

Turkish Journal of Clinics and Laboratory



Türk Klinik ve Laboratuvar Dergisi

Haziran 2021, Cilt:12 Sayı:2





TURKISH JOURNAL of CLINICS and LABORATORY

Türk Klinik ve Laboratuvar Dergisi

Editors in Chief / Baş Editörler

Mustafa ALTINBAS, Prof Dr

Serdar GUNAYDIN, Prof Dr

Associate Editor / Yardımcı Editörler

Orhan Eren GUNERTEM, Dr

Ozlem DOGAN, Dr

Editorial Board/ Editörler Kurulu

Berkant OZPOLAT, Prof Dr

Mehmet ILERI, Prof Dr

Fevzi TORAMAN, Prof Dr

Hatice Gul HATIPOGLU, Prof Dr

Bulent OZKURT, Prof Dr

Elvan ISERI, Prof Dr

Zubeyde NUR, Prof Dr

Isil OZKOCAK, Prof Dr

Kanat OZISIK, Prof Dr

Erkan DIKMEN, Prof Dr

Zeliha Gunnur DIKMEN, Prof Dr

Hakan TUZ, Prof Dr

Tolga Resat AYDOS, Associate Prof

Tayfun IDE, DVM

Berrin GUNAYDIN, Prof Dr

Gokturk FINDIK, Prof Dr

Koray AYDOGDU, Dr

Salih CESUR, Associate Prof

Mehmet GUMUS, Prof Dr

Esin AKBAY, Dr

Levent CANSEVER, Doç Dr

Al Baran BUDAK, Doç Dr

Hakan AKBULUT, Prof Dr

Mustafa PAÇ, Prof Dr

Haydar ŞAHİNOĞLU, Prof Dr

Akın KAYA, Prof Dr

Gonca AKBULUT, Prof Dr

Franchise Owner / İmtiyaz Sahibi

Eyüp ÖZEREN

Manager In Charge / Sorumlu Yazı İşleri Müdürü

Metin ÖZSOY

E-mail: mozsoy@ada.net.tr

General Coordinator / Genel Koordinatör

Cihan SEVİM

Graphic Design / Grafik Tasarım

Başak AY KARABAK

E-mail: basakay2510@gmail.com

Yayın İdare Merkezi

DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.

dntortadoguyayincilik.com

TURKISH JOURNAL of CLINICS and LABORATORY

Haziran 2021, Cilt: 12, Sayı: 2 Üç Ayda Bir Yayınlanır

Makale gönderim adresi: <http://dergipark.gov.tr/tjcl/>



INTERNATIONAL ADVISORY BOARD / ULUSLARARASI DANIŞMA KURULU

Kevin McCUSKER, Prof Dr, (USA)

Terrence GOURLAY, Prof Dr, (England)

Youry OSTROVSKY, Prof Dr, (Belarus)

Konstadinos PLESTIS, Prof Dr. (Greece)

Nikos KOSTOMITSOPOULOS, MD, (Greece)

Quirino PIACEVOLI, Prof Dr, (Italy)

Mustafa CIKRIKIOGLU, Prof Dr, (Switzerland)

Ingp KUTSCHKA, Prof Dr, (Germany)

Thomas MODINE, Prof Dr, (France)

Thomas HIRNLE, Prof Dr, (Poland)

PUBLICATION BOARD / YAYIN KURULU

Aydın ACAR (Ankara)

Zekeriya ALANOĞLU (Ankara)

Nermin AKDEMİR (Sakarya)

Ramazan AKDEMİR (Sakarya)

Murat ALBAYRAK (Ankara)

Didem ALİFENDİOĞLU (Kırıkkale)

Murat ALTAY (Ankara)

Mustafa ALTAY (Ankara)

Fevzi ALTUNTAŞ (Ankara)

Ergin AYAŞLIOĞLU (Kırıkkale)

Koray AYDOĞDU (Ankara)

Özlem Gül UTKU (Kırıkkale)

Mehmet Ali BABADEMEZ (Ankara)

Lütfü BEKAR (Çorum)

Rasim BENGİ (Çorum)

Serap BİBEROĞLU (Karabük)

Murat BOZLU (Mersin)

Salih CESUR (Ankara)

İsmail CEYHAN (Ankara)

Mehmet ÇİTİRİK (Ankara)

Selim ÇOLAK (Kırıkkale)

Figen ÇOŞKUN (Kırıkkale)

Cemile DAYANGAN SAYAN (Kırıkkale)

Seher DEMİRER (Ankara)

Turgut DENİZ (Kırıkkale)

Adem İlkay DİKEN (Çorum)

Neslihan DİKMENOĞLU FALKMARKEN (Ankara)

Nermin DİNDAR BADEM (Kırıkkale)

Mete DOLAPÇI (Çorum)

Koray DURAL (Kırıkkale)

Can ERGİN (Ankara)

Salim ERKAYA (Ankara)

Burcu ERSÖZ ALAN (Kırıkkale)

Göktürk FİNDİK (Ankara)

Metin GÖRGÜ (Bolu)

Ümit GÖRKEM (Çorum)

Ülker GÜL (Antalya)

Osman GÜLER (Ankara)

Serdar GÜLER (Çorum)

Nesimi GÜNAL (Kırıkkale)

Yunus GÜRBÜZ (Ankara)

Meltem GÜLHAN HALİL (Ankara)

Selçuk HAZİNEDAROĞLU (Ankara)

Eyüp HORASANLI (Ankara)

Mehmet İBİŞ (Ankara)

Mehmet İLERİ (Ankara)

Erdem KARABULUT (Ankara)

Serdar KARACA (Ankara)

Asım KALKAN (Rize)

Esra Dilek KESKİN (Kırıkkale)

Göksal KESKİN (Ankara)

Orhan Murat KOÇAK (Kırıkkale)

Mitat KOZ (Ankara)

Turgut KÜLTÜR (Kırıkkale)

Suna OĞUZOĞLU (Ankara)

Mustafa ÖĞDEN (Kırıkkale)

Kürşat Murat ÖZCAN (Ankara)

Muhit ÖZCAN (Ankara)

Hacı Mustafa ÖZDEMİR (İstanbul)

Özden ÖZEN ALTUNDAĞ (Ankara)

Adem ÖZKARA (Çorum)

Mustafa ÖZŞAHİN (Düzce)

Oğuzhan ÖZŞAY (İzmir)

Mustafa ÖZTÜRK (Ankara)

Mustafa PAÇ (Ankara)

Cem Kaan PARSAK (Adana)

Faruk PEHLİVANLI (Kırıkkale)

Remzi SAĞLAM (Ankara)

Meral SAYGUN (Kırıkkale)

Hakan SEYİTHANOĞLU (İstanbul)

Mehmet ŞAHİN (Isparta)

Dilek ŞENEN (Antalya)

İbrahim Tayfun ŞAHİNER (Çorum)

Neriman ŞENGÜL (Bolu)

Gökçe ŞİMŞEK (Kırıkkale)

Özgür TATLI (Trabzon)

Selami Koçak TOPRAK (Ankara)

Mehmet TÜRKER (Sakarya)

Serhat ÜNAL (Ankara)

Ramazan Erkin ÜNLÜ (Ankara)

Özge VERGİLİ (Kırıkkale)

Aydın YAĞMURLU (Ankara)

Bülent YALÇIN (Ankara)

Soner YAVAŞ (Ankara)

Neziha YILMAZ (Yozgat)

Esra YÜRÜMEZ SOLMAZ (Ankara)

Sinan ZEHİR (Çorum)

Tevfik ZİYPAK (Erzurum)

İbrahim DOĞAN (Ankara)

Tuğba SARI (Denizli)

INDEX

İÇİNDEKİLER

EDİTÖRDEN / EDITORIAL.....	E1
TEKNİK NOT/TECNICAL NOTE	
A novel bileaflet sparing technique during mitral valve replacement: Lafci's fold down technique.....	123
Mitral kapak replasmanı için yeni bir bileflet koruma tekniği: Lafçı'nın katlama tekniği Gokhan LAFCI, Eren GUNERTEM, Serpil SAHIN, Omer Faruk CICEK	
Orijinal Makale / ORIGINAL ARTICLE	
Anestezistlerin bariatrik cerrahide ERAS protokolü uygulamalarıyla ilgili farkındalığının araştırılması.....	127
The investigation of anesthesia's awareness on ERAS protocol applications in bariatric surgery Ela ERDEM HIDIROĞLU, Nihal GÖKBULUT ÖZASLAN	
The burden of care on caregiver family members of elders and related factors in Izmir.....	133
İzmir'de yaşlılara bakım veren aile üyelerinin bakım verme yükü ve ilişki faktörler Caner BAYSAN, Aliye MANDIRACIOGLU	
The effect of cardiac rehabilitation on inflammatory parameters in non-dipper hypertensive patients.....	140
Non-dipper hipertansif hastalarda kardiyak rehabilitasyonun inflamatuvar parametrelere etkisi Esra POYRAZ, Lale DINC ASARCIKLI, Nazmiye OZBILGIN	
Investigation of mitochondrial DNA polymorphisms in patients with hematological malignancy.....	147
Hematolojik maligniteli hastalarda mitokondriyal DNA polimorfizmlerinin araştırılması Neslihan DUZKALE	
Genel çocuk poliklinik başvurularında istenen çocuk kardiyoloji konsültasyonlarının değerlendirilmesi	155
Evaluation of cardiology consultations in general pediatrics outpatient clinic Gülhan Tunca ŞAHİN	
Does using constrained acetabular component really limit hip range of motion?.....	161
Kısıtlayıcı asetabular komponent kullanmak kalça eklem hareket açıklığını gerçekten azaltır mı? Zekeriya Ersin CELEN, Bulent OZKURT, Ali UTKAN, Aydın ARSLAN, Tuba Umit GAFUROGLU, Filiz ESER	
Which anemia is associated with mortality in COVID-19? Mild, moderate or severe?.....	166
COVID-19'da hangi anemi mortaliteyle ilişkili? Hafif, orta, ciddi? Busra TEZCAN, Halis Emre CIFTCI	
QT dispersion in patients with chronic and advanced heart failure: Is it only a methodological problem?.....	171
Kronik ve ileri evre kalp yetmezliği hastalarında QT dispersiyonu: Sadece metodolojik sorun mu? Omer YILDIZ	
Mid-term outcomes of posterior stabilized total knee arthroplasty in severe osteoarthritis.....	178
Dizin İleri derecede osteoartritte bağ kesen total diz artroplastisinin orta dönem sonuçları Omer Faruk KILICASLAN, Mehmet Ali TOKGOZ, Ali Bulent BAZ, Serdar AKALIN	

INDEX

İÇİNDEKİLER

Sekiz bölmeli kolistinli agar besiyerinde acinetobacter baumannii türlerinde kolistin direncinin saptanması.....184

Determining colistin resistance in acinetobacter baumannii species in eight-compartment colistin agar medium

Selim GÖRGÜN

Sternotomi ile ameliyat edilen hastalarda negatif basınçlı yara kapama sistemi kullanım tecrübemiz.....189

Our experience of using negative pressure wound closure system in patients operated with sternotomy

Deniz Sarp BEYAZPINAR

Paranasal sinus patolojilerinde manyetik rezonans görüntüleme bulgularının bilgisayarlı tomografi sonuçları ile karşılaştırılması193

The role of computed tomography versus magnetic resonance imaging in diagnosis of paranasal sinus diseases

Aylin Altan KUŞ

Comparison of posttraumatic growth, depression, anxiety and social support in breast cancer patients201 with and without posttraumatic stress disorder

Travma sonrası stres bozukluğu olan ve olmayan meme kanserli bireyler arasında, travma sonrası büyümenin, depresyonun, anksiyetenin ve sosyal desteğin karşılaştırılması

Bilgen Bicer KANAT, Ayse Gul Yilmaz Ozpolat

Koroner arter baypas sonrası sigarayı bırakma ve cerrahi revaskülarizasyonun sonuçları.....211

Effect of smoking cessation and surgical revascularization results after coronary artery bypass

Sertan ÖZYALÇIN

Evaluating high serum digoxin concentration risk factors, interaction between direct oral anticoagulant agents and digoxin.....217

Yüksek serum digoksin konsantrasyonu risk faktörlerinin değerlendirilmesi, direkt oral antikoagülan ajanlar ve digoksin arasındaki etkileşim

Hakan COMAKLI, Saadet KADER, Mustafa Agah TEKİNDAL, Ata Niyazi ECEVİT, Orhan Eren GUNERTEM

DERLEME/REVIEW

Akciğer kanser cerrahisinde onkolojik prensipler.....223

Oncological principles for the lung cancer surgery

Murat ÖNCEL, Aydın ŞANLI, Hüseyin YILDIRAN

OLGU SUNUMU/ CASE REPORT

A case report of simultaneously acute myocardial infarction and pneumonitis associated with vaping electronic cigarette.....232

Elektronik sigara ile ilişkili eş zamanlı akut miyokard enfarktüsü ve pnömoni olgusu sunumu

Mohammed ABUSHAREKH, Ertugrul ERCAN, Hakan GOCER, Ahmet Baris DURUKAN

■ Technical Note

A novel bileaflet sparing technique during mitral valve replacement: Lafci's fold down technique

Mitral kapak replasmanı için yeni bir biliflet koruma tekniği: Lafçı'nın katlama tekniği

Gokhan LAFCI¹ , Eren GUNERTEM² , Serpil SAHIN³ , Omer Faruk CICEK^{*4} 

¹Ankara City Hospital, Department of Cardiovascular Surgery, Ankara/TURKEY

²Medicalpark Ankara Hospital, Cardiovascular Surgery Clinic, Ankara/TURKEY

³18 Mart University School of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery, Canakkale/TURKEY

⁴Selçuk University Faculty of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery, Konya/TURKEY

Abstract

Sub-valvular apparatus preservation procedure is an additional technique to mitral valve replacement which decrease the prevalence of low cardiac output syndrome and associated complications that may be seen after mitral valve replacement. A number of surgical techniques for both bileaflet and posterior leaflet preservation have been described previously. We aimed to share how we do the bileaflet preservation with a modified technique, Lafci's anterior leaflet fold down technique, in selected patients who underwent mitral valve replacement procedure.

With absence of resection and use of same sutures for both sparing leaflet and fixing mechanical valve may shorten cross-clamping time, and so, we believe that this technique is simple, reproducible when it is appropriate for the patient's existing anatomy.

Keywords: Bileaflet sparing; mitral valve replacement; surgical technique

Corresponding Author*: Ömer Faruk Çiçek, Selçuk University Faculty of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery, Konya/TURKEY

E-mail: farux@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-4675-3273

Received: 12.12.2020 accepted: 11.03.2021

Doi: 10.18663/tjcl.908102

Öz

Subvalvüler yapıların korunması mitral kapak replasmanı sırasında ek olarak uygulanan, düşük kardiyak debi sendromu ve ilişkili olabilecek komplikasyonların prevalansını azaltan bir prosedürdür. Her iki lifletin ya da izole posteriör lifletin korunmasını sağlayan birden çok teknik bu zamana kadar tariflenmiştir. Biz bu yazıda mitral kapak replasmanı sırasında “Lafçı'nın anterior liflet katlama tekniği” adını verdiğimiz ve uyguladığımız modifiye bir biliflet koruma tekniğini tariflemeyi amaçladık.

Herhangi bir rezeksiyon yapmadan tek bir dikiş ile hem kapağı anulüse sabitleyecek hem de lifletin korunmasını sağlayacak bu tekniğin kros-klomp zamanlarını kısaltan, uygun anatomiye sahip hastalarda basit ve uygulanabilir bir teknik olduğu inancındayız

Ahtar kelimeler: Biliflet koruma; mitral kapak replasmanı; cerrahi teknik

Introduction

The first reported mitral valve replacement (MVR) procedure with implantation of the Starr—Edwards prosthetic valve was achieved in 60's and involved the complete excision of mitral leaflets and most of subvalvular apparatus.[1] But low cardiac output syndrome and complications associated with mortality were seen after this procedure and since then several techniques have been developed to decrease the prevalence of these undesired situations. One of them was sub-valvular apparatus preservation technique, which Lillehei and colleagues provided a more than 50% reduction in operative mortality with chordal-sparing techniques.[2-4] After that a number of surgical techniques for both bileaflet and posterior leaflet preservation have been described. Athanasiou and his friends[5] have made a classification and outline of the currently used preservation techniques in a review.

In our clinic, we prefer bileaflet preservation with a modified technique, Lafçi's anterior leaflet fold down technique, in selected patients who underwent MVR procedure. From January 2017 we have used this technique in 11 patients. In this study, we aim to share how we do it and to preserve the advantages of this quality technique.

Surgical Technique

Standardized bicaval cannulation is used with exposure of the valve through either a classic left atriotomy or a transatrial incision. Careful valve examination is performed in first step. The existence of prosthetic leaflet impingement risk due to diffuse calcifications or thickening, massive chordal fusion and shortness, huge perforations on leaflet surface are the exclusion criteria. We did not perform this technique to patients with mitral stenosis because of possible subvalvular narrowing caused by the calcified and thickened subvalvular apparatus. We prefer this technique in patients with mitral regurgitation and in which the repair of the valve is not possible.

Distance between annulus and free edge of anterior leaflet is divided into three equal zone by two visionary lines. First

of them is called as “line A” and other one as “line B”. Firstly a 3/0 pledgeted “U” shaped Ethibond (Ethicon, Somerville, NJ) suture with double-armed needle are passed annulus of A2 leaflet through the ventricular surface from the atrial surface. Secondly, the free segment of anterior leaflet is encircled by the same everted stitch passed through annulus, and a bite is taken from “A” to “B” point on the atrial side of the leaflet. Then, when the “U” shaped stiches passed the “B” point are pulled upwards, 1/3 free segments of the anterior leaflet with attached chordal segments are folded down and closed to the ventricular surface. Second and annular segments are folded up towards annulus as a button box (Figure 1A-B). Also, all the folded segments of the anterior leaflet provide perfect exposure to facilitate the passing of the other sutures. After preparing the anterior annulus, the posterior leaflet and its chordae are completely preserved in standard technique. Finally, optimal sized mechanical valve is placed to the annulus with same sutures (Figure 2A-B).

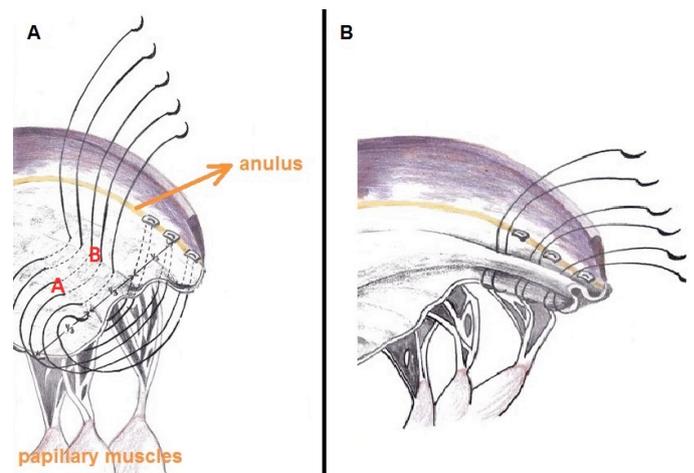


Figure 1. (A) 3/0 pledgeted “U” shaped ethibond suture with double-armed needle are passed annulus of A2 leaflet through the ventricular surface from the atrial surface. Secondly, the free segment of anterior leaflet is encircled by the same everted stitch passed through annulus, and a bite is taken from “A” to “B” point on the atrial side of leaflet. **(B)** Chordal segment are folded down and closed to the ventricular surface and annular segments are folded up towards annulus as a button box.

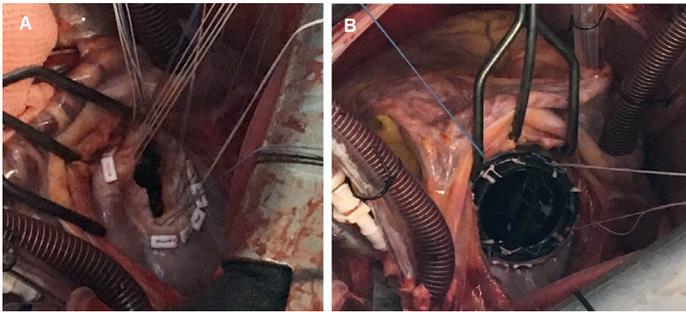


Figure 2. Intraoperative images.

Possible Advantages and Disadvantages

Traditional sparing technique with resection prevents impingement of mechanical valve due to valve tissue. But even so it can be considered as a cumbersome technique if we compare it with our technique. With absence of resection and using of same sutures for both sparing the leaflet and fixing the mechanical valve shorten the cross-clamping time.

Without resection we can be sure that we spare all secondary chordae and this situation provides us a better annulo-ventricular continuity and thick tissue between annulus and mechanical valve decreases the risk of paravalvular leakage and also catastrophic complications such as ventricular wall rupture. The bite which was passed through the middle of leaflet obtains a more symmetrical folding and minimizes postprocedural chordal tension especially for secondary chordae.

Concerns can be also voiced regarding a tendency towards insertion of a smaller prosthesis and its long-term results if whole leaflet tissue was preserved without resection. But we think that careful intraoperative evaluation of mitral valve complex is essential and help us to foresee these unwanted consequences. In patients with mitral regurgitation and existence of annular dilatation, mild commissurotomy may provide us an adequate annular wideness for efficient sized mechanical valve. But in patients with diffuse rheumatic disease we do not prefer this technique because of mitral secondary orifice can be narrowed by subvalvular tissue. There seems to be the risk of pulling up papillary muscles and decreasing the diastolic compliance of left ventricle but we have not yet encountered this situation owing to careful inspection of subvalvular apparatus. In case of chordal shortening we do not use this technique also. We have never had to take down the replacement or abandon this technique.

Comment

Over the past 50 years, concepts for valve preservation have altered the surgical techniques used for MVR. Many

investigators have reported the importance of chordal preservation during MVR during this period.[6-11] Maintenance of annuloventricular continuity is thought to be crucial for preventing progressive left ventricular dilatation and reduction of ventricular function in postoperative period. [12] Furthermore valve-sparing MVR decreases the risk of catastrophic complications such as ventricular wall rupture. Interest in preservation techniques was stimulated by several reports. The simplicity and reproducibility of the technique, as well as the anatomical and pathological characteristics of the mitral valve is important for selection of surgeon. We prefer bileaflet preservation and use a modified technique as we described above. Finally, with absence of resection and use of same sutures for both sparing leaflet and fixing the mechanical valve shorten the cross-clamping time, and so, we believe that this technique is simple, reproducible when it is appropriate for the patient's existing anatomy. Further comparative studies are planned also.

References

1. Starr A, Edwards ML. Mitral valve replacement: clinical experience with a ball prosthesis. *Ann Surg* 1961; 154 :726-40.
2. Lillehei CW. Value of preserving chordal integrity. Both experimental and clinical data (Discussion). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1963; 46: 494-5.
3. Lillehei CW, Levy MJ, Bonnabeau RC. Complete mitral valve replacement preserving papillary muscle, chordae tendineae, annulus continuity. *Circulation* 1963; 28: 757.
4. Lillehei CW, Levy MJ, Bonnabeau RC. Mitral valve replacement with preservation of papillary muscles and chordae tendineae. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1964; 47: 532-43.
5. Athanasiou T, Chow A, Rao C et al. Preservation of the mitral valve apparatus: evidence synthesis and critical reappraisal of surgical techniques. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33 :391-401.
6. Sintek CF, Pfeffer TA, Kochamba GS, Khonsari S. Mitral valve replacement: technique to preserve the subvalvular apparatus. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1027-9.
7. Yun KL, Sintek CF, Miller DC et al. Randomized trial of partial versus complete chordal preservation methods of mitral valve replacement: a preliminary report. *Circulation* 1999; 100 :90-4.
8. Natsuaki M, Itoh T, Tomita S, Furukawa K, Yoshikai M, Suda H, Ohteki H. Importance of preserving the mitral subvalvular apparatus in mitral valve replacement. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 585-90.

9. Miki S, Kusuhara K, Ueda Y, Komeda M, Ohkita Y, Tahata T. Mitral valve replacement with preservation of chordae tendineae and papillary muscles. *Ann Thorac Surg* 1988; 45: 28-34.
10. David TE, Burns RJ, Bacchus CM, Druck MN. Mitral valve replacement for mitral regurgitation with and without preservation of chordae tendineae. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 88: 718-25.
11. Komeda M, David TE, Rao V, Sun Z, Weisel RD, Burns RJ. Late hemodynamic effects of the preserved papillary muscles during mitral valve replacement. *Circulation* 1994; 90: 190-4.
12. Gams E, Hagl S, Schad H, Heimisch W, Mendler N, Sebening F. Significance of the subvalvular apparatus for left-ventricular dimensions and systolic function: experimental replacement of the mitral valve. *Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 39: 5-12.

■ Orijinal Makale

Anesteziistlerin bariatrik cerrahide ERAS protokolü uygulamalarıyla ilgili farkındalığının araştırılması

The investigation of anesthesia's awareness on ERAS protocol applications in bariatric surgery

Ela ERDEM HİDİROĐLU¹ , Nihal GÖKBULUT ÖZASLAN² 

¹Nusaybin Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Mardin/TURKEY

²Sađlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara/TURKEY

ÖZ

Amaç: Çalışmamızın amacı anesteziistler arasında bariatrik cerrahide optimum perioperatif bakım ile ilgili kanıta dayalı gelişmiş perioperatif protokol unsurları içeren ERAS protokolünün farkındalığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Etik kurul onayı alındıktan sonra anesteziyoloji kliniği asistan ve uzmanlarına yönelik anket çalışması olarak planlanmıştır. Çalışmamıza hastanemizdeki anestezi kliniği asistan ve uzmanlarının yanında, Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği'nin katkılarıyla birçok farklı üniversite ve eğitim araştırma hastanesindeki anestezi uzman ve asistanları da katılmıştır. Anketimiz 27 sorudan oluşmaktadır ve toplam 245 anestezi doktoru doldurmuştur. SPSS 23.0 paket programı ile gerekli testler yapılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Yaptığımız çalışmada ERAS uygulamalarının anestezi deneyimine göre karşılaştırılmasında; kardiyak risk değerlendirilmesi, kardiyak indeks ve alkol kullanan hastalardaki yaklaşım, BiS ve TOF kullanımının, nazogastrik tüp kullanımı ve sıvı olarak en sık hangisinin kullanıldığı sorularında anestezi deneyimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p<0,05$) bulunmuştur. Preoperatif açlık protokolü uygulayanların post-op bulantı-kusma için de uygulamaları olduğu saptanmıştır. Tromboprofilaksi uygulayanlarda erken mobilizasyon uygulanma oranlarının uygulamayanlara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0,05$).

Sonuç: Anesteziistlere uyguladığımız bu ankette ERAS protokolünün bariatrik cerrahide yeteri kadar uygulanmadığı, anesteziistlerin deneyimiyle de bu uygulamaların farklılık gösterdiği ortaya çıkmıştır. Her geçen gün önemi kanıtlanan ERAS protokolünün bariatrik cerrahide uygulanması için daha çok bilgilendirmeye ihtiyaç olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: ERAS protokolü; bariatrik cerrahi; anestezi

Sorumlu Yazar*: Nihal Gökbulut Özaslan, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara/TURKEY

E-posta: drnihalg@yahoo.com

ORCID: 0000-0002-0627-6281

Gönderim: 15/2/2021 kabul: 2/6/2021

Doi: 10.18663/tjcl.880286

ABSTRACT

Aim: The purpose of our study is to research the awareness about the ERAS protocol which includes factors about optimum perioperative care in bariatric surgery, based on the evidence of advanced perioperative protocols.

Material and Methods: After obtaining the required ethics committee permit, a study was planned in the form of a questionnaire for anesthesiologists and specialists. The questionnaire contains 27 questions in total. Prepared forms were delivered to anesthesiologists and their assistants by Turkish Society of Anesthesiology and Reanimation electronic mail group or direct meeting. The analysis of the data was done by using descriptive statistical methods and the comparison of qualitative data with the SPSS 23.0 program. $p < 0.05$ was considered significant.

Results: In the study, there was a statistically significant difference between the anesthesia experiences in the questions of cardiac risk assessment, cardiac index, and approach in patients using alcohol, monitoring the depth of anesthesia (BIS) and muscle relaxant, use of nasogastric tube, and which fluid was used frequently ($p < 0.05$) has been found. It was found that those who followed the preoperative fasting protocol also had applications for post-op nausea and vomiting. It was found that early mobilization rates were higher in patients who applied thromboprophylaxis than those who did not ($p < 0.05$).

Conclusion: It was found out that the ERAS protocol is not applied enough in bariatric surgery and it was also found out that these applications differ with the physician's experience. In general, we found that anesthesiologists followed general ERAS guideline. They should increase their awareness about different surgical approaches like bariatric surgery.

