini koordine etmeye yardımcı olarak, anksiyolitik etki yapmaktadır (9,11,22). Bu nedenle müzik, akademisyenlerde uygulanabilecek önemli bir tamamlayıcı girişim olabilir.

Sonuç ve Öneriler:

Bu çalışmada; hemşire akademisyenlerde müziğin anksiyete ve kaygı düzeyini azalttığı bulunmuştur.

Müzik, hemşire akademisyenlerde anksiyete ve kaygı düzeyini azaltmada uygulanabilecek noninvaziv, ucuz, yan etkisiz, kolay uygulanabilir, maliyet etkin ve etkili sonuçları olan bir girişim

olarak uygulanabilir. Türkiye'de ve Dünyada, hemşire akademisyenlerde müziğin anksiyete ve kaygı düzeyini etkisine yönelik çalışma olmamasından yola çıkarak, daha büyük örneklem guruplarında ve farklı parametreler üzerinde müziğin etkisinin değerlendirilmesi önerilmektedir. Bu nedenle hemşire akademisyenlerde ve diğer akademisyenlerde bu konuda yapılacak daha fazla sayıda araştırmaya gereksinim vardır. Daha sonra yapılacak çalışmalar için, müzik uygulaması yapılırken dinletilen müzik türünün ve girişim gurubundaki bireylerin müzik dinleme koşullarının standardizasyonun sağlanarak çalışmaların yapılması önerilmektedir.

Sınırlılık:

Bu çalışmada müziğin kısa süreli etkileri değerlendirilmiştir. Dolayısıyla elde edilen sonuçlar müziğin anksiyete ve kaygı düzeyi üzerindeki kısa süreli etkisi için geçerlidir. Seçilen müzik türlerinin farklı olması, bazı öğretim elemanlarının müziği ofisinde yalnız iken dinlerken, kalabalık ofislerde ise kulaklıkla dinlenmesi durumunun bu çalışmanın gücünü azaltabileceği düşünülmektedir. Kontrol grubuna, 20 gün boyunca müzik dinlememeleri istenmiş fakat dinlememiş olmamaları durumunun bilinmemesi durumu da çalışmanın önemli bir sınırlılığıdır.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Hoxie Arslan C, Yıkılmaz M. Sağlık Çalışanlarının Tükenmişlik ve Yaşam Doyumunun, Stresle Baş Etme Tarzları Açısından İncelenmesi. The Journal of Academic Social Science Studies 2016; 47:121-136.
2. Göksel A, Tomruk Z. Akademisyenlerde Stres Kaynakları İle Stresle Başa Çıkmada ve Stres Durumunda Gösterilen Davranışların İlişkisi. Türkiye

- Sosyal Araştırmalar Dergisi 2016; Ağus: 315-343.
3. Dağdeviren N, Musaoğlu Z, Kurt Ömürlü İ, Öztora1 S. Akademisyenlerde İş Doyumunu Etkileyen Faktörler. *Balkan Med J* 2011; 28: 69-74.
 4. Hemşirelik Lisans Eğitimi Çalıştayı, 23 Kasım 2017, Yükseköğretim Kurulu, erişim Mart 10, 2020, <https://saglik.sdu.edu.tr/assets/uploads/sites/174/files/yok-hemşirelik-lisans-egitimi-calistayi-29112017.pdf>
 5. Tuna R. Türkiye’de Hemşire Yetiştiren Yükseköğretim Kurumlarındaki Öğrenci ve Öğretim Elemanı Dağılımı, *Sağlık ve Hemşirelik Yönetimi dergisi* 2015;2(2):94-99.
 6. Kocaman G, Arslan Yürümezoğlu H. Türkiye’de Hemşirelik Eğitiminin Durum Analizi: Sayılarla Hemşirelik Eğitimi (1996-2015). *Yükseköğretim ve Bilim Dergisi* 2015; 5(3): 255-262.
 7. Uslu GH. Influence of music therapy on the state of anxiety during radiotherapy. *Turk J Oncol* 2017; 32(4) 141–147.
 8. Hertrampf Ruth-S, Wärja M. The effect of creative arts therapy and arts medicine on psychological outcomes in women with breast or gynecological cancer: A systematic review of arts-based interventions. *The Arts in Psychotherapy* 2017; 56: 93–110.
 9. Karadağ E, Uğur Ö, Çetinayak O. The effect of music listening intervention applied during radiation therapy on the anxiety and comfort level in women with early-stage breast cancer: A randomized controlled trial, *European Journal of Integrative Medicine* 2019; 27: 39-44.
 10. Jasemi M, Aazami S, Zabihi RE. The effects of music therapy on anxiety and depression of cancer patients. *Indian J Palliat Care* 2016; 22:455-8.
 11. Zhao K, Bai ZG, Bo A, Chi I. A systematic review and meta-analysis of music therapy for the older adults with depression. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2016; 31(11): 1188–1198.
 12. Sharafi S. The effect of music therapy on Psychological signs and pain in women with breast cancer. *The Cancer Press* 2016; 2(4):59-63.
 13. Ploukou S, Panagopoulou E. Playing music improves well-being of oncology nurses. *Applied Nursing Research* 2018; 39:77-80.
 14. Lai HL, Li YM. The effect of music on biochemical markers and self-perceived stress among first-line nurses: a randomized controlled crossover trial. *Journal of Advanced Nursing* 2011; 67(11):2414-2424.
 15. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1988; 56:893-897.
 16. Ulusoy M, Şahin NH, Erkmén H. Turkish version of the Beck anxiety inventory: Psychometric properties. *J Cogn Psychother* 1998; 12: 163-72.
 17. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. (1970). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*, Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
 18. Öner N ve Le Compte A. *Durumluk/Sürekli Kaygı Envanteri El Kitabı*. İstanbul: 2. Basım, Boğaziçi Üniversitesi Yayınevi; 1998.
 19. Hilliard RE. The effect of music therapy sessions on compassion fatigue and team building of professional hospice caregivers. *The Arts in Psychotherapy* 2006; 33 (5): 395-401.
 20. Indira A, Pydimarri PV, Katari K, Hemanathan R, Pal R, Ghosh A, Bhandarkar P, Patil P, Agrawal A. Effectiveness of music therapy on academic performance of nursing students. *Int J Acad Med* 2018; 4:278-83.
 21. Lai H.L, Chen P.W, Chen C.J, Chang H.K, Peng T.C. & Chang F.M. Randomized crossover trial studying the effect of music on examination anxiety. *Nurse Education Today* 2008; 28(8): 909–916.
 22. Alcantara-Silva TR, Freitas-Junior R, Freitas NMA, Paula Junior W, Silva DJ, Machado GDP, Ribeiro MKA, Carneiro JP, Soares LR. Music Therapy Reduces Radiotherapy-Induced Fatigue in Patients With Breast or Gynecological Cancer: A Randomized Trial. *Integrative Cancer Therapies* 2018; 17(3): 628– 635.



Gözden Kaçan Olgularda Kedi Tırmağı Hastalığı Cat Scratch Disease in Unnoticed Cases

Pınar SIRMATEL BÜCÜK¹, Asuman KİLİTÇİ², Fatma SIRMATEL³

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Geriatri Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Kırşehir, Türkiye

³Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları, Bolu, Türkiye

Öz

Kedi tırmağı hastalığı ülkemizde olgular şeklinde bildirilen, insanlara hayvanlardan bulaşan bir zoonozdur. İlk olgumuz iki yıl önce kadranektomi ve sentinel lenf nodu diseksiyonu sonrası, sol memede invaziv medüller karsinom tanısı alan 62 yaşında bir bayan hasta. Rutin takiplerinde tekrarlayan aksiller kitle saptanınca, alınan biyopsi materyalinde kedi tırmağı hastalığı tanısı konuldu. İkinci olgu altı aydan beri nedeni bilinmeyen ateş ve aksiller lenfadenopati ile izlenen bir erkek hasta. İkinci olgunun tanısı serolojik olarak konuldu. Kliniklerimizde izlediğimiz iki kedi tırmağı hastalığı vakalarını sunarak hastalığın tanısında klinik, histopatolojik ve serolojik verilerin önemini vurgulamak istedik.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri; koltuk altı lenfadenopati; kedi tırmağı hastalığı

Abstract

Cat scratch disease is a zoonotic disease which is transmitted from animals to people reported as cases in our country. The first case was a 62-year-old female patient who had been diagnosed as invasive medullary carcinoma in the left breast mass with a quadrantectomy and sentinel lymph node dissection two years ago. When recurrent axillary mass was detected during routine follow-up, biopsy revealed cat scratch disease. Our second case was a men who had followed up unknown origin fever and axillary lymphadenopathy for two months. Second case was confirmed by seropositivity. We present two cases of cat scratch disease in our clinic and emphasize the importance of clinical, histopathological and serological data in the diagnosis of the disease.

Keywords: Breast cancer; axillary lymphatic nodes; cat scratch disease

GİRİŞ

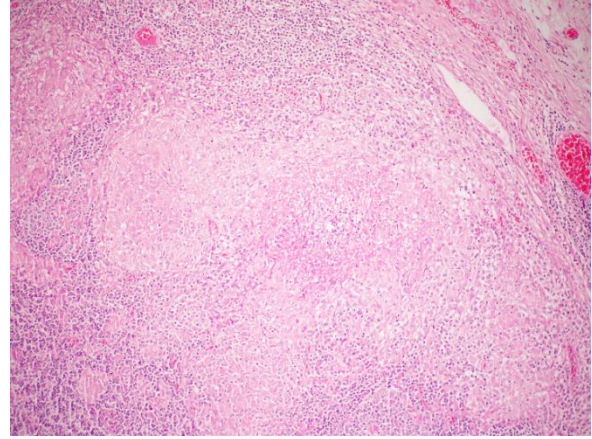
Kedi Tırmağı Hastalığı (KTH) daha ziyade küçük kedilerden insanlara bulaşan kendi kendini sınırlayan bir zoonotik hastalıktır [1]. Bu hastalığın etkeni Bartonella henselae (B. henselae) gram negatif bir basildir ve insanlara yakın temas, ısırılma, ve tırmalama ile bulaşır. Bakterinin girdiği ilk yerde 3-10 gün içinde gelişen eritematöz papül ve sonra bölgesel lenfadenopati (LAP) görülür. Hastaların halsizlik, ateş, kas ağrısı, baş ağrısı, bulantı, kusma gibi spesifik olmayan şikayetlerinin yanı sıra en önemli bulgusu, bölgesel LAP ile görülmesidir [2]. Bazen nedeni bilinmeyen ateş, zayıflama, aşırı yorgunluk, LAP'nin değişik bölgelerde olması, nadiren kadınlarda aksiller bölgede LAP saptanması ve

yanlışlıkla klinik olarak, malignite ile karıştırılmasına yol açabilir [3-5]. Bakterinin yaptığı hastalığın tanısı, klinik örneklerden bakterinin izolasyonu, genetik materyalinin gösterilmesi, serolojik ve histopatolojik inceleme ile konulur [6,7]. Bakterinin bulunması, dokuda histolojik boyalarla (direk), ya da hasta serumunda B. henselae'ya karşı özgül antikorların gösterilmesiyle (indirek) doğrulanır [6,8,9]

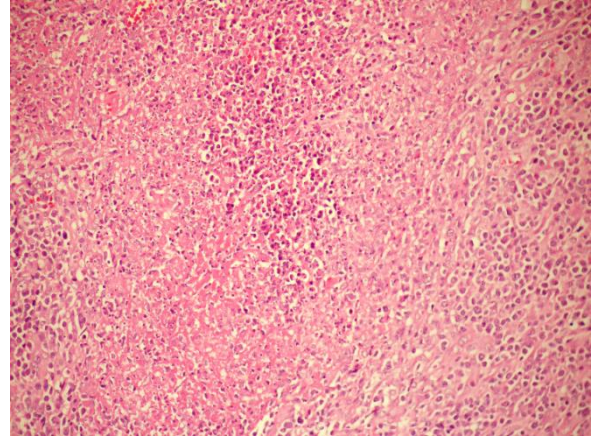
Bu yazıda iki farklı klinik tabloda kedi tırmağı hastalığı olgusu sunuldu.