Keywords: ERAS protocol; bariatric surgery; anesthesia

Giriş

Cerrahi sonrası hızlandırılmış iyileşme (Enhanced Recovery After Surgery; ERAS) protokolleri ameliyat öncesi organ fonksiyonlarını korumak ve cerrahi sonrası stres yanıtı azaltarak erken iyileşme elde etmek için tasarlanmış bakım modelleridir.[1]

Bariatrik cerrahi ülkemizde ve dünyada giderek popüler hale gelen ve daha çok tercih edilen, prevalansı da her geçen gün artan obezitenin tedavi yöntemlerinden biridir.[2] Bariatrik cerrahide ERAS protokolü uygulandığında cerrahi başarı artar, iyileşme hızlanır, mortalite ve morbidite azalır. [3] ERAS protokolünün kullanımının yaygınlaştırılması için hem cerrahlar hem de anestezi uzmanlarının farkındalığının artması gerekmektedir. Amacımız anestezi uzmanlarının bariatrik cerrahide ERAS uygulamalarıyla ilgili farkındalığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışma, etik kurul izni alındıktan sonra hem hastanemizdeki, hem dediğer üniversite ve devlet hastanelerinde çalışan anestezi asistan ve uzmanlarına Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği (TARD) elektronik posta grubu aracılığıyla veya doğrudan görüşülerek iletildi. Hazırlanan anket formu toplamda 27 soruyu içermektedir (Tablo 2,3,4).

Anketimizi toplam 245 anestezi uzmanı doldurdu.

Verilerin analizi SPSS 23.0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistiksel verilerin karşılaştırılmasının

yanında, niteliksel veriler Pearson Ki-kare, Fisher ve Yates testleri ile karşılaştırıldı. $p < 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Anketimizi 161 kadın, 84 erkek olmak üzere toplam 245 anestezi asistan ve uzmanı doldurdu. Katılımcıların yaş ortalaması $38,4 \pm 9,0$ idi. %47,8 katılımcı 10 yıldan fazla anestezi tecrübesine sahipti (Tablo 1).

Tablo 1. Demografik Özellikler

		Ort. \pm SS	Medyan (Min-Max)
Yaş		$38,4 \pm 9,0$	37 (25 - 75)
		n	%
Cinsiyet	Kadın	161	65,7
	Erkek	84	34,3
Anestezi Deneyimi	<5 Yıl	84	34,3
	5-10 Yıl	44	18,0
	>10 Yıl	117	47,8

ERAS'ın preoperatif değerlendirmesinde anestezi uzmanlarının çoğu ASA, AKI, GOLDMAN risk değerlendirme skorlarını kullandığını belirtti. Yine alkol ve sigara bırakma konusunda ERAS'a uyumlu davrandıkları yanıtını verdi. "Preanestezi medikasyon yapıyor musunuz?" sorusuna ise yüzde 60 oranında 'evet' yanıtı verdi. %95,9'u oral karbonhidrat kullanmadığını belirtti. İntraoperatif dönemde gerekli monitorizasyonun çoğu anestezi uzmanı tarafından yapıldığı görüldü. Anestezi uzmanlarının %90'ı postoperatif analjezi için intravenöz tek doz analjezik yaptıklarını belirtti (Tablo 2,3,4).

Tablo 2. ERAS'ın Preoperatif Değerlendirmesi

		n	%
1. Hastaya kabul öncesi risk değerlendirmesi yapılıyor mu?	Evet	245	100,0
	ASA	229	93,5
2. Hangi skorlama sistemlerini kullanıyorsunuz?	ASA - Possum	7	2,9
	ASA - p Possum	3	1,2
	Diğer	6	2,4
	Hayır	56	22,9
3. Kardiyak risk değerlendirmesi yapılıyor mu?	Evet	189	77,1
	Goldman KRİ	114	60,3
4. Hangi indeksi kullanıyorsunuz?	Lee İndeksi	39	20,6
	Diğer	36	19,1
	Hayır	35	14,3
5. Fonksiyonel kapasite değerlendirmesi yapılıyor mu?	Evet	210	85,7
	Hayır	140	57,1
6. AKI riski değerlendiriliyor mu?	Evet	105	42,9
	Operasyondan En Az 1 Hafta Önce Bırakmalıdır	98	40,0
7. Alkol kullanan hastalardaki yaklaşımınız nasıldır?	Operasyondan En Az 4 Hafta Önce Bırakmalıdır	96	39,2
	İçmeye Devam Edebilir	51	20,8
	Operasyondan En Az 4 Hafta Önce Bırakmalıdır	149	60,8
8. Sigara kullanan hastalardaki yaklaşımınız nasıldır?	Operasyondan 1 Gün Önce Bırakmalıdır	69	28,2
	İçmeye Devam Edebilir	27	11,0
	Hayır	54	22,0
9. Preoperatif anemi, etyolojisine yönelik olarak tedavi ediliyor mu?	Evet	191	78,0
	Evet	245	100,0
10. Hastanın dahili sorunları preoperatif dönemde regüle ediliyor mu? Gereken konsültasyonlar uygulanıyor mu?			
11. Preanestezik medikasyon (kısa etkili anksiyolitik, analjezik) yapılıyor mu?	Hayır	97	39,6
	Evet	148	60,4
11. Soru Evet İse Preanestezik medikasyon için tercih edilen ilaçlar nelerdir?	Benzodiazepin	129	87,2
	Benzodiazepin + Opioid	12	8,1
	Benzodiazepin + Ketamin	4	2,7
	Benzodiazepin + Atropin	3	2,0
12. Preoperatif açlık protokolünüz var mı?	Hayır	15	6,1
	Evet	230	93,9
13. Oral karbonhidrat kullanıyor musunuz?	Hayır	235	95,9
	Evet	10	4,1

Tartışma

Çalışmamızda bariatrik cerrahide ERAS'ın uygulanmasında çok önemli yeri olan anestezistlerin ERAS protokolüne hakimiyetini ölçmeye çalıştık. ERAS protokolleri ameliyat öncesi, sırası ve sonrası kanıta dayalı değişiklikleri içeren bakımı kapsamaktadır ve temel ilkeleri ameliyat öncesi; hasta eğitimi, rutin mekanik bağırsak hazırlığından kaçınılması, uzun süreli aç kalmanın önlenmesi, ameliyat öncesi iki saate kadar karbonhidratlı içeceklerin kullanılması, premedikasyon uygulanmaması, tromboemboli profilaksisinin sağlanmasıdır. Ameliyat sırasında; normotermi sürdürülmesi, aşırı sıvı yüklemesinden kaçınarak sıvı dengesinin sağlanması, minimal

insizyonun uygulanması, kısa etkili anesteziklerin kullanılması, vazopressörler ile hipotansiyonun kontrolüdür. Ameliyat sonrası ise; opioid kullanımının en aza indirilmesi, erken oral beslenmeye geçme, epidural dahil olmak üzere non-opioid analjezi ile ağrı kontrolünün sağlanması, rutin nazogastrik ve peritoneal dren uygulamasından kaçınma, üriner kateterin erken çıkarılması ve erken mobilizasyonu içermektedir.[2,3] Hastaneye başvurudan taburculuğa kadar yaşanacak bu süreçte birçok aktör yer almakla birlikte başrol oyuncularını cerrah ve anestezist ön plana çıkarmaktadır.

Hastanın preoperatif dönemde anestezistler tarafından değerlendirilmesi perioperatif anestezi yönteminin



Tablo 3. ERAS'ın İntraoperatif ve Postoperatif Değerlendirmesi

		n	%
14. Post-op bulantı-kusma için; riskli olan hastaları belirleme, önleme ve tedavi etme protokolünüz var mı?	Hayır	48	19,6
	Evet	197	80,4
15. Anestezi derinliğini monitörize (BİS) ediyor musunuz?	Hayır	163	66,5
	Evet	82	33,5
16. Kas gevşetici kullanımını monitörize ediyor musunuz?	Hayır	197	80,4
	Evet	48	19,6
17. Isı monitörizasyonu yapıyor musunuz?	Hayır	133	54,3
	Evet	112	45,7
17 Evet ise herhangi bir ısıtıcı kullanıyor musunuz?	Hayır	96	39,2
	Evet	149	60,8
18. Fraksiyone O2'ni hangi aralıklarda kullanıyorsunuz?	<%21	7	2,9
	%21-60	222	90,6
	%60-80	11	4,5
	%80-100	5	2,0
19. Elektif cerrahi için nazogastrik tüp kullanıyor musunuz?	Evet. Postop hemen çıkarıyorum	116	47,3
	Evet. Postop. 6-24. saatte çıkarıyorum	68	27,8
	Hayır. Hiç takmıyorum	61	24,9
20. Hastaların glisemik kontrolleri yapıyor mu?	Hayır	19	7,8
	Evet	226	92,2
21. Glukoz seviyesini hangi düzeyde tutuyorsunuz?	Normoglisemik	229	93,5
	Hiperglisemik	16	6,5
22. Hastalara hesaplayarak sıvı tedavisi yapıyor musunuz?	Hayır	10	4,1
	Evet	235	95,9

Tablo 4- ERAS'ın İntraoperatif ve Postoperatif Değerlendirmesi (Devam)

23. Sıvı olarak en sık hangisini kullanıyorsunuz?	Dengeli kristalloidler	110	44,9
	%0,9'luk SF	99	40,4
	%0,9'luk SF + Dengeli kristalloidler	24	9,8
	%0,9'luk SF + Dengeli kristalloidler + Kol-loidler	12	4,9
24. Post-op analjezi için seçiminiz nedir?	IV PCA	63	25,7
	IV Analjezik–Tek Doz	90	36,7
	Epidural PCA	20	8,2
	IV PCA + IV Analjezik–Tek Doz	21	8,6
	IV PCA + Epidural PCA	16	6,5
	Hepsi	35	14,3
25. Hastalarda postop. deliryumdan kaçınmak için neler yapıyorsunuz?		n	%
	Uzamış açlıktan kaçınmak	12	4,9
	Deliryuma neden olabilecek ilaçları düşük dozda vermek	33	13,5
	Anestezi derinliğini stabil tutmak	39	15,9
	Hepsi	161	65,7
26. Erken mobilizasyon uyguluyor musunuz?	Hayır	19	7,8
	Evet	226	92,2
27. Hastalar için tromboprofilaksi uyguluyor musunuz?	Hayır	34	13,9
	Evet	211	86,1

belirlenmesi ve postoperatif morbiditenin azaltılması için çok önemlidir.[4] Bizim çalışmamızda da %93,5 oranında ASA, %4,1 oranında da ASA yanında p-POSSUM ve POSSUM skorlarının kullanıldığı ortaya çıktı. Kardiyak risk değerlendirmesinde %60.3'ü perioperatif kardiyak mortalite ve morbidite arasındaki ilişkiyi inceleyen indekslerden en iyi bilineni Goldman indeksini kullandığını belirtmiş % 20.6'sı ise yeni revize Lee indeksini kullandığını belirtmiştir.[5] ERAS protokolünde risk değerlendirilmesinin önemi vurgulanmış fakat herhangi bir skala belirtilmemiştir.[6] Yapılan çalışmalarda sigara ve alkolü en az 4 hafta önce bırakmanın postoperatif komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir.[7,8] Anestezişterin çoğu alkol ve sigara bırakma zamanı konusunda kılavuza uygun cevap vermişlerdir, ancak bu oranın daha da iyileşmesi için farkındalığın artması gerekmektedir.

Preoperatif anemiyi tespit ve tedavi, gerekli dahili konsültasyonları isteme konusunda anestezişter gerekli önlemleri aldığını belirtmiştir.[9,10] Çalışmamızda anestezişterin çoğu (%60.4) preoperatif premedikasyon uyguladığını söylemiştir. Ancak opioidlerin ve diğer sedatize ajanların hastanede kalış süresini uzatması sebebiyle ERAS protokolü gereksiz premedikasyon önermemektedir.[6]

Yapılan çalışmalarda preoperatif oral karbonhidrat verilmesinin hastanede yatış süresini kısalttığı ve postoperatif insülin direnci gelişmesini önlemede yardımcı olduğu bulunmuştur.[11] Çalışmamızda katılımcıların %93.9'u preoperatif açlık protokolü olduğunu belirtmekle beraber %95.9'u ise "oral karbonhidrat kullanıyor musunuz" sorusuna 'hayır' cevabını vermiştir. Anestezişter tarafından preoperatif oral karbonhidratın nadir kullanılmasının nedeni bu konudaki veri, tecrübe, farkındalığın yetersizliği olabilir. Anestezişter postoperatif bulantı kusma için protokollerinin olduğunu, ancak BIS, TOF ve ısı monitorizasyonunu düşük oranda kullandıklarını belirtmişlerdir.[12,13,14] Her ne kadar ısı monitorizasyonu yapılmassa da hipoterminin neden olduğu komplikasyonlardan uzaklaşmak için sıklıkla bir ısıtıcı kullandıklarını belirtmişlerdir.[15] Çalışmada anestezişterin genel olarak normal düzeyde fraksiyone O2 seviyeleri, normoglisemi, normovolemiyi tercih ettikleri, sıvı uygulamasında dengeli solüsyonları kullandıkları tespit edilmiştir. Bu konuda ERAS kılavuzu ile anestezişterin uygulamaları arasında uyum vardır.[16,17] Torakal epidural analjezinin postoperatif spirometrik değerleri düzelttiği

bilinmesine rağmen[18], bizim çalışmamızda en çok % 36,7 oranında iv analjezik tek doz tercih edildiği belirtilirken, sadece %8.2 oranında epidural analjezi tercih edildiği gözlenmiştir. ERAS kılavuzunda bariatrik cerrahide opioid kullanımının azaltılması için multimodal analjezi yöntemlerinden ve epidural analjezi kullanımından bahsedilmektedir. Araştırmamıza katılan anestezişterin tromboprofilaksi yaptığı ve deliryumu önledikleri gözlendi. Bu da kılavuzda belirtilen önemli yerlerden biriydi.[19]

Sonuç

Anestezişterin perioperatif uygulamaları genel ERAS kılavuzuyla paralellik göstermektedir. Buna rağmen özellikle bariatrik cerrahi ERAS kılavuzu için farkındalığın daha da artırılması gerekmektedir. Bu da düzenli aralıklarla yapılan eğitimlerle sağlanabilir.

Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

Bu yazıdaki yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur.

Kaynaklar

1. Bozkırlı BO, Gündoğdu RH, Ersoy PE, Akbaba S, Temel H, Sayın T. ERAS protokolü kolorektal cerrahi sonuçlarımızı etkiledi mi? Ulusal Cerrahi Dergisi 2012; 28: 149-15
2. Neville A, Lee L, Antonescu I., Mayo N.E, Vassiliou M.C., Fried G.M. Systematic Review Of Outcomes Used To Evaluate Enhanced Recovery After Surgery. BJS 2014; 101: 159- 70.
3. Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: application to healthy patients undergoing elective procedures: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preoperative Fasting. Anesthesiology 1999; 90: 896-905.
4. Carvalho-E-Carvalho ME1, DE-Queiroz FL1, Martins-DA-Costa BX1, Werneck-Côrtes MG1, Pires-Rodrigues V1. The applicability of POSSUM and P-POSSUM scores as predictors of morbidity and mortality in colorectal surgery. Rev Col Bras Cir 2018; 45: 1347.
5. Hüseyin DURSUN Oğuz Yüksel Güncellenmiş kılavuzlar ışığında kalp dışı cerrahide preoperatif kardiyak riskin değerlendirilmesi ve yönetimi. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisi 2015; 25: 1-6.
6. Bariatric Cerrahide ERAS Uygulamaları Kılavuzu
7. Tonnesen H1, Rosenberg J, Nielsen HJ, Rasmussen V, Hauge C, Pedersen IK, Kehlet H. Effect of preoperative abstinence on poor postoperative outcome in alcohol misusers: randomised controlled trial. BMJ 1999; 318: 1311.



8. Mills E1, Eyawo O, Lockhart I, Kelly S, Wu P, Ebbert JO. Smoking cessation reduces postoperative complications: a systematic review and meta-analysis. Article · Literature Review in *The American journal of medicine* 2011; 124:144-54.
9. Yu H, Du R, Zhang N et al. Iron-Deficiency Anemia After Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass in Chinese Obese Patients with Type 2 Diabetes: a 2-Year Follow-Up Study. *Obesity Surgery* 2016; 26: 2705–11.
10. Baturay F, Topuz C, Ay A, Gültop F. Obezite ve Anestezi Okmeydanı Tıp Dergisi 2014; 30: 29-33.
11. Awad S1, Varadhan KK, Ljungqvist O, Lobo DN. A meta-analysis of randomised controlled trials on preoperative oral carbohydrate treatment in elective surgery. *Clin Nutr* 2013; 32: 34-44.
12. Benevides ML1, Oliveira SS, de Aguiar-Nascimento JE. The combination of haloperidol, dexamethasone, and ondansetron for prevention of postoperative nausea and vomiting in laparoscopic sleeve gastrectomy: a randomized double-blind trial. *Obes Surg* 2013; 23:1 389-96.
13. Oliveira CR; Bernardo WM; Nunes VM Benefit of general anesthesia monitored by bispectral index compared with monitoring guided only by clinical parameters. Systematic review and meta-analysis *Rev Bras Anesthesiol* 2017; 67: 72-84.
14. C. H. Martini1† , M. Boon1† , R. F. Bevers2, L. P. Aarts1 and A. Dahan1 Evaluation of surgical conditions during laparoscopic surgery in patients with moderate vs deep neuromuscular block *British Journal of Anaesthesia* 2014; 112: 498–505.
15. Sajid MS, Shakir AJ, Khatri K, Baig MK. The role of perioperative warming in surgery: a systematic review. *Sao Paulo Med J* 2009; 127: 231-7
16. Zoremba M1, Dette F, Hunecke T, Braunecker S, Wulf H. The influence of perioperative oxygen concentration on postoperative lung function in moderately obese adults *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 501-7.
17. Pösö T1, Kesek D, Aroch R, Winsö O. Morbid obesity and optimization of preoperative fluid therapy. *Obesity Surgery* 2013; 23: 1799–805.
18. B.S. VON Ungern Sternberg A. Regli A. Reber M.C. Schneider Effect of obesity and thoracic epidural analgesia on perioperative spirometry *British Journal of Anaesthesia* 2005; 94: 121–7.
19. Aminian A, Andalib A, Khorgami Z, Cetin D, Burguera B, Bartholomew J, Brethauer SA, Schauer PR. Who Should Get Extended Thromboprophylaxis After Bariatric Surgery?: A Risk Assessment Tool to Guide Indications for Post-discharge Pharmacoprophylaxis. *Ann Surg* 2017; 265: 143-50.

■ Original Article

The burden of care on caregiver family members of elders and related factors in Izmir

İzmir'de yaşlılara bakım veren aile üyelerinin bakım verme yükü ve ilişki faktörler

Caner BAYSAN*¹ , Aliye MANDIRACIOGLU² 

¹Ankara University School of Medicine, Department of Public Health / Epidemiology, Ankara/TURKEY

²Ege University School of Medicine, Department of Public Health, Izmir/TURKEY

ABSTRACT

Aim: We aim at investigating the burden of care and additional related factors of individuals over 65 years old and their caregiving family members who receive home care services from Bornova District Municipality of Izmir Province.

Material and Methods: The study was designed as a cross-sectional study. The sociodemographic characteristics of the caregiving family member, the data forms about the care information, and the Zarit caregiving burden scale were used to measure the burden of care status. Questionnaires addressing Sociodemographic characteristics, daily living activities and instrumental daily living activities were applied to elderly individuals. Data were analyzed using Student-t-test, Mann-Whitney U analysis, Analysis of Variance (ANOVA), Kruskal-Wallis variance analysis, and linear regression analysis; $p < 0.05$ was considered significant.

Results: The average burden of care on caregivers was 31.95 ± 13.33 . Most of the caregivers were female, married, having low education, social security, having children, housewives. According to the results of linear regression analysis, a statistically significant relationship was found between the caregiving family member's health perception, sleep quality status, presence of physical and economic problems, daily and instrumental life activity status of the elderly and caregiving burden of the caregiving family member.

Conclusion: Providing support services for the physical and economic problems of caregivers and interventions to make elderly individuals independent may significantly reduce the care burden of caregiving family members.

Keywords: Caregiver burden; caregivers; elderly; family caregivers; home care

Corresponding author*: Caner Baysan, Ankara University School of Medicine, Department of Public Health / Epidemiology, Ankara/TURKEY

E-mail: canerbaysan@gmail.com

ORCID: 0000-0002-7675-1391

Received: 08.02.2020 accepted: 26.05.2021

Doi: 10.18663/tjcl.876790

ÖZ

Amaç: İzmir İli Bornova İlçe Belediyesi'nden evde bakım hizmeti alan 65 yaş ve üzeri bireylere bakım veren aile bireylerinin bakım yükü ve ilişkili faktörleri incelemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamız kesitsel tipte bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Bakım veren aile üyesinin sosyodemografik özellikleri, bakım bilgilerine ilişkin veri formları ve bakım yükünü ölçmek için Zarit bakım verme yükü ölçeği kullanılmıştır. Yaşlı bireylerin sosyodemografik özellikleri, günlük yaşam aktivitesini ve enstürmental günlük yaşam aktivitesini değerlendiren ölçek uygulanmıştır. Veriler Student-t-testi, Mann-Whitney U analizi, Varyans Analizi (ANOVA), Kruskal-Wallis varyans analizi ve doğrusal regresyon analizi kullanılarak analiz edildi; $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Bakım verenlerin ortalama bakım yükü 31.95 ± 13.33 idi. Bakıcıların çoğu kadın, evli, eğitim düzeyi düşük, sosyal güvencesi olan, çocuk sahibi ve ev hanımıydı. Doğrusal regresyon analizi sonuçlarına göre, bakım veren aile ferдинin sağlık algısı, uyku kalitesi durumu, fiziksel ve ekonomik sorunların varlığı, yaşlıların günlük ve enstürmental yaşam aktivite durumu ile bakım veren ailenin bakım verme yükü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Sonuç: Bakım verenlerin fiziksel ve ekonomik sorunlarına yönelik destek hizmetlerinin sağlanması ve yaşlı bireyleri bağımsız kılmak için müdahaleler, bakım veren aile üyelerinin bakım yükünü önemli ölçüde azaltabilir.

Anahtar Kelimeler: Bakıcı yükü; bakıcılar; yaşlı; aile bakıcı; evde bakım

Introduction

Alterations in the environment and lifestyle of the elderly population increase chronic diseases and the need for special care. [1] The burden of care of elderly is a prominent social issue in most countries. [2] The options towards the care of elderly are shaped by the social, economical, educational and cultural characteristics of the community. For example, in numerous societies, respect to the parents, family ties, economical restrictions lead the family members to take over the burden of care of elderly. [3]

The need of care for individuals may be defined as the need for help by other people as a result of their inability or difficulty when performing periodic or permanent activities due to their physical or mental disability or old age. Caregiving is a wide spectrum, and it is not possible to limit this to a single type of assistance. [4] Zarit et al. defined the concept of the burden as a measure of perception of its effects on emotional, physical, health, social life and material issues as a result of caring for their relatives. Instead of describing the burden of care as an inevitable negative result of caregiving, it defines it as the caregiver's subjective perception of the work performed for the needy persons or personal reactions to the behavior of the caregiver. [5]

Psychological, economical, and work-related problems, the disruption of family life, and physical health issues were reported as the consequences of the burden of care for the elderly people. [6]

In this study, we aimed to elucidate the burden of care on the family members, who provide care for individuals older than 65 years old, and related factors within the borders of Bornova district of Izmir, Turkey.

Material and Methods

The population for this cross-sectional study was composed of individuals over 65 years old and their family members, who provide home care for them via the home care services of Bornova municipality. Bornova is a district located in the city center of Izmir. Bornova Municipality Health Services Department provides home care services with 1 physician and 2 nurses and other personnel upon request. Free home care services provided by Bornova Municipality for elderly adults include patient care and personal care assistance. We aimed at including all the elderly, who fulfils the criteria defined in this study without further sampling. The inclusion criteria consist of receiving homecare services of the municipality of Bornova, being at least 65 years old, and being cared of by a family member. On the other hand, receiving professional care and unwillingness to participate in the study were defined as the exclusion criteria.

Among them, the number of individuals who were over 65 years old and who benefit from the home care service of the municipality was 228. In this study, the elderly and their caregivers living in 208 households (91%) were visited at their home and data were collected through face-to-face interviews.

The posthoc power analysis of this study was conducted by the G Power software. The following parameters, where the sample size was 208, the alpha error was 0.05, the effect size was 0.51 (Partial R²=0.34), resulted in 100% power.

Two separate data collection forms were created: caregiver and care receiver forms. The form of the caregiver consisted of sociodemographic characteristics, information on care status and care burden scale. The form for the care receiver included sociodemographic characteristics, health status, Katz's Activities of Daily Living (ADL) and Lawton and Brody's Instrumental Activities of Daily Living Index (IADL).[7, 8]

Zarit Burden Interview (BI) was used in the study. [5] It is a scale that provides one-dimensional and general measurement of maintenance load. Turkish validity and reliability study was conducted by İnci and Erdem in 2006. [4] The care burden scale is a self-report scale. In the scale, some questions address the relationship between caregiver's health, psychological well-being, financial status, social life, caregiver and elderly individual. The caregiver specifies the frequency of discomfort in each item on a 5-point Likert-type scale. The scoring of each item ranges from 0 to 4 points. In total, a minimum score of 0 and a maximum score of 88 is obtained, where the higher score indicates higher maintenance load. [4] Cronbach alpha coefficient of the scale used in this study is calculated to be 0.85.

Written permission was obtained from the Ethics Committee of Clinical Researches of Ege University Faculty of Medicine and Bornova Municipality to conduct the study.

In the evaluation of the data, version 20.0 of the SPSS statistical program was used. While evaluating the data, Student-t-test, Mann-Whitney U analysis, Variance Analysis, Kruskal-Wallis variance and linear regression analysis were performed for comparisons according to maintenance load. In statistical analyses, p <0.05 was considered significant.

Results

First of all, 60.6% of the elderly individuals were women and the mean age was 80.2 ± 8.4 (min: 65, max: 105). The ratio of elderly caregivers was 32.2%. The ratio of elderly individuals with primary education level or lower was 89.9% and that of elderly individuals who had been cared for had at least two chronic diseases (multimorbidity) was 80.3%. The percentage of the elderly who received care and had a disability is 57.2%. Moreover, 63.5% of elderly individuals who received care were fully dependent or semi-dependent in terms of daily living activities. The ratio of the elderly who were fully dependent or semi-dependent in terms of instrumental daily living activities was 87%.

Among the family members taking care of the elderly individuals who participated in the study women make up the majority by 81.5%. The mean age of the caregivers was 57 ± 14.7 (min: 20, max: 90). The ratio of caring family members, who were married was 78.4%. In addition, 92.3% of the caregiving family members lived in urban centers. It was found that 10.1% of the caregiving family members were illiterate and 48.1% were primary school graduates. The ratio of the participating caregiving family members who were housewives 53.8% (Table 1).

Table 1. Caregiver's sociodemographic characteristics

	n (%)
Gender	
Female	177(85.1)
Male	31(14.9)
Marital status	
Married	163(78.4)
Single	30(14.4)
Widow	15(7.2)
Education status	
Illiterate	21(10.1)
Literate but not finished primary school	15(7.2)
Primary school	100(48.1)
Middle School	23(11.1)
High school	35(16.8)
College / University	14(6.7)
Social insurance	
Yes	196(94.2)
No	12(5.8)
Number of children	
0	25(12)
1	23(11.1)
2	87(41.8)
3+	73(35.1)
Residential area	
Rural	16(7.7)
Urban	192(92.3)
Working status	
Housewife	112(53.8)
Retired	81(38.9)
Does not work because care for an elderly relative	8(3.8)
Working (More than 30 hours)	7(3.4)
Relationship with the elderly	
Daughter	75(36.1)
Spouse	70(33.7)
Bride	38(18.3)
Son	15(7.2)
Grandson	9(4.3)
Other (mother-in-law of one's child)	1(0.5)

Besides, 43.3% of the caregiving family members were children of the elderly, 33.7% were spouses, 18.3% were brides and 4.3% were grandsons. Among the caregiving family members, 79.8% said they loved and cared because they had family ties with the elderly, 1.9% said that they cared because the elderly provide economic contributions.

The mean care burden score of the caregiving family members participating in the study was 31.95 ± 13.33 (min: 5, max: 65). When the average living status of caregiving family members and the burden of caregiving were examined, It was found out that there was a statistically significant relationship between the burden of caregiving and home-sharing ($p = 0.006$), the elderly as a family responsibility ($p = 0.012$), spent during the day ($p = 0.009$), health perception ($p < 0.001$), smoking status in the caregiving process ($p < 0.001$), sleep quality ($p < 0.001$), caregivers with physical health problems ($p < 0.001$), economic problems ($p < 0.001$) (Table 2). The mean care burden score of the caregivers of the elderly who were independent of IADL and ADL was found to be significantly lower than the other groups ($p < 0.001 / p = 0.002$) (Table 3).