Olgu 1: 63 yaşında kadın hasta, sol koltuk altında tekrarlayan LAP ve halsizlik yakınması ile başvurdu. Hastanın öyküsünde on beş yıldan beri sigara (günde ½ paket), üç yıldır antihipertansif ilaç kullanımı vardı. İki yıl önce rutin kontrol

sırasında sol memede kitle saptanması üzerine hastaya; kadranektomi ve sentinel lenf nodu diseksiyonu yapılmış, histolojik olarak invaziv meduller karsinom tanısı konulmuştu. Hastanın tanımlamasına göre, zaman zaman sol koltuk altında tekrarlayan LAP durumu enfeksiyona bağlı olarak değerlendirilmiş ve farklı antibiyotikler kullanmış. Bu zaman sürecinde yapılan ultrasonografide koltuk altında birden fazla 0.6-12 mm boyutlarında yaygın LAP 'ler saptanınca, genel cerrahi uzmanı tarafından nüks şüphesiyle lenf biyopsisi yapılmış. Tanı amaçlı yapılan eksizyonel lenf nodu biyopsisinde "Abseleşen Akut Nekrotizan Lenfadenit" olarak rapor edilince (Resim 1 ve 2) genel cerrahın önerisi ve hastanın kendi isteğiyle tamamlayıcı mastektomi ve sol aksiler diseksiyon yapılarak alınan materyallerin hepsi patolojiye tekrar gönderilmiş. Yapılan incelemede histopatolojik olarak disseke edilen 22 adet lenf nodlarının tamamının kesitlerinde bir kısmı fibrinoid materyal ve nötrofilik debris içeren epiteloit histiyositlerin oluşturduğu birbiriyle birleşme eğiliminde olan granülomatöz lenfadenit bulguları gözlenmiş. Histopatolojik olarak granülom yapılarına, fokal bir-iki alanda dev hücreler eşlik ettiği ve meme kadranlarından hazırlanan kesitlerde özellik görülmemiş. Hasta patolojik olarak morfolojik bulgular eşliğinde "KTH ile uyumlu non-kazeifiye granülomatöz lenfadenit" olarak değerlendirilmiş ve sonra enfeksiyon hastalıkları kliniğine yönlendirilmiştir. Hastanın preoperatif ve postoperatif izleminde yapılan rutin tam kan, sedim, CRP ve kan biyokimyasal testleri normal bulundu. Hastanın derin sorgulamasında 2 yıldan beri evinde kedi beslediği öğrenildi. Ayırıcı tanıda diğer olası granülomatöz hastalıklar (tüberküloz, bruselloz, sarkoidoz, toksoplazmozis ve mantar hastalıkları) serolojik, mikrobiyolojik ve histolojik olarak dışlandı. KTH için yapılan kan serolojisi negatif bulunmasına rağmen hasta iki aylık doksisisiklin (200 mgr/gün) tedavisine alındı. Hastanın koltuk altında bulunan LAP ve halsizlik yakınması tümüyle kayboldu ve takiplerinde tekrarlama olmadı.



Resim 1. Aksiller lenf nodu kesitlerinde, nekroz alanlarını çevreleyen yoğun histiyosit, lenfosit, daha az olarak da polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu görülmektedir (H&E, X100).



Resim 2. Büyük büyütmede; granülomların ortasında nötrofiller ve çevrelerinde histiyosit ve lenfositler gözleniyor (H&E, X200).

Olgu 2: 62 yaşında emekli erkek hasta 6 aydan beri zayıflama, halsizlik, ateş şikayeti ile değişik poliklinikler tarafından izlenmiş. Hastanın nedeni bilinmeyen ateş nedeni ile polikliniğimize geldiği zaman sol koltuk altında hafif ağrılı ve hassas (4x2 cm çapında hareketli) LAP dışında bir patolojik bulgusu yoktu. Hastanın LAP ve ateş nedeni ile etiyojolojiye yönelik yapılan laboratuvar tetkiklerinde (genis biyokimya, hemogram, akut faz tetkikleri, TİT, gaitada gizli kan, PSA) bir patoloji saptanmadı. Aksiller LAP nedeni ile yapılan serolojik incelemesinde (CMV Ig G, EBV VCA Ig G ve EBV EBNA pozitif) geçirilmiş viral enfeksiyonlar dışında başka bir anormal seropozitiflik saptanmadı. Hasta aksiler LAP biyopsisini kabul etmedi. Ayrıntılı öyküsünde kedilerle teması olunca Sağlık Bakanlığı Halk

Sağlığı Laboratuvarı-Ankara'da enzim immuno assay (EIA) yöntemiyle Bartonella henselae antikor pozitifliği 1/256 da pozitif bulundu. Hastaya 8 hafta doksisislin (2x100 mgr/gün oral) tedavisi verildikten sonra, tüm şikayetleri ve (4 ay sonra) aksiller LAP'si tamamen kayboldu.

TARTIŞMA VE SONUÇ:

Kedi tırmığı hastalığı, sıklıkla sporadik olgular şeklinde olmakla birlikte, aile içi ve küçük epidemiler şeklinde de görülebilir [1,7]. Ülkemizden de olgular şeklinde KTH ve basiller anjiyomatozis tabloları bildirilmiştir [1,4,7]. Kedi tırmığı hastalığı tipik ve atipik form olmak üzere iki şekilde gelişir. Tipik formda tırmalama veya ısırma yerinde 3-12 gün içinde 2-10 mm çapında ağrısız eritematöz papül veya püstül şeklinde, bir primer lezyon ortaya çıkar ve genellikle iz bırakmadan 2-4 hafta içinde iyileşir. Hastalığın, bulaşı takiben gelişen bölgesel LAP'si en önemli klinik belirtidir. Lenfadenopati genellikle 2-4 ay kadar devam ederse de bazı olgularda daha uzun süre kalabilir. Olguların %10-30'nda lenf bezlerinde süpürasyon gelişirken, nadiren yaygın LAP de görülebilir [1,6]. İmmün kompetan bireylerde KTH spontan olarak 2-5 ay içerisinde genelde sekel bırakmadan iyileşir. Ancak immun sistemin baskılandığı (AIDS, malignite, kortizon ve immün süpresif ajan kullananlarda) durumlarda yaygın LAP yaşamı tehdit eden klinik tablolara dönüşebilir [8,9]. Son yıllarda etkenle temas eden olguların %10-25'inde KTH'nın atipik formunun geliştiği bildirilmiştir [1,6]. Atipik form, uzun süreli ateş, okülo-glandüler sendrom (%5-6), steomiyelit (%0-3), pnömoni (%0-2), nörolojik (%1-7) semptomlar, granüloamatöz hepatit ve değişik organ tutulumları (endokardit, ensefalit, artrit, sinovit) şeklinde görülebilir [5,6,10].

Kedi tırmığı hastalığının en önemli ve bazen tek bulgusu olan LAP bir çok klinik tablo ile karışabilir. Bu durum malignite (lenfoma, metastatik lenfofaringeal kanser, meme kanserleri), bir çok enfeksiyon hastalığı (tüberküloz, veba, toksoplazmoz, tularemi, histoplazmoz, lenfo-

granüloma venorum, sifiliz, bruselloz vb.) ve sarkoidoz ile karıştırılabilir. Hastalık bölgesel LAP yanı sıra ateş, halsizlik, yorgunluk ve zayıflama gibi yakınmalarla atipik olarak kendini gösterir. Sunulan ilk olguda LAP ve halsizlik dışında başka bir bulgu görülmez iken ikinci olguda LAP yanında ateş, halsizlik zayıflama gibi spesifik olmayan şikayetler vardı. Her iki olguda atipik forma uyuyordu.

İlk defa Lefkowitz ve arkadaşları [13] dört olguda memede soliter kitle olarak KTH 'nı tanımlamışlardır. Kedi tırmığı hastalığı olguları ülkemizden tipik/atipik olgular şeklinde bildirilirken çoğunlukla vücudun değişik bölgelerinde LAP olarak da sunulmuştur [4,7,11]. Büyük ve arkadaşları [4] 44 yaşında, bir bayan hastanın koltuk altında gelişen LAP'ni, bizimkine benzer şekilde ön planda meme malignitesi olabileceğini düşünmüşler ve yapılan biyopsi sonucu KTH olarak tanımlayıp tedavi etmişlerdir. Literatürde memede öncelikle malign kitle olarak düşünüülüp histopatolojik inceleme sonrasında KTH tanısı alan az sayıda olgu bildirilmiştir [3,6]. İannace ve ark. [3] sunduğu bir olguda, sağ memede kitlesi ve koltuk altında LAP olan bir olgunun KTH tanısını patolojik olarak koymuşlardır. Bu derlemede memede nadir görülen kitlenin KTH olmasına dikkat çekerek aşağıda belirtilen beş kriterden üçünü gösteren LAP olgularında KTH düşünülmesini önermekteyiz. Yapılan bir derlemede aşağıdaki kriterlere göre KTH değerlendirmek gerekir.

Bunlar:

1. Hastanın kedilerle teması, 2. Bölgesel LAP olması, 3. Kültür ve serolojik olarak LAP yapacak olguların dışlanması, 4. cilt testinin pozitif olması, 5. histolojik olarak spesifik KTH bulgularının bulunmasıdır. Ayrıca görüntüleme yöntemleriyle (magnetik rezonans, ultrasonografi ve mamografi) malign kitle olarak değerlendirilen ancak histopatolojik tanısı KTH olan lezyonlara dikkat çekilmiştir [3].

Bizim ilk olgumuz meme kanseri açısından

mamografiyle belli aralıklarla takip edilen bir hasta olup iki yıl önce meduller meme kanseri nedeni ile operasyon geçiren immünsüpressif bir hastadır. Hastanın kedi ile temasından sonra gelişen LAP ve halsizliği başlangıçta dikkatten kaçmış ve olguda metastaz şüphesi doğurmuştur. Hastanın hastaneye başvurması sonucu yapılan histopatolojik incelemesi ile KTH olduğu doğrulanmıştır. İkinci olgunun koltuk altı LAP bulunması ve uzun süren ateşi malignite nedeni bilinmeyen ateş olarak araştırılmıştır. Ülkemizden bildirilen toplam 18 KTH olgusunun sadece birinde nedeni bilinmeyen ateş ve LAP saptanmıştır [7]. Sunulan her iki olguda KTH için beş kriterden üçünü karşılamaktadır.

Kedi tırmığı hastalığı şüphesinde rutin laboratuvar testleri tanıya yardımcı değildir. Olguların tam kan analizinde sıklıkla hafif lökositoz ve sedimentasyon yüksekliği izlenebilir. Hastalığın tanısı, mikroorganizmanın dokuda direk veya kanda indirek-antikörlerinin gösterilmesi ile konulur. İndirek tanı yöntemi olarak enzim immunoassay (EIA), floresan antikör testi (IFAT) kullanılırken bakteriye özgü polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kesin tanıyı gösterir [8]. Kedi tırmığı hastalığında LAP'nin histopatolojik incelemesinde, epiteloïd, eozinofil ve dev hücrelerin çevrelediği merkezi nekrozlu çok sayıda uydu abselerin görülmesi karakteristiktir [1,6]. Brown-Hopp doku, Gram boyama ve Warthin-Starry gümüş boyama yöntemleriyle dokuda küçük, kıvrık, çomak şeklinde bakteriler görülebilir. Birinci olgumuzun tanısı histopatolojik olarak konulmuştur. İkinci olgumuzun şikayetleri, LAP ve anemnezi bize yol göstermiştir. Hastanın uzun süre değişik polikliniklerde incelenmesi LAP olasılığı olan nedenler dışlandıktan sonra serolojisinin pozitifliği ve tedaviye cevabı KTH tanısını desteklemektedir. İkinci olgumuzun KTH serolojisi Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Laboratuvarı-Ankara'da EIA ile bakılmış ve 1/256 gibi yüksek gelmiştir. Akut safhada spesifik IgG titrasyonunun 1/256 olması KTH için kesin tanıdır [1,6,7].

İmmün sistemi yeterli bireylerde, tipik hastalığın kendi kendini sınırlaması nedeniyle, antibiyotik tedavisinin uygulanması kesinlik kazanmamıştır. Tedavide ilk tercih olarak eritromisin veya doksisisiklin kullanılır. Eğer başlangıç tedavisine 2-3 hafta içinde olumlu yanıt alınamazsa, azitromisin, ko-trimoksazol veya kinolonlar kullanılabilir. Ağır olgularda rifampin, gentamisin veya başka antibiyotikler kombine edilebilir. İkinci seçenek antibiyotikler ile tedavi süresinin 3-6 hafta olması önerilmektedir [1]. Bakteriyemik hastalar ise en az 4 hafta süreyle tedavi edilmelidir [1,7,9]. Her iki olgumuzda doksisisiklin tedavisine cevap vermişlerdir. İlk hastamızın daha önceden birçok antibiyotik kullanması serolojisinin negatif olmasına neden olmuş olabilir. İlk olgumuzda olduğu gibi memede kitle ve LAP durumunda hastaların öyküleri dikkate alınmalıdır. Sunulan her iki olguda klinik olarak KTH olarak düşünülmüş ve birisi histolojik diğeri serolojik olarak doğrulanmıştır. O zamanki olanaklar doğrultusunda kültür ve PCR ile tanıyı doğrulayacak yöntemleri bulamadık. Olanaklarımız doğrultusunda alınan lenf biyopsi materyelinde moleküler olarak B. hensale saptayamadık. Ancak hastanın histolojik verileri ve anemnezi doğrultusunda antibiyotik tedavisi ile tedaviden tanıya gitmeyi tercih ettik. İkinci olguda derin anemnez ve seroloji bize yardımcı olmuştur. Ülkemizde olgular şeklinde bildirilen KTH son yıllarda artan HIV + olgularda ve immün süpressif tedavi gören hastalarda ve kültür negatif infektif endokarditlerde akla gelmelidir. Rutinde yapılmayan seroloji klinik olarak düşünülen olgularda yol gösterici olabilir. Gamblin ve ark. [12] serolojisi negatif olan 36 yaşında bir bayan hastada memede ve koltuk altında kitle incelemesinde ilk defa gümüşleme yöntemi ile alınan materyelde KTH etkeni olan basilleri göstermişlerdir. KTH immünsüpressif hastalarda daha belirgin bir klinik bulgu vermektedir. Nitekim Liston ve ark. [9] sol memede kitlesi olan eksizyonel biyopside invaziv duktal karsinom tanısı alan bir olgunun kemoterapiden bir yıl sonra gelişen ateş ve LAP

bulgusunu yaygın KTH bağlamışlardır. Yazarlar bu olguda granülomatöz odakların karaciğer ve dalakta da yaygın olduğunu belirtmiş ve yapılan incelemede iç organ tutulumu olan 27 olgunun serolojisinin negatif ancak histopatolojik incelemesinin KTH için spesifik olduğunu rapor etmişlerdir.

Sunulan ilk olgumuzun enfeksiyon bulguları olmaksızın, görülen tekrarlayıcı aksiller LAP başlangıçta nospesifik antibiyotiklerle tedavi edilmiş ancak sonunda hastanın meme kanseri hikayesi ile ilişkilendirilerek öncelikle meme kanseri metastazı düşünülmesine ve bu açıdan tetkik edilmesine neden olmuştur. Eksizyonel biyopsi ve rezeksiyon materyalinin ilk histopatolojik incelemesi, tanıda malignitenin dışlanmasını sağlamasına rağmen malignite korkusu hekimi ve hastayı tedirgin etmiştir. Chondrogiannis ve ark. [8] bildirdiği gibi seronegatif immünsüpressif KTH olan olgular antibiyotik tedavisine iyi cevap verirler.

Sonuç olarak meme karsinomu tanısı olan kişilerde aksiller yerleşimli LAP'ler klinikte meme kanseri metastazıyla karışabilir. Bir başka açıdan nedeni izah edilemeyen ateş ve LAP olgularında KTH akla gelerek seroloji ile sonuç alınabilir. Kedilerle temas öyküsü olan ve belirgin olarak enfeksiyon bulgusu vermeyen aksiler LAP ile başvuran hastaların ayırıcı tanısında, nadir de olsa, KTH akla gelmelidir.

Bilgilendirilmiş Onam: Aileden sözlü onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKLAR


1. Çelebi B.: Bartonella henselae and its infections. Mikrobiyol Bul 2008;163-175.
2. Korkmaz P., Naz H., Gücüyener MN., Çevik FÇ. AN: Cat-Scratch Disease: A Case Report. 2015.
3. Iannace C, Lo Conte D, Di Libero L, Varricchio A, Testa A, Vigorito R, et al.: Cat Scratch Disease Presenting as

Breast Cancer: A Report of an Unusual Case. Case Rep Oncol Med 2013; 2013:1-4.

4. Büyük A, Üstün C, Solmaz ÖA, Altinsoy HB, Banli O: Meme Kanseri İle Karışabilen Nadir Bir Olgu: Kedi Tırmığı Hastalığı 2009;14:268-270.
5. Markaki S, Sotiropoulou M, Papaspirou P, Lazaris D: Cat-scratch disease presenting as a solitary tumour in the breast: Report of three cases. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003; 106:175-178.
6. Klotz SA., Ianas V. and ES: Cat-scratch Disease. Am Fam Physician 2011; 83:152-155.
7. Uluğ M: Evaluation of cat scratch disease cases reported from Turkey between 1996 and 2013 and review of the literature. Cent Eur J Public Health 2015; 23:170-175.
8. Chondrogiannis K, Vezakis A, Derpapas M, Melemenis A, Fragulidis G: Seronegative cat-scratch disease diagnosed by PCR detection of Bartonella henselae DNA in lymph node samples. Brazilian J Infect Dis 2012; 16:96-99.
9. Liston TE, Koehler JE: Granulomatous hepatitis and necrotizing splenitis due to Bartonella henselae in a patient with cancer: Case report and review of hepatosplenic manifestations of bartonella infection. Clin Infect Dis 1996; 22:951-957.
10. Povoski SP, Spigos DG, Marsh WL: An Unusual Case of Cat-Scratch Disease from Bartonella quintana Mimicking Inflammatory Breast Cancer in a 50-Year-Old Woman. Breast J 2003; 9:497-500.
11. Yapıcı K., Karahocagil MK., Kösem M., Akdeniz N. YG: Tekrarlayan kedi tırmığı hastalığı: bir olgu sunumu. Tıp Araştırmaları Derg 2010; 8:43-46.
12. Gamblin TC, Nobles-James C, Bradley RA, Katner HP, Dale PS: Cat scratch disease presenting as breast mastitis. Can J Surg 2005; 48:254-255.
13. Lefkowitz M WD: Cat-scratch disease masquerading as a solitary tumor of the breast. Arch Pathol Lab Med 1989; 113:473-5.



Her Gerçek Umbilikal Kord Düğümlemesi Acil Doğum Gerektirmez Every True Umbilical Cord Knot May Not Require Emergency Delivery

Banuhan ŞAHİN 

Amasya University Sabuncuoğlu Serefeddin Training and Research Hospital, Department of Gynecology and Obstetrics, Amasya, Türkiye

Öz

Göbek kordonunun gerçek düğümü, perinatal yönetimde nadir görülen bir anormalliktir ve obstetrisyenler için çoğunlukla korkulan bir durumdur. Göbek kordonunun gerçek düğümü sıklaştığında, gebelik haftasından bağımsız olarak fetal dolaşımın engellenmesine, gelişme geriliğine ve hatta intrauterin ölüme dahi yol açabilmektedir. Buna karşılık, göbek kordonunun gerçek düğümü antenatal dönemde herhangi bir belirti vermeyebilir ve bebekler sağlıklı doğabilmektedir. Burada, elektif sezaryen sırasında rastlantısal olarak karşılaşılan göbek kordonunun gerçek düğümü olgusunu literatür ışığında sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: acil, doğum, elektif sezaryen, göbek kordonunun gerçek düğümü.

Abstract

A true knot of the umbilical cord is a rare abnormality and most feared condition in perinatal management for obstetricians. When the true knot of the umbilical cord becomes tight, it can lead to the obstruction of the fetal circulation, development retardation, and even intrauterine death regardless of gestational week. In contrast, the true knot of the umbilical cord may not show any symptoms in the antenatal period and babies can be born in good health. Herein, we aimed to present a case of a true knot of the umbilical cord that was coincidentally encountered during elective cesarean section in the light of the literature.

Keywords: delivery, emergency, elective cesarean section, true knot of umbilical cord.

INTRODUCTION

The incidence of true knot of umbilical cord is around 1-2% of all deliveries (1). Predisposing factors include advanced maternal age, long cord, poly-hydramnios, intrauterine growth restriction, mono-amniotic twins, male fetuses, gestational diabetes mellitus, and multiparity. It is a difficult situation to diagnose antenatally, even with the help of the ultrasound. Most knots are loose with no clinical significance, though there exists an association between cord knots and intrauterine death (2).

Acute umbilical disorders (by compression, knot, or prolapse) are relatively rare obstetric events that could significantly affect perinatal morbidity, in this case report we present a case of a multigravida who delivered a healthy baby with a true knot of umbilical cord.