Table 2. Relationship between caregiver's variables and care burden score

	n (%)	Care Burden Score Mean±SD	P
House Share†			
Yes	176(84.6)	33.02±13.39	0.006
No	32(15.4)	26.06±11.54	
Reason of the care ‡			
I love/ Family bond*	166(79.8)	36.96±14.57	0.012
Family responsibility	24(11.5)	30.42±12.51	
No one else to care	14(6.7)	37.00±15.98	
Economic contribution*	4(1.9)	47.50±12.12	
Daily time (Hour) ‡			
1-6 Hours*	12(5.8)	22.50±9.18	0.009
7-12 Hours	15(7.2)	27.27±13.42	
13-18 Hours	9(4.3)	26.22±12.59	
19-24 Hours*	172(82.7)	33.31±13.26	
Health perception ‡			
Good*	90(43.3)	28.10±12.87	<0.001
Moderate	88(42.3)	33.40±12.75	
Bad*	30(14.4)	39.23±12.87	
Smoke†			
Increase	22(45.8)	43.36±9.55	<0.001
No increase	26(54.2)	27.96±12.33	
Sleep quality †			
No change	97(46.6)	25.39±10.86	<0.001
Decreased	111(53.4)	37.68±12.67	
Physical health problem†			
Yes	114(54.8)	36.48±12.54	<0.001
No	94(45.2)	26.45±12.19	
Economic problemst			
Yes	67(32.2)	37.99±12.75	<0.001
No	141(67.8)	29.08±12.66	

† Student t-test ‡ Kruskal-Wallis Varyans Analysis §ANOVA
* Pairwise comparisons statistically significant

Table 3. Relationship between elderly's ADL, IADL and care burden score

	n (%)	Care Burden Score	P
Mean±SD			
ADL§			
Fully dependent*	51(24.5)	33.27±11.57	0.002
Semi-dependent*	81(39.0)	34.96±13.53	
Indipendent*	76(36.5)	27.84±13.34	
IADL ‡			
Fully dependent*	88(42.3)	35.09±12.30	<0.001
Semi-dependent	93(44.7)	31.92±13.76	
Indipendent*	27(13.0)	21.78±9.91	

‡ Kruskal-Wallis Varyans Analysis §ANOVA
* Pairwise comparisons statistically significant

In univariate analyses, linear regression analysis was performed with independent variables with a statistically significant difference between the caregiving burden score average of caregiving family members. There was a statistically significant relationship between health perception of the caregiving family member, sleep quality status, presence of physical and economic problems, ADL and IADL status of the elderly and caregiving burden of the caregiving family member. Significant variables were found to explain 34% of caregiving burden status of caregiving family members (Table 4).

Table 4. Linear regression model of care burden score

Variables	B	95.0% CI for B		β	P
		Lower Bound	Upper Bound		
Health Perception	3.68	0.46	6.90	0.14	0.026
Sleep Quality Status	7.94	4.31	11.56	0.30	<0.001
Physical Problems	4.64	0.83	8.45	0.17	0.017
Economic Problems	4.89	1.46	8.31	0.17	0.005
Daily Time (Hour)	0.22	-3.61	3.17	0.01	0.899
House Share	4.83	-12.69	3.03	0.13	0.227
Reason Of The Care	1.89	-0.69	4.48	0.09	0.151
ADL	3.60	0.59	6.59	0.21	0.019
IADL	3.84	0.38	7.30	0.20	0.030
Constant	22.50				
	R ²				0.34

Discussion

The burden of care for the elderly people are on the shoulders of the family members in Turkey, where the average age of the population is in a steady rise. In accordance with the previous publications on this subject, (75.5%-83.4%) in Bornova, which is one of the most populous districts of Izmir, most the caregivers are female members of the family (81.5%).

Elderly people living in Bornova district have heterogeneous characteristics and different socioeconomic conditions. Those with poor economic conditions, who are mostly cared for by their spouses or family members, request care from Bornova Municipality. The increasing age of caregiving spouses and the existence of their health problems especially increase the burden of care. [4,9] Care of the elderly is seen as the responsibility of women in both eastern and western societies in the world. [10] Caregivers provided 19.7% of the expenses of the elderly people who took part in the research. Caregiving family members who reported poor income perception constitutes 20.2% of participants. "Elderly with Statistics 2018" according to the report 15.5% of the elderly population in Turkey was determined to be poor. In general terms, the ratio of people in Turkey indicating the worst of the household income was 20.1%. In our study, the percentage of elderly individuals whose expenses are undertaken was similar to the percentage of poor elderly in the general population. [11] Ergin (2016) stated that the number of elderly who did not qualify for retirement in our country was high and the social support provided by the state was little and small. [12] This situation shows the need for a family support in meeting the expenses of the elderly individual and explains the high level of support given by the municipality.

The caregiving burden of the caregiving family members was 31.9 ± 13.3 points. The average maintenance score is quite high. In the literature, when the studies using Zarit's care burden scale are examined; (2016) in Ankara, Ünver et al. (2016) found that the caregiving burden of family members caring for the elderly was 38.7 ± 13.7 . [9] In the Or's (2013) study, the mean care burden score was found out to be 32.63 ± 15.72 . [13] In a study examining the care burden of caregivers for elderly people with dementia, covering eight European countries, the average care burden was found out to be 24.9. The long-term institutional care service network was effective in lowering the average care burden score in Europe. [14]

According to linear regression analysis, it was revealed that family members who perceive their health conditions as poor, have higher care burden than those who perceive them as good. In the literature, there are similar studies that express the relationship between health perception and care burden. [15,16] An individual with poor health perception may have higher difficulty in providing care and this may increase the burden of care.

The burden of care was found out to be significantly higher

among the caregiving family members who had impaired sleep quality and who had little sleep. Zarit et al. (1980) stated that sleep disturbance is a difficult condition to tolerate during the caregiving process. [5] It may be thought that the sleep quality of the elderly individuals whose sleep patterns are disrupted and the lack of necessary resting time due to the intensity of caregiving may be a factor in the sleep quality of the caregiving family members. While the emotional burden of caregiving causes sleep disturbance, it is also understood that sleep disturbance may have a negative effect on care load and may have a double effect.

In this study, the caregiving burden of caregiving family members was found out to be statistically significantly more than those who had physical health problems in the care process. An increase in the relationship between caregiving and physical health problems was identified in the literature. [16,17] Physical health problems experienced by caregivers will lead to situations such as complicating or preventing them from performing tasks during caregiving. Also, Pinquart and Sörensen (2007) reported in their meta-analysis that caregivers with poor physical health were more burdened and depressed. [18]

When the relationship between the economic burden experienced by the caregiving family member and the care burden is examined; the care burden of caregivers with economic problems is higher than those without care. Salama and El-Soud's (2012) study in Egypt found out that the care burden was significantly lower in the caregivers of elderly people who indicated their financial status as adequate. [19] Yoon (2003) reported in Korea that caregiving burden decreased as the level of caregivers increased and that there was a negative relationship between them. [20] Caregivers suffer financially due to the elderly's treatment, care costs and the inability to continue work. Financial distress affects the physical and emotional health of the person negatively. The negative impact on physical and emotional health may lead to an increase in the burden of care for caring family members. As the dependency of ADL and IADL increases, the burden of care increases. Also, there is a linear positive relationship between ADL and IADL scores and care burden score. In the literature, it is suggested that the burden of caregivers increases as the elderly dependency status of ADL and IADL increases. [21–23] The increase in the dependency of the elderly may lead to more physical and emotional difficulties for the caregiver and intensify the burden of caregiving.



Limitations

The answers to the questionnaire are based on the notifications and subjective evaluations of the caregivers and the elderly (health, household income, sleep quality). The results cannot be generalized because the study was included the elderly and the caregiving family members receiving services from the municipality. There is a limitation in terms of causality from the cross-sectional design of the study. Few parts of the interviews with the caregiving family member had to be conducted in the presence of the elderly individual. This probably prevented caregivers to adequately articulate the difficulties experienced by caregivers.

Conclusion

To sum up, the health perception, the sleep quality status, the presence of physical and economic problems, the ADL and IADL status of the elderly appear as the factors influencing the burden of care. Our data suggest that addressing these factors primarily will facilitate the mitigation of burden of care. Training of caregivers should be revised with a focus on their physical efforts and minimization of their problems. This will help to reduce both the potential physical problems and the burden of care. Burden of care should be mitigated by providing physical and mental health support to family members that are the caregivers of the elderly. Determining the economic situation of caregivers and providing financial support to caregivers will aid to reduce the burden of care. The elimination of the burden of care will enhance the quality of elderly care.

Acknowledgements: Bornova Municipality Health Services Department

Declaration of conflict of interest: The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article. There is no conflict of interest

REFERENCES

1. F. Arpacı, Farklı boyutlarda yaşlılık. Ankara, 2005.
2. Recep OR, Kartal A. Influence of caregiver burden on well-being of family member caregivers of older adults. *Psychogeriatrics* 2019; 16: 482-90.
3. Cho J, Nakagawa T, Martin P, Gondo Y, Poon LW, Hirose H. Caregiving centenarians: Cross-national comparison in Caregiver-Burden between the United States and Japan. *Aging Ment Heal* 2020; 54: 774-83.
4. İnci FH, Erdem M. Bakım Verme Yükü Ölçeğinin Türkçe'ye Uyarlanması Geçerlilik Güvenilirliği. *J. Anatolia Nurs Heal Sci.* 2008; 11: 85-95.
5. Zarit SH, Reever KE, Bach-Peterson J. Relatives of the impaired elderly: Correlates of feelings of burden. *Gerontologist* 1980; 20: 649-55.
6. Schulz R. Caregiver Burden. in *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences*, Elsevier, 2001, pp. 1476–1479.
7. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969; 9: 179-86.
8. Wallace M. Katz Index of Independence in Activities of Daily Living (ADL) Katz Index of Independence in Activities of Daily Living Independence : Dependence. *Am J Nurs* 2008; 108: 67-71.
9. Unver V, Basak T, Tosun N, Aslan O, Akbayrak N. Care burden and self-efficacy levels of family caregivers of elderly people in Turkey. *Holist Nurs Pract* 2016; 30: 166-73.
10. Adak N. Yaşlıların Gayri Resmi Bakıcıları: Kadınlar. *Sos Polit Çalışmaları Derg* 2003; 6: 6.
11. TÜİK, "İstatistiklerle Yaşlılar, 2018," Haber Bülteni, vol. 30699, pp. 1–4, 2019.
12. Ergin I, Yaşlı sağlığı ve sosyal politikalarda kamusal destek ne durumda? Türkiye ve dünyada mevcut durum. *Ege Tıp Derg* 2016; 55: 12-8.
13. Or R. Yaşlıya bakım veren aile bireylerinin bakım verme yükü ve bakım verenin iyilik hali. Pamukkale University, 2013.
14. MBlleijlevens MHC et al. Changes in caregiver burden and health-related quality of life of informal caregivers of older people with Dementia: Evidence from the European RightTimePlaceCare prospective cohort study. *J Adv Nurs* 2015; 71: 1378-91.
15. Andrén S, Elmståhl S. The relationship between caregiver burden, caregivers' perceived health and their sense of coherence in caring for elders with dementia. *J Clin Nurs* 2008; 17: 790-9.
16. De Frias CM, Tuokko H, Rosenberg T. Caregiver physical and mental health predicts reactions to caregiving. *Aging Ment Heal* 2005; 9: 331-6.
17. Brodsky J, Sresnicki S, Citron D. Issues in the Family Care of the Elderly. 2011.
18. Pinquart M, Sörensen S. Correlates of physical health of informal caregivers: A meta-analysis. *Journals Gerontol - Ser. B Psychol Soc Sci* 2007; 62: 126-37.

19. Salama RAA, El-Soud FAA. Caregiver burden from caring for impaired elderly: A cross-sectional study in rural lower Egypt. *Ital J Public Health* 2012; 9: 1-10.
20. Yoon H. Factors associated with family caregivers' burden and depression in Korea. *Int J Aging Hum Dev* 2003; 57: 291-311.
21. Casado B, Sacco P. Correlates of caregiver burden among family caregivers of older Korean Americans. *Journals Gerontol - Ser B Psychol Sci Soc Sci* 2012; 67: 331-6..
22. Fuhrmann AC, Bierhals CCBK, dos Santos NO, Manganell L, Paskulin G. Association between the functional capacity of dependent elderly people and the burden of family caregivers. *Rev Gaucha Enferm* 2015; 36: 14-20.
23. Chan CLF, Chui EWT. Association between cultural factors and the caregiving burden for Chinese spousal caregivers of frail elderly in Hong Kong. *Aging Ment Heal* 2011; 15: 500-9.

Original Article

The effect of cardiac rehabilitation on inflammatory parameters in non-dipper hypertensive patients

Non-dipper hipertansif hastalarda kardiyak rehabilitasyonun inflamatuvar parametrelere etkisi

Esra POYRAZ , Lale DINC ASARCIKLI* , Nazmiye OZBILGIN 

University of Health Sciences, Doctor Siyami Ersek Cardiovascular and Thoracic Surgery Research and Training Hospital, Department of Cardiology, Istanbul/TURKEY

Abstract

Aim: Non-dipping pattern in blood pressure increases the risk of cardiovascular diseases in hypertensive patients. Inflammation is responsible for the etiopathogenesis of cardiovascular disease and non-dipper hypertension. We aimed to determine the effect of cardiac rehabilitation on inflammatory parameters in non-dipper hypertensive patients.

Material and Methods: Medically treated 56 dipper hypertensive patients were compared with 58 non-dipper hypertensive patients in terms of clinical and demographic features. All non-dipper hypertensive patients were referred to the cardiac rehabilitation program for 16-week duration. As inflammatory parameters, C-reactive protein (CRP) and neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) were measured before and after cardiac rehabilitation. At the end of cardiac rehabilitation 24-h ambulatory blood pressure monitoring was repeated and diurnal variation was analyzed.

Results: No significant difference was found between dippers and non-dippers in terms of age, gender, daytime systolic and diastolic blood pressure, while nighttime systolic and diastolic blood pressure was higher in non-dippers. Baseline inflammatory markers such as CRP (0.46 ± 0.19 vs. 0.38 ± 0.19) and NLR (2.21 ± 0.69 vs. 1.82 ± 0.69) were found higher in non-dippers than in dippers ($P=0.019$ and $P=0.004$, respectively). After the cardiac rehabilitation program, both CRP (0.46 ± 0.19 vs. 0.41 ± 0.16 ; $P=0.012$) and NLR (2.21 ± 0.69 vs. 2.07 ± 0.66 ; $P=0.005$) significantly decreased in non-dippers. Cardiac rehabilitation program had no effect on the diurnal variation of blood pressure in non-dippers. Out of 58 non-dippers, six patients transformed from non-dipper to dipper pattern after cardiac rehabilitation.

Conclusion: This study showed that cardiac rehabilitation reduces the inflammatory parameters that constitute the cardiovascular risk markers in non-dipper hypertensive patients.

Keywords: Ambulatory blood pressure monitoring; cardiac rehabilitation; hypertension; inflammatory markers; non-dipper hypertension

Corresponding author*: Lale DINC ASARCIKLI, University of Health Sciences, Doctor Siyami Ersek Cardiovascular and Thoracic Surgery Research and Training Hospital, Department of Cardiology, Istanbul/TURKEY

E-mail: mdlaledinc@gmail.com

ORCID: 0000-0002-7828-9487

Received: 02/05/2021 accepted: 02/06/2021

Doi: 10.18663/tjcl.931492

Öz

Amaç: Hipertansif hastalarda kan basıncının düşmemesinin kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı gösterilmiştir. İnflamasyonun kardiyovasküler hastalık ve dipper olmayan hipertansiyonun etiyopatogenezinden sorumlu olduğu bilinmektedir. Dipper olmayan hipertansif hastalarda kardiyak rehabilitasyonun inflamatuvar parametrelere etkisini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Tıbbi tedavi gören 56 dipper hipertansif hasta, klinik ve demografik özellikler açısından 58 dipper olmayan hipertansif hasta ile karşılaştırıldı. Dipper olmayan tüm hipertansif hastalar 16 haftalık kardiyak rehabilitasyon programına sevk edildi. İnflamatuvar parametreler olarak, C-reaktif protein (CRP) ve nötrofil-lenfosit oranı (NLR) kardiyak rehabilitasyondan önce ve sonra ölçüldü. Kardiyak rehabilitasyonun sonunda 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu tekrarlandı ve diüurnal varyasyonu analiz edildi.

Bulgular: Yaş, cinsiyet, gündüz sistolik ve diyastolik kan basıncı açısından dipper ve dipper olmayanlar arasında anlamlı fark bulunmazken, dipper olmayanlarda gece sistolik ve diyastolik kan basıncı daha yüksekti. İnflamatuvar belirteçler olarak başlangıç CRP ($0,46 \pm 0,19$ 'a karşı $0,38 \pm 0,19$) ve NLR ($2,21 \pm 0,69$ 'a karşılık $1,82 \pm 0,69$) dipperlere kıyasla dipper olmayanlarda daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $P = 0,019$ ve $P = 0,004$). Kardiyak rehabilitasyon programından sonra, hem CRP ($0,46 \pm 0,19$ 'a karşı $0,41 \pm 0,16$; $P = 0,012$) hem de NLR ($2,21 \pm 0,69$ 'a karşı $2,07 \pm 0,66$; $P = 0,005$) dipper olmayanlarda önemli ölçüde azaldı. Kardiyak rehabilitasyon programının, dipper olmayanlarda kan basıncının günlük değişimleri üzerinde hiçbir etkisi yoktu. Dipper olmayan 58 kişiden 6'sı, kardiyak rehabilitasyondan sonra dipper olmayan modelden dipper paterne dönüştü.

Sonuç: Bu çalışma, kardiyak rehabilitasyonun dipper olmayan hipertansif hastalarda kardiyovasküler risk belirteçlerini oluşturan inflamatuvar parametreleri azaltabileceğini göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu; kardiyak rehabilitasyon; hipertansiyon; inflamatuvar belirteçler; non-dipper hipertansiyon

Introduction

Systemic blood pressure (BP) has a circadian rhythm characterized by higher values in the morning and marked decrease during sleep at least 10-20% of daytime value. Less than a 10% nocturnal decrease in systolic and diastolic blood pressure compared to daytime values is called the non-dipping pattern.[1] Non-dipper hypertensive patients have an increased risk of cardiovascular events.[2] Previous studies examined the effect of aerobic exercise on blood pressure in non-dipper hypertensive patients.[3,4]

Inflammation is responsible for the etiopathogenesis of both cardiovascular events and non-dipper hypertension. [5-7] Regular exercise programs can improve cardiovascular health in non-dipper hypertensive patients by helping reduce inflammatory markers. Cardiac rehabilitation (CR) is a graded exercise program tailored to the patient's preferences, possibilities, and physiologic reserve. Despite being safe, effective, and a guideline-recommended treatment to improve the quality of life, exercise training remains grossly underutilized. Cardiac rehabilitation improves prognosis in

addition to cardiac functions and exercise capacity in patients with cardiovascular diseases.[8] The effect of exercise on inflammatory markers depends on the duration and intensity of the exercise and the patient's characteristics.[9] Therefore, this study aimed to examine the effect of CR programs on inflammatory markers in non-dipper hypertensive patients.

Materials and Methods

Population of the Study

The study was conducted between November 2018 and March 2019 and the 24-hour (h) ambulatory blood pressure measurement (ABPM) was performed on all hypertensive patients. From 24h ABPM database of our institution, 56 dipper hypertensive patients and 65 non-dipper hypertensive patients were recruited to study after getting informed consent. All non-dipper patients were referred to a 16-week CR program. Patients who will not be admitted to CR program were excluded from the study (Figure1). Dipper hypertensive patients were excluded from the CR program. The body mass index (BMI) was calculated as weight (kg)/height (m²) for all patients. All patients were taking antihypertensive therapy (angiotensin-converting

enzyme inhibitors, or angiotensin II receptor blockers or Ca-channel blockers) for at least three months before the study. The 24-hour noninvasive ABPM allows the detection of blood pressure (BP) circadian rhythm and dipping or non-dipping pattern. The 24-h ABPM and BMI measurements were repeated for all non-dipper patients 24 h after the completion of the 16-week CR program. The 24-h ABPM was performed using a mobile compact digital recorder (Delmar Reynolds, Tracker NIBM2, Hertford, the United Kingdom).

electrocardiographic evidence of cardiac arrhythmias, clinical and echocardiographic evidence of heart failure (EF<50%), patients with stage ≥ 2 hypertension, diabetes mellitus, and chronic kidney disease with a glomerular filtration rate of <60 ml/min 1.73m², inflammatory-rheumatologic diseases were excluded from the study.

Biochemical and Hematological Laboratory Findings

C-reactive protein values (CRP) were measured before and after the CR program. The reference value for CRP was 0–0.5 mg/dl. Fasting venous blood samples were collected in pre-cooled 4.9 ml EDTA monovets. Blood samples were collected at the beginning of the program and were repeated within 48–72 h after the completion of CR program. The analysis was conducted with an automatic cell counter (Sysmex XN-450; Nordestedt, Germany). Hematological parameters (hemoglobin (HGB), white blood cell (WBC), neutrophil, lymphocyte, monocyte and platelet counts) were analyzed. The neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) was calculated by dividing the number of neutrophils into the number of lymphocytes.

Cardiac Rehabilitation Program

This program was conducted in the CR unit of our hospital. All non-dipper hypertensive patients were admitted to a 16-week moderate-intensity aerobic exercise program adapted to their comorbidities and physical limitations. First, all eligible patients took a submaximal cycle ergometer test. The exercise program was tailored for each individual patient according to their test results. For this program, 40%-60% of patient maximal exercise capacity was calculated according to their comorbidities and an interval training aerobic exercise program was uploaded to the cardiac rehabilitation cycle ergometers for each patient. The intensity of exercise was determined by Karvonen formula (10). The target heart rate (HR) for 40%-60% (moderate) intensity program was calculated as a $[(40\%-60\%) \times (\text{max HR} - \text{Resting HR}) + (\text{Resting HR})]$. The frequency of exercise was gradually increased. First, each program included 60-minute aerobic exercise sessions on a cycle ergometer twice a week at 40%-60% of each patient's maximal exercise capacity for the first 4 weeks. Then the frequency was increased to three times a week at 40%-60% of maximal capacity for the remaining 12 weeks. Each program included 60-minute aerobic exercise sessions with a 5-minute warm-up, 50-minute active phase, and 5-minute cool-down. On each session, cardiac rehabilitation nurses evaluated patients' Borg scale. By adjusting their program, it was ensured that patients remained at an 11–13 rating of



Figure 1. Study Protocol

This study was approved by Ethics Committee of the Haydarpasa Numune Research and Training Hospital, Research and Ethic Committee on 22.10.2018 with the number of 2018/63. Informed consent was taken from the patients enrolled in this study. The study was carried in compliance with the Declaration of Helsinki.

Exclusion Criteria

Patients who had previous cardiovascular disease,

perceived exertion on the 6–20 Borg Scale.[11] All exercises were planned and supervised by physiotherapist.

Statistical Analysis

Continuous (non-categorical) variables were expressed as \pm SD while categorical variables were expressed as percentages. Kolmogorov–Smirnov and Levene tests were performed to test the normal distribution of variables. Chi-square test or Fisher’s exact test was used for categorical variables depending on the estimated cell value. For non-categorical variables, Student’s t-test was used wherever possible, while Mann Whitney U test was used when the data did not show normal distribution. The paired t-test was used for repetitive measurements of continuous variables. Pearson correlation analysis was done between variables. Statistical analyses were performed using SPSS 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) program.

Results

No significant difference was found between the dippers and non-dippers in terms of age, gender, daytime and nighttime heart rate, daytime systolic blood pressure (SBP), daytime diastolic blood pressure (DBP), and BMI ($P=0.786$; $P=0.717$; $P=0.063$; $P=0.898$; $P=0.691$; $P=0.202$; $P=0.076$, respectively). However, it was observed that nighttime SBP and nighttime DBP were significantly higher in non-dippers than in dippers ($P<0.001$ for both) (Table 1).

Table 1. Clinical characteristic data in Dipper and Non-Dipper Hypertensive patients

Variables	Dipper Hypertensive Patients (n=56)	Non-dipper Hypertensive Patients (n=58)	p
Age	56 \pm 7.80	56 \pm 8.42	0.786
Male gender (n, %)	27 (48.2)	26 (44.8)	0.717
Daytime heart rate (beats/min)	80.48 \pm 3.96	79.06 \pm 4.06	0.063
Nighttime heart rate (beats/min)	71.76 \pm 3.39	71.86 \pm 4.37	0.898
Daytime SBP (mmhg)	137.69 \pm 6.43	138.18 \pm 6.76	0.691
Daytime DBP (mmhg)	89.16 \pm 3.65	90.01 \pm 3.46	0.202
Nighttime SBP (mmhg)	121.92 \pm 5.83	132.05 \pm 6.58	<0.001
Nighttime DBP (mmhg)	77.51 \pm 3.33	85.00 \pm 3.34	<0.001
BMI	25.59 \pm 1.96	26.30 \pm 2.22	0.076
ACEi (n, %)	23 (41.1)	23 (39.7)	0.878
ARB (n, %)	19 (33.9)	18 (31.0)	0.741
Ca Channel Blocker (n,%)	14 (25.0)	17 (29.3)	0.605

Data are given as mean \pm SD, n (%); min: Minute; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; BMI: Body mass index, ACEi: Angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB: Angiotensin receptor blocker

There was no significant difference between dippers and non-dippers in terms of WBC, HGB, and the numbers of platelets, neutrophils, and monocytes (Table 2). However, it was observed that the number of lymphocytes was significantly lower in non-dippers ($P=0.001$).

Table 2. Hematological and Inflammatory parameters in Dipper and Non-dipper hypertensive patients

Variables	Dipper hypertensive patients (n=56)	Non-dipper hypertensive patients (n=58)	P
CRP	0.38 \pm 0.19	0.46 \pm 0.19	0.019
WBC (K/uL)	7.69 \pm 1.48	7.46 \pm 1.62	0.434
HGB (g/dl)	12.92 \pm 1.29	12.91 \pm 1.25	0.951
PLT (K/uL)	247.44 \pm 37.61	242.01 \pm 37.90	0.444
Neutrophil (K/uL)	4.32 \pm 1.17	4.49 \pm 1.34	0.469
Lymphocyte (K/uL)	2.49 \pm 0.63	2.11 \pm 0.53	0.001
Monocyte (K/uL)	0.49 \pm 0.12	0.47 \pm 0.12	0.345
NLR	1.82 \pm 0.69	2.21 \pm 0.69	0.004

Data are given as mean \pm SD, CRP: C-reactive protein; WBC: White blood cell; HGB: Hemoglobin; PLT: Platelet; NLR: Neutrophil lymphocyte ratio

Considering the comparison of two groups in terms of inflammatory parameters, CRP (0.38 \pm 0.19 vs. 0.46 \pm 0.19) and NLR (1.82 \pm 0.69 vs. 2.21 \pm 0.69) were found to be significantly higher in non-dippers ($P=0.019$, $P=0.004$, respectively) (Table 2).

Before and After the Cardiac Rehabilitation

Considering the 24-h ABPM after the 16-week CR program, there was no significant difference in BP parameters of non-dippers ($P >0.05$ for all) while daytime heart rate (HR) decreased significantly after CR ($P<0.001$) (Table 3). Out of 58 non-dipper hypertensive patients, only six patients (10.34%) transformed from non-dipper to dipper hypertension after CR. Additionally, the BMI values significantly decreased in non-dippers after CR (26.30 \pm 2.22 vs. 25.64 \pm 2.19, $P<0.001$).

Table 3. 24-hour Ambulatory BP monitoring in non-dipper hypertensive patients before and after CR

Variables	Pre CR (n=58)	Post CR (n=58)	P
Daytime heart rate (beats/min)	79.06 \pm 4.06	77.46 \pm 3.68	<0.001
Nighttime heart rate (beats/min)	71.86 \pm 4.37	71.41 \pm 3.62	0.072
Daytime SBP (mmhg)	138.18 \pm 6.76	137.56 \pm 5.89	0.054
Daytime DBP (mmhg)	90.01 \pm 3.46	89.74 \pm 3.38	0.103
Nighttime SBP (mmhg)	132.05 \pm 6.58	131.81 \pm 5.99	0.240
Nighttime DBP (mmhg)	85.00 \pm 3.34	84.81 \pm 3.34	0.296

Data are given as mean \pm SD, CR: Cardiac rehabilitation; Min: minute; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure



The CRP (0.46 ± 0.19 vs. 0.41 ± 0.16) and NLR (2.21 ± 0.69 vs. 2.07 ± 0.66) significantly decreased after CR ($P=0.012$ and $P=0.005$, respectively) (Table 4). We found a moderate and positive correlation between CRP and NLR before and after CR ($r=0.518$; $P<0.001$ and $r=0.575$; $P<0.001$, respectively) (Table 5).