Case: A 43 years old, G2P1 woman was admitted

at 39th week of her pregnancy for elective cesarean section. Her last baby was delivered by cesarean section 2 years earlier. She had regular antenatal checkups and the antenatal period was uneventful except her serum glucose levels because of uncontrolled gestational diabetes. Her antenatal ultrasound examinations were within normal limits. She delivered an alive and healthy male baby of 3815 grams with an APGAR score of 9 and 10 in one and five minutes. There was no abnormal amniotic fluid or meconium staining. The placenta was in normal appearance and easily removed. The cord measured 70 cm, had one true knot in 20 cm of beginning (Image). One month after delivery the baby was still found in good health.

Although the onset of the knot was not determined, the maximum longitudinal development of the umbilical cord, combined with the large quantity of amniotic fluid and fetal

movements, occurs before the end of the second trimester. Moreover, the umbilical blood flow increases over the course of the pregnancy. In this case, the true umbilical cord knot remained hidden prenatally due to lack of a characteristic ultrasound appearance.

CASE REPORT

The umbilical cord is called the fetal life line. Various abnormalities are observed in the morphology and pathology of the umbilical cord. A true knot of umbilical cord may cause fetal hypoxia or even intrauterine death (3). Umbilical cord true knots during the second trimester are rare causes of abortions though it is said that its presence during the third trimester and labor is not associated with increased perinatal morbidity and mortality (4). Wharton's jelly protects and isolates the umbilical blood vessels, preventing the early collapse of structures within an umbilical cord knot. Thus, the fetal risk is greater when the cord's diameter is smaller, as in the case of an old knot containing and obstructive cord lesions have been linked to fetal thrombotic vasculopathy and long-term neurological damage (5). The ultrasonographical appearance has been described as similar to a four-leaf clover, but this pattern is nonspecific and can be seen with false knots or closely apposed loops of umbilical cord. Use of color Doppler ultrasound, particularly three-dimensional power Doppler Imaging, may support the suspected diagnosis especially in the 3rd trimester (6). (Figure 1).

True knots are generally single and loose. However, tight or multiple true knots and knots associated with coiling or twisting of the cord, increase the risk of intrauterine demise. The medical record should document the presence of a true knot, which is hard to discover prenatally, the tightness or laxity of the knot, the presence of unilateral edema of the cord relative to the knot, and whether there are thrombi in the vessels (7).

In the majority of cases, true knots of the umbilical cord occur without any clinical significance. A 4-fold increase in fetal loss have been reported to result from true knot, seemingly because the umbilical cord vessels can be compressed when the knot tightens (8). The majority of knots seem to be protected against occlusion by the greater thickness of Wharton's jelly and the large cord radius at the gestational age near term. If loose, a true knot will not lead to fetal compromise since fetal circulation is maintained.

DISCUSSION

The prenatal observation of knots of the umbilical cord creates an ethical dilemma for obstetricians whether to inform the mother of the finding and the risks related to this condition, as well as the potential medical-legal implications. Even so, should not be afraid of every true knot of umbilical cord and should reduce induced labor and emergency cesarean rates due to anxiety.



Figure 1. True umbilical cord knot

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

REFERENCES

1. Räisänen S, Georgiadis L, Harju M, Keski-Nisula L, Heinonen S. True umbilical cord knot and obstetric outcome. *Int J Gynaecol Obstet* 2013; 122(1): 18-21.
2. Chan JSY, Baergen RN. Gross umbilical cord complications are associated with placental lesions of circulatory stasis and fetal hypoxia. *Pediatr Dev Pathol* 2012; 15: 487-94.
3. Sel G. True Knot of the Umbilical Cord Leading to Third Trimester Fetal Demise. *Archive of Medical Investigations* 2017; 2: 17-8.
4. Bakas P, Papadakis E, Hassiakos D, Liapis A. Second-trimester miscarriage and umbilical cord knot. Case report and review of the literature. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2013; 40: 448-51.
5. Stanek J. Association of coexisting morphological umbilical cord abnormality and clinical cord compromise with hypoxic and thrombotic placental histology. *Virchows Arch* 2016; 468(6): 723-32.
6. Scioscia M, Fornalè M, Bruni F, Peretti D, Trivella G. Four dimensional and Doppler sonography in the diagnosis and surveillance of a true cord knot. *J Clin Ultrasound* 2011; 39: 157-9.
7. Hasbun J, Alcalde JL, Sepulveda W. Three-dimensional power Doppler sonography in the prenatal diagnosis of a true knot of the umbilical cord: value and limitations. *J Ultrasound Med* 2007; 26: 1215.
8. Hershkovitz R, Silberstein T, Sheiner E, Shoham-Vardi I, Holcberg G, Katz M, et al. Risk factors associated with true knots of the umbilical cord. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 98: 36-9.



Postoperatif Üriner Retansiyonda Risk Faktörleri Risk Factors for Postoperative Urinary Retention

Züleyha ŞİMŞEK YABAN¹ , Süreyya KARAÖZ² 

¹Kocaeli University Faculty of Health Sciences Surgical Nursing Department, Kocaeli, Turkey

²Istanbul Bilgi University Faculty of Health Sciences, Nursing Department Dolapdere Campus, Istanbul, Turkey

Öz

Üriner retansiyon hastanın rahatsızlığını arttırmanın yanı sıra, aşırı genişleme ile mesaneye zarar verebilir ve kronik nefropatiye, sepsise, mesane duvarının atonisine ve üriner sistem enfeksiyonu gelişmesine neden olabilir. Bunların yanı sıra hastanede kalma süresinin uzamasına hastaneye tekrarlı yatışlara neden olabilir ve yaşam kalitesini olumsuz etkiler.

Postoperatif üriner retansiyon gelişiminde birçok faktör rol oynamaktadır. Postoperatif üriner retansiyon gelişiminde etkili olan risk faktörlerini; hastaya, ameliyat ve anesteziye ait çeşitli faktörler ve perioperatif süreçte kullanılan ilaçlar olarak gruplandırabiliriz. Sağlık ekibinin tüm üyeleri bu risk faktörlerinin bazılarını müdahale edebilirken, yaş, cinsiyet, hastada var olan hastalıklar gibi değiştirilemeyen risk faktörlerine müdahale edemezler. Bu nedenle sağlık ekibinin hastada var olan risk faktörlerinin farkında olması çok önemlidir. Postoperatif üriner retansiyonun önlenmesi ve yönetimi ekip üyelerinin iş birliği ile daha mümkündür. Bu çalışma postoperatif üriner retansiyonda risk faktörlerini değerlendirmek amacıyla hazırlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Postoperatif komplikasyon, idrar retansiyonu, risk faktörleri, hemşirelik

Abstract

In addition to increasing the discomfort of the patient, urinary retention may harm bladder with extreme expansion and it may cause to develop chronic nephropathy, sepsis, atony in the bladder walls. All of these might increase the time the patient spent in the hospital, lead to repeated lying in hospital and negatively affect the quality of life. There are various risk factors that play a role in the development of postoperative urinary retention. We can classify the risk factors which are effective in the development of postoperative urinary retention such as; patient, operation and anesthesia related various factors and the medicines utilized in the perioperative period. All disciplines on the health team can intervene in some of these risks whereas, they cannot intervene the other risks such as age, gender, preexisting diseases since these risks cannot be changed. However, it is very important for the health team to be aware of the risk factors in the patient. Prevention and management of postoperative urinary retention is more possible with the cooperation of team members. This study is prepared in order to evaluate the risk factors of postoperative urinary retention.

Keywords: Postoperative complication, urinary retention, risk factors, nursing

INTRODUCTION

There is no consensus made on the definition of surgical complication; however, Zeitz et al. (1) have defined the post-operative complications term as "changes occurred in the physiological condition of the patient during the post-operative recovery period". These changes (complications) have involved serious changes requiring medical and nursing interventions (bleeding, respiratory problems, wound separation, etc.), changes predicted to be

frequently experienced by patients after surgery (pain, nausea-vomiting, etc.), and changes that are not life-threatening and can be eliminated with only nursing interventions (wound leakage, syncope, gas, etc.). Urinary retention is one of the estimated postoperative complications. The American Medical Association has defined the urinary retention as "the most common complication seen in the first 2-4 hours after surgery" (2). Patients are normally expected to urinate in at least 12 hours after surgery. However, some patients are not able to urinate

in this period even they need to do. In addition, some patients do not feel the urine accumulation due to blackout, sacral plexus block or injury, thus the bladder is filled with urine and stretched. When the urine exceeds 500 mL, urine retention occurs since the bladder can not contract and be drained (3).

Urinary retention is a problem that is commonly seen after anesthesia and surgical intervention. The lack of a universal definition of urinary retention and the differences in the diagnostic criteria significantly complicate the diagnosis of postoperative urinary retention (POUR). The common definition of POUR is the impairment of the bladder drainage with the increase in the urine volume, and the inability to urinate despite the need to urinate with a full bladder (3, 4, 5). Since there is no consensus on the definition of POUR, there are a large number of factors in its etiology, and there is a lack of general diagnosis criteria (6), its prevalence varies between 5% - 75% of all surgical procedures. Urologic, orthopedic, colorectal procedures are known to carry high risk for POUR. The estimated incidence of POUR is approximately 27% after hip and knee arthroplasty and 39.4% in the neurosurgical population. (7-9).

MATERIALS and METHODS

The study was conducted as a retrospective screening of publications evaluating risk factors of postoperative urinary retention between 2000 and 2020. For this purpose, a scan was performed using the keywords "urinary retention", "postoperative urinary retention" and "risk factors for postoperative urinary retention" over the Internet access network of A University. Pubmed, OVID-LWW, Scopus, Science Direct, EBSCHO, Complete Medline, the Cochrane Library, national central thesis and ULAKBIM databases were scanned. The criterias for inclusion by the researcher in the study were determined as published between 2000 and 2020, written in Turkish or English. In this study,

all sources including boks, original articles and reviews were used to determine risk factors for postoperative urinary retention. In this study, 41 references were included; 36 of the them were an original article/literature review which had published in a journal, 4 of them were from a published book and only one was a poster.

FINDINGS

When the current literature is examined, it is being considered that several factors have a role in the etiology of POUR. The main factors may be expressed as the filling of urinary bladder with a high amount of fluid applied in order to prevent hypotension, during the perioperative (preoperative, intraoperative and postoperative) period. Prevention of perineal relaxation because of the pain makes urination difficult. The pharmacologic agents used in the intraoperative and postoperative period cause the urinary bladder functions to be disturbed by affecting the detrusor muscle, sphincter muscles and related neural cells. Urinary bladder contraction and cortical stimulation is suppressed due to analgesics applied after the operation and urination urge does not occur. The urinary bladder stretch more than its physiologic limits and in time, decomposition occurs in detrusor muscle. The elasticity and urination reflex of bladder then disappears for a time. The disturbance of bladder function for a period, due to the decreased feeling of bladder decrease of detrusor contractility or both of them may cause some difficulties in urination after the operation (10). The anxiety or emotional stress experienced because of the operation may cause a need for urination or an increase in the frequency of urination. Emotional stress complicates the relaxation of abdominal and perineal muscles. If the individual is not relaxed, outer urethral sphincters may not relax, urination cannot be completed and an amount of urine may stay in the bladder, urination urge may be felt again. Secreting a high amount of ADH (antidiuretic hormone) from hypophysis due to the operation

stress may cause to a decrease in the aldosterone level and therefore, the amount of urine may be decreased. Anesthetics and narcotic analgesics decrease the speed of glomerular filtration and thereby the urine amount. Moreover the bladder prevents the sensual and motor impulses between the spinal cord and the brain. The patients in the postoperative period often cannot feel their bladder to be full and they cannot urinate or they have urinary incontinence. Urinary retention develops in the patients (11).

Patient related factors, various factors associated with the operation and anesthesia, and medicines used in the perioperative period are effective in the development of POUR (Table 1). Health team can intervene in some of these risks whereas, they cannot intervene the other risks such as age, gender, preexisting diseases since these risks cannot be changed. Some of them are the responsibility of other team members, too. However, it is very important for the nurses to be aware of the risk factors in the patient. The factors which lead to the development of POUR in the patient are discussed as follows:

Table 1. The Risk Factors for Postoperative Urinary Retention (POUR)

Patient Related Factors	Operation and Anesthesia Related Factors	Utilized Medicines in The Perioperative Period
-Age	-Type and duration of operation	-Anticholinergics (oxybutynin, tolterodine, atropine)
-Sexuality	-Given liquid amount in the postoperative period	-Antiarrhythmics
-Body Mass Index (BMI)	-Type and duration of anesthesia	-Opioids
-Usage of cigarettes and alcohol	-Operation and anesthesia related factors	-Antipsychotics
-Medical record of the patient *Diabetes Mellitus (DM) *Existence of a urinary problem		-Antiparkinsons
-POUR experience		-Sympathomimetics
-Anxiety		-Beta blockers
-Constipation		-Antihistaminics
-Increase in serum creatinin values		

1. Patient Related Factors

1.1. Age

Having an age above 50 is a determining factor in the development of POUR. While Khori et al. (12) states that having an age above 55 causes a high risk in terms of POUR development, different studies states higher POUR development risks for patients above 60 when compared with young

people (7). The weakening of the bladder muscles due to old age may prevent the bladder to contract strong enough and thus it may cause the bladder not to be emptied completely. Moreover, the neuronal degeneration due to old age may create pathological changes peculiar to functional disorders and may cause to urinary retention (13). It is stated in a study that there is a meaningful correlation between the

development of POUR and age. This study expresses 34.5 % POUR development rate above the age of 50, 20.7 % POUR development rate between the age of 31 and 50 and 9.1 % POUR development rate between the age of 18 and 30 (14). Although there are different cut-off points in ages and there is no consensus between the results of different studies, it is possible to say that having an age above 50 causes a risk in terms of the development of POUR.

1.2. Sexuality

It is pointed out in the studies that, men have a higher risk for the development of POUR (15). There are some differences between the sexualities in terms of POUR development. Women have problems, because they are having difficulties in urinating into duck sliders. The urination becomes harder while lying in supine position for a woman. Remaining stationary for a long time due to infusion of intravenous (IV) liquids and being unwilling to urinate due to privacy are other factors. Men have problems because, they feel more comfortable while they urinate by themselves and they refrain from applying urinary catheter since they think it would be painful, they are having more problems while urinating in bed, their urinary system anatomy is different, they are more prone to urinary retention owing to having sexuality dependent pathologies like Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) (7, 12, 13, 16). In this context, identification and catheterization are suggested especially for older male patients before an operation (17).

1.3. Diseases the Patient Has

All the illnesses that disables the fullness sense of the bladder causes control losses in sphincter and prevents the flow of urine and they contribute to the development of POUR. The neurological disorders (stroke, poliomyelitis, cerebral palsy, multiple sclerosis, spinal lesion), diabetics and alcoholic neuropathy, pelvic organ prolapses such as cystocele and rectocele in

women, BPH in men, urethral stricture and occlusion due to urinary calculus both in men and women, chronic urinary system infection (USI) are accepted as factors that contributes to the development of POUR (18).

*Diabetes Mellitus (DM)

Bladder dysfunction due to autonomous neuropathy is more frequent in patients having diabetics. DM, which is known for decreasing the sensation, capacity and contractility of urination, increases the number of POUR incidences. By controlling DM better, it is possible to decrease the incidence of POUR (7, 13, 16, 19, 20). Identification and catheterization are suggested before an operation especially for older patients having DM (17). It is emphasized that while hypertension in a patient increases the POUR development risk by 1.3, DM increases the risk by 2 (21).

*Existence of a Urinary Problem and Creatinin Level

Having urinary system problems (urination difficulty, frequent urination, urinating at night, insufficient urine movement) in a patient before hospitalization is an independent risk factor in POUR development. Thus, evaluating the urinary system functions of the patient before an operation may be effective against the development of POUR (13). Identification and catheterization are suggested before an operation for older patients having BPH (17).

Medical literature is inadequate in explaining the effects of renal medical history and creatinin levels, which are frequently pointed out risk factors in the development of POUR. By adding the risk of men having high incidences in the development of POUR to these two factors, identification and catheterization are suggested before an operation for risky patients in terms of POUR development. By following this protocol and by catheterization of men, which have not only renal disorders but high creatinin levels, the

POUR development incidence may be decreased 80%. Moreover, it is emphasized that following this protocol may cause only 2% of the patients to have an unnecessary catheterization (22).

1.4. Usage of Cigarettes and Alcohol

Although the usage of cigarettes is found to be related with the development of illnesses or complications, there is only one study which claims smoking to have a limiting effect on the number of POUR incidences when associated with the development of POUR (16). However, in the majority of the studies, the usage of cigarettes (23) and alcohol are expressed as predisposing factors in the development of POUR (24).

1.5. Body Mass Index (BMI)

While in some studies it is emphasized that BMI has no relation with the development of POUR (7, 16, 25); in a study it is stated that low BMI has a role in increasing the urination time after the operation (26). Moreover, in another study it is said that having a BMI higher than 35 kg/m² constitutes an important risk in the development of POUR. This situation is expressed as, having more urinary system disorders and neuropathy related health problems which cause occlusion in patients with high BMI values and using excessive amount of anesthetic agents (27).

1.6. POUR Experience

It is stated that a patient who experienced POUR before has a higher risk for urinary retention provided that he has another operation. A positive relation between having a POUR experience history and POUR development has been found in a study, where urinary retention is developed in 19.7% of the patients that underwent a TKP (total knee prosthesis) operation. It is suggested that these patients to be closely monitored after the operation (28).

1.7. Anxiety

Experienced anxiety makes difficult relaxing of perineal and abdominal muscles. If the patient is not relaxed, external urethral sphincter can not fully relax, urination is incomplete and urine remains in the bladder (11).

1.8. Constipation

Constipation and fecal impaction might pressure on bladder neck and urethra due to anatomical neighborhood, which might cause narrowing in urethra and prevent urine flow (18, 24).

2. Factors Belonging to Operation and Anesthesia

2.1. Type and Duration of Operation

Operation type is one of the important risk factors in the development of POUR. POUR is most prevalently developed after pelvis and pelvic organ operations. These operations might disturb urination due to local trauma in the neighboring tissues. Edema and inflammation during the recovery period might prevent the flow of urine from bladder to urethra, either by preventing pelvic and sphincter muscles to relax or by giving discomfort during urination (11). While anorectal surgery decreases the parasympathetic conduction to the detrusor muscle, the pain increases the sympathetic stimulation to the urethral sphincter and both of them cause to spasm (29).

Besides pelvic organ operations, POUR incidences show alterations. POUR incidence is stated as 5% after general surgery operations (6), 7.3% in patients who underwent a hysterectomy operation (30), 23.3% in lower joint operations (31), 28.8% in orthopedic operations (14), 32.2% after hemorrhoidectomy (32), 36.4% in plastic surgery operations (14) and 39.8% after brain surgery operations (7). It is possible to say that patients being old, the amount of intravenous liquid given to the patients being high because of the long operation periods, existence of accompanying chronic illnesses, high doses of

opioid and anesthetic medicine usage and most importantly diagnosis criteria of POUR are effective in this situation.

Extension of the operation period, which starts with the incision of the patient to be operated and finishes with bandaging the operation location, increases the probability of the development of POUR (6, 33). For one day surgery patients, surgery attempts being shorter ensures bladder distension incidence to be low. The development of urinary retention increases dramatically by giving more liquid and administering high dose opioid medicines in operations with longer periods (34). It is stated that the POUR development incidence will increase 11% for every 10 minutes and 66% for every hour increments (27). In studies where the relation of operation period with POUR is compared, 12 minutes being the lower limit (<12 min, >12 min) (13), different time periods (\geq 45 min) (6), (>120 min) (35), (>200 min) (7) in different studies might be taken as reference and found to be related with POUR development.

2.2. Given Liquid Amount in the Postoperative Period

Giving excessive amount of liquid might lead to urinary retention by creating a tension in the bladder wall. When the bladder gets filled by urine fully, its contractibility increases since it consists of smooth muscles. However, since an excessively tensioned bladder cannot contract adequately it cannot empty itself. Studies show that giving over 750 mL (6) or 1000 mL (36) liquid in operations increase the risk of POUR.

2.3. Type and Duration of Anesthesia

The extension of the duration of the anesthesia, which starts by the first intervention and ends with the delivery of the patient to the personnel in waiting room, increases the probability of the development of POUR (6, 33). Anesthesia fills the bladder more than normal before the sensation of the urination by suppressing the neural system

and prevents voluntary urination (37). While anesthetic agents suppressing the miction reflex by decreasing the intravesical pressure, some parasympatholytic medicines causes urethral resistance by increasing the capacity and decreasing the contraction of the bladder (38). Anesthetics and narcotic analgesics decrease micturition by decreasing the glomerular filtration speed. Furthermore, they prevent the sensory and motor impulses between bladder, spinal cord and brain. The patients who came off anesthesia and deep analgesia usually cannot feel the fullness of their bladder, cannot urinate or hold their urine (11).

The parasympathetic stimulation of the bladder is realized by S2-S4 pelvic neurons, which provides detrusor contraction and relaxation of the cervix vesicae and by pudendal neurons that stimulates the outer sphincter of the bladder. The sympathetic stimulation which exits between T10 and L2 of the spinal cord has an effect of inhibiting cervix vesicae. While contraction of the sensory receptors on the bladder wall increases the parasympathetic stimulation, it decreases the sympathetic stimulation that enables miction. Detrusor contraction disappears 2-5 minutes later than the spinal anesthesia injection, and the urination ability returns back depending on the time of the sensory block (S2-S3) to come out on top of the sacral division (34).

Spinal anesthetics create urinary retention risk by causing disabilities on sensing the urination need, bladder and sphincter responses (11). The situation of being not able to urinate due to urinary retention after an operation is observed more in patients who get spinal anesthesia compared with the patients who get general anesthesia (34). Giving excessive amount of liquid during spinal anesthesia, which disturbs the urination sensation and suppress the urination reflex, might contract the bladder excessively and might cause irreversible damages (13). Owing to this reason, the

excessive amount of liquid which is given to the patients in order to accelerate the evacuation of the anesthetics might be limited.