Table 4. Hematological and Inflammatory parameters in non-dipper hypertensive patients before and after CR

Variables	Pre-CR (n=58)	Post-CR (n=58)	P
BMI (kg/m ²)	26.30±2.22	25.64±2.19	<0.001
CRP	0.46±0.19	0.41±0.16	0.012
WBC (K/uL)	7.46±1.62	7.38±1.56	0.245
HGB (g/dl)	12.91±1.25	12.98±1.13	0.444
PLT (K/uL)	242.01±37.90	250.41±40.29	0.162
Neutrophil (K/uL)	4.49±1.34	4.39±1.29	0.058
Lymphocyte (K/uL)	2.11±0.53	2.19±0.50	0.065
Monocyte (K/uL)	0.47±0.12	0.49±0.12	0.053
NLR	2.21±0.69	2.07±0.66	0.005

Data are given as mean ± SD, CR: Cardiac rehabilitation; BMI: Body mass index; CRP: C-reactive protein; WBC: white blood cell; HGB: Hemoglobin; PLT: platelet; NLR: neutrophil lymphocyte ratio

Table 5. Correlation analysis among CRP and NLR before and after CR

	Pre-CR NLR		Post-CR NLR	
	r*	P	r*	P
CRP	0.518	<0.001	0.575	<0.001

*Calculated using Pearson’s correlation coefficient. CRP: C-reactive protein; NLR: Neutrophil lymphocyte ratio; CR: Cardiac rehabilitation

Discussion

In our study, the cardiac rehabilitation program had no effect on the dipping pattern of blood pressure. However, CRP and NLR as known to cause adverse cardiac effects were significantly decreased by CR.

With 16-week CR, we did not get any significant changes on diurnal blood pressure rhythm in non-dippers. Similarly, Nami et al. found that aerobic exercise training resulted in a blood pressure-lowering effect in dippers but failed in reducing diurnal and nocturnal blood pressure values in nondippers.[3] According to a meta-analysis by Cornelissen et al. aerobic exercise caused a significant decrease in the 24-h ABPM, daytime SBP and daytime DBP, while it had no effect on nighttime blood pressure parameters.[12] Sympathetic activity increases during the day and decreases at night, accompanied by an increase in parasympathetic activity at night.[13] In fact, decreasing BP parameters due to aerobic exercise can be associated with the reduction in daytime sympathetic activity or increase daytime parasympathetic

activity with exercise.[14] However, aerobic exercise may not cause a significant change in nighttime BP parameters due to lower sympathetic nervous system activity at nighttime than a daytime.[15] Nevertheless, in our study aerobic exercise did not cause a significant change in daytime BP parameters. The difference between this study and their meta-analysis [12] can be related to different patient profiles. Because non-dipper patients were not evaluated in their meta-analysis.

According to hematological laboratory findings, numbers of WBC, neutrophils, monocytes, and platelets were similar between dippers and non-dippers in our study. However, the number of lymphocytes was significantly lower in non-dippers than in dippers. The hematological findings in this study were similar to the findings of the study by Sunbul et al. In their study, only the number of lymphocytes was significantly lower in non-dippers than in dippers.[7] But, they did not evaluate the hematological parameters after aerobic exercise. Bartlett et al. found that moderate-intensity aerobic exercise did not affect the total counts of WBC, neutrophil, lymphocyte, and monocyte in sedentary adults.[16] Moreover, moderate-intensity exercise did not cause a significant increase in the number of immune cells while improving immune cell activity.[16] Natural killer lymphocytes (NK) are an important component of the natural immune system. Nieman et al. showed that moderate-intensity exercise program improved the NK cell activity without increasing the number of NK cells.[17]

It has been shown that CRP, which is an indicator of inflammation, decreased after CR in patients with coronary arterial bypass operation.[18] It has been understood that CRP is an independent predictor of atherothrombotic risk related to cardiovascular events beyond being an inflammatory marker. Ermis et al. reported that CRP was significantly higher in non-dippers than in dippers like in our study.[6] However, they did not investigate CRP in non-dippers after aerobic exercise.[6] CRP significantly decreased in non-dippers after CR in our study. CRP is synthesized in the liver, smooth muscle cells, macrophages, endothelial cells, lymphocytes, and adipose tissue as a response to inflammatory cytokines.[19] The decrease in CRP levels this study might be associated with the effect of CR on adipose tissue. Previous studies showed that weight loss is significantly associated with reduced CRP.[20, 21] Similarly, BMI values decreased in non-dippers after CR in our study.

CRP level is sensitive to the severity of the inflammatory process and changes according to the degree of inflammation. Studies showed that there was an interaction between leptin

and CRP levels.[16, 22] It was shown that increased leptin levels increase CRP levels in the cell culture medium.[22] Another study was also reported that moderate-intensity exercise decreased leptin levels.[16] We postulate that CR might have decreased CRP levels by reducing leptin levels. Further studies can shed light on this subject.

It is known that NLR, which is an indicator of systemic inflammation, is associated with adverse cardiovascular events. Additionally, NLR also has an important role in risk stratification.[23] Previous studies showed that NLR was higher in non-dippers as in our study.[7] The lymphocyte counts decrease due to increased lymphocyte apoptosis as inflammation continues.[24] We speculate that, in our study, CR program decreases the inflammation that leads to mildly increment in lymphocyte counts and mildly decrement in neutrophils in non-dippers. Additionally, NLR significantly decreased in non-dippers after CR in our study. Thus, reduction of NLR without causing a significant change in immune cell counts in non-dippers could be evidence of suppression of inflammation by CR.

This study is a cross-sectional study with a relatively small sample size. We could not control confounding factors that could affect CRP and hematological parameters. So, our results should be verified in the multi-center prospective longitudinal studies with larger sample sizes. In addition, there is no follow-up for major adverse cardiac events. The limitations of this study should be considered while interpreting the results.

Conclusion

CRP is both a predictor of cardiovascular diseases and a prognostic marker in cardiovascular diseases in asymptomatic patients (25). Therefore, CRP plays a more important role than other inflammatory markers in cardiovascular diseases. Moreover, NLR is an important marker that plays a role in determining the prognosis of cardiovascular diseases. Increased NLR is associated with poor prognosis in cardiovascular diseases. While CR did not cause a significant change in BP parameters in non-dippers, it significantly decreased CRP and NLR of inflammatory markers. Cardiac rehabilitation might help reduce cardiovascular events by decreasing inflammatory markers in non-dipper hypertensive patients. Further studies can shed light on this matter.

Declaration of conflict of interest

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article. There is no conflict of interest

References:

1. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 528-36.
2. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH et al. Prognostic Effect of the Nocturnal Blood Pressure Fall in Hypertensive Patients: The Ambulatory Blood Pressure Collaboration in Patients With Hypertension (ABC-H) Meta-Analysis. *Hypertension* 2016; 67: 693-700.
3. Nami R, Mondillo S, Agricola E et al. Aerobic exercise training fails to reduce blood pressure in nondipper-type hypertension. *Am J Hypertens* 2000; 13: 593-600.
4. Di Raimondo D, Tuttolomondo A, Miceli S, Milio G, Licata G, Pinto A. Aerobic physical activity based on fast walking does not alter blood pressure values in non-dipper essential hypertensives. *Int Angiol* 2012; 31: 142-9.
5. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000; 342: 836-43.
6. Ermis N, Yagmur J, Acikgoz N et al. Serum gamma-glutamyl transferase (GGT) levels and inflammatory activity in patients with non-dipper hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2012; 34: 311-5.
7. Sunbul M, Gerin F, Durmus E et al. Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratio in patients with dipper versus non-dipper hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2014; 36: 217-21.
8. Conraads VM, Vanderheyden M, Paelinck B et al. The effect of endurance training on exercise capacity following cardiac resynchronization therapy in chronic heart failure patients: a pilot trial. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14: 99-106.
9. Cerqueira E, Marinho DA, Neiva HP, Lourenco O. Inflammatory Effects of High and Moderate Intensity Exercise-A Systematic Review. *Front Physiol* 2019; 10: 1550.
10. Karvonen J, Vuorimaa T. Heart rate and exercise intensity during sports activities. Practical application. *Sports Med* 1988; 5: 303-11.
11. Borg GA. Perceived exertion. *Exerc Sport Sci Rev* 1974; 2: 131-53.
12. Cornelissen VA, Buys R, Smart NA. Endurance exercise beneficially affects ambulatory blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2013; 31: 639-48.



13. Hornyak M, Cejnar M, Elam M, Matousek M, Wallin BG. Sympathetic muscle nerve activity during sleep in man. *Brain* 1991; 114: 1281-95.
14. Floras JS, Sinkey CA, Aylward PE, Seals DR, Thoren PN, Mark AL. Postexercise hypotension and sympathoinhibition in borderline hypertensive men. *Hypertension*. 1989; 14: 28-35.
15. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2005; 46: 667-75.
16. Bartlett DB, Shepherd SO, Wilson OJ et al. Neutrophil and Monocyte Bactericidal Responses to 10 Weeks of Low-Volume High-Intensity Interval or Moderate-Intensity Continuous Training in Sedentary Adults. *Oxid Med Cell Longev* 2017; 2017: 8148742.
17. Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SL, Markoff PA et al. The effects of moderate exercise training on natural killer cells and acute upper respiratory tract infections. *Int J Sports Med* 1990; 11: 467-73.
18. Johari Moghadam A, Azizinejad S. Study of High Sensitive C-Reactive Protein (HS-CRP) After Cardiac Rehabilitation Program in Patients Undergoing Isolated CABG. *Int J Biomed Sci* 2016; 12: 143-8.
19. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol* 2018; 9: 754.
20. Tchernof A, Nolan A, Sites CK, Ades PA, Poehlman ET. Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. *Circulation* 2002; 105: 564-9.
21. Okita K, Nishijima H, Murakami T, Nagai T, Morita N, Yonezawa K, et al. Can exercise training with weight loss lower serum C-reactive protein levels? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1868-73.
22. De Rosa S, Cirillo P, Pacileo M, Di Palma V, Paglia A, Chiariello M. Leptin stimulated C-reactive protein production by human coronary artery endothelial cells. *J Vasc Res* 2009; 46: 609-17.
23. Gazi E, Bayram B, Gazi S et al. Prognostic Value of the Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Patients With ST-Elevated Acute Myocardial Infarction. *Clin Appl Thromb Hemost* 2015; 21: 155-9.
24. Balta S, Ozturk C, Balta I et al. The Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Inflammation. *Angiology* 2016; 67: 298-9.
25. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557-65.

■ Original Article

Investigation of mitochondrial DNA polymorphisms in patients with hematological malignancy

Hematolojik maligniteli hastalarda mitokondriyal DNA polimorfizmlerinin araştırılması mitochondrial DNA polymorphisms

Neslihan DUZKALE^{1*} , Cigdem YUCE KAHRAMAN² , İlhami KIKI³ , Rahsan YILDIRIM⁴ ,
Gulden SINCAN³ , Abdulgani TATAR² 

¹Diskapi Yildirim Beyazit Training and Research Hospital, Department of Medical Genetics, Ankara / TURKEY

²Ataturk University, Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics, Erzurum / TURKEY

³Ataturk University, Faculty of Medicine Department of Internal Medicine, Division of Hematology, Erzurum / TURKEY

⁴ Medical Park Antalya Hospital Complex, Department of Internal Medicine, Division of Hematology, Antalya / TURKEY

Abstract

Aim: Mitochondrial DNA (mtDNA) polymorphisms can be considered as a molecular marker in susceptibility to various types of cancer. In this study, we aimed to investigate the potential relationship of mtDNA polymorphisms with disease etiopathogenesis in patients with hematological malignancy.

Material and Methods: This study was carried out with the participation of 80 patients diagnosed with hematological malignancy and 80 healthy individuals in the Department of Medical Genetics, Atatürk University. In all participants, 13 polymorphism regions of 6 coding genes of mtDNA were investigated by Polymerase chain reaction restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) method. SNPs evaluated in the study; NADH dehydrogenase subunit 5-13704 (C>T), Cytochrome b 15315 (C>T), 12S rRNA 740 (G>A) and 680 (T>C), Cytochrome C Oxidase I 7319 (T>C), -7444 (G>A), Cytochrome C Oxidase II 8252 (C>G), 7660 (G>A), 7975 (A>G), 8014 (A>G), 8113 (C>A), 8152 (G>A) and tRNA lysine 8310 (T>C) were identified as.

Results: ND-5 13704 (C>T) polymorphism was statistically significant in patients with hematological malignancies compared to healthy controls ($p = 0.001$). There was no significant difference between patients and controls in other evaluated polymorphisms.

Conclusion: Although the findings obtained from this study suggest that mtDNA ND-5 13704 (C>T) polymorphism may play a role in the etiopathogenesis of hematological malignancies, large-scale studies are needed to determine the importance of this polymorphic region.

Keywords: Hematologic malignancy; Mitochondrial DNA; Polymorphism; NADH dehydrogenase

Corresponding Author*: Neslihan DUZKALE, Diskapi Yildirim Beyazit Training and Research Hospital, Department of Medical Genetics, Ankara / TURKEY

E-mail: neslihanduzkale@gmail.com

ORCID: 0000-0001-6122-5316

Received: 01.04.2021 accepted: 28.05.2021

Doi: 10.18663/tjcl.907688

Öz

Amaç: Mitokondriyal DNA (mtDNA) polimorfizmleri, çeşitli kanser türlerine duyarlılıkta moleküler bir belirteç olarak düşünülebilir. Bu çalışmada, hematolojik malignite tanılı hastalarda mtDNA polimorfizmlerinin hastalık etyopatogenezi ile muhtemel ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda hematolojik malignite tanısı almış 80 hasta ve 80 sağlıklı bireyin katılımıyla gerçekleştirildi. Tüm katılımcılarda, mtDNA'nın 6 kodlama genindeki 13 polimorfizm bölgesi, PCR-RFLP yöntemi ile araştırıldı. Çalışmada değerlendirilen SNP'ler; NADH dehidrojenaz alt birimi 5-13704 (C >T), Sitokrom b 15315 (C>T), 12S rRNA 740 (G>A) ve 680 (T>C), Sitokrom C Oksidaz I 7319 (T>C), 7444 (G>A), Sitokrom C Oksidaz II 8252 (C>G), 7660 (G>A), 7975 (A>G), 8014 (A>G), 8113 (C>A), 8152 (G>A) ve tRNA lizin 8310 (T>C) olarak tanımlandı.

Bulgular: ND-5 13704 (C>T) polimorfizmi, hematolojik maligniteli hastalarda sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001). Değerlendirilen diğer polimorfizmlerde hastalar ve kontroller arasında anlamlı bir fark yoktu.

Sonuç: Bu çalışmadan elde edilen bulgular, mtDNA ND-5 13704 (C>T) polimorfizminin, hematolojik malignitelerin etyopatogenezinde rol oynayabileceğini düşündürse de, bu polimorfik bölgenin önemini belirlemek için büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hematolojik malignite; Mitokondriyal DNA; Polimorfizm, NADH dehidrojenaz

Introduction

Mitochondria are cytoplasmic organelles that play a role in the regulation of many important physiological processes in the cell. It plays a role in the production of ATP required for the cell, modulation of the oxidation-reduction process called redox, production of reactive oxygen species (ROS), control of cytosolic calcium levels and Fe / S biogenesis, intrinsic pathway of apoptosis and the formation of some cytosolic precursors [1, 2]. The mitochondrial genome, which accounts for about 0.5-1% of the total DNA in the cell, contains 37 genes. In these genes, one single nucleotide polymorphism (SNP) is observed for every 13 base pair, these SNPs may cause an increased risk of various types of cancer according to the studies [3]. The mechanism underlying the relationship between specific mtDNA SNPs and malignancy susceptibility is still unclear [4]. It has been reported in the literature that sequence variants of mitochondrial NADH dehydrogenase, Cytochrome b, Cytochrome C Oxidase I, 12S rRNA, Cytochrome C Oxidase II and tRNA genes can affect the OXPHOS process, cause an increase in ROS production and eventually initiate carcinogenesis [5-8].

In this study, we aimed to examine 13 SNPs of these six genes from the mtDNAs of patients diagnosed with hematological malignancy using the Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP) method and to investigate the possible importance of these SNPs in cancer etiopathogenesis.

Material and Methods

Data of Patients

This study was conducted in Medical Genetics Department of Ataturk University between September 2011 and December 2011 in order to determine the relationship between mtDNA polymorphisms and disease etiology in patients with hematological malignancy. According to the World Health Organization diagnostic criteria [9, 10], 80 patients between the ages of 18-82 who were diagnosed with acute myeloid/lymphoid and chronic myeloid/lymphoid leukemia and 80 healthy individuals between the ages of 18-87 were included in this study. Information on the demographic and clinical characteristics of the patients was obtained from the patients and their medical records.

Statement of Ethics

Before the study written informed consent was obtained from the patients and healthy volunteers who participated in the study to publish all data about the study. This study was conducted considering ethical responsibilities according to the World Medical Association and the Declaration of Helsinki. The study was approved by the independent Ethics Committee of Ataturk University Medical Faculty Hospital (Document No:2011-08/7).

Total DNA extraction

DNA isolation from peripheral blood was performed according

to the manufacturer's DNA-mini kit (Qiagen, Turkey) protocol. Isolated mtDNA samples were stored at -20°C. DNA quality was measured and standardized by spectrophotometry.

PCR amplification of mtDNA fragment

The SNP regions examined in this study are located in genes that play important roles in the OXPHOS pathway and are classified as "benign and likely benign" according to recent guidelines [11] (Tab.1).

In this research, one 0.5 ml PCR tube was labeled for each individual. 50 µl of the mixture was prepared for PCR. 5 µl DNA solution, 10 µl sterile double distilled water, 14 µl PCR master mix and 1.5 µl primer mix (Metabion, Germany) were used for the area concerned. While preparing the primary mixture; 5 µl of each forward and reverse primer of the relevant region was taken and diluted with 90 µl distilled water (Tab.2).

Table 1: SNPs investigated in this study

Gene	HGVS coding	Annotation	Interpretation	AA Change	Allele N	Hom AC	Homo AF	Het AC	Het AF	Ref
MT-ND5	c.13704 C>T	Synonymous	L. B.	p.Arg456Arg	19508	2	0.0001025	1	0.00005126	(39)
MT-CYB	c.15315 C>T	Missense	B.	p.Ala190Val	39116	20	0.0005113	1	0.00002556	(40)
MT-RNR1	c.740 G>A	NCT	B.	rRNA	4812	54	0.01122	1	0.0002078	(41)
MT-RNR1	c.680 T>C	NCT	B.	rRNA	5585	808	0.1447	1	0.0001791	(42)
MT-CO1	c.7319 T>C	Synonymous	B.	p.Ile472Ile	32265	6	0.0001860	1	0.00003099	(43)
MT-CO1	c.7444 G>A	Stop Loss	B.	p.*514Lys	53773	302	0.005616	10	0.0001860	(44)
MT-CO2	c.7660 G>A	Synonymous	B.	p.Asp25Asp	26943	51	0.001893	1	0.00003712	(45)
MT-CO2	c.7975 A>G	Synonymous	B.	p.Pro130Pro	24895	29	0.001165	2	0.00008034	(46)
MT-CO2	c.8014 A>G	Synonymous	B.	p.Val143Val	39552	34	0.0008596	2	0.00005057	(47)
MT-CO2	c.8252 C>G	Missense	L.B.	Pro223Ala	15484	0	0.000	2	0.0001292	(48)
MT-CO2	c.8113 C>A	Synonymous	B.	p.Pro176Pro	3343	7	0.002094	0	0.000	(49)
MT-CO2	c.8152 G>A	Synonymous	B.	p.Pro189Pro	54597	70	0.001282	9	0.0001648	(50)
MT-TK	c.8310 T>C	NCT	B.	tRNA	41713	21	0.0005034	2	0.00004795	(51)

MT-ND5: NADH dehydrogenase subunit 5; MT-CYB: Cytochrome b; MT-RNR1: 12S rRNA; MT-CO1: Cytochrome C Oxidase I; MT-CO2: Cytochrome C Oxidase II; MT-TK: tRNA lysine; L.B.: Likely Benign; B: Benign; Nuc: Nucleotide; AA: Amino Acid; Allele N: Allele Number; Hom AC: Homoplasmic Allele Count; Hom AF: Homoplasmic Allele Frequency; Het AC: Heteroplasmic Allele Count; Het AF: Heteroplasmic Allele Frequency; NCT: Non-Coding Transcript

Table 2: Primers used in this study

Primer No	Genes	Primers	MtDNA Position	PCR product (bp)
1	Sitokrom b	Forward: 5'-ACATCGGCATTATCCTCCTG-3' Reverse: 5'-GAGGGCGTCTTTGATTGTGT-3'	15087-15436	350
2	ND5	Forward: 5'-ACATCGGCATTATCCTCCTG-3' Reverse: 5'-GAGGGCGTCTTTGATTGTGT-3'	13627-13955	328
3	12S rRNA	Forward: 5'-GGTATGCACTTTTAACAGTCACC-3' Reverse: 5'-ACTTGGGTTAATCGTGTGACC-3'	412-921	510
4	Sitokrom C Oksidaz I	Forward: 5'-ACCCGATGCATACACCA-3' Reverse: 5'-GGACTAGGAAGCAGATAAGGAAA-3'	7231-7700	470
5	Sitokrom C Oksidaz II	Forward: 5'-CTAATCTTCAACTCCTACATACTCC-3' Reverse: 5'-GCCATACGGTAGTATTTAGTTGG-3'	7931-8393	463

Bp: base pair



In this study, XP Thermal Cycler (Bioer, China) device was used. PCR was performed with 35 cycles of denaturation: at 95 ° C for 1 min; annealing: at 58 ° C for 1 min; elongation: at 72 ° C for 1 min". From obtained products, 4 µl of each was taken and mixed with 0.4 µl DNA dye (Metabion, Germany) and it was run at 120 V current for 20 minutes using 1.8% agarose gel in an electrophoresis system (Wealtec, USA). At the gel-imaging system (Syngene, USA) the band lengths were compared with marker DNA (Thermo Fermentas, Turkey) under UV light. It was decided that the PCR process was successful for the samples with the desired band lengths.

Restriction enzymes application

It was used the NCBI database for determine the sequence

and location of the gene regions where the mtDNA SNPs to be investigated are located (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore>). NEBcutter V2.0 program was selected for determination of suitable enzyme and products to be used for cutting the obtained sequence (<http://nc2.neb.com/NEBcutter2/?name>). For each sample 0.5 µl SNP region determination enzyme (Thermo Fermentas, Turkey) and 8 µl of PCR product were mixed. In the condition of 9 µl of distilled water and 3 µl of buffer (Thermo Fermentas, Turkey) were added to this mixture. The resulting mixture was incubated at 37 ° C for 1 night (overnight). In the end, samples were run for 3 hours at 85 V current in a 3% agarose gel and evaluated under UV light based on the band size for Marker DNA (Tab.3).

Table 3: Restriction enzymes used in this study and their effect on PCR products

Primer No	Gene SNP	Restriction Enzyme	Enzyme recognition sites	PCR Product	Wild Genotype	Heteroplasmic Genotype	Homoplasmic Genotype
1	Sitokrom b-15315 (C>T)	Mbol	5'.....▼GATC.....3' 3'.....CTAG▲.....5'	350 bp	270 bp 76 bp	350 bp 270 bp 76 bp	350 bp
2	NADH dehydrogenase subunit 5-13704 (C>T)	Mval (BstNI)	5'.....CC▼WGG.....3' 3'.....GGW▲CC.....5'	328 bp	249 bp 79 bp	328 bp 249 bp 79 bp	328 bp
3	12S rRNA – 740 (G>A)	Mbol	5'.....▼GATC.....3' 3'.....CTAG▲.....5'	510 bp	314 bp 182 bp	510 bp 314 bp 182 bp	510 bp
3	12S rRNA – 680 (T>C)	Ddel	5'.....C▼TNAG.....3' 3'.....GANT▲C.....5'	510 bp	268 bp 242 bp	510 bp 268 bp 242 bp	510 bp
4	Sitokrom C Oksidaz I-7319 (T>C)	DdeI	5'.....C▼TNAG.....3' 3'.....GANT▲C.....5'	470 bp	470 bp	470 bp 381 bp 85 bp	381 bp 85 bp
4	Sitokrom C Oksidaz I-7444 (G>A)	Xbal	5'.....T▼CTAGA.....3' 3'.....AGATC▲T.....5'	470 bp	260 bp 210 bp	470 bp 260 bp 210 bp	470 bp
4	Sitokrom C Oksidaz II-7660 (G>A)	Mbol	5'.....▼GATC.....3' 3'.....CTAG▲.....5'	470 bp	427 bp 43 bp	470 bp 427 bp 43 bp	470 bp
5	Sitokrom C Oksidaz II-7975 (A>G)	Mval (BstNI)	5'.....CC▼WGG.....3' 3'.....GGW▲CC.....5'	463 bp	419 bp 44 bp	463 bp 419 bp 44 bp	463 bp
5	tRNA lysine-8310 (T>C)	Ddel	5'.....C▼TNAG.....3' 3'.....GANT▲C.....5'	463 bp	379 bp 81 bp	463 bp 379 bp 81 bp	463 bp
5	Sitokrom C Oksidaz II-8014 (A>G)	Rsal	5'.....GT▼AC.....3' 3'.....CA▲TG.....5'	463 bp	380 bp 83 bp	463 bp 380 bp 83 bp	463 bp
5	Sitokrom C Oksidaz II-8252 (C>G)	HaeIII	5'.....GG▼CC.....3' 3'.....CC▲GG.....5'	463 bp	321 bp 142 bp	463 bp 321 bp 142 bp	463 bp
5	Sitokrom C Oksidaz II-8113 (C>A), 8152 (G>A)	MspI	5'.....C▼CGG.....3' 3'.....GGC▲C.....5'	463 bp	281 bp 182 bp OR 243 bp 182 bp 38 bp	281 bp 182 bp OR 463 bp 243 bp 182 bp 38 bp	463 bp

Bp: base pair

Data analysis

Mitomap database (<https://www.mitomap.org/MITOMAP>) and Alamut program (<https://www.interactive-biosoftware.com>) were used in the analysis of all SNP regions. The haplogroup frequencies of the variants were determined using the V3.1 version of the GnomAD database (<https://gnomad.broadinstitute.org/>). The guidelines in the final manual of ACMG/AMG were followed for annotations of all sequence variants [11].

Statistical analyses

SPSS (IBM SPSS Statistics 24) program was used for the statistical evaluation of all results obtained. Examination of the relations of two qualitative variables was done with " χ^2 -cross tables". A p-value of 0.05 or less at the statistical significance level was accepted as a significant result.

Results

Among 80 patients included in this study, 30 had a diagnosis of chronic myeloid leukemia (CML), 20 acute myeloid leukemia (AML), 18 chronic lymphocytic leukemia (CLL), and 12 acute lymphoblastic leukemia (ALL). Among these patients 38 (47.5%) were female, 42 (52.5%) were male and their mean age was calculated as 48.60 ± 18.7 (range:18-82). In the control group, there were 80 healthy individuals, 39 (48.7%) females and 41 (51.3%) males. Their mean age was calculated as 41.79 ± 18.5 (range: 18-87). Among the SNPs evaluated in the study, Cytochrome b-15315 (C>T), 12S rRNA -740 (G>A), 12S rRNA-680 (T>C), Cytochrome C Oxidase I-7319 (T>C), Cytochrome C Oxidase I-7444 (G>A), Cytochrome C Oxidase II-7660 (G>A), Cytochrome C Oxidase II-7975 (A>G), tRNA lysine-8310 (T>C), Cytochrome C Oxidase II-8014 (A>G), Cytochrome C Oxidase II-8113 (C>A) and Cytochrome C Oxidase II-8152 (G>A); It was observed normal for patient and control groups.

The Cytochrome C Oxidase II region 8252 (C>G) polymorphism was observed as homoplasmic in 4 (5%) of the patients and heteroplasmic in 11 (13.75%). In the control group, 3 people (3.75%) were found to be homoplasmic and 10 (12.5%) were heteroplasmic in terms of this polymorphism. No significant difference was found by the statistical comparison of both groups ($p = 0.895$) (Fig.1).

In terms of 13704 (C>T) polymorphism on ND5 region; only 1 (1.25%) person in the control group and 12 (15%) people in the patient group were found to be homoplasmic. Homoplasmism is statistically significant in the patient group compared to the healthy controls group ($p=0.001$). This polymorphism showed no significant

difference between patient subgroups and gender (Fig.2).

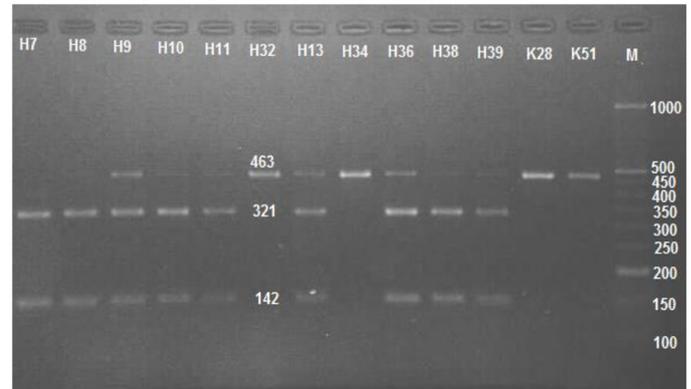


Figure 1: Agarose gel image of Cytochrome C Oxidase II region 8252C>G polymorphism.