While spinal and epidural anesthesia cause the development of POUR by preventing the communication of afferent and efferent neural impulses to the bladder, general anesthesia do this by causing bladder atony (24, 32, 35). In a study which consists of different types of anesthesia, POUR is developed in 16% of the operations where 70% of the operations are done by general anesthesia. On the other hand, POUR is develop in almost all of the operations (26%) where 30% of the operations are done by spinal or epidural block (8). It is expressed that, the spinal anesthesia in THP (total hip prosthesis) and TKP (total knee prosthesis) operations is a risk factor for POUR and it increases the urinary catheterization risk by 50% during the postoperative period compared with general anesthesia (39). Although the literature expresses the development of POUR mostly after spinal or epidural anesthesia, it is stated that general anesthesia creates more risk in a study where inguinal hernia restoration is done. The same study suggests doing this operation under regional or local anesthesia (40).

3. Utilized Medicines in the Perioperative Period

While anesthesia have general effects such as providing sedation, the medicines which are given in the perioperative period affects the miction reflex by decreasing the fullness sensation of bladder in the postoperative period. The pharmacological agents which are administered in the postoperative period and are the cause of POUR development in majority are anticholinergics (oxybutynin, tolterodine, atropine), antiarrhythmics, antipsychotics, antiparkinsons, sympathomimetics, beta blockers and antihistaminic. These medicines demonstrate similar effects and cause the development of POUR by relaxing the bladder detrusor muscle and by contracting the cervix

vesicae (6).

The smooth muscles of bladder and urethra include cholinergic receptors. The cholinergic medicines such as atropine, which is utilized in eliminating the vagal effects such as bradycardia, hypotension and arrhythmias that arises during the operation, cause hypotony by preventing detrusor contraction and obstruct urine making (6, 41). Opiate analgesics and antispasmodics decrease the parasympathetic tonus by decreasing the tonus of the detrusor in the bladder and by enabling passive filling (41). On the other hand, narcotic analgesics lead to POUR by relaxing the detrusor muscle, increasing the sphincter tonus and by decreasing the fullness sensation of the bladder (33).

CONCLUSION

Health staff has important responsibilities in the maintenance of all patient functions, including urine discharge. Especially nurses are expected to fulfill these responsibilities with a systematical approach and in cooperation with team members (physicians, anesthetists, etc.). Such an approach is very important in shortening the duration of hospitalization, increasing the patient's comfort/satisfaction, preventing complications, avoiding unnecessary painful interventions, and improving quality of life.

Prevention and management of POUR is more possible with the cooperation of team members. When the health team recognizes the factors that may be a possible risk for POUR in the patient, the nurse can early identify the patients who have a potential to develop POUR, prevent the POUR development with necessary follow-ups and interventions, and solve the problem with less discomfort when POUR develops. For this reason, it is highly important for the health staff to know the risk factors affecting the POUR development and symptoms, consider that there is a potential to develop POUR in every patient to be undergone surgery and take necessary precautions from the time that patient is

admitted to the clinic (ensuring urination before going to operation room, hot application after surgery, fluid restriction, etc.), and apply interventions in order to prevent POUR and be able to treat when it develops.

Limitations of this study: The lack of a certain definition of postoperative urinary retention and the differences in the diagnostic criteria significantly complicate the diagnosis of POUR. The common definition of POUR is the impairment of the bladder drainage with the increase in the urine volume, and the inability to urinate despite the need to urinate with a full bladder. However some researchers focus on urine volume in the bladder. There are different cut-off points related to bladder urine volume. While some researchers define 300 ml and over as a urine volume indicating PUR in the postoperative period, some studies define this as ≥ 400 ml, while others set the mark at ≥ 500 ml and some even apply ≥ 600 ml in their definitions. Since there is no consensus on the definition of POUR, there are a large number of factors in its etiology, and there is a lack of general diagnosis criteria, its prevalence varies after surgery.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

REFERENCES

1. Zeitz K, Mc Cutcheon H, Albrecht A. Postoperative Complications in The First 24 Hours: A General Surgery Audit. *J Adv Nurs* 2004; 46(6): 633-40.
2. Palese A, Buchini S, Deroma L, Barbone F. The Effectiveness of The Ultrasound Bladder Scanner in Reducing Urinary Tract Infections: A Meta-Analysis. *J Clin Nurs* 2010; 19: 2970-79.
3. Güngel H. Postoperatif Bakım ve Komplikasyonlar. İçinde Genel Cerrahi Cilt-I. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları (Ed G Kalaycı): 28-9. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2002.
4. Geller EJ. Prevention and Management of Postoperative Urinary Retention After Urogynecologic Surgery. *Int J Womens Health* 2014; 6: 829-38.
5. Agrawal K, Majhi S, Garg R. Post-operative Urinary Retention: Review of Literature. *World J Anesthesiol* 2019; 8(1): 1-12.
6. Dreijer B, Moller MH, Bartholdy J. Post-operative Urinary Retention in a General Surgical Population. *Eur J Anaesthesiol* 2011; 28 (3): 190-4.
7. Alsaidi M, Guanio J, Basheer A, Schultz L, Abdulhak M, Nerenz D, et al. The Incidence and Risk Factors For Postoperative Urinary Retention in Neurosurgical Patients. *Surg Neurol Int* 2013; 4 (61):1-6.
8. Warner AJ, Philips S, Riske K, Haubert M, Lash N. Postoperative Bladder Distension: Measurement With Bladder Ultrasonography. *J Perianesth Nurs* 2000; 15 (1): 20-5.
9. Choo MS, Lee SH, Lee YG, Chang JD, Han JH. Clinical Factors Influencing Postoperative Urinary Retention After Lower Limb Arthroplasty. *Int J Clin Exp Med* 2017;10(4):7105-10.
10. Baldini G, Bagry H, Aprikian A, Carli F. Postoperative Urinary Retention: Anesthetic and Perioperative Considerations. *Anesthesiology* 2009; 110:1139- 57.
11. Süzen LB. Üriner Sistem ve Uygulamaları. İçinde Sağlık Alanında Temel Kavramlar ve Beceriler (Ay FA.): 609-10. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2011.
12. Khori F, Mayyas E, Haddad F, Sbaihah A, Haddad R, Ajlouni M. Evaluation of Post operative Urinary Bladder Distention at Prince Rashid Military Hospital. *JRMS* 2013; 20(2): 16-9.
13. Toyonaga T, Matsushima M, Sogawa N, Jiang SF, Matsumura N, Shimojima Y, et al. Postoperative Urinary Retention After Surgery for Benign Anorectal Disease: Potential Risk Factors and Strategy for Prevention. *Int J Colorectal Dis* 2006; 21(7): 676-82.
14. Olsen SW, Nielsen J. A Study Into Postoperative Urine Retention in The Recovery Ward. *BJARN* 2007; 8(4): 91-5.
15. Lingaraj K, Ruben M, Chan YH, Das De S. Identification of Risk Factors For Urinary Retention Following Total Knee Arthroplasty: A Singapore Hospital Experience. *Singapore Med J* 2007; 48 (3): 213-6.
16. Gandhi SD, Patel SA, Maltenfort M, Anderson DG, Vaccaro AR, Albert TJ, et al. Patient and Surgical Factors Associated With Postoperative Urinary Retention After Lumbar Spine Surgery. *SPINE* 2014; 39(22): 1905-9.
17. Jung HJ, Park JB, Kong CG, Kim YY, Park JJ, Kim JB. Postoperative Urinary Retention Following Anterior Cervical Spine Surgery for Degenerative Cervical Disc Diseases. *Clin Orthop Surg* 2013; 5(2): 134- 7.
18. Selius B, Subedi R. Urinary Retention in Adults: Diagnosis and Initial Management. *Am Fam Physician* 2008; 77 (5): 643-50.
19. Sung KH, Lee KM, Chung CY, Kwon SS, Lee SY, Ban YS, et al. What Are The Risk Factors Associated With Urinary Retention After Orthopaedic Surgery? *Biomed*

- Res Int 2015; 1-5.
20. Boitano LT, DeBano M, Tanious A, Iannuzzi JC, Clouse D, Eagleton MJ, et al. Incidence of and Risk Factors for Postoperative Urinary Retention in Men After Carotid Endarterectomy. *J Vasc Surg* 2020; 72(3): 943-50
 21. Çakmak M, Yıldız M, Akarken İ, Karaman Y, Çakmak Ö. Risk Factors for Postoperative Urinary Retention in Surgical Population: A Prospective Cohort Study. *J Urol Surg* 2020; 7(2): 144-8.
 22. Dutta S. Postoperative Urinary Retention in Elective Total Hip and Knee Replacement Surgery. *Br J Med Res* 2008; 1(2): 28-32.
 23. Tischler EH, Restrepo C, Oh J, Maltenfort M, Parvizi J. Postoperative Urinary Retention (POUR): What Are The Risk Factors?". Rothman Institute Conference Posters. Paper 8, 2014.
 24. Johnson CB, Conner LBG. Practice Points: Postoperative Urinary Retention (POUR). *NAON* 2010; 1-8.
 25. Lawrie CM, Ong AC, Hernandez VH, Rosas S, Post ZD, Orozco FR. Incidence and Risk Factors For Postoperative Urinary Retention in Total Hip Arthroplasty Performed Under Spinal Anesthesia. *J Arthroplasty* 2017; 32(12): 3748-51.
 26. Sokol AI, Jelovsek JI, Walters MD, Paraiso MF, Barber MD. Incidence and Predictors of Prolonged Urinary Retention After TVT with and Without Concurrent Prolapse Surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1537-43.
 27. Hudak KE, Frelich MJ, Rettenmaier CR, Xiang Q, Wallace JR, Kastenmeier AS, et al. Surgery Duration Predicts Urinary Retention After Inguinal Herniorrhaphy: A Single Institution Review. *Surg Endosc* 2015, 5p.
 28. Kumar P, Mannan K, Chowdhury AM, Kong KC, Pati J. Urinary Retention and The Role of Indwelling Catheterization Following Total Knee Arthroplasty. *Int Braz J Urol* 2006; 32 (1): 31-4.
 29. Erbil Y, Değerli Ü. Cerrahide Komplikasyonlar, Ankara, Güneş Kitapevi, 2008.
 30. Smorgick N, Delancey J, Patzkowsky K, Advincula A, Song A, As-Sanie S. Risk Factors for Postoperative Urinary Retention After Laparoscopic and Robotic Hysterectomy for Benign Indications. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 581-6.
 31. Kreutziger J, Frankenberger B, Luger TJ, Richard S, Zbinden S. Urinary Retention After Spinal Anesthesia With Hyperbaric Prilocaine 2% in an Ambulatory Setting. *BJA* 2010; 104(5): 582-6.
 32. Lin YH, Liu KW, Chen HP. Haemorrhoidectomy: Prevalance and Risk Factors of Urine Retention Among Post Recipients. *J Clin Nurs* 2010; 19: 2771- 6
 33. Ringdal M, Borg B, Hellström AL. A Survey on Incidence and Factors That May Influence First Postoperative Urination. *Urol Nurs* 2003; 23 (5): 341-54.
 34. Lamonerie L, Marret E, Deleuze A, Lambert N, Dupont M, Bonnet F. Prevalence of Postoperative Bladder Distension and Urinary Retention Detected by Ultrasound Measurement. *BJA* 2004; 92(4): 544-6.
 35. Hansen BS, Soreide E, Warland AM, Nilsen OB. Risk Factors of Postoperative Urinary Retention in Hospitalised Patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55: 545-8.
 36. Orbey BC, Alanoğlu Z, Yılmaz AA, Erkek B, Ates Y, Ayhan Kuzu M. Do We Still Need to Restrict Preoperative Fluid Administration in Ambulatory Anorectal Surgery Under Spinal Anaesthesia? *Tech Coloproctol* 2009; 13: 35-40.
 37. Akyolcu N. Ameliyat Sonrası Hemşirelik Bakımı. İçinde *Cerrahi Hemşireliği I* (Eds Aksoy G, Kanan N, Akyolcu N): 355-6. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2012.
 38. Kulaçoğlu H, Dener C, Kama NA. Urinary Retention After Elective Cholecystectomy. *Am J Surg* 2001; 182: 226-9.
 39. Bjerregaard LS, Bogo S, Raaschou S, Trolborg C, Hornum U, Poulsen AM, et al. Incidence of and Risk Factors for Postoperative Urinary Retention in Fast-Track Hip and Knee Arthroplasty. *Acta Orthop* 2015; 86 (2): 183-8.
 40. Eryılmaz R, Şahin M, Akdağ M, Abut Y. Inguinal Herni Onarımında Postoperatif Üriner Retansiyon ve Predispozan Faktörler. *Ulus Cerrahi Derg* 2003; 19(3): 168-72.
 41. Verhamme KMC, Sturkenboom MCJM, Stricker BHCh. Drug-induced Urinary Retention. Incidence, Management and Prevention. *Drug Saf* 2008; 31(5): 373-8.



Akromiyoklaviküler Eklem Dislokasyonunun Sentetik Bağ ile Tedavisinin Klinik Sonuçları* Clinical Outcomes in Treatment of Acromioclavicular Joint Dislocation by Synthetic Bonds

Mehmet AKDEMİR^{1*}, Ahmet Çağdaş BİÇEN^{2*}, Meric UNAL^{3*}, Mustafa ÖZKAN^{4*}

¹Konya Akademi Hospital Department of Orthopedics and Traumatology, Konya, Türkiye

²Izmir University of Economics Medical Park Hospital Department of Orthopedics and Traumatology, Izmir, Türkiye

³Süleyman Demirel University Medical Faculty Department of Sports Medicine, Isparta, Türkiye

⁴Dokuz Eylül University Medical Faculty, Department of Orthopedics and Traumatology, Izmir, Türkiye

*Bu makale bir önceki sayımızda hatalı olarak yayınlandığı için bu sayıda tekrar yayınlıyoruz. Çalışmanın okurlarından özür dileriz.

Öz

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmanın amacı akromiyoklaviküler eklem dislokasyonu nedeniyle sentetik bağlarla tedavi ettiğimiz hastaları değerlendirmek ve farklı bağ seçeneklerinin klinik sonuçlarına etkilerini karşılaştırmaktır.

MATERYAL VE METOD: Kliniğimizde 2011-2018 yılları arasında akut veya kronik akromiyoklaviküler eklem çıkığı nedeniyle sentetik bağ kullanarak cerrahi uyguladığımız 18 hasta retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Hastaların 14'ü erkek (%77.8), 4'ü kadındı (%22.2), ortalama yaşları 36.5 (19-52) idi. Hastalar kullanılan bağa göre iki gruba ayrıldı. Hastaların 11'i LockDown® (%61.1), 7'si ise Tight-rope® (%38.9) sistemi ile tedavi edilmişlerdi. Hastaların klinik değerlendirilmesi Q-DASH skorlamasına göre yapıldı. İstatistiksel değerlendirme ortalama, oran, yüzde olarak yapıldı. İki grubun ortalamalarının farkını değerlendirmek için Mann Whitney-U testi kullanıldı.

SONUÇLAR: Hastaların ortalama takip süreleri 19.72 aydı. Hastaların genel Q-DASH skorları ortalama 6.94 (0-20.45) idi. Yapılan istatistiksel değerlendirmede iki grup arasında Q-DASH skorları arasında anlamlı fark yoktu (p:0.771, p>0.05). Hastalarımızda implant yetmezliği, clavikula osteolizi ve akromiyoklaviküler eklemde instabilite gelişmedi. Tüm hastalar eski işlerine geri dönebildiler.

ÇIKARIMLAR: Akromiyoklaviküler eklem çıkıklarının sentetik bağlar ile tedavisi klinik olarak iyi sonuçlar vermektedir. Ancak farklı iki sentetik bağ arasında fark yoktur.

Anahtar Kelimeler: Akromiyoklaviküler eklem, dislokasyon, sentetik bağ

Abstract

INTRODUCTION: The aim of this study is to evaluate the patients treated with synthetic ligaments due to acromioclavicular joint dislocation and to compare the effects of different ligaments on clinical outcomes.

MATERIALS AND METHODS: Eighteen patients who underwent surgery using synthetic ligaments in our clinic between 2011-2018 due to acute or chronic acromioclavicular joint dislocation were included in the study retrospectively. A total of 18 patients were included in the study. 14 of the patients were male (77.8%) and 4 were female (22.2%). Their average age was 36.5 (19-52). The patients were divided into two groups according to the synthetic bonds that were used. Eleven of the patients were treated with LockDown® (61.1%) and 7 were treated with Tight-rope® (38.9%) system. Clinical outcomes were evaluated according to the Q-DASH scores. Statistical evaluation was made as average, rate, percentage. Mann Whitney-U test was used to evaluate the difference of the averages of the two groups.

RESULTS: The mean follow-up time of the patients was 19.72 months. The overall Q-DASH scores of the patients were 6.94 (0-20.45) on average. In the statistical evaluation, there was no significant difference between the two groups between the Q-DASH scores (p:0.771, p>0.05). Implant failure, clavicle osteolysis and instability in the acromioclavicular joint did not develop in our patients. All patients were able to return to their old jobs.

CONCLUSION: Treatment of acromioclavicular joint dislocations with synthetic ligaments gives good clinical results. However, there is no difference between two different synthetic bonds.

Keywords: Acromioclavicular joint, dislocation, synthetic bond

INTRODUCTION

Acromioclavicular joint injuries are one of the most frequent shoulder problems, generally affecting patients at a young age. Fifty percent of

shoulder injuries due to athletic activities are acromioclavicular joint injuries (1). They may occur due to falling on a closed arm or a direct strike.

There are various types of trauma according to intensity and direction. Rockwood defines six different types (2). There is consensus that type I and II dislocations should be treated with conservative treatment (3). General opinion in types IV, V, and VI is application of surgical treatment (4). Type III dislocations are debatable. There are publications that report that conservative treatment and surgical stabilization override each other, as well as the ones noting no difference between them (5).

Many methods are defined for surgical treatment. Closed reduction and indication via K wire and screw system (Bosworth) stabilizing between distal clavicle and coracoid are two of them. Transfer of coracoacromial ligament to clavicle in stabilization of acromioclavicular joint is defined by Weaver-Dunn (6). However, there are studies only concerning incapability of ligament transfer in biomechanical terms (7, 8). Therefore, this technique had been modified in recent years, and coracoclavicular indication is added to the ligament transfer (9, 10).

Synthetic ligament systems have been utilized more recently. In acromioclavicular joint dislocations, synthetic ligaments are used to connect coracoid and clavicle. The main objective here is improvement of the acromioclavicular joint capsule and remodeling of coronoid and trapezoid ligaments while the synthetic ligament carries the load. Some synthetic ligaments may act as a scaffold. Tight-rope®, and LockDown® are some of these. (11, 12). In this study, we discuss the results of patients whose acromioclavicular ligaments are reconstructed using synthetic bounds.

PATIENTS AND METHODS

18 patients who were treated for acromioclavicular joint injury and for whose reconstruction synthetic ligaments was used in our clinic between 2011 and 2018 are included in the study. 14 were male (%77.8), four were female (%22.2), and the mean age was 36.5 (19-

52) years. Radiological evaluation was done according to Rockwood system. Preoperatively, there was type V dislocation in 14 of the patients (%77.8) and type IV dislocation in four of them (%22.2) (Table I). 13 of the dislocations were acute (%72.2) and five were (%27.8) chronic dislocation. Distal clavicle resection was performed for six (%33.3) patients. Evaluation of the dislocations in the early postoperative period and in follow-up graphies was also done according to the Rockwood system. 11 of the patients treated with LockDown® (%61.1) and seven of them Tight-rope® (%38.9) synthetic bound systems.

For the operative technique, incision was done through the acromioclavicular joint by longitudinal incision. With this incision, both the acromioclavicular joint and coracoid process can be reached. Synthetic bounds was carried out between coracoid process and distal clavicle. For LockDown® distal clavicular fixation carried out with screw and coracoid with loop system. For Tight-rope®, both distal clavicular and coracoid fixation carried out with endobutton (Figure 1). Then, reduction was controlled with fluoroscopy. Acromioclavicular ligament and primer fascia on clavicle were repaired (Figures 2,3).



Figure 1. Synthetic bounds. LockDown® on the left and Tight-rope® on the right side.



Figure 2. (clockwise): preoperative and post operative images of acromioclavicular dislocation treated with the Tight-rope® system. Intraoperative image of the system and repair of the acromioclavicular joint capsule. Final clinical result of the patient.

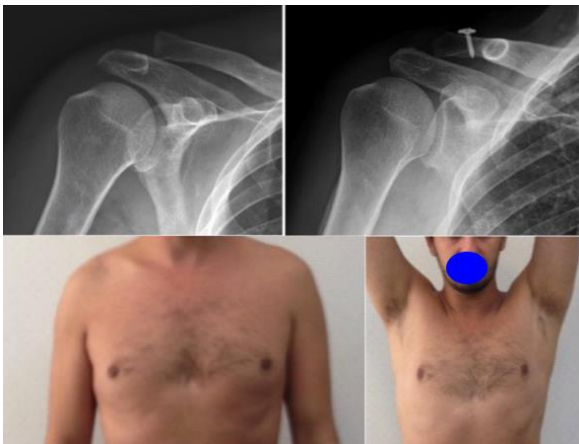


Figure 3. (clockwise): pre and post operative images of acromioclavicular dislocation treated with the Lock Down system. Image of the both shoulders and full elevation of the arm.

Patients were monitored with shoulder-arm strap for 3 weeks. First week, no movement was given to the shoulder joint whereas hand, wrist and elbow movements were allowed. Second week, passive movements supported with aid were given. Patients with little complaints of pain during controls and who were able to tolerate were given active exercises without straining. On postoperative 3 weeks, all patients were given active and strengthening exercises. Weights less than 2 kilograms were allowed. At the end of the 6th week, 5-kilograms weights were allowed. Weight limitation was repealed at the postoperative 3rd month.