Figure 1 Legend: M: Marker DNA; H: Patient sample; K: Control sample; H7, H8, H10, H11, H38, H39 wild genotype; H32, H34, K28, K51 homoplasmic genotype; H9, H13, H36 heteroplasmic genotype.

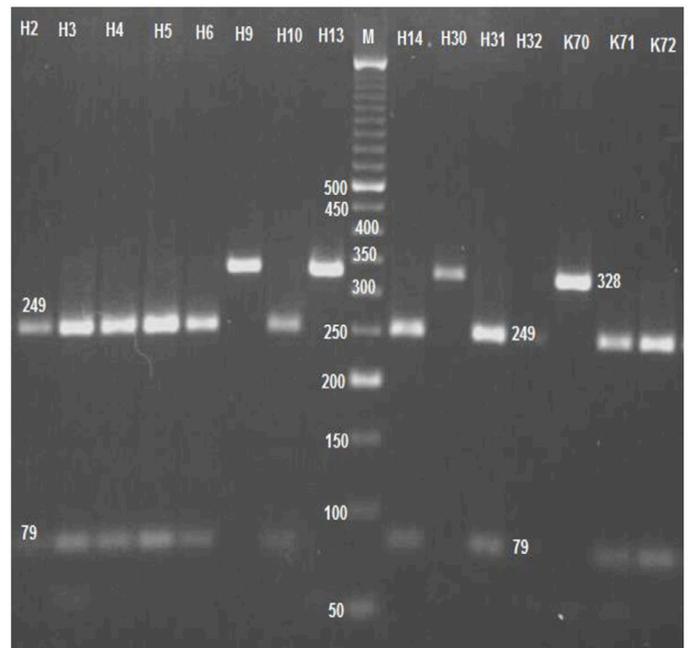


Figure 2: Agarose gel image of ND5 13704C>T polymorphism.

Figure 2 Legend: M: Marker DNA; H: Patient sample; K: Control sample; H2, H3, H4, H5, H6, H10, H14, H31, H32, K71, K72 wild genotype; H9, H13, H30 ve K70 homoplasmic genotype.

Discussion

Most of the human mitochondrial genome contains genes that encode as opposed to the nuclear genome, and the evolutionary rate of the mitochondrial genome is 5-10 times greater than the nuclear genome. Therefore, it is thought that mitochondrial genome polymorphisms may contribute to functional differences between individuals in terms of bioenergetic efficiency, metabolic rate, oxygen consumption and ROS production compared to the nuclear genome [12].



It is shown that various polymorphisms could be effective in the carcinogenesis process by increasing ROS production. Increased ROS levels may cause activation of an oncogenic pathway, which is a risk factor in cancer development, as well as changes in the efficacy of an apoptotic reaction that has a protective effect in the last stages of cancer development [13, 14]. Many parameters related to nuclear DNA, which is known to be important in the diagnosis and progression of the disease in hematological malignancies, have been defined [15]. In addition, in this disease group, various mutations and polymorphisms associated with the disease have been reported in mitochondrial DNA. In studies investigating the relationship between mtDNA polymorphisms and cancer; it has been argued that these variants may be important for determining DNA damage and individual susceptibility to carcinogens and can be considered as a molecular marker in various types of cancer [16]. These variations have shown that not only the risk of developing cancer, but also the occurrence of cancer-related symptoms, cancer treatment, and disease outcomes [2, 17].

The importance of mtDNA variants in hematological malignancies was first described by Clayton et al. in 1967, with a study conducted on leukemia patients. They argued that mtDNA has an important role in the etiology and treatment of acute and chronic leukemias [18]. In subsequent studies, Gatterman et al. suggested that mtDNA variants may contribute to the development of leukemia by increasing clonal expression in myelodysplastic syndrome (MDS) patients [19]. Wulfert et al. found a high proportion of mtDNA variants in patients with MDS and myeloproliferative disease. These variants concentrated in the control region of tRNA and rRNA, it has been detected less in the coding genes regions [20]. Similarly, in the studies of Yao et al. on leukemia patients, mtDNA variations were mostly observed in the control region [21]. In other studies; it has been claimed that the variations detected in D-Loop, the control region of mtDNA, contribute to the carcinogenesis process and are significantly associated with disease progression [22-24]. Cerezo et al. argued that various variants detected in mtDNAs of CLL patients may cause mtDNA instability and that these variants may contribute to the tumoral process even if they cannot be shown as the primary cause of CLL [25]. Carew et al. also detected many polymorphisms and mutations in the mtDNAs of CLL patients. In these patients after chemotherapy, there was an increase in mutation density. A positive correlation between superoxide anion production and mtDNA mutations has been observed [26]. Grist et al. in AML and ALL patients [27], Shin et al. in myelodysplasia patients [28], and Monnat et al. in leukemia and lymphoma cell lines [29] found various mutations and SNPs of mtDNA in their studies. Linnartz et al. identified various variants in genes encoding rRNA, tRNA and polypeptide

in mtDNAs of AML patients developing secondary MDS and claimed that these variants may have a role in malignancy development [30]. He et al. identified many mtDNA variants in leukemia patients and specifically claimed that a variant in the cytochrome b region could be a clonal marker [31].

In this study, 13 SNPs in six gene of encoding mtDNA in 80 patients with hematological malignancies were examined by PCR-RFLP method. PCR-RFLP method was preferred because it is a reliable, sensitive and inexpensive method that does not require any funding for us. The limitations of this study were the heterogeneity of subgroup diagnoses of hematologic malignancy patients and the relatively small size of our case series, and the inability to rule out environmental and / or individual factors that could cause cancer susceptibility. Although there are mtDNA studies in hematological malignancy in the literature, the selected SNPs of our study were not studied and there is no information about their importance in hematological malignancies. In our study, evaluated SNPs are m.15315C>T, m.740G>A, m.680T>C, m.7319T>C, m.7444G>A, m.7660G>A, m.7975A>G, m.8310T>C, m. 8014A>G, m.8113C>A, m.8152G>A, and all of them were observed normal for the patient and control groups. Although individuals with heteroplasmic and homoplasmic genotype were found in the patient and control groups in the investigation of Cytochrome C Oxidase II-8252 (C>G) polymorphism, it showed no statistically significant ($p=0.895$). One of the regions of the oxidative phosphorylation system (OXPHOS) that contains common defects is the last component of the electron transport chain of cytochrome c oxidase and provides the transfer of electrons from cytochrome c to oxygen. Larger-scale studies are necessary to explain the possible role of SNPs in this region as well as other coding gene regions, due to its indisputable importance in OXPHOS in cancer investigation. In our study, ND-5 13704 (C>T) polymorphism of the Complex I region was found to be significantly positive in patients diagnosed with hematological malignancy compared to healthy controls ($p=0.001$). In literature genomic changes of Complex I have been reported in many cancer patients It has been suggested that SNPs in this region cause oxidative damage by causing an increase in ROS production and may facilitate the development of neoplastic transformation and metastasis [32, 33]. The polymorphisms of this gene was studied for the first time by Canter et al. and an increased risk of breast cancer was observed in polymorphic women [32]. This region SNPs have also shown an increased risk of prostate and esophageal cancer [33]. La Biche et al. claimed that the expression of the ND5 Complex I subunit in metastatic lymphoma cells was increased compared to nonmetastatic cells and that increased

ND5 expression may play a role in lymphoma metastasis [34, 35]. Studies on these Complex I respiratory defects have shown an increase in the levels of bcl-2, an anti-apoptotic protein, and a decrease in Bax, a pro-apoptotic protein, in cells [36, 37]. Allegra et al. suggested that Complex I plays an important role in the metabolic processing of carcinogens and alterations in the function of this complex may contribute to the accumulation of mutagens [33]. Vanniarajan et al. claimed that the ND5 gene region is the hot spot region of the mitochondrial genome [38].

Conclusion

In our study, the presence of this polymorphism in the ND5 region, known as a hot spot in the literature, was found to be statistically significantly higher in patients compared to healthy ones. As a result, the 13704 (C>T) polymorphism in the ND5 region may play a role in the carcinogenesis process and contribute to the formation of hematological malignancy.

Declaration of conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Funding

This research was supported by Ataturk University Scientific Research Project (2009/305). Findings from the study were presented at the 62nd Annual Meeting of the American Society for Human Genetics (ASHG).

Availability of data and materials

The data are available on special request.

References

1. Lane N, Martin W. The energetics of genome complexity. *Nature*. 2010; 467: 929-34.
2. Wallace DC. Mitochondria and cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2012; 12 :685-98.
3. Fernández-Silva P, Enriquez JA, Montoya J. Replication and transcription of mammalian mitochondrial DNA. *Experimental physiology*. 2003; 88 :41-56.
4. Singh KK, Kulawiec M. Mitochondrial DNA polymorphism and risk of cancer. *Cancer Epidemiology: Springer*; 2009: 291-303.
5. Hertweck KL, Dasgupta S. The landscape of mtDNA modifications in cancer: a tale of two cities. *Frontiers in oncology*. 2017; 7: 262.
6. Hüttemann M, Lee I, Grossman LI, et al. Phosphorylation of mammalian cytochrome c and cytochrome c oxidase in the regulation of cell destiny: respiration, apoptosis, and human disease. *Mitochondrial Oxidative Phosphorylation: Springer*; 2012: 237-64.
7. Wang H, Xu J, Li D, Zhang S, et al. Identification of sequence polymorphisms in the mitochondrial cytochrome c oxidase genes as risk factors for hepatocellular carcinoma. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2018; 32: 22299.
8. Meng X-L, Meng H, Zhang W, et al. The role of mitochondrial tRNA variants in female breast cancer. *Mitochondrial DNA Part A*. 2016; 27: 3199-201.
9. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009; 114: 937-51.
10. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2011; 117: 5019-32.
11. McCormick EM, Lott MT, Dulik MC, et al. Specifications of the ACMG/AMP standards and guidelines for mitochondrial DNA variant interpretation. *Human Mutation*. 2020.
12. Andrews RM, Kubacka I, Chinnery PF, Lightowlers RN, Turnbull DM, Howell N. Reanalysis and revision of the Cambridge reference sequence for human mitochondrial DNA. *Nature genetics*. 1999; 23: 147.
13. Lu J, Qian Y, Li Z, et al. Mitochondrial haplotypes may modulate the phenotypic manifestation of the deafness-associated 12S rRNA 1555A> G mutation. *Mitochondrion*. 2010; 10: 69-81.
14. Beckstead WA, Ebbert MT, Rowe MJ, et al. Evolutionary pressure on mitochondrial cytochrome b is consistent with a role of Cytb17T affecting longevity during caloric restriction. *PLoS One*. 2009; 4: 5836.
15. Öz Ö. JAK2 V617F Mutation Frequency in Chronic Myeloproliferative Disease Cases. *Harran University Faculty of Medicine Journal*. 2019; 16: 492-5.
16. Goode EL, Ulrich CM, Potter JD. Polymorphisms in DNA repair genes and associations with cancer risk. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2002; 11: 1513-30.
17. Parr RL, Dakubo GD, Thayer RE, et al. Mitochondrial DNA as a potential tool for early cancer detection. *Human genomics*. 2006; 2: 252.
18. Clayton DA, Vinograd J. Complex mitochondrial DNA in leukemic and normal human myeloid cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1969; 62: 1077-84.
19. Gattermann N. From sideroblastic anemia to the role of mitochondrial DNA mutations in myelodysplastic syndromes. *Leukemia research*. 2000; 24: 141-51.
20. Wulfert M, Küpper AC, Tapprich C, et al. Analysis of mitochondrial DNA in 104 patients with myelodysplastic syndromes. *Experimental hematology*. 2008; 36: 577-86.
21. Yao Y-G, Ogasawara Y, Kajigaya S, et al. Mitochondrial DNA sequence variation in single cells from leukemia patients. *Blood*. 2007; 109: 756-62.
22. Zhou J, Gou H, Ye Y, et al. Sequence variations of mitochondrial DNA D-loop region in patients with acute myeloid leukemia. *Oncology letters*. 2017; 14: 6269-76.



23. Lee H, Geng C, Cheng M, et al. Single nucleotide polymorphisms in the mitochondrial displacement loop and age-at-onset of familial breast cancer. *Mitochondrial DNA Part A*. 2016; 27: 3082-5.
24. Li S, Wan P, Peng T, et al. Associations between sequence variations in the mitochondrial DNA D-loop region and outcome of hepatocellular carcinoma. *Oncology letters*. 2016; 11: 3723-8.
25. Cerezo M, Bandelt H-J, Martín-Guerrero I, et al. High mitochondrial DNA stability in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *PloS one*. 2009; 4: 7902.
26. Carew J, Zhou Y, Albitar M, et al. Mitochondrial DNA mutations in primary leukemia cells after chemotherapy: clinical significance and therapeutic implications. *Leukemia*. 2003; 17: 1437-47.
27. Grist SA, Lu X, Morley AA. Mitochondrial mutations in acute leukaemia. *Leukemia*. 2004; 18: 1313-6.
28. Shin MG, Kajigaya S, Levin BC, et al. Mitochondrial DNA mutations in patients with myelodysplastic syndromes. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2003; 101: 3118-25.
29. Monnat RJ, Maxwell CL, Loeb LA. Nucleotide sequence preservation of human leukemic mitochondrial DNA. *Cancer research*. 1985; 45: 1809-14.
30. Linnartz B, Anglmayer R, Zanssen S. Comprehensive scanning of somatic mitochondrial DNA alterations in acute leukemia developing from myelodysplastic syndromes. *Cancer research*. 2004; 64: 1966-71.
31. He L, Luo L, Proctor S, et al. Somatic mitochondrial DNA mutations in adult-onset leukaemia. *Leukemia*. 2003; 17: 2487-91.
32. Canter JA, Kallianpur AR, Parl FF, et al. Mitochondrial DNA G10398A polymorphism and invasive breast cancer in African-American women. *Cancer research*. 2005; 65: 8028-33.
33. Allegra E, Garozzo A, Lombardo N, et al. Mutations and polymorphisms in mitochondrial DNA in head and neck cancer cell lines. *Acta otorhinolaryngologica italica*. 2006; 26: 185.
34. LaBiche RA, Yoshida M, Gallick GE, et al. Gene expression and tumor cell escape from host effector mechanisms in murine large cell lymphoma. *Journal of cellular biochemistry*. 1988; 36: 393-403.
35. LaBiche RA, Demars M, Nicolson GL. Transcripts of the mitochondrial gene ND5 are overexpressed in highly metastatic murine large cell lymphoma cells. *Vivo*. 1992; 6: 317-24.
36. Bargou RC, Daniel PT, Mapara MY, et al. Expression of the bcl-2 gene family in normal and malignant breast tissue: low bax- α expression in tumor cells correlates with resistance towards apoptosis. *International journal of cancer*. 1995; 60: 854-9.
37. Binder C, Marx D, Binder L, Schauer A, Hiddemann W. Expression of Bax in relation to Bcl-2 and other predictive parameters in breast cancer. *Annals of oncology*. 1996; 7: 129-33.
38. Vanniarajan A, Nayak D, Reddy AG, et al. Clinical and genetic uniqueness in an individual with MELAS. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2006; 141: 440-4.
39. Tanaka M, Ozawa T. Strand asymmetry in human mitochondrial DNA mutations. *Genomics*. 1994; 22: 327-35.
40. Marcus JH, Posth C, Ringbauer H, et al. Genetic history from the Middle Neolithic to present on the Mediterranean island of Sardinia. *Nature communications*. 2020; 11: 1-14.
41. Finnilä S, Lehtonen MS, Majamaa K. Phylogenetic network for European mtDNA. *The American Journal of Human Genetics*. 2001; 68: 1475-84.
42. Mishmar D, Ruiz-Pesini E, Golik P, et al. Natural selection shaped regional mtDNA variation in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003; 100: 171-6.
43. van Oven M. Revision of the mtDNA tree and corresponding haplogroup nomenclature. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010; 107: 38-9.
44. Dobrowolski SF, Gray J, Miller T, et al. Identifying sequence variants in the human mitochondrial genome using high-resolution melt (HRM) profiling. *Human mutation*. 2009; 30: 891-8.
45. Batini C, Lopes J, Behar DM, et al. Insights into the demographic history of African Pygmies from complete mitochondrial genomes. *Molecular biology and evolution*. 2011; 28: 1099-110.
46. Hamblet NS, Ragland B, Ali M, et al. Mutations in mitochondrial-encoded cytochrome c oxidase subunits I, II, and III genes detected in Alzheimer's disease using single-strand conformation polymorphism. *Electrophoresis*. 2006; 27: 398-408.
47. Gómez-Durán A, Pacheu-Grau D, López-Gallardo E, et al. Unmasking the causes of multifactorial disorders: OXPHOS differences between mitochondrial haplogroups. *Human molecular genetics*. 2010; 19: 3343-53.
48. Loo J-H, Trejaut JA, Yen J-C, et al. Genetic affinities between the Yami tribe people of Orchid Island and the Philippine Islanders of the Batanes archipelago. *BMC genetics*. 2011; 12: 21.
49. Ruvolo M, Zehr S, von Dornum M, et al. Mitochondrial COII sequences and modern human origins. *Molecular Biology and Evolution*. 1993; 10: 1115-35.
50. Kumar S, Bellis C, Zlojutro M, et al. Large scale mitochondrial sequencing in Mexican Americans suggests a reappraisal of Native American origins. *BMC Evolutionary Biology*. 2011; 11: 293.
51. Zsurka G, Schröder R, Kornblum C, et al. Tissue dependent co-segregation of the novel pathogenic G12276A mitochondrial tRNA^{Leu} (CUN) mutation with the A185G D-loop polymorphism. *Journal of Medical Genetics*. 2004; 41: 124.

To cite this article: Şahin Gt, Tanıdır İC, Öztürk E. Genel çocuk poliklinik başvurularında istenen çocuk kardiyoloji konsültasyonlarının değerlendirilmesi. Turk J Clin Lab 2021; 2: 155-160.

■ Orijinal Makale

Genel çocuk poliklinik başvurularında istenen çocuk kardiyoloji konsültasyonlarının değerlendirilmesi

Evaluation of cardiology consultations in general pediatrics outpatient clinic

Gülhan Tunca ŞAHİN¹ , İbrahim Cansaran TANIDIR² , Erkut ÖZTÜRK^{*3} 

¹Sağlık Bakanlığı Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Pediatrik Kardiyoloji, İstanbul / TÜRKİYE

²Sağlık Bakanlığı Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Pediatrik Kardiyoloji, İstanbul / TÜRKİYE

³Sağlık Bakanlığı Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Pediatrik Kardiyoloji, İstanbul / TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada genel çocuk poliklinik başvurularında istenen çocuk kardiyoloji konsültasyonlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Genel çocuk polikliniğine başvuran ve öncesinde bilinen kalp hastalığı öyküsü bulunmayan 16 yaşından küçük çocuklar çalışmaya alındı. En sık yönlendirilme nedenleri; fizik muayenede patoloji varlığı, EKG değişiklikleri ve ekokardiyografide patoloji varlığı araştırıldı. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma döneminde 480 olgu mevcuttu. Olguların yüzde %52'si erkek (n=250) ve ortalama yaş 36 ay (1 gün-13,3 yıl) idi. Olguların çocuk kardiyolojiye en sık yönlendirilme nedenleri %53 olguda üfürüm, %18 olguda göğüs ağrısı ve %8 olguda çarpıntı şeklindeydi. Yapılan kardiyovasküler sistem fizik muayenesinde %38 olguda üfürüm ve %10 olguda diğer patolojik bulgular görüldü.

Çekilen EKG'de %12 (n=58) olguda EKG anormallikleri saptandı. En sık gözlenen EKG anormallikleri 27 olguda patolojik QRS-T açısı, 25 olguda sağ aks deviasyonu ve 23 olguda sol aks deviasyonu şeklindeydi. Fizik muayene patoloji sonuçları ile elektrokardiyografi sonuçları istatistiksel olarak farklılıklar göstermekteydi (p<0.001).

Ekokardiyografik incelemede hastaların %62'sinde (n=346) normal kalp bulguları saptanırken, %38'inde (n=134) çeşitli bulgular tespit edildi. En sık tespit edilen bulgular patent foramen ovale (PFO) (%8), patent duktus arteriosus (PDA) (%4) ve atriyal septal defekt (ASD) (%4) idi. Fizik muayene patoloji sonuçları ile ekokardiyografi sonuçları istatistiksel olarak farklılıklar göstermekteydi (p<0.001).

Sonuç: Çocukta kalp hastalıkları farklı yakınmalar ile ortaya çıkabilmektedir. Çocuk kardiyoloji polikliniğine yönlendirilen olgularda kardiyovasküler sistem muayenesinde patolojik muayene varlığı ve/veya EKG değişiklikleri olması ekokardiyografide patoloji olasılığını arttırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, kalp hastalığı, elektrokardiyografi, ekokardiyografi

Sorumlu Yazar*: Erkut ÖZTÜRK, Sağlık Bakanlığı Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Pediatrik Kardiyoloji, İstanbul / TÜRKİYE

E-posta: erkut_ozturk@yahoo.com

ORCID: 0000-0002-1762-3269

Gönderim: 22.12.2020 Kabul: 10.04.2021

Doi: 10.18663/tjcl.843911



ABSTRACT

Aim: This study aimed to evaluate the pediatric cardiology consultations requested in the general pediatric admissions.

Material and Methods: All pediatric cardiology consultations performed for children under the age of 16 were included in the study. Patients with a history of known heart disease were excluded. The indication for consultations, physical examination findings, ECG, and echocardiographic examination results were evaluated.

Results: During the study period, 480 consultations were performed. The median age at the time of evaluation was 36 months (range 1 day-13.3 years. Among them, 52% were male (n=250). The most common basis for cardiology consultation were murmur in 53% of the patients, chest pain in 18 %, and palpitation in 8%. Physical examination revealed murmur in 38% of patients and additional pathological findings in 10%.

Arrhythmia was detected in 12% (n=58) of patients. The most common ECG abnormalities were pathological QRS-T angle in 27 cases, right axis deviation in 25, and left axis deviation in 23. There was a statistically significant difference in the presence of pathological physical examination findings and ECG results ($p<0.001$).

The echocardiographic assessment was normal in 62% (n=346) of patients, while various pathologies were diagnosed in 38% (n=134). The most common diagnosis were patent foramen ovale (8%), patent ductus arteriosus (4%), and atrial septal defect (4%). Pathological findings in physical examination and echocardiography showed a statistically significant difference ($p<0.001$).

Conclusion: Children with heart diseases may present with different complaints. The presence of pathological physical examination findings and/or arrhythmia increases the likelihood of detecting pathology in the echocardiographic evaluation of patients prompting pediatric cardiology consultation.

Keywords: Pediatric, heart disease, electrocardiography, echocardiography

Giriş

Çocukluk dönemi yaş grubu 0-18 yaş arasında yer alan büyüme ve gelişme özellikleri oldukça değişkenlik gösteren bir dönemdir. Bu dönemde kalple ilgili farklı sorunlar ortaya çıkabilmektedir. Örneğin yenidoğan bebeklerde doğumsal kalp hastalıkları daha ön planda iken yaşın ilerlemesiyle birlikte sonradan kazanılmış enfeksiyon ve genetik yolla geçen rahatsızlıklar kalp hastalıklarına daha sık neden olabilmektedir [1].

Kalp hastalıkları konjenital ve edinsel nedenlere bağlı oluşabilir. Konjenital Kalp Hastalıkları (KKH) çocuklarda yüzde 0,6-1 sıklıkta gözlenen, çok geniş spektrumdan çeşitli patolojiler ve alt grupları içeren heterojen hastalık gruplarıdır. Olguların yaşama şansının artması için zamanında ve doğru tanı koyulması ve buna yönelik uygun tedavi yaklaşımı oldukça önemlidir [1-2].

Çocuk kardiyolojisi polikliniklerine üfürüm, göğüs ağrısı, operasyon öncesi değerlendirme, morarma, çarpıntı vb şikayetlerle yönlendirme yapılabilmektedir. Literatürde bildirilen çalışmalarda üfürüm ve göğüs ağrısının çocuk kardiyoloji konsültasyonu istenmesinin en önemli iki sebebi olduğu bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada rutin muayeneler sırasında masum olarak, konjenital veya edinsel

kalp hastalığının bir bulgusu olarak çocukların %30'undan fazlasında en az bir defa üfürüm duyulabildiği ifade edilmiştir. Başka bir çalışmada ise göğüs ağrısının çocuk ve ergenlerde sık karşılaşılan bir durum olduğu ve doktora başvuru nedenleri arasında üçüncü sıklıkta yer aldığı bildirilmiştir [3-4].

Çocuklarda fizik muayene, teleradyografi, Elektrokardiyografi (EKG) başlangıç tetkikleri olarak kardiyak hastalıkların değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan yöntemlerdir. Bu yöntemlerin özgünlük ve duyarlılıkları değişkenlik göstermektedir. Ekokardiyografi (EKO) ise kardiyak yapıların doğrudan ve detaylı görüntülenmesini ve aynı zamanda hemodinamik durumun ortaya konmasını sağlayan ana görüntüleme yöntemidir [5].

Bu çalışmada Çocuk Kardiyolojisi polikliniğine genel çocuk polikliniğinden farklı şikayetlerle yönlendirilen konsültasyon olgularının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışma 1 Ekim 2020-1 Aralık 2020 tarihleri arasında hastanemiz genel çocuk polikliniğine başvurup, çocuk sağlığı uzmanları tarafından değerlendirilip, çocuk kardiyolojisi polikliniğine farklı nedenler ile yönlendirilen on altı yaşından

küçük çocuk olgular üzerinde gerçekleştirildi. Öncesinde bilinen edinsel veya konjenital kalp hastalığı olan olgular, acil servis ve diğer yandal poliklinik birimlerinden yönlendirilmesi olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma yerel komiteden izin alındıktan sonra Helsinki bildirgesine uygun olarak planlandı. Her bir olgunun yönlendirme nedeni, yaş, cinsiyet, ağırlık, fizik muayenede kardiyak patolojiyi düşündürten kalp muayenesi bulguları, EKG verileri ve transtorasik ekokardiyografik sonuçları içeren bir çalışma formu oluşturuldu.

Konsültasyon nedenleri; üfürüm, göğüs ağrısı, çarpıntı, senkop, nefes darlığı, kilo alamama ve gelişme geriliği, morarma ve diğer nedenler olarak kategorize edildi. Fizik muayene pediatrik kardiyologlar (GTŞ, İCT, EÖ) tarafından değerlendirildi. Muayenede patoloji varlığı prekordiumda hiperaktivite, patolojik üfürüm, klik veya gallop ritmi olarak kabul edildi.

Elektrokardiyografi çekimleri Philips Page Writer Trim II cihazı kullanılarak 25 mm/sn ve 10 mm/mV genlikte 12 derivasyonlu olacak şekilde yapıldı. P aksı, T aksı ve QRS aksı bu dalgaların DI ile aVF'deki amplitütleri dikkate alınarak Einthoven düzleminde ortalama vektör açısı olarak hesaplandı. Tüm yaş gruplarında P aksının 0-90 arasında olması normal sinüs ritmi ve bu aralığın dışında olması anormal sinüs ritmi olarak kabul edildi. QRS aksı için ise 0-3 ay arasında 70 derece (10-125 derece), 3 ay-3 yıl 60 derece (5-100 derece) ve 3 yıldan sonra 60 derece (0-90 derece) normal olarak kabul edilerek minimum ve maksimum derece dışındaki değerler anormal olarak kabul edildi. QRS aksının 90 ile 180 derece arasında olması sağ aks deviasyonu (RAD), 0 ile eksi 90 derece arasında olması sol aks deviasyonu (LAD) ve eksi 90 ile eksi 180 derece arasında olması süper aks deviasyonu olarak sınıflandırıldı. QRS-T açısı QRS aksı ile T aksı arasındaki mutlak fark olarak kabul edildi. Bu farkın > 90 derece olması patolojik olarak kabul edildi [6].