Clinical and radiological exams of the patients were done at regular intervals. Functional results

of the shoulder joints of the patients were evaluated according to Q-DASH (Quick Disabilities of Arm and Shoulder and Hand) scoring. Radiologic evaluation of the patients was performed by shoulder AP (Antero-posterior) x-rays (Figure 2,3). Reduction loss, recurrent dislocation, and screw disfunction were evaluated in direct graph.

In statistical analysis, mean and standard deviation values were used for the measurement values. Rate and percentage values were used for categorical data. The data of the patients were uploaded to Microsoft Excel program and statistical evaluation was done with SPSS 17 program. Mann Whitney U test was used to evaluate the difference of means between two independent groups. Statistical significance level was accepted as 95% confidence level and p value was accepted as 0.05. When $p < 0.05$, statistically significant difference was accepted between the two groups.

RESULTS

Average period for follow-up of the patients was 19.72 (12-27) months. Implant deficiency, clavicular osteolysis, clavicle fracture, and instability were observed in none of the patients. None of the patients had infection or wound site problems. Average Q-DASH score of the patients was 6.94 (0-20.45). All patients could return to previous activity levels and business lives. General demographic data were given at the Table I.

Whether there was a difference between the Q-DASH score averages of the patients treated with Lock Down and Tight Rope was evaluated by Mann-Whitney U test (Table II). No statistically significant difference was found in the statistical evaluation ($p: 0.771, p > 0.05$).

Discussion

In recent years, synthetic ligament systems have been developed for coracoclavicular stabilisation

(11-14). The main aim of these systems is to provide stability until the development of fibrosis in coracoclavicular ligament system. This is similar to syndesmosis healing of ankle injuries. In some synthetic ligament systems, the system behaves as a scaffold and can function later on. The LockDown® and Tight-rope® systems applied in our patients provides stability until coracoclavicular ligament system is built and is designed to behave as scaffold. Another advantage of the synthetic ligament systems is that they are biomechanically stable. Moreover, the coracoacromial ligament and superior stability of the humerus are protected. In this system, as in hook plate or Bosworth screw, there is no need for the implant to be removed.

Treatment results with synthetic bonds are generally good. In a study of chronic cases, a coracoid fracture was detected in one patient. Secondary operation was required in two patients. One patient underwent arthroscopic subacromial decompression due to impingement and the other patient underwent distal clavicle resection and screw removal. In that study, patients were previously operated for failed Weaver Dunn. Our patients had no previous history of operation. This is why we have not encountered such complications. The authors found the results of the synthetic ligament satisfactory. (12). In another study conducted in patients with high activity levels, joint instability occurred in the follow-up of two patients. In our study, there were no high activity patients. Therefore, we may not have encountered such a complication. The authors reported that the results of the synthetic ligament were good (13). However, in a synthetic ligament reconstruction performed in the normal patient group, two patients had complications. One of them was subacromial bursitis, which required arthroscopic decompression, and the other was redislocation of the joint. However, the mean age of patients in this study was 43 (23-76). The age of our patients was younger, with an average of

36.5 (19-52). There was no such complication in our patients. The authors found the results successful (14). In another comparative study, three different methods (Tight-rope®, LockDown® and GraftRope) were compared. Average Q-DASH scores were 12.5, 4.2 and 5.0, respectively. Authors stated that all three techniques proved to be reliable in providing good clinical outcomes, although none of the studied techniques demonstrated reliability in maintaining anatomical reduction after surgery (15). In our study, the mean Q-DASH scores of patients who underwent Tight Rope and Lock Down were 6.61 and 7.47, respectively. In our study, although there was no statistical difference between the two groups, synthetic grafts were successful in restoring anatomy and maintaining stability.

There are also authors who state that only synthetic bond will be insufficient and that it should be combined with biological bonds for long-term success (16). In the study of Fauci et al., the clinical results of patients treated with synthetic ligaments in their 1st and 4th year controls were worse than those treated with biological bonds. The radiological results were the same. However, in chronic acromioclavicular joint dislocations, both clinical and radiological results were better in the biological group.

Coracoclavicular retaining might not be sufficient in surgical treatment of the acromioclavicular joint injuries. It has an important place in primary stability of the acromioclavicular joint (21). In type V injuries, the delto-trapezoidal fascia also gets damaged. We treated acromioclavicular ligaments primarily in all our patients. Also, fascia is repaired primarily in the patients with fascia laceration. We think that these repairs are effective in our good clinical results.

The limitations of our study are the small number of patients, short-medium follow-up period and retrospective design.

Tablo 1. Demographic datas of the patients

Patient no	age	gender	side	control		fixation type	distal		Q-DASH score
				time (months)	type		clavícula resection	duration	
1	39	male	left	27	5	Lock Down	yes	chronic	6,82
2	37	male	right	21	4	Lock Down	none	acute	2,27
3	36	male	left	18	5	Lock Down	yes	chronic	20,45
4	31	male	right	22	5	Lock Down	none	acute	0,00
5	33	female	right	19	5	Lock Down	yes	chronic	11,36
6	52	male	right	17	5	Lock Down	none	acute	9,09
7	39	male	right	24	4	Tight Rope	none	acute	0,00
8	46	male	left	24	5	Lock Down	none	acute	6,82
9	36	male	right	18	5	Tight Rope	none	acute	0,00
10	48	female	right	24	5	Tight Rope	yes	acute	20,45
11	42	male	left	18	5	Tight Rope	yes	acute	20,45
12	40	male	left	12	5	Tight Rope	yes	chronic	11,36
13	28	female	right	18	5	Tight Rope	none	acute	0,00
14	29	male	right	24	5	Tight Rope	none	acute	0,00
15	36	male	right	12	4	Lock Down	none	acute	4,55
16	19	female	right	24	5	Lock Down	none	acute	9,09
17	22	male	left	18	5	Lock Down	none	acute	2,27
18	44	male	right	15	4	Lock Down	none	chronic	0,00

Tablo 2. Statistical evaluation of two groups

	Q-DASH score	Std. deviation	p value
Lock down	6.61	+/- 5.96	0.711
Tight Rope	7.47	+/- 9.79	

Synthetic ligaments provide coracoclavicular anchoring until trapezoid and conoid ligaments heal. It is method with low complication rates and a high rate of clinical patient satisfaction. Acromioclavicular ligament system should also be repaired in patients who had coracoclavicular anatomic retaining. Even though full anatomic reduction during ligament reconstruction cannot be provided, if stability is obtained, then the patients do not have clinical complaints.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

REFERENCES

- Kaplan LD, Flanigan DC, Norwig J, Jost P, Bradley J. Prevalence and variance of shoulder injuries in elite collegiate football players. *Am J Sports Med.* 2005;33(8):1142–46.
- Gastaud O, Raynier JL, Duparc F, et al. Reliability of radiographic measurements for acromioclavicular joint separations. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2015;101(8 Suppl):291–5.
- Mouhsine E, Garofalo R, Crevoisier X, Farron A. Grade I and II acromioclavicular dislocations: results of conservative treatment. *J Shoulder Elbow Surg.* 2003;12(6):599–602.
- Bradley JP, Elkousy H. Decision making: operative versus nonoperative treatment of acromioclavicular joint injuries. *Clin Sports Med.* 2003;22(2):277–90.
- Smith TO, Chester R, Pearse EO, Hing CB. Operative versus non-operative management following Rockwood grade III acromioclavicular separation: a meta-analysis of the current evidence base. *J Orthop Traumatol.* 2011;12(1):19–7.
- Weaver JK, Dunn HK. Treatment of acromioclavicular injuries, especially complete acromioclavicular separation. *J Bone Joint Surg Am.* 1972;54(6):1187–94.
- Grutter PW, Petersen SA. Anatomical acromioclavicular ligament reconstruction: a biomechanical comparison of reconstructive techniques of the acromioclavicular joint. *Am J Sports Med.* 2005;33(11):1723–28.
- Michlitsch MG, Adamson GJ, Pink M, Estess A, Shankwiler JA, Lee TQ. Biomechanical comparison of a modified Weaver-Dunn and a free-tissue graft reconstruction of the acromioclavicular joint complex. *Am J Sports Med.* 2010;38(6):1196–203.
- Jones HP, Lemos MJ, Schepsis AA. Salvage of failed acromioclavicular joint reconstruction using autogenous semitendinosus tendon from the knee. Surgical technique and case report. *Am J Sports Med.* 2001;29(2):234–37.
- LaPrade RF, Hilger B. Coracoclavicular ligament reconstruction using a semitendinosus graft for failed acromioclavicular separation surgery. *Arthroscopy.* 2005;21(10):1277.
- Thiel E, Mutnal A, Gilot GJ. Surgical outcome following arthroscopic fixation of acromioclavicular joint disruption with the tightrope device. *Orthopedics.* 2011;34(7): 267–74.
- Jeon IH, Dewnany G, Hartley R, Neumann L, Wallace WA. Chronic acromioclavicular separation: the medium term results of coracoclavicular ligament reconstruction using braided polyester prosthetic ligament. *Injury.* 2007;38(11):1247–53.
- Cohen G, Boyer P, Pujol N, Hamida Ferjani B, Massin P, Hardy P. Endoscopically assisted reconstruction of acute acromioclavicular joint dislocation using a synthetic ligament. Outcomes at 12 months. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2011;97(2):145–51.
- Wright J, Osarumwense D, Ismail F, Umebuani Y, Orakwe S. Stabilisation for the disrupted acromioclavicular joint using a braided polyester prosthetic ligament. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2015;23(2):223–8.
- Vascellari A, Schiavetti S, Battistella G, Rebutti E, Coletti N. Clinical and radiological results after coracoclavicular ligament reconstruction for type III acromioclavicular joint dislocation using three different techniques. A retrospective study. *Joints.*

- 2015;3(2):54–61.
16. Fauci F, Merolla G, Paladini P, Campi F, Porcellini G. Surgical treatment of chronic acromioclavicular dislocation with biologic graft vs synthetic ligament: a prospective randomized comparative study. *J Orthop Traumatol.* 2013;14(4):283–90.
 17. Boldin C, Fankhauser F, Ratschek M, Haller-Schober EM. Foreign-body reaction after reconstruction of complete acromioclavicular dislocation using PDS augmentation. *J Shoulder Elbow Surg.* 2004;13(1):99–100.
 18. Stewart AM, Ahmad CS. Failure of acromioclavicular reconstruction using Gore-Tex graft due to aseptic foreign-body reaction and clavicle osteolysis: a case report. *J Shoulder Elbow Surg.* 2004;13(5):558–61.
 19. Mazzocca AD, Santangelo SA, Johnson ST, Rios CG, Dumonski ML, Arciero RA. A biomechanical evaluation of an anatomical coracoclavicular ligament reconstruction. *Am J Sports Med.* 2006;34(2):236–46.
 20. Costic RS, Labriola JE, Rodosky MW, Debski RE. Biomechanical rationale for development of anatomical reconstructions of coracoclavicular ligaments after complete acromioclavicular joint dislocations. *Am J Sports Med.* 2004;32(8):1929–36.
 21. Debski RE, Parsons IM 4th, Woo SL, Fu FH. Effect of capsular injury on acromioclavicular joint mechanics. *J Bone Joint Surg Am.* 2001;83(9):1344–51.