Ekokardiyografi çekimi bir transdüser (taşıyıcı frekansı 4.2 veya 8.3 MHz) ile donatılmış Philips Affiniti 50 ultrason cihazında (Philips Affiniti 50 Cardiac Ultrasound, Bothell, WA, USA) gerçekleştirildi. Çekimde çocuklarda standart pencereler olan parasternal inceleme (uzun aks ve kısa aks), apikal inceleme (dört ve beş boşluk), subkostal ve suprasternal inceleme yapıldı. Morfolojinin tanımlanmasında segmental yaklaşım çerçevesinde kanın akış yönü çerçevesinde değerlendirme yapıldı. Bu yaklaşımın ana bileşenlerini atriyal situs, venoatriyal bağlantı (sistemik ve pulmoner venöz dönüş), atriyum-ventrikül (AV) bağlantılar, ventriküller, ventrikül-büyük arter (VA) bağlantısı, büyük arterlerin diğerine göre uzaysal pozisyonu, intrakardiyak defektler ve ekstrakardiyak

damarsal anomaliler oluşturmaktaydı. Literatürde belirtilen tanımlamalara göre konjenital kalp hastalıkları sınıflandırıldı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada değişkenlerin dağılımı bilgisayar ortamında sınıflandırıldı ve SPSS versiyon 23 (Statistical Package for the Social Sciences for Windows), programı kullanılarak tanımlayıcı sonuçlar elde edildi. Tanımlayıcı skorlar median (aralık) ve yüzde-persantil olarak değerlendirildi. İki grup arasında kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki kare ve fisher exact test kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma döneminde 480 olgu mevcuttu. Median yaş 36 ay (1 gün -160 ay) idi. Olguların %52'si erkek ve %22'si bir aylıktan küçük idi. Olgulardan konsültasyon istenme nedenleri %53 olguda üfürüm, %18 olguda göğüs ağrısı, %8 olguda çarpıntı, %7 olguda nefes darlığı, %5 olguda büyüme ve gelişme geriliği, %3 olguda morarma, %2 olguda bayılma ve %4 olguda diğer nedenler şeklindeydi. Olguların demografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1: Olguların Genel Karakteristik Özellikleri (n=480)	
Median Yaş (aralık), ay	36 (0.1 -160)
Yaş	
< 1 ay	106(22)
1-3 ay	58(12)
3-36 ay	215(45)
> 36 ay	101(21)
Median Ağırlık (aralık),kg	9 (2.2-60)
Erkek	250(52)
Kız	230(48)
Başvuru Yakınması	
Üfürüm	256(53)
Nefes Darlığı	34(7)
Göğüs Ağrısı	86(18)
Çarpıntı	38(8)
Senkop	9(2)
Kilo alamama veya büyüme gelişme geriliği	24(5)
Morarma	14(3)
Diğer Nedenler	19(4)
Fizik Muayene	
Normal	298(62)
Üfürüm	182(38)
Gallop ritmi ve klik	48(10)
Kalp Dışı	72(15)
EKG Patoloji Varlığı	58(12)
Konjenital Kalp Hastalığı	
Normal	346(72)
Patent foramen ovale	43(9)
Ventriküler septal defekt	14(3)
Patent duktus arteriosus	19(4)
Mitral kapak prolapsusu veya mitral yetersizlik	14(3)
Atriyal septal defekt	19(4)
Pulmoner kapak patolojisi	10(2)
Diğer&	15(3)
Değerler median (aralık) veya n= (%) olarak uygulanmıştır & Komplet AVSD(n=2), perikardit(n=2), myokardit(n=4), hipertrofik kardiyomyopati(n=1), dilate kardiyomyopati(n=2), aort kapak patolojisi (n=3), kompleks konjenital kalp hastalığı(n=1)	

Yapılan fizik muayenede %62 (n=292) olgu normal olarak değerlendirildi. Yüzde 38 olguda üfürüm ve %10 olguda üfürüme ek olarak diğer patolojik kardiyak sesler saptandı. Yüzde 15 olguda (n=72) kalp dışı patolojik muayene bulguları mevcuttu.

Yüzde 12 (n=58) olguda elektrokardiyografik değişiklikler görüldü. EKG 'de 5 olguda anormal P aksı saptandı. On olguda taşikardi, 6 olguda sinüs bradikardisi, 4 olguda değişik derece atrioventriküler blok (3 olguda 1.derece AV blok, 1 olguda Mobitz tip 1 2.derece AV blok) saptandı. Dört olguda ventriküler ekstrasistol (VES) ve 1 olguda atrial flutter gözlemlendi. Yirmi yedi olguda patolojik QRS-T açısı, 25 olguda sağ aks deviasyonu, 23 olguda sol aks deviasyonu, 3 olguda süperior aks ve 18 olguda anormal T aksı saptandı.

Fizik muayenede patoloji varlığı elektrokardiyografide değişiklik sonuçlarına etkisi değerlendirildiğinde %82 duyarlılık (sensitivite) ve %68 özgünlük (spesifite) ile EKG değişikliklerini anlamlı olarak öngörebilmektedir (p<0.001).

Yüzde 28 (n=134) olguda ekokardiyografik değişiklikler görüldü. Bunlar 43 olguda patent foramen ovale, 19 olguda atrial septal defekt, 19 olguda patent duktus arteriosus, 14 olguda ventriküler septal defekt, 14 olguda mitral kapak patolojisi, 10 olguda pulmoner kapak patolojisi ve 15 olguda diğer patolojiler saptanmıştı. On mitral kapak prolapsusu, üç mitral kapak yetmezliği, iki perikardit, dört myokardit ve bir dilate kardiyomyopati olgusu dışındaki tüm patolojik ekokardiyografik bulgular üç ayın altındaki olgularda görülmüştü.

Fizik Muayenede patoloji varlığının ekokardiyografi bulgularına etkisi değerlendirildiğinde %89 duyarlılık (sensitivite) ve %92 özgünlük (spesifite) ile ekokardiyografik değişikliklerini anlamlı olarak öngörebilmektedir (p<0.001).

Üfürüm ile başvuran olguların %44'ünde fizik muayenede patoloji; %6'sında EKG değişiklikleri ve %33'ünde ekokardiyografide patoloji görülmüştür. Göğüs ağrısı ile yönlendirilen olguların %12'sinde de fizik muayenede patoloji, %9'unda EKG değişiklikleri ve %4.6'sında ekokardiyografide patoloji görülmüştür. Tablo 2'de olguların çocuk kardiyoloji polikliniğine yönlendirme nedenlerinin fizik muayenede patoloji varlığı, KKH ve EKG sonuçlarına etkisi özetlenmiştir.

Tablo 2: Çocuk Kardiyoloji Poliklinik Başvuru Yakınmasının Fizik Muayenede Patoloji Varlığı, Konjenital Kalp hastalığı ve EKG Sonuçlarına Etkisi

Başvuru Yakınması	Fizik muayenede patoloji Varlığı(+) n=182	EKG'de Patoloji Varlığı(+) n=58	EKO'da Patoloji Varlığı(+) n=134
Üfürüm (n=256)	114	16	85
Nefes Darlığı (n=34)	18	10	18
Göğüs Ağrısı (n=86)	10	8	4
Çarpıntı (n=38)	4	4	2
Senkop (n=9)	2	2	2
Kilo alamama veya büyüme gelişme geriliği (n=24)	20	4	10
Morarma (n=14)	8	4	10
Diğer Nedenler (n=19)	6	10	3

Tartışma

Bu çalışmada genel çocuk polikliniğine başvurup, çocuk kardiyoloji polikliniğine yönlendirilen çocuk olgularda yönlendirme nedenleri ve bu olguların yapılan değerlendirme sonuçları araştırıldı. En sık yönlendirme nedeninin üfürüm duyulması olduğu, fizik muayenede patoloji saptanmasının elektrokardiyografi ve ekokardiyografik bulgularda değişiklik saptanma olasılığını arttırdığını saptandı. Çalışmamız bu sonuçlarla büyük bir çocuk hastanesinden kesitsel bir veri sunması nedeniyle değerli bir çalışmadır.

Çocuk yaş gruplarında, KKH sıklığı ve dağılımı farklılık taşımaktadır. Yaş büyüdükçe izole kardiyak anomali ve kapak hastalığı sıklığının arttığı, yenidoğanlarda ise kompleks kalp hastalığı sıklığının arttığı bildirilmiştir. Yıldız ve arkadaşları 667 olguluk çocuk serilerinde beş yaşa kadar septal defektlerin daha sık olduğu, on iki yaşından sonra kapak patolojilerinin sıklığının arttığını bildirmişlerdir [7]. Çalışmamızda da benzer şekilde yaş ilerledikçe kapak patolojisi görülme sıklığı artmaktaydı.

Çocuklukta kardiyak üfürümler hekimlerin sık karşılaştığı fizik muayene bulgularındandır. Bu üfürümlerin önemli bir bölümü masum üfürüm karakterinde olup altta yatan kardiyak bir patoloji bulunmaz. Ancak sistemik muayene sırasında duyulacak kardiyak bir üfürüm altta yatan kardiyak patolojiye de işaret edebilir. Kişinin deneyim durumuna göre konjenital kalp hastalığını öngörme de duyarlılık ve özgünlük değişebilmektedir [8]. Kocabaş ve arkadaşları 430 olguluk serilerinde; kıdem durumu farklı 24 asistan tarafından üfürüm varlığını değerlendirmişlerdir. Pediatri asistanlarının

masum üfürümü tanıma oranı %58,6 ve patolojik üfürümü tanıma oranı %93,2 olarak saptamışlardır [9]. Smythe ve ark. yaptıkları çalışmalarında, çocuk kalp hastalıkları uzmanları tarafından yapılan klinik değerlendirmenin duyarlılığı %96, seçiciliği %95 olarak ifade etmişlerdir [10]. Sadece prekordiyal palpasyon ve oskültasyona dayanarak üfürümlere tanı konulan bir diğer çalışmada ise muayenenin duyarlılığı %82, seçiciliği %72 olarak hesaplanmıştır [11]. Kamasak ve arkadaşları masum üfürüm yakınması ile başvuran olguları değerlendirdikleri çalışmalarında ise pediatrik kardiyoloji uzmanı ve pediatri asistanları arasında belirgin fark görmüşlerdir (duyarlılık (%88&%75) ve özgünlük (%53&36) [8]. Çalışmamızda konsültasyon istenen olgularda en sık başvuru yönlendirmesi üfürüm olarak bulunmuştur. Çocuk kardiyoloji uzmanları tarafından değerlendirmede sensitivite %88 ve spesifite %91 olarak bulundu. Bu oranda kardiyolog çalışma yılı ve üfürüm duyulmayan Patent Foramen Ovale'li hastaların patolojik sayılmasının katkısı olmuş olabilir.

Çocuklarda göğüs ağrısı oldukça sık görülen bir yakınmadır ve aileler için önemli bir endişe kaynağıdır. Çocuklarda göğüs ağrısının etyolojik nedeninin tespit edilmesi doğru tedavinin uygulanması ve ciddi kardiyak patolojilerin belirlenmesi bakımından önemlidir [12]. Ayrıca çocuklarda kardiyak nedenli göğüs ağrısı oldukça nadirdir. Çeşitli çalışmalarda çocuklarda görülen kardiyak nedenli göğüs ağrısı sıklığı %0,7-%5 olarak rapor edilmiştir [13-14]. Aort darlığı, pulmoner darlık, mitral kapak prolapsusu, hipertrofik kardiyomiyopati, koroner arter anomalileri, aort anevrizması, koroner vasospazm, aort diseksiyonu, Kawasaki hastalığı kardiyak nedenli göğüs ağrıları arasında bildirilmiştir [13-14]. Alp ve arkadaşlarının göğüs ağrısı olan 496 olgulu çocuk serisinde göğüs ağrısının kardiyak olma insidansı %3,4 olarak belirtilmiştir [12]. Bizim çalışmamızda göğüs ağrısı nedeniyle yönlendirilen olgularda %4,6 (n=4) sıklığında ekokardiyografi de kardiyak neden saptanmıştı. Bu nedenler iki olguda mitral kapak prolapsusu, 1 olguda perikardit ve 1 olguda myokardit şeklindeydi.

EKG, kardiyak elektriksel aktivitelerin değerlendirilmesinde ve bir dereceye kadar kardiyak yapıların değerlendirilmesinde çok yararlı olan bir tıbbi testtir. EKG değerlendirmesinde başlıca ritm, hız, P aksı, PR süresi, QRS süresi ve aksı, T dalga özelliği, QTc süresi, ST-T değişikliği varlığını içeren parametreler farklı yapısal veya konjenital kalp hastalıklarında değerlendirilmektedir [6]. Şahin ve

arkadaşları EKG değişikliklerinin konjenital kalp hastalığı ve fizik muayenede patoloji varlığı ile pozitif yönde anlamlı korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir [15]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde fizik muayene de patoloji varlığı ile EKG değişiklikleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki mevcuttu.

Bu araştırmanın başlıca kısıtlaması tek merkez ve sınırlı sayıda hasta üzerinde yapılmış olmasıdır. Genel çocuk polikliniğinde yönlendirme gerçekleştiren hekimin tecrübe ve deneyim durumunun konsültasyon nedenlerini etkilemiş olması bir diğer kısıtlamasıdır.

Sonuç

Sonuç olarak pediatrik değerlendirmede çocuk kardiyolojisi polikliniğine hastalar farklı nedenler ile yönlendirilmektedir. En sık yönlendirme nedeni kardiyak üfürüm olarak gözlemlenmiştir. Yönlendirilen olguların önemli bir kısmında ekokardiyografik değerlendirme normal olarak saptanmıştır. Kardiyovasküler sistem muayenesinde dinlemekle patoloji saptanan ve / veya EKG'de anormal değişiklikler gözlenen çocuk olguların ekokardiyografi ile değerlendirilmesi gerekmektedir.

Çıkar çatışması/finansal destek beyanı

Bu yazıdaki hiçbir yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur.

Kaynaklar

1. Tworetzky W, McElhinney DB, Brook MM, et al. Echocardiographic diagnosis alone for the complete repair of major congenital heart defects. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 33 :228-33.
2. Frommelt P. Update on pediatric echocardiography. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17 :579-85.
3. Pelech A. Evaluation of the pediatric patient with a cardiac murmur. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46: 167-87.
4. Danduran MJ, Earing MG, Sheridan DC, et al. Chest pain: characteristics of children/adolescents. *Pediatr Cardiol* 2008; 29: 775-81.
5. Ravi P, Ashwath R, Strainic J, et al. Clinical and financial impact of ordering an echocardiogram in children with left axis deviation on their electrocardiogram. *Congenit Heart Dis* 2016; 11: 110-4.
6. Davignon A, Rautaharju P, Boisselle E, et al. Normal ECG standards for infants and children. *Pediatr Cardiol* 1980; 1: 123-31.
7. Yıldız J, Çetin İ.İ, Aktaş D, et al. Ekokardiyografik Değerlendirme Kardiyak Üfürüm Duyulan Tüm Çocuklarda Gerekli midir? *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2015; 3: 9-14.



8. Kamasak T, Dilber E. Çocukluk Çağındaki Masum Üfürümlerin Tanısında Fizik Muayene, Elektrokardiyografi, Telekardiyografi ve Ekokardiyografinin Yeri. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi* 2019; 4: 360-76.
9. Kocabaş A, Özer S, Kardelen F, et al. Pediatri Asistanlarının Çocukluk Çağı Kalp Üfürümlerine Yaklaşım Becerilerinin Değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2013; 7: 163-7.
10. Smythe JF, Teixeira OH, Vlad P, et al. Initial evaluation of heart murmurs: Are laboratory tests necessary? *Pediatrics* 1990; 86: 497-500.
11. Haney I, Ipp M, Feldman W, et al. Accuracy of clinical assessment of heart murmurs by Office based (general practise) paediatricians. *Arch Dis Child* 1999; 81: 409- 12.
12. Alp H, Alp E. Çocuk Kardiyoloji Kliniğine Göğüs Ağrısı Nedeniyle Başvuran Çocukların Etiyolojik Değerlendirilmesi. *The Journal of Pediatric Research* 2014; 1: 80-3.
13. Geggel RL. Conditions leading to pediatric cardiology consultation in a tertiary academic hospital. *Pediatrics* 2004; 114: 409-17.
14. Danduran MJ, Earing MG, Sheridan DC, et al. Chest pain: characteristics of children/adolescents. *Pediatr Cardiol* 2008; 29: 775-81.
15. Tunca Şahi n G, Öztürk E. Bilinen Kalp Hastalığı Öyküsü Olmayan Çocuklarda Elektrokardiyogram Aks Değerlerinin Konjenital Kalp Hastalığını Öngörmedeki Etkisi. *Namık Kemal Tıp Dergisi*. 2020; 8: 464-70.

To cite this article: Celen ZE, Ozkurt B, Utkan A, Arslan A, Gafuroglu TU, Eser F. Does using constrained acetabular component really limit hip range of motion? Turk J Clin Lab 2021; 2: 161-165.

■ Original Article

Does using constrained acetabular component really limit hip range of motion?

Kısıtlayıcı asetabular komponent kullanmak kalça eklem hareket açıklığını gerçekten azaltır mı?

Zekeriya Ersin CELEN*¹ , Bülent OZKURT² , Ali UTKAN³ , Aydın ARSLAN⁴ ,
Tuba Umit GAFUROGLU⁵ , Filiz ESER⁶ 

¹Yalova Public Hospital, Department of Orthopaedics and Traumatology, Yalova / TURKEY

²University of Health Sciences, Ankara State Hospital, Department of Orthopaedics and Traumatology, Ankara / TURKEY

³University of Health Sciences, Ankara State Hospital, Department of Orthopaedics and Traumatology, Ankara / TURKEY

⁴Medical Park Avcilar Hospital, Department of Orthopaedics and Traumatology, Istanbul / TURKEY

⁵University of Health Sciences, Ankara State Hospital, Department of Physical Therapy and Rehabilitation, Ankara / TURKEY

⁶University of Health Sciences, Ankara State Hospital, Department of Physical Therapy and Rehabilitation, Ankara / TURKEY

Abstract

Aim: In surgical treatment of instability, constrained acetabular inserts are frequently used in hip arthroplasty. However the reasons why surgeons avoid constrained acetabular components are the concern of an increased rate of loosening possibly due to impingement and the concern of decreased range of motion. This study aims to investigate the influence of constrained acetabular insert usage on hip range of motions and functional results.

Material and Methods: Twenty-eight patients who needed revision hip arthroplasty were included. Patients were divided into two groups according to acetabular insert used in surgery (constrained and non-constrained). Mean follow-up period was 61±7 months (range, 50-74) in constrained group and 59±7 (range, 50-72) in non-constrained group. Hip range of motion and harris hip scores were recorded pre-operatively and at final follow-up.

Results: The final average flexion, abduction, adduction, external rotation and internal rotation was respectively 78°±15°, 43°±4°, 28°±3°, 30°±7°, 19°±8° in constrained group (n=15) and 75°±14°, 40°±6°, 26°±5°, 30°±12°, 17°±6° in non-constrained group (n=13). The difference between groups was not statistically significant. Harris hip score increased in both groups and there was no significant difference between groups (p=0.730).

Conclusion: Findings of this mid term study showed that hip range of motions and functional results in patients with constrained acetabular inserts are not inferior than the patients with non-constrained inserts.

Keywords: Articular range of motion; total hip arthroplasty; joint instability

Corresponding Author*: Zekeriya Ersin Çelen, Yalova Public Hospital, Department of Orthopaedics and Traumatology, Yalova / TURKEY

E-posta: drersincelen@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5229-0802

Received: 31.08.2020 accepted: 10.04.2021

Doi: 10.18663/tjcl.788010

Öz

Amaç: Kısıtlayıcı asetabular insertler, instabilitenin cerrahi tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Bununla birlikte, gevşeme sıklığını artıracak ve kalça eklem hareket açıklığını azaltacak endişesi ile cerrahlar arasında daha az tercih edilmektedir. Bu çalışmanın amacı, kısıtlayıcı asetabular komponent kullanımının kalça eklem hareket açıklığı ve fonksiyonel sonuçlar üzerindeki etkisinin incelenmesidir

Gereç ve Yöntemler: Revizyon kalça artroplastisi uygulanan 28 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar kullanılan insert tipine göre kısıtlayıcı ve kısıtlayıcı olmayan şekilde iki gruba ayrıldı. Ortalama takip süresi kısıtlayıcı grupta 61 ± 7 (50-74) ay, kısıtlayıcı olmayan grupta 59 ± 7 (50-72) aydı. Kalça eklem hareket açıklıkları ve harris kalça skorları ameliyat öncesi ve sonrası son kontrolde kaydedildi.

Bulgular: Ortalama fleksiyon, abdüksiyon, addüksiyon, dış rotasyon ve iç rotasyon değerleri kısıtlayıcı grupta (n=15) sırası ile $78 \pm 15^\circ$, $43 \pm 4^\circ$, $28 \pm 3^\circ$, $30 \pm 7^\circ$, $19 \pm 8^\circ$ iken, kısıtlayıcı olmayan grupta (n=13) $75 \pm 14^\circ$, $40 \pm 6^\circ$, $26 \pm 5^\circ$, $30 \pm 12^\circ$, $17 \pm 6^\circ$ idi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Harris kalça skorları her iki grupta da ameliyat öncesine göre anlamlı artış gösterdi, gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$).

Sonuç: Bu çalışmanın bulguları, kısıtlayıcı asetabular insert kullanılan hastalardaki kalça eklem hareket açıklıkları ve fonksiyonel sonuçların, orta dönemde, kısıtlayıcı olmayanlara göre daha az olmadığını göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Eklem hareket açıklığı; total kalça artroplastisi; eklem instabilitesi

Introduction

Total hip replacement is one of the most satisfying procedures in orthopaedics [1]. On the other hand, in the course of time, hip prosthesis may fail because of several reasons. Today hip revision arthroplasty is more needed since more total hip arthroplasty procedures are being performed especially on younger patients [2].

One of the most common problems after revision hip surgery is instability [3]. The reported incidence varies up to 35% after revision arthroplasty [4]. Although instability can successfully be treated conservatively, in many instances surgery may be required, especially in recurrent instabilities [5]. Surgical options include proper readjustment of acetabular and femoral component orientation, exchange of modular components such as femoral head and acetabular liner, usage of larger femoral head, soft tissue reinforcement, advancement of greater trochanter and using a dual mobility implant or a constrained component [6-8].

Constrained acetabular component prevents instability by holding femoral head captive within the socket [8,9]. It is an option for patients with recurrent dislocation, intra-operative instability, instability of unknown etiology, abductor deficiency, neuromuscular and cognitive disorders [10,11].

There have been concerns about constrained components if there is any decreasing effect on hip range of motion (ROM)

[10-14]. However, there is no study comparing in vivo hip ROM of constrained acetabular components with those of non-constrained ones. Thus this study was designed to compare ROM and functional score of the patients operated using constrained with non-constrained components.

Material and Methods

Between November 2013 and November 2015, patients who was in need of revision hip arthroplasty and admitted to Ankara Numune Training and Research Hospital were included in this prospective non-randomized controlled study. This research has been approved by the institutional review board of the authors' affiliated institutions and all patients provided written informed consent.

There were 46 patients hospitalized to our hospital for revision hip arthroplasty in this period. 6 re-revision patients were excluded. For constrained acetabular components, only 36 mm femoral head was the available choice. So, in non-constrained group, 12 patients that necessitated femoral head size other than 36 mm were excluded. Finally, 15 patients were treated with constrained acetabular component while 13 patients were treated with non-constrained acetabular component.

Using either constrained or non-constrained component was decided intra-operatively according to hip stability and integrity of abductor muscles.

All operations were performed by same surgeon, on supine position, through anterolateral skin incision. Cementless arthroplasty was performed in all patients. Freedom acetabular inserts were used in the constrained group (Figure 1 a,b). Exceed ABT acetabular shell system with E1 Ringloc-X liner or E1 tapered liners were used in the non-constrained group (Biomet, Warsaw, USA). (Figure 2 a,b)

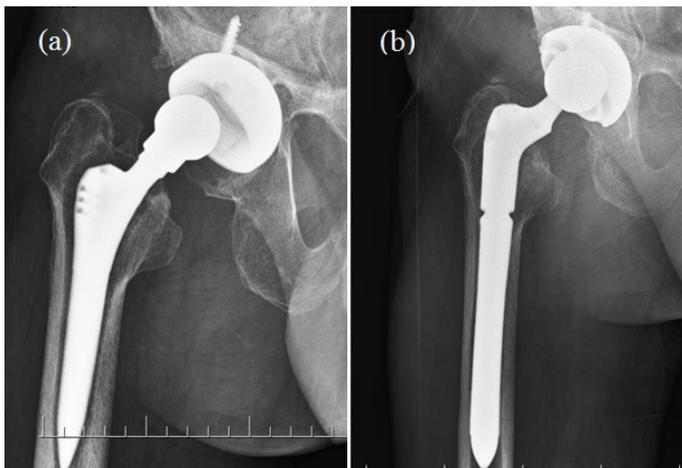


Figure 1 a-b: Pre-operative and one year post-operative radiographs of a 69 years old male patient that constrained component is used.

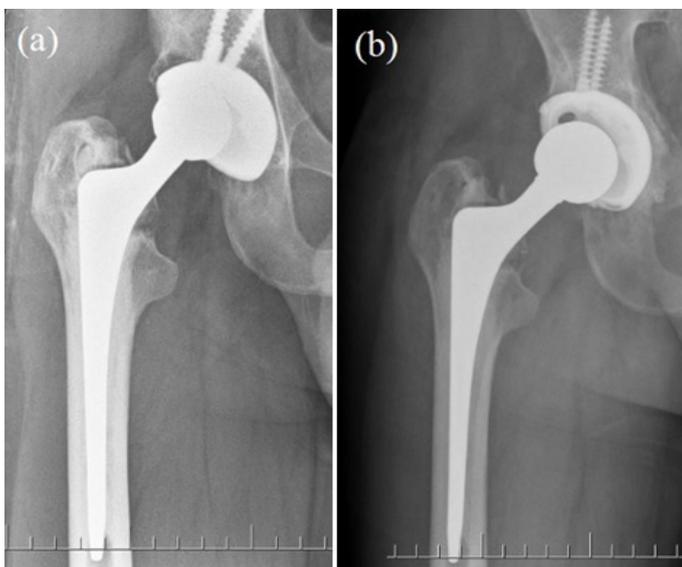


Figure 2 a-b: Pre-operative and one year post-operative radiographs of a 39 years old male patient that non-constrained component is used. Six patients (three from each group) underwent two-staged surgery. We determined infection in these patients, extracted infected implants, debrided infected tissues and filled spaces with a spacer. After six weeks the sedimentation and CRP values returned to normal, we performed second stage surgery and implanted new prosthesis. Defects were covered

with bone grafts in three of 28 patients (one from constrained and two from non-constrained group).

Passive hip ROMs and harris hip scores were calculated pre-operatively and at final follow-up. ROM was measured with a manuel goniometer. Acetabular inclination angles were recorded measuring the angle between a line through the long axis of the cup ellipse and the inter-teardrop line on post-operative anteroposterior radiographs [15]. Acetabular anteversion angles were measured according to the Lewinnek's method on post-operative anteroposterior radiographs [15]. Anteroposterior and lateral X-ray views of the each hip were reviewed to assess the sign of loosening or wear of the prosthetic implant as Shrader suggested [16].

A peri-operative dose of cefazolin (Cezol, Turkey) was administered 30 minutes before the surgery and 2 gr throughout the first day. Subcutaneous low molecular weight heparin (0.4cc, 1x1) (Enox, Turkey) was given for six weeks for deep vein thrombosis and pulmoner embolism prophylaxis. Aspirative drain and pillow between the legs were used for all patients. Patients were hospitalized 7-11 days (2-4 days pre-operative and 5-7 days post-operative). No leg immobilization was applied post-operatively and physical therapy was continued for six weeks.

Statistical analysis

Statistical anaylsis was performed using PASW Statistics for Windows (version 18, USA). Normal distribution of the parameters in each group was screened with Shapiro-Wilk test. Mann Whitney U test was used to compare groups. A p-value <0.05 was considered statistically significant.

Results

The baseline characteristics were comparable in the two groups (Table 1). Constrained group had higher hip ROM (flexion, abduction, adduction, external rotation (in extension) and internal rotation (in extension)) when compared with non-constrained group, however the difference between groups was not significant (Table 2).

Harris hip scores increased in both groups when compared with pre-operative values but there was no significant difference between groups ($p=0.730$). In the constrained group harris hip score improved from a mean of 41.80 ± 17.82 (range, 5-63) pre-operatively to 84.21 ± 13.95 (range, 50-99) at the last follow-up and from 41.85 ± 14.25 (range, 23-70) to 86.38 ± 8.94 (range, 70-99) in the non-constrained group.

Mean post-operative avarage acetabular inclination angle was



Table 1: Demographic features of patients

	Constrained group (n=15)	Non-constrained group (n=13)	P values
Age, years	65.80± 7.66 (53-83)	58.69± 11.74 (39-73)	0.204
BMI, kg/m ²	29.27± 2.29 (25-33)	27.10± 4.25 (20-33)	0.134
Follow-up , months	60.73± 7.48 (50-74)	58.77± 7.38 (50-72)	0.503
Gender, male/female	6/9	7/6	
Etiology			
Component loosening	6	7	
Pain	4	3	
Infection	3	3	
Dislocation	2	0	

BMI: Body Mass Index

Table 2: Comparison of average hip range of motions of constrained and non-constrained group

	Pre-operative ROM		P values	ROM at last control visit		P values
	Constrained	Non-constrained		Constrained	Non-constrained	
Flexion	57±12 (40-80)	59±9 (45-75)	0.710	78±15 (50-95)	75±14 (50-100)	0.342
Abduction	31±6 (20-45)	35±6 (25-50)	0.060	43±4 (35-50)	40±6 (30-50)	0.217
Adduction	27±6 (20-40)	25±5 (15-35)	0.297	28±3 (25-35)	26±5 (20-35)	0.192
ER	23±7 (10-40)	27±11 (10-45)	0.140	30±7 (20-45)	30±12 (10-45)	0.869
IR	12±7 (5-25)	11±6 (5-25)	0.833	19±8 (10-30)	17±6 (10-30)	0.493
Total	151±20 (115-175)	157±23 (115-180)	0.678	199±20 (155-235)	187±16 (165-225)	0.057

ROM: range of motion; ER: external rotation; IR: internal rotation

48°±6° (range, 40-60°) in the constrained group and 47°±4° (range, 42°-55°) in the non-constrained group (p=0.769). Mean post-operative average acetabular anteversion angle was 19°±4° (range, 12-24°) in the constrained group and 18°±8° (range, 6°-26°) in the non-constrained group (p=0.747). There was no significant difference between groups.

None of our patients had pain at the end of the ROM, none of them suffered about a sense of impingement, blockade or elastical fixation. Also, none of our patients had radiolucent line around the components occupying more than 50% of the prosthesis-bone interface on any radiograph or none of our patients were with progressive radiolucent line suggesting loosening or implant wear.

At follow-up period no patient underwent re-revision in neither constrained nor non-constrained group. No dislocation, infection or loosening of the components occurred.

Discussion

In surgical treatment of instability, constrained acetabular components are frequently used in revision hip arthroplasty. The reasons why surgeons avoid constrained acetabular components are the concern of an increased rate of loosening possibly due to impingement and the concern of decreased range of motion [10-14]. But although the use of constrained acetabular inserts rapidly increased in recent years, almost there is no study evaluating ROM of constrained devices in vivo.

The aim of our study was to compare constrained acetabular components with non-constrained ones in terms of hip ROM and functional outcomes.

Theoretically, the freedom constrained acetabular inserts provide 110° ROM with a standard 36 mm femoral head which is the only available femoral head option, whereas, neutral non-constrained acetabular inserts give 136° ROM with 36 mm femoral head [17,18]. However actually fibrous adhesions can occur in most patients and one cannot use maximum ROM allowed by liner. Our results has shown that constrained acetabular components doesn't have lesser range of motions when compared with standard non-constrained components in vivo.

There are a lot of clinical studies related with survival of constrained devices. Studies reported that constrained devices have good short to medium term and poor long term survival rates [19-25]. Poor long term results are attributed ROM limitation of constrained acetabular components in literature [10-14]. But these results may be a result of implant selection bias, because constrained devices may have utilized in more difficult revision cases [23]. In our clinical study, ROMs of constrained patient group was not lesser than non-constrained group.

After revision hip arthroplasty, complications may occur for a variety of reasons. Springer et al. reported complication rate requiring re-revision was 13% (141 of 1100 patients) with a mean follow-up period of 6 years after revision surgery. These

complications were instability, aseptic loosening, osteolysis/wear, deep periprosthetic infection and periprosthetic fracture [4]. In our study, no major complication occurred at 28 patients with a mean follow-up period of 60 months and there was no significant difference between groups in terms of complications.

To our knowledge, this is the first study comparing in vivo ROMs of constrained acetabular inserts with non-constrained ones. In this study there are two prominent limitations. First, the patient cohort was small. Second, though follow-up period was sufficient for analysing ROM, it was short for analysing long term survival rates.

Conclusion

Findings of the current study indicated that hip ROMs and functional results in patients with constrained acetabular inserts are not inferior than the patients with non-constrained inserts. Further studies with larger series are wanted to support the results of this work.

Declaration of conflict of interest

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors. The authors declare that there is no conflict of interest.

References

1. Vikas K. Total Hip Arthroplasty in 2017 – Current Concepts and Recent Advances. *Indian J Orthop* 2017; 51: 357–58.
2. Karam JA, Tokarski AT, Ciccotti M, et al. Revision total hip arthroplasty in younger patients: indications, reasons for failure, and survivorship. *Phys Sportsmed* 2012; 40: 96-101.
3. Rogers M, Blom AW, Barnett A, et al. Revision for recurrent dislocation of total hip replacement. *Hip Int* 2009; 19: 109-13.
4. Springer BD, Fehring TK, Griffin WL, et al. Why Revision Total Hip Arthroplasty Fails. *Clin Orthop Relat Res* 2009; 467: 166–73.
5. Parvizi J, Picinic E, Sharkey PF. Revision total hip arthroplasty for instability: surgical techniques and principles. *Instr Course Lect* 2009; 58: 183-91.
6. Brian CW, Thomas EB. Instability after total hip arthroplasty. *World J Orthop* 2012; 3: 122-30.
7. Mohammed R, Hayward K, Mulay S, et al. Outcomes of dual-mobility acetabular cup for instability in primary and revision total hip arthroplasty. *J Orthop Traumatol* 2015; 16: 9-13.
8. Su EP, Pellicci PM. The role of constrained liners in total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 420: 122-9.
9. Lachiewicz PF, Kelley SS. The use of constrained components in total hip arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg* 2002; 10: 233-8.
10. Pace T, Finley S, Snider R, et al. Short-term results of novel constrained total hip arthroplasty *Orthop Rev (Pavia)* 2015; 7: 5779.
11. John TW, Phillip SR, Susannah C. Constrained components for the unstable hip following total hip arthroplasty: a literature review. *Int Orthop* 2007; 31: 273-7.
12. Maximillian S, Harry ER, William M. Dislocation after total hip arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg* 2004; 12: 314-21.
13. Noble PC, Durrani SK, Usrey MM. Constrained cups appear incapable of meeting the demands of revision THA. *Clin Orthop Relat Res* 2012; 470: 1907-16.
14. Donaldson T, Clarke IC. Successes and failures of a freedom constrained cup used in a major salvage procedure. *Reconstructive Review* 2017; 7.
15. Nomura T, Naito M, Nakamura Y, et al. An analysis of the best method for evaluating anteversion of the acetabular component after total hip replacement on plain radiographs. *Bone Joint J* 2014; 96: 597-603
16. Shrader MW, Parvizi J, Lewallen DG. The use of a constrained acetabular component to treat instability after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 2003; 85: 2179-83
17. Karvonen M, Karvonen H, Seppanen M, et al. Freedom constrained liner for the treatment and prevention of dislocation in total hip arthroplasty. *Scand J Surg* 2017; 106: 165-72.
18. Luigi Z, Roberto GC. Ceramic–ceramic coupling with big heads: clinical outcome. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2007; 17: 247-51.
19. Hernigou P, Filippini P. Constrained liner in neurologic or cognitively impaired patients undergoing primary THA. *Clin Orthop Relat Res* 2010; 468: 3255-62.
20. Ewan B, Michael RW, Gordon C. The Medium Term Outcome of the Omnifit constrained acetabular cup. *Hip Int* 2012; 22: 505-10.
21. Gill K, Whitehouse SL, Hubble Mj, et al. Short-term results with a constrained acetabular liner in patients at high risk of dislocation after primary total hip arthroplasty. *Hip Int* 2016; 26: 580-84.
22. Rady AE, Asal MK, Bassiony AA. The use of a constrained cementless acetabular component for instability in total hip replacement. *Hip Int* 2010; 20: 434-9.
23. Lewis PL, Graves SE, de Steiger RN, et al. Constrained Acetabular Components Used in Revision Total Hip Arthroplasty: A Registry Analysis. *J Arthroplasty* 2017; 32: 3102-07.
24. Berend KR, Lombardi AV Jr, Mallory TH, et al. The long-term outcome of 755 consecutive constrained acetabular components in total hip arthroplasty examining the successes and failures. *J Arthroplasty* 2005; 20: 93-102.
25. Bremner BR, Goetz DD, Callaghan JJ, et al. Use of constrained acetabular components for hip instability: an average 10-year follow-up study. *J Arthroplasty* 2003; 18: 131-7.

■ Original Article

Which anemia is associated with mortality in COVID-19? Mild, moderate or severe ?

COVID-19'da hangi anemi mortaliteyle ilişkili? Hafif, orta, ciddi?

Busra TEZCAN*¹ , Halis Emre CIFTCI² 

¹Ministry of Health, Ankara City Hospital, Intensive Care Clinic, Ankara/TURKEY

²Ministry of Health, Ankara City Hospital, Neurosurgery Clinic, Ankara/TURKEY

ABSTRACT

Aim: We aimed to investigate the prevalence of anemia at admission to intensive care unit (ICU), association between anemia and mortality, lengths of stay in hospital and ICU (LOS-H and LOS-ICU) in COVID-19 patients.

Material and Methods: We retrospectively analyzed the data of 288 COVID-19 patients who needed ICU admission. Patients were divided into two groups: anemic and nonanemic. Demographic data, laboratory findings at ICU admission, LOS-H and LOS-ICU, mortality were compared between groups. A further classification was made based on hemoglobin levels; severe, moderate and mild anemic patients were analyzed. LOS-H, LOS-ICU and mortality were compared between patients with hemoglobin > 109 g/L and ≤ 109 g/L. Thus; moderate and severe anemic patients were compared to mild anemic and nonanemic patients.

Results: Anemia was detected in 137 (47.6%) patients upon admission to the ICU. Of those; 54 patients (39.4%) had mild, 76 patients (55.5%) had moderate, 7 patients (5.1%) had severe anemia. Anemic patients were older, had multiple comorbidities, lower hemoglobin and albumin, higher red cell distribution width (RDW), creatinine and procalcitonin levels. While LOS-H, LOS-ICU and mortality rates did not significantly differ between anemic and nonanemic patients; mortality rate was significantly high in patients with hemoglobin levels ≤ 109 g/L (moderate anemic) compared to patients with a hemoglobin level > 109 g/L (mild anemic and nonanemic). LOS-H and LOS-ICU were not significantly different between these patient groups. Only seven patients had severe anemia and all of these died.

Conclusion: The results of this retrospective study showed that the anemia prevalence in ICU patients with COVID-19 was high, and mild anemia was not associated with higher mortality rates, while moderate and severe anemia were. Hemoglobin levels of anemic patients with COVID-19 should be closely monitored for timely detecting signs of disease progression.

Keywords: Mild anemia; mortality; intensive care; SARS-CoV-2

Corresponding author*: Busra TEZCAN, Ministry of Health, Ankara City Hospital, Intensive Care Clinic, Ankara/TURKEY

E-mail: busraytezcan@yahoo.com

ORCID: 0000-0001-8914-0234

Received: 20.03.2021 accepted: 02.06.2021

Doi: 10.18663/tjcl.922747

ÖZ

Amaç: COVID-19 hastalarında yoğun bakım (ICU) kabulü sırasında anemi prevalansını, anemi ile mortalite, hastanede ve yoğun bakımda kalış sürelerinin((LOS-H ve LOC-ICU) ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Yoğun bakım ihtiyacı olan 288 COVID-19 hastasını retrospektif olarak analiz ettik. Hastalar iki gruba ayrıldı: anemikler ve anemik olmayanlar. Grupların demografik verileri, ICU kabulleri sırasındaki laboratuvar bulguları, LOS-H ve LOS-ICU ve mortaliteleri kıyaslandı. Hemogloblin düzeyleri temel alınarak ileri bir sınıflama yapıldı; ciddi, orta ve hafif anemik hastalar analiz edildi. LOS-H, LOS-ICU ve mortalite hemogloblin düzeyi 109 g/L altındaki ve üstündeki hastalar arasında kıyaslandı. Böylece orta ve ciddi anemik hastalarla hafif anemikler ve anemik olmayanlar karşılaştırıldı.

Bulgular: Yoğun bakım kabulü sırasında 137 hastada (%47,6) anemi saptandı. Bunların 54'ünün (%39,4) hafif, 76'sının (%55,5) orta, 7'sinin (%5,1) ağır anemisi vardı. Anemik hastalar daha yaşlı, çoklu komorbiditye sahip, daha düşük hemogloblin ve albümin, daha yüksek kırmızı küre dağılım genişliği (RDW), kreatinin ve prokalsitonin düzeylerine sahipti. LOS-H , LOS-ICU ve mortalite oranları anemik olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı olarak fark göstermezken, hemogloblin düzeyleri ≤ 109 g/L hastalarda (orta ve ağır anemikler) mortalite oranları hemogloblin düzeyleri > 109 g/L (hafif anemikler ve anemik olmayanlar) göre anlamlı olarak yüksekti. LOS-H ve LOS-ICU bu hasta gruplarında anlamlı fark göstermedi. Sadece yedi hastanın ağır anemisi vardı ve bunların tamamı öldü

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçları; yoğun bakımdaki COVID-19 hastalarında anemi prevalansının yüksek ve hafif anemi artmış mortalite ile ilişkili değilken orta ve ağır aneminin artmış mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir.COVID-19 hastalarında anemik hastaların hemogloblin düzeyleri hastalığın ilerleyişinin erken tespiti için sık monitorize edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Hafif anemi;; mortalite; yoğun bakım; SARS-CoV-2

Introduction

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an infectious disease caused by the severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and has been pandemic across the whole world since December 2019. It has, unfortunately, caused a significant burden on social life and all healthcare systems. This pandemic disease is mainly characterized by respiratory symptoms and has different levels of severity from mild upper respiratory disease to severe pneumonia requiring mechanical ventilation and multiorgan failure leading to death [1]. Identification of risk factors that contribute to the development of the severe disease and death is essential to enable risk stratification and optimize hospital resources reallocation. In this regard some researchers studied the association between anemia and the severity or mortality of COVID-19 but had controversial results [2-5].

In this study we aimed to investigate the prevalence of anemia at admission to intensive care unit (ICU), association between anemia and mortality, lengths of stay in hospital and ICU (LOS-H and LOS-ICU).

Material and Methods

Study Population

We retrospectively analyzed the data of 288 patients with PCR and/or computed tomography (CT) confirmed COVID-19 diseases who needed ICU admission at the Ankara City

Hospital between 1 September,2020 and 31 January,2021. The study was approved by the ethics committee of the Ankara City Hospital. This study was conducted in compliance with the principles of the Declaration of Helsinki. Informed consents were taken from all participants.

Classifications of Anemia

Anemia was defined according to the World Health Organization (WHO) as hemoglobin < 130 g/L in men and hemoglobin < 120 g/L in women. A further classification was made according to the hemoglobin levels; severe anemia, defined as hemoglobin < 80 g/L, moderate anemia, defined as hemoglobin 80–109 g/L, and mild anemia, defined as hemoglobin 110–129 g/L in men and 110–119 g/L in women [6].

Outcome Analysis and Measurements

Data were extracted from the computerized clinical information system of the hospital. Blood samples which were taken from patients at baseline (first hour) were used to analyze.

Patients were divided into two groups; anemic and nonanemic. Demographic data, laboratory findings (hemoglobin, red cell distribution width, platelet, d-dimer, urea, creatinine, albumin, sodium, potassium, ferritin, neutrophil, lymphocyte, neutrophil lymphocyte ratio, C-reactive protein, procalcitonin, interleukin-6), LOS-H, LOS-ICU, deaths were compared between groups. After further classification of anemia, patients

were divided into two new groups with a hemoglobin cut-off point 109 g/L. LOS-H, LOS-ICU and mortality were compared between patients with hemoglobin > 109 g/L and ≤ 109 g/L.

Statistical Analysis

All statistical analyses were carried out using SPSS 20 for Windows (IBM, 2011). Number, percentages, means, standard deviations, medians, and minimum and maximum values were used for descriptive statistics of the study. Demographic comparisons of the two groups were conducted using a chi-square analysis for categorical variables and independent t-tests for continuous variables. The distribution of the data was tested with the Kolmogorov–Smirnov test. Moreover, skewness and kurtosis were calculated and both should be < 1 to use parametric tests. Normally distributed data were tested using the parametric Student's t-test and data not normally distributed by the nonparametric Mann–Whitney U test. Two tailed tests were used and $p < 0.05$ was regarded as being statistically significant.

Results

We retrospectively analyzed 288 patients with COVID-19 with a median age of 71 years (27–96 years): 183 men and 105 women. Anemia was detected in 137 (47.6%) patients upon admission to the ICU. Of those; 54 patients (39.4%) had mild, 76 patients (55.5%) had moderate, 7 patients (5.1%) has severe anemia.

Anemic patients were older, had multiple comorbidities, lower hemoglobin and albumin, higher red cell distribution width (RDW), creatinine and procalcitonin levels (Table 1). While LOS-H, LOS-ICU and mortality rates did not significantly differ between anemic and nonanemic patients; mortality rate was significantly high in patients with hemoglobin levels ≤ 109 g/L (moderate anemic) compared to patients with a hemoglobin level > 109 g/L (mild anemic and nonanemic). LOS-H and LOS-ICU were not significantly different between these patient groups (Table 2). Only seven patients had severe anemia and all of these died. Because of inadequate sample size (7 to 281), we did not compare LOS-H, LOS-ICU of severe anemic patients and others.

Discussion

In this study we mainly found that; 1) the prevalence of anemia was high (47.6%) in COVID-19 patients at ICU admission suggesting that anemic patients are more likely to have severe disease, 2) anemia with hemoglobin levels < 130 g/L in men and < 120 g/L in women is not associated with higher mortality rates, longer LOS-H and LOS-ICU, 3) anemia with a hemoglobin level < 80 g/L (moderate and severe anemia) is associated with higher mortality rates in ICU patients.

The WHO has estimated that global prevalence of anemia to be ~24.8% [7]. This prevalence is variable depending on the population and country studied. Benoit JL et al. reported 34.7% of COVID-19 patients were diagnosed as having anemia at emergency department presentation in USA [8]. However, Dinevari MF et al. evaluated 1274 COVID-19 patients who were hospitalized in Iran and out of whom 615 (48.27%) were anemic and concluded that this higher prevalence may be related to higher prevalence of pre-existing anemia in Iran and higher percentage of the female patients in their study [9]. Bellmann-Weiller et al. reported that 24.7% of patients with COVID-19 on admission were anemic in Austria [10]. Saydam BK et al. showed an anemia prevalence of 27.8% in Turkish women in their study [11]. With the facts that males have a higher percentage (63.5%) in our study population and anemia diagnoses were based on the ICU admission blood samples; the higher anemia prevalence (47.6%) in our study may be related to the suggestion that anemic patients are more likely to have severe disease [3,4,10]. One of the possible explanations for this observation is the negative effects of anemia on immunity, while the other is it increases heart rate, blood pressure and pulmonary capillary leakage by activating sympathetic nervous system and furthermore enables development of acute respiratory distress syndrome (ARDS) [12, 13].

While most of the studies focused on the association between anemia and the severity of COVID-19, some also report the association between anemia and mortality of COVID-19 [3,10,14]. Bellmann-Weiller et al. reported that anemia, specifically anemia of inflammation is not only associated with longer hospital stays and poor clinical conditions, but also poor survival [10]. Our data also indicate that hemoglobin levels ≤ 109 g/L (moderate and severe anemia) in COVID-19 patients is associated with higher mortality rates, while mild anemia is not. This may be attributed to impaired tissue oxygenation with this cut-off point of hemoglobin in COVID-19 patients, along with anemia being a reflection of co-morbidities such as impaired renal function or older age or advanced inflammation [15, 16]. Our results support this with significantly older age, higher creatinine, procalcitonin and lower albumin levels of anemic patients. It is also possible that patients who have multiple comorbidities were more likely to be anemic.

RDW is a quantitative measurement of variation in red cell size which increased values indicate anisocytosis. It ranges from approximately 11% to 15% in normal subjects. Although it has been widely used as a guide for the differential diagnosis of



Table 1: Comparison between anemic and nonanemic COVID-19 patients.

	Total (n=288)	Patients without anemia (n=137)	Patients with anemia (n=151)	p
Sex(Male)	183 (63.5)	91 (66.4)	92 (60.9)	0.333
Age	71±14 (72;27-96)	69±13 (71; 27-95)	72±14 (73; 50-96)	0.048
Comorbidities				
No	34 (11.8)	25 (18.2)	9 (6.0)	0.001
One	62 (21.5)	36 (26.3)	26 (17.2)	0.062
Multiple	192 (66.7)	76 (55.5)	116 (76.8)	0.000
Hemoglobin	12.3±2.3 (12.4; 6.9-18.0)	14.3 ± 1.2 (14.2; 12.0 -18.0)	10.6±1.6 (10.9; 6.9 - 12.9)	0.000
RDW	14.8 ± 1.9 (14.5; 5.0 – 25.0)	14.1 ± 1.21 (15.1; 11.9 – 18.9)	15.4 ± 2.1 (15.1; 5.0-25.0)	0.000
Platelet	244± 111 (224; 7 – 600)	251± 104 (228; 72 – 586)	238± 118 (221; 7 – 600)	0.259
d-dimer	4.2± 7.7 (1.6; 0.2 – 41.0)	3.9± 8.0 (1.4; 0.2 – 41)	4.4± 7.4 (1.7; 0.2 – 41)	0.137
Urea	69± 46 (60; 11 – 347)	61± 34 (60; 12 – 240)	74± 53 (60; 11 – 347)	0.057
Creatinine	1.31 ± 1.30 (0.91; 0.27 – 9.93)	1.05 ± 0.64 (0.89; 0.36 – 4.65)	1.53 ± 1.66 (1.05; 0.27 – 9.93)	0.002
Albumin	33.6± 5.9 (34.0; 3 – 52)	35.5 ± 5.4 (35.0; 3 – 52)	31.8 ± 5.7 (32.0; 17 – 46)	0.000
Sodium	139± 7 (138; 119 – 185)	139 ± 8 (138; 121 – 185)	139± 7 (138; 119 – 168)	0.578
Potassium	4.3 ± 0.7 (4.2; 2.6 – 6.7)	4.7± 0.62 (4.2; 3.0 – 6.4)	4.2± 0.7 (4.2; 2.6 – 6.7)	0.688
Ferritin	940± 1626 (596; 12 – 21726)	858± 865 (643; 14 – 7583)	1015± 2090 (514; 12 – 21726)	0.416
Neutrophil	8.6± 6.1 (7.9; 0.1 – 72.6)	9.4± 4.7 (8.6; 1.4 – 24.5)	8.4± 7.2 (7.4; 0.1 – 72.6)	0.177
Lymphocyte	0.82± 0.82 (0.60; 0.05 – 7.00)	0.79± 0.65 (0.60; 0.15 – 5.50)	0.85± 0.95 (0.60; 0.05 – 7.00)	0.357
NLR	16.3± 14.2 (12.9; 0.4 – 106.9)	17.0± 13.5 (13.6; 1.1 – 83.6)	15.6± 14.8 (12.2; 0.4 – 106.9)	0.456
CRP	9.9±38.4 (0.1; 0.0 – 232)	6.9±28.2 (0.2; 0.1 – 144.0)	12.1± 44.6 (0.1; 0.0 – 232)	0.375
Procalcitonin	2.1± 8.8 (0.2; 0.0 – 93.0)	1.4 ± 5.6 (0.2; 0.0 – 45.6)	2.8 ± 10.9 (0.4; 0.0 – 93.0)	0.000
Interleukin-6	206.3± 851.4 (46.1; 1.0 – 10489)	170.7± 546.9 (46.6; 1 – 5047)	236.1± 1041.8 (44.7; 1.0 – 10489)	0.608
Length of stay (ICU)	11± 10 (8; 1 – 93)	10± 8 (8; 1 – 40)	11± 12 (8; 1 – 93)	0.719
Length of stay (Hospital)	14± 12 (11; 1 – 100)	14± 11 (12; 1 – 100)	14± 13 (10; 1 – 93)	0.660
Mortality	186 (64.6)	87 (63.5)	99 (65.6)	0.715

Values are shown as number (percentage) or mean±standard deviation (median; minimum-maximum). Significant values marked in bold
Abbreviations:RDW;red cell distribution width, NLR; neutrophil lymphocyte ratio, CRP; C-reactive protein, ICU; intensive care unit

Table 2: Comparison of mortality, length of ICU and hospital stays between patients with hemoglobin values of >109 g/L and ≤ 109 g/L.

	Patients with hemoglobin > 109 g/L (n=212)	Patients with hemoglobin ≤ 109 g/L (n=76)	p
Length of stay (ICU)	10 ± 8 (9; 1 – 40)	12 ± 16 (8; 1 – 93)	0.281
Length of stay (Hospital)	14 ± 11 (12; 1 – 100)	14 ± 15 (8; 1 – 93)	0.089
Mortality	129 (60.8)	57 (75.0)	0.027

Values are shown as number (percentage) or mean ± standard deviation (median; minimum-maximum). Significant values marked in bold
Abbreviations: ICU; intensive care unit

anemia, with high values found in iron deficiency; an increased RDW mainly reflects a profound deregulation of erythrocyte homeostasis involving both impaired erythropoiesis and abnormal erythrocyte metabolism and survival. These may be caused by a variety of abnormalities, like dyslipidemia, aging, oxidative stress, inflammation, erythrocyte fragmentation, poor nutritional status, hypertension, shortening of telomeres and abnormality of erythropoietin function [17,18]. The significantly higher values of RDW in anemic COVID-19 patients compared to nonanemic COVID-19 patients can be a result of older age, multiple comorbidities or any other factors above which needs further evaluation.

Study Limitations

This was a retrospective observational analysis of COVID-19 patients with the need for ICU admission in the region of Ankara as a regional referral center for COVID-19, which might limit the generalizability of results. As it is in the nature of a retrospective analysis, these results do not prove any causality. Second, we defined anemia based on the levels of hemoglobin on ICU admission, and we had no information on the hemoglobin levels before infection and dynamic Hb levels during ICU stay. Third, we did not measure other biomarkers of anemia, including serum iron and transferrin levels.

Conclusion

The results of this retrospective study showed that the anemia prevalence in ICU patients with COVID-19 was high and anemia was not associated with higher mortality rates if diagnosed with a hemoglobin cut-off point < 130 g/L in men and hemoglobin < 120 g/L in women. Furthermore it was associated with higher mortality if mild anemics were considered as nonanemic, based on a cut-off point of 109 g/L for hemoglobin. Hemoglobin levels of anemic patients with COVID-19 should be closely monitored for timely detecting signs of disease progression.

Declaration of conflict of interest

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article. There is no conflict of interest

References

1. Madabhavi I, Sarkar M, Kadakol N. COVID-19: a review. *Monaldi Arch Chest Dis* 2020; 90: 248-58.
2. Cecconi M, Piovani D, Brunetta E et al. Early predictors of clinical deterioration in a cohort of 239 patients hospitalized for Covid-19 infection in Lombardy, Italy. *J Clin Med* 2020; 9: 1548.
3. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708–20.
4. Young B, Ong S, Kalimuddin S et al. Singapore Novel Coronavirus Outbreak Research T. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA* 2020; 323: 1488–94.
5. Yang X, Yu Y, Xu J et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 475–81.
6. World Health Organization. Haemoglobin Concentrations for the Diagnosis of Anaemia and Assessment of Severity; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2011.
7. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and mineral nutrition information system, 1993–2005. *Public Health Nutr* 2009; 12: 444–54.
8. Benoit JL, Benoit SW, de Oliveira MHS, Lippi G, Henry BM. Anemia and COVID-19: A prospective perspective. *J Med Virol* 2021; 93: 708-11.
9. Dinevari MF, Somi MH, Majd ES, Farhangi MA, Nikniaz Z. Anemia predicts poor outcomes of COVID-19 in hospitalized patients: a prospective study in Iran. *BMC Infect Dis* 2021; 21: 170.
10. Bellmann-Weiler R, Lanser L, Barket R, et al. Prevalence and predictive value of Anemia and Dysregulated Iron homeostasis in patients with COVID-19 infection. *J Clin Med* 2020; 9: 2429.
11. Saydam BK, Genc RE, Sarac F, Turfan EC. Prevalence of anemia and related factors among women in Turkey. *Pak J Med Sci* 2017; 33: 433-8.
12. Ryan AS. Iron-deficiency anemia in infant development: implications for growth, cognitive development, resistance to infection, and iron supplementation. *Am J Phys Anthropol* 1997; 104: 25–62.
13. Cure E, Cure MC. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may be harmful in patients with diabetes during COVID19 pandemic. *Diabetes Metab Syndr*. 2020.
14. Hariyanto TI, Kurniawan A. Anemia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Transfus Apher Sci* 2020; 59: 102926.
15. Weiss, G, Ganz, T. Goodnough, L.T. Anemia of inflammation. *Blood* 2019; 133: 40–50.
16. Stauder, R, Valent, P, Theurl, I. Anemia at older age: Etiologies, clinical implications, and management. *Blood* 2018; 131: 505–14.
17. Lippi G, Salvagno G, Guidi G. Red Blood Cell Width is significantly associated with aging and gender. *Clin Chem Lab Med*. 2014; 52: 197-9.
18. Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, Lippi G. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2015; 52: 86-105

■ Original Article

QT dispersion in patients with chronic and advanced heart failure: Is it only a methodological problem?

Kronik ve ileri evre kalp yetmezliği hastalarında QT dispersiyonu: Sadece metodolojik sorun mu?

Omer YILDIZ* 

Koc University Hospital, Cardiology Department, Istanbul / TURKEY

Abstract

Aim: QT dispersion is a potential predictive marker for ventricular tachyarrhythmia events and sudden cardiac death (SCD). However, prior investigations on the prognostic value of QT dispersion in patients with chronic heart failure (CHF) have shown conflicting results. Therefore, the present study aims to assess the prognostic value of QT dispersion in patients with CHF.

Material and Methods: A total of 66 patients with CHF (LVEF \leq 35%, functional class NYHA II/III) were included in the study. Baseline ECG recording, Holter monitoring, equilibrium radionuclide ventriculography, and cardiopulmonary exercise test were carried out in all patients. Findings of the patients who experienced SCD group during the follow-up were compared with survivors.

Results: Over 36.7 ± 11.7 months follow-up, 10 patients (7 of 10 with SCD) died, and 3 patients underwent cardiac transplantation. Mean heart rate (101 ± 23 vs. 81 ± 12 bpm, $p < 0.006$) and NYHA class (2.6 ± 0.5 vs. 2.0 ± 0.7 ; $p < 0.03$) were significantly higher, and LVEF (16 ± 4 vs. $27 \pm 8\%$, $p < 0.006$) was significantly lower in the SCD group. No significant differences between the two groups were found for peak VO₂ (13.6 ± 7.4 vs. 17.2 ± 5.8 ml/kg/min, $p = 0.138$), heart rate variability (88 ± 51 vs. 133 ± 59 ms, $p = 0.059$) and QT dispersion (88 ± 51 vs. 90 ± 35 ms, $p = 0.089$).

Conclusions: Present findings indicate that in patients with chronic and advanced heart failure, both a decreased LVEF and increased heart rate but not QT dispersion provide predictive information on SCD.

Keywords: QT dispersion; heart failure; prognosis; mortality.

ÖZ

Amaç: QT dispersiyonu ventriküler taşiaritmi ve ani kardiyak ölüm (AKÖ) olayları için potansiyel bir belirteçtir. Ancak, kronik kalp yetmezliği (KKY) olan hastalarda QT dispersiyonunun prognostik değeri üzerine yapılan önceki araştırmalar çelişkili sonuçlar göstermiştir. Bu çalışma, ileri evre KKY olan hastalarda QT dispersiyonunun prognostik değerini araştırmayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 66 ileri evre KKY olan hasta (sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) \leq %35, fonksiyonel sınıf NYHA II/III) dahil edildi. Tüm hastalarda başlangıçta EKG kaydı, holter monitörizasyonu, radyonüklid ventrikülografi ve kardiyopulmoner egzersiz testi yapıldı. Takip sırasında AKÖ grubu olan hastaların bulguları sağ kalanlarla karşılaştırıldı.

Bulgular: Toplam $36,7 \pm 11,7$ ay üzerinde takipte, 10 hasta (7'sinde AKÖ) öldü ve 3 hastaya kalp nakli uygulandı. Ortalama kalp atış hızı (101 ± 23 'e karşı 81 ± 12 /dk., $p < 0,006$) ve NYHA sınıfı ($2,6 \pm 0,5$ 'e karşı $2,0 \pm 0,7$; $p < 0,03$) anlamlı olarak daha yüksekti ve SVEF (16 ± 4 'e karşı $\%27 \pm 8$, $p < 0,006$) AKÖ grubunda anlamlı olarak daha düşüktü. Zirve VO₂ ($13,6 \pm 7,4$ 'e karşı $17,2 \pm 5,8$ ml/kg/dk, $p = 0,138$), kalp hızı değişkenliği (88 ± 51 'e karşı 133 ± 59 msn, $p = 0,059$) ve QT dağılımı (88 ± 51 'e karşı 90 ± 35 msn, $p = 0,089$) değerlerinde iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi.

Sonuç: Mevcut bulgular, ileri evre KKY olan hastalarda AKÖ riski açısından azalmış SVEF ve artmış kalp hızının istatistiksel olarak anlamlı olduğunu, QT dispersiyonunun ise anlamsız öngörücü bilgi sağladığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: QT dispersiyonu; kalp yetmezliği; prognoz; mortalite.

Introduction

With the ageing of the population, the incidence and prevalence of heart failure continue to increase [1]. Despite remarkable progress in the pharmacological and device therapy of chronic heart failure (CHF), the prognosis of the patients remains poor. Less than 50% of patients with CHF survive after four years [2]. Up to 50% of the deaths are unexpected sudden cardiac death (SCD), which is assumed to be associated with arrhythmias like ventricular tachycardia and fibrillation [3-4]. Despite increased efforts, there is to date no specific method for detecting patients with CHF predisposed to potentially lethal ventricular arrhythmias.

Efforts to define the ventricular repolarization disorders from the surface electrocardiogram can be traced back to the 1960's [5]. Mirvis is the first to report on a significant spatial variation in QT intervals in patients with acute myocardial infarction and healthy individuals [6]. Since then there has been a rising interest in so-called QT dispersion. Since the QT dispersion has been suggested as a marker for ventricular repolarization inhomogeneity; it is assumed as a possible prognostic clinical tool in the detection of future life-threatening ventricular arrhythmias and death [3]. The prognostic benefit of QT dispersion has been investigated in several cardiovascular diseases, particularly for patients with congenital QT syndromes [3]. Previous studies on the prognostic value of QT dispersion in CHF patients have shown conflicting results [3,7-9]. Hence, the present study focuses on evaluating the

prognostic value of QT dispersion in patients with chronic and advanced heart failure.

Material and Methods

The study group included 66 patients aged ≥ 18 years with chronic and advanced heart failure (LVEF $\leq 35\%$ and a functional class of the New York Heart Association (NYHA) II-III who were referred to a tertiary academic medical centre for the management of heart failure and/or to be evaluated for heart transplantation (HTx) from November 1995 to June 2000.

Patients with atrial fibrillation, pacemaker rhythm, significantly measured QT prolongation (corrected QT-interval > 460 ms or 500 ms with bundle branch block), receiving a class I or class III antiarrhythmic drug, unable to perform cardiopulmonary exercise test (CPx), severe non-cardiac diseases and poor recording quality, as well as patients unable or unwilling to participate, have been excluded. Informed consent was obtained from all patients. The ethics committee of our institution approved the study protocol.

In all patients, a digitized 12 leads standard ECG (PC ECG software, Dr. Vetter, Baden Baden) was recorded under physical resting conditions in supine position. Later, an experienced observer manually evaluated the digitized 12 lead standard ECG on the screen. In all 12 leads, the QT interval was measured from the beginning of the QRS complex to the visual return of the T-wave to the isoelectric line. When a U-wave was present, the nadir between T-wave and U-wave was defined as the offset of T-wave. For each sinus beats, QT dispersion was

calculated utilizing a computer software (PC ECG software, Dr. Vetter, Baden Baden). The mean QT dispersion value was calculated from the obtained measurements of QT dispersion using a computer program specially developed in-house for the differentiated analysis of the data.

Holter monitoring was performed in all patients to define the heart rate variability and mean heart rate. The heart rate variability was evaluated with time domain analysis and the standard deviation of the normal-to-normal intervals (SDNN) was included in the present analysis. An equilibrium radionuclide ventriculography was performed in all patients to determine the left ventricular ejection fraction (LVEF) at rest using a multicrystal gamma camera (Orbiter, Siemens, Erlangen). For the quantitative determination of the O₂ uptake at maximum load (peak VO₂), a CPx was performed on a bicycle ergometer (Ergoline, Jaeger, Würzburg) in a semi-recumbent position in all patients.

The primary endpoint of the study is the occurrence of SCD (death within one hour of the onset of symptoms). Since no direct pathophysiological relationship was described between QT dispersion and dying from progressive pump failure, it was evaluated as an endpoint without analyzing in a separate group.

Statistical Analysis

The results are presented as mean \pm standard deviation (SD) unless otherwise stated. Differences between the patients who survived and who experienced SCD in the using the follow-up period were tested with Student's t-test for independent samples or when more than two patient groups exist using ANOVA (analysis of variance with subsequent student Newman-Keuls test and Bonferroni t-test). P value <0.05 was considered as statistically significant.

Results

The characteristics of the study patients are summarized in Table 1. Diabetes mellitus was present in 21 patients (32%) and 16 patients (24%) suffered from renal insufficiency in the stage of compensated retention. Four patients (6%) had both concomitant diseases. Figures 1-4 compare the QT dispersion values with the NYHA classification, LVEF, peak VO₂, and SDNN. There were no significant differences in QT dispersion between NYHA classes I, II, and III (Fig. 1). In patients with LVEF $\leq 20\%$, QT dispersion was also not significantly different from the patients with LVEF $>20\%$ (Fig. 2). Likewise, patients with peak VO₂ ≤ 14 ml/kg/min showed similar QT dispersion values to patients with peak VO₂ >14 ml/kg/min (Fig. 3). In patients with a low heart rate variability (SDNN ≤ 65 ms), the QT dispersion was not significantly different from the patients with an SDNN >65 ms (Fig. 4).

Tab. 1: Clinical characteristics of the patients included in the mean QT dispersion analysis (n = 66)

Characteristic	Value
Basic data	
Age (years)	52.1 \pm 12.4
Gender	
Male	53 (80 %)
Female	13 (20 %)
Etiology	
Non-ischemic CHF	44 (67 %)
Ischemic CHF	22 (33 %)
Medications	
ACE inhibitors or angiotensin II receptor antagonists	57 (86 %)
Diuretics	17 (26 %)
Cardiac glucosides	38 (58 %)
Antiarrhythmics	4 (6 %)
Beta-receptor blockers	26 (39 %)
Cardiovascular implantable electronic device	
Implantable cardioverter defibrillator	8 (12 %)
Hemodynamic and corresponding parameters	
LVEF (%)	25 \pm 10
Systolic blood pressure (mmHg)	119 \pm 26
Diastolic blood pressure (mmHg)	83 \pm 16
Mean heart rate (beats/min)	82 \pm 21
Parameters of functional resilience	
Peak VO ₂ (ml/kg/min)	16.7 \pm 5.9
NYHA class	
I	13 (19.7 %)
II	29 (43.9 %)
III	24 (36.4 %)
Neurohumoral parameter	
Heart rate variability, SDNN (ms)	129.2 \pm 59.8
QT dispersion (ms)	90 \pm 34
The values are shown as mean \pm standard deviation or as number (percent)	

QT dispersion (ms)

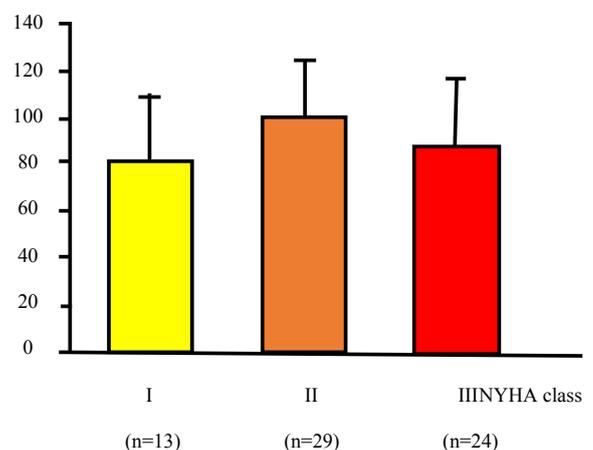


Figure 1: QT dispersion depending on NYHA class (mean \pm standard deviation; total collective n = 66).

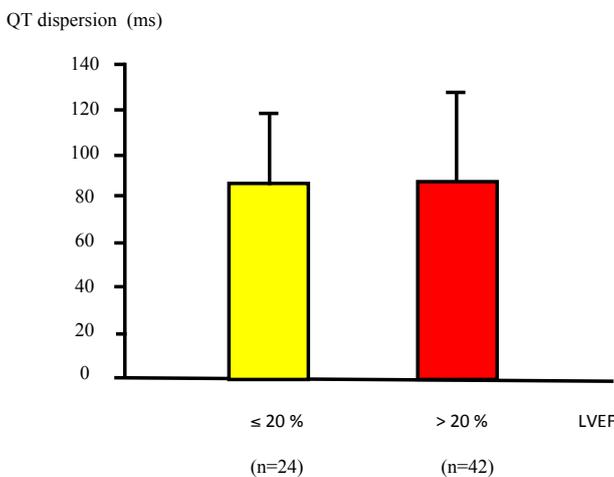


Figure 2: QT dispersion depending on the left ventricular ejection fraction (LVEF) (mean ± standard deviation; total collective n = 66, differences between groups not significant).

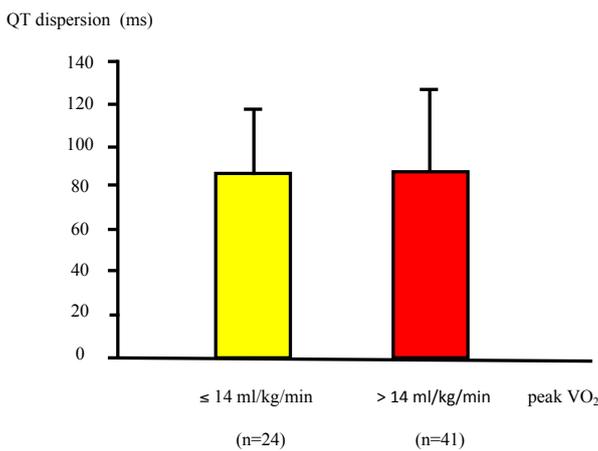


Figure 3: QT dispersion depending on the peak VO2 (mean ± standard deviation; total collective n = 66, in one patient no data available, differences between groups not significant).

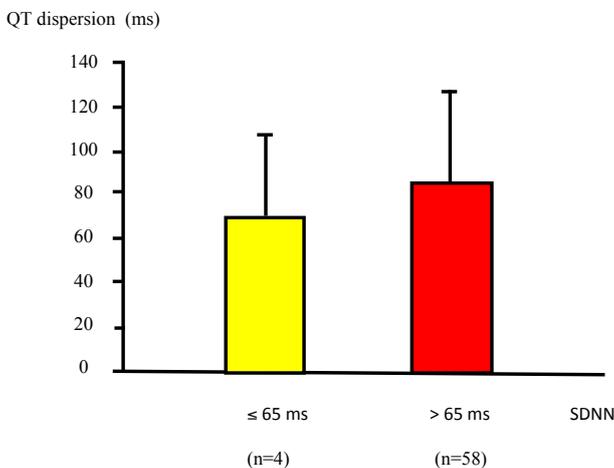


Figure 4: QT dispersion depending on the heart rate variability (SDNN) (mean ± standard deviation; total collective n = 66, no data available from 4 patients, differences between groups not significant).

Patients with ischemic CHF (n =22) and non-ischemic CHF (n =44) differed significantly with respect to age (57.8 ± 8.9 and 48.0 ± 13.0 years respectively; $p =0.002$), maximum oxygen intake under physical exertion (13.7 ± 4.0 and 18.2 ± 6.1 ml/kg/min, respectively; $p =0.003$), and mean heart rate (76 ± 20 and 87 ± 17 beats/min respectively; $p=0.023$). Their LVEF (27.9 ± 7.1 and $23.6 \pm 10.9\%$ respectively; $p =0.112$), and QT dispersion (99 ± 40 and 85 ± 30 ms, respectively; $p=0.116$) were similar to each other (Table 2). Beta-blocker (61% vs. 30%, respectively) and ACE inhibitor/angiotensin II receptor blocker (91% vs. 84%, respectively) usage were more frequent in ischemic CHF than non-ischemic patients. For all other characteristics, no significant differences were found between the two patient groups.

Tab. 2: Comparison between clinical characteristics of patients with ischemic CHF and non-ischemic CHF

Characteristic	Ischemic CHF (n=22)	Non-ischemic CHF (n=44)	p Value
Age (years)	57.8 ± 8.9	48.0 ± 13.0	0.002
Peak VO2 (ml/kg/min)	13.7 ± 4.0	18.2 ± 6.1	0.003
Mean heart rate (beats/min)	76 ± 20	87 ± 17	0.023
LVEF (%)	27.9 ± 7.1	23.6 ± 10.9	0.112
QT dispersion (ms)	99 ± 40	85 ± 30	0.116

The values are shown as mean ± standard deviation or as number (percent).

During a mean follow-up period of 36.7 ± 11.7 months, ten patients died, which corresponds to 15.2% (all percentages related to the total collective n =66). The one-year mortality rate of the total study population was approximately 8%. Seven patients (10.6%) died of SCD (on average, after 16.6 ± 13.9 months). After an observation period of 33.0 ± 12.7 months, two (3%) patients developed acute cardiac pump failure with immediate consequences of death. One patient (1.5%) died after an observation period of 11 months of the immediate consequences of lymphoma. HTx procedure was performed on three patients after an observation period of 17.7 ± 11.0 months. In the case of the HTx patients, only the observation period up to the transplant date was evaluated. Four (4%) of 10 deceased patients had previously suffered cardiac decompensation, i.e., without immediate death. The fifty-three survivors (80.3%) were observed for 35.0 ± 11.3 months. For the endpoint related analyses, three groups were formed; group 1: patients with SCD (n=7), group 2: survivors (n=53), group 3: deceased patients without SCD (n=3).

Using variance analysis (ANOVA), the three groups were simultaneously compared; mean heart rate in the group of patients with SCD was significantly higher than in survivors. Also, LVEF was significantly lower than in survivors. Only tendentially but not significantly elevated was the NYHA functional class in patients with SCD compared to survivors. Furthermore, systolic blood pressure tended to be lower in patients with SCD than in the survivors. On the other hand, there were no significant differences between the three groups with concerning QT dispersion and the other parameters given in Table 3.

Tab. 3: Comparison between clinical characteristics of patients with sudden cardiac and death from other causes and survivors

Characteristics	Sudden cardiac death n=7 (Group 1)	Survivor n=56 (Group 2)	p Value (Groups 1 vs. 2)	Death from other cause n=3 (Group 3)	p Value (Groups 1,2 and 3 among each other)
Age (years)	50 ± 11	52 ± 22	0.80	53 ± 22	0,92
Male	6 (85.7 %)	44 (78.6%)		3 (100%)	
Female	1 (14.3 %)	12 (21.8%)		0	
Non-ischemic CHF	3 (42.9%)	38 (67.9%)		2 (66.7%)	
Ischemic CHF	4 (57.1%)	18 (32.1%)		1 (33.3%)	
Systolic blood pressure (mm Hg)	109 ± 12	123 ± 21	0.09	101 ± 5	0.056
Diastolic blood pressure (mm Hg)	79 ± 12	85 ± 12	0.21	76 ± 12	0.24
Mean heart rate (beats/min.)	101 ± 23	81 ± 12	p < 0.006	92 ± 40	only Group 1 vs. 2 *p < 0.03
NYHA class	2.6 ± 0.5	2.0 ± 0.7	p < 0.03	2.5 ± 0.7	0.059
LVEF (%)	16 ± 4	27 ± 8	p < 0.006	21 ± 15	only Group 1 vs. 2 *p < 0.018
Peak VO ₂ (ml/kg/min)	13.6 ± 7.4	17.2 ± 5.8	0.138	15.0 ± 1.4	0.28
SDNN (ms)	88 ± 51	133 ± 59	0.059	153 ± 74	0.13
QT dispersion (ms)	88 ± 51	90 ± 35	0.089	89 ± 44	0.99

The values are shown as mean values ± standard deviation or as number (percent)

p < 0.05 in comparison of patients with sudden cardiac death vs. survivors

*p < 0.05 = in simultaneous 3-group comparison using ANOVA

In addition to this simultaneous comparison of all patients in the study, the groups "SCD" and "survivors" were compared statistically concerning the significance of the QT dispersion directly utilizing the t-test. In this two-group comparison, patients with SCD were again found to have a significantly higher mean heart rate and lower LVEF as well as a higher NYHA functional class. Furthermore, a decreased SDNN were observed. Finally, no significant differences were found for QT dispersion, peak VO₂, and other parameters listed in Table 3 between patients with SCD and survivors.

Discussion

The present paper demonstrates that QT dispersion has no prognostic value in terms of SCD in patients with advanced CHF due to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy.

This outcome of the present study is in agreement with some [4,10,11] but yet in conflict with other investigations [7,8,12,13]. In the past, many studies showed that CHF patients with increased QT dispersion are prone to life-threatening cardiac arrhythmias and SCD. Nevertheless, results of other studies were inconsistent. In recent decades, attempts have been made in several investigations utilizing multivariate survival analysis to define the prognostic value of QT dispersion on mortality for patients with CHF. Only for patients with dilated cardiomyopathy and QT dispersion >80ms Galinier et al [8] indicated to have a prognostic value for both sudden death and arrhythmic death, while for patients with CHF due to ischemic heart failure had no prognostic value. An early publication showed that

in patients with ischemic cardiomyopathy (within 2 to 9 days after myocardial infarction) had prognostic information for both QT dispersion and corrected QT (QTc) dispersion in terms of all-cause mortality [14]. They detected, however, extensive overlap in QT dispersion between non-survivors and survivors, reducing the utilization of the prognostic relevance. Previous research demonstrated that 14 patients with CHF and QT dispersion >140ms waiting for cardiac transplant died before transplantation, meaning that increased QT dispersion yield prognostic information [15]. Another former investigation (with small sample size) found that the corrected JT dispersion and relative QT dispersion (standard deviation of QT dispersion divided by mean x100) comprise independent prognostic value in 34 patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy who suffered from ventricular tachyarrhythmia or sudden death [16]. Rotterdam study demonstrated that during a mean follow-up of 4 years healthy older (aged 55 years) subjects with QTc dispersion >60ms (vs >39ms) had a two-fold increased risk of SCD [17].

This inconsistency in the results of the studies mentioned above is not apparent, but many factors may bias the outcomes. A previous study demonstrated that QT dispersion is not a direct indicator of ventricular depolarization disorders, but solely a rough marker of T-wave morphology [18]. Evaluation of the T-wave morphology by T loops may be a more accurate description of heterogeneity of the cardiac action potential. So far, there are only a few studies that have shown a satisfying



reproducibility of QT dispersion, [19] but several studies have demonstrated high inter-and intra-observer variability of QT dispersion [14,20]. Furthermore, the unreliable determination of T-wave offset is the main technical difficulty in measuring the QT dispersion [18,21]. Also, the relatively small value of the QT dispersion compared to the QT interval is a problem. Since a relatively small error in QT measurement leads to increased error in QT dispersion [22]. Another one is that due to sympathovagal balance, the QT-dispersion has a diurnal variation [23]. Thus, QT dispersion measurements obtained at different times should not be compared.

Several scientific articles utilizing multivariate analysis demonstrated no prognostic value of QT dispersion for mortality in patients with CHF. To justify the use of multivariate survival analysis, however, requires many endpoints which was also absent in the present study [24].

The discrepancy in the predictive power of QT dispersion concerning mortality between the previous and the present study may be in the various methodology of studies providing a compelling explanation for differences of the outcomes.

Study limitations

The limitations of the present investigation include its observational characteristics and the implementation at a single tertiary centre. Since, patients with advanced CHF and severe symptoms represented by NYHA functional class IV are unable to perform CPx examination, they were not included in the present work compared to previous studies [7-9]. This exclusion may also bias the prediction of SCD, so that QT dispersion was not significantly increased in advanced CHF patients and SCD compared to survivors. As no healthy volunteers were included in the present study, it cannot be clarified whether the patients had pathologically altered levels of QT dispersion. Due to the lack of differences in the mean values between advanced CHF patients with SCD and survivors, no further statistical analysis of the prognostic relevance utilizing Cox regression was performed. In future studies with larger study groups, the prognostic value of QT dispersion should be further examined, in particular for patients with β -blocker therapy, who were relatively low in this analysis.

Conclusions

In the present work, both decreased LVEF and increased heart rate, but not QT dispersion revealed a significant association in advanced CHF patients, and SCD compared to survivors. Since no precise definition of QT dispersion has been agreed to date, there

are various methods of QT dispersion measurement limiting the comparability of the scientific papers. Thus, standardization techniques and more precise measurement are necessary to assess and compare QT dispersion in future researches.

Declaration of conflict of interest

The author has no conflicts of interest to declare. The author received no funding for this work.

References

1. NICE. Chronic heart failure in adults: diagnosis and management. Natl Clin Guidel Cent. 2018.
2. Henkel M, Renfield M, Weston SA, et al. A community perspective. *Circ Heart Fail.* 2008; 1: 91-7.
3. Day CP, McComb JM, Campbell RW. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J.* 1990; 63: 342-4.
4. Brendorp B, Elming H, Jun L, et al. QT dispersion has no prognostic information for patients with advanced congestive heart failure and reduced left ventricular systolic function. *Circulation.* 2001; 103: 831-5.
5. Horan LG, Flowers NC, Brody DA. Principal factor waveforms of the thoracic QRS complex. *Circ Res.* 1964; 15: 131-45.
6. Mirvis DM. Spatial variation of QT intervals in normal persons and patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1984; 5: 625-31.
7. Barr CS, Naass A, Freeman M, et al. QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. *Lancet.* 1994; 343: 327-9.
8. Galinier M, Vialette JC, Fourcade J, et al. QT interval dispersion as a predictor of arrhythmic events in congestive heart failure. *Eur Heart J.* 1998; 19: 1054-62.
9. Anastasiou-Nana MI, Nanas JN, Karagounis LA, et al. Relation of dispersion of QRS and QT in patients with advanced congestive heart failure to cardiac and sudden death mortality. *Am J Cardiol.* 2000; 85: 1212-7.
10. Fei L, Goldman JH, Prasad K, et al. QT dispersion and RR variations on 12-lead ECGs in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 1996; 17: 258-63.
11. Davey PP, Bateman J, Mulligan IP, et al. QT interval dispersion in chronic heart failure and left ventricular hypertrophy: relation to autonomic nervous system and holter tape abnormalities. *Br Heart J.* 1994; 71: 268-73.
12. Grimm W, Steder U, Menz V et al. QT dispersion and arrhythmic events in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1996; 78: 458-61.

13. Pye M, Quinn AC, Cobbe SM. QT interval dispersion: a non-invasive marker of susceptibility to arrhythmia in patients with sustained ventricular arrhythmias? *Br Heart J.* 1994; 71: 511-4.
14. Spargias KS, Lindsay SJ, Kwar GI et al. QT dispersion as a predictor of long-term mortality in patients with acute myocardial infarction and clinical evidence of heart failure. *Eur Heart J.* 1999; 20: 1158-65
15. Pinsky DJ, Sciacca RR, Steinberg JS. QT dispersion as a marker of risk in patients awaiting heart transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 29: 1576-84.
16. Fu GS, Meissner A, Simon R. Repolarization dispersion and sudden cardiac death in patients with impaired left ventricular function. *Eur Heart J.* 1997; 18: 281-9.
17. Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, et al. QTc dispersion predicts cardiac mortality in the elderly: the Rotterdam Study. *Circulation.* 1998; 97: 467-72.
18. Kors JA, van Herpen G, van Bommel JH. QT dispersion has an attribute of T-loop morphology. *Circulation.* 1999; 99: 1458-63.
19. Van de Loo A, Arendts W, Hohnloser SH. Variability of QT dispersion measurements in the surface electrocardiogram in patients with acute myocardial infarction and in normal subjects. *Am J Cardiol.* 1994; 74: 1113-8.
20. Kautzner J, Malik M. QT interval dispersion and its clinical utility. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1997; 20: 2625-40.
21. Sahu P, Lim PO, Rana BS, et al. QT dispersion in medicine: electrophysiological Holy Grail or fool's gold? *Q J Med.* 2000; 93: 425-31.
22. Somberg JC, Molnar J. Usefulness of QT dispersion as an electrocardiographically derived index. *Am J Cardiol.* 2002; 89: 291-4.
23. Bilan A, Witczak A, Palusinski R, et al. Circadian rhythm of the QT interval dispersion in healthy subjects. Correlation with heart rate variability circadian pattern. *Journal of Electrocardiology.* 2005; 38: 36-42.
24. Simon R, Altman DG. Statistical aspects of prognostic factor studies in oncology. *Br J Cancer.* 1994; 69: 979-85.

■ Original Article

Mid-term outcomes of posterior stabilized total knee arthroplasty in severe osteoarthritis

Dizin İleri derecede osteoartritinde bağ kesen total diz artroplastisinin orta dönem sonuçları

Omer Faruk KILICASLAN*¹ , Mehmet Ali TOKGOZ² , Ali Bulent BAZ¹ , Serdar AKALIN³ 

¹Antalya Training And Research Hospital, Department of Orthopaedics and Traumatology, Antalya/TURKEY

²Ankara Keçiören Training And Research Hospital, Department of Orthopaedics and Traumatology, Ankara/TURKEY

³Antalya Bilim University, Antalya/ TURKEY

Abstract

Aim: The purpose of this study was to reveal mid-term outcomes by retrospectively investigating patients who underwent total knee arthroplasty with a posterior stabilized design (PS).

Material and methods: The study included a total of 68 knees of 52 patients with completed follow-up data who underwent PS total knee arthroplasty due to a diagnosis of primary or secondary osteoarthritis. The 52 patients comprised 45 (86.5%) females and 7 (13.5%) males with a mean age of 65.2±9.32 years (range, 30-82 years). The American Knee Society criteria were adopted for assessment of patient knee scores and functional knee scores. The Total Knee Prosthesis Radiological Evaluation criteria were applied for radiological evaluation of the patients.

Results: The mean follow-up period of the patients was 32.1 ± 9.85 months (range: 18-60 months) and the Knee Society Scores were 41.5 (range: 26 - 58) preoperatively, and 84.3 (range: 51 - 97) postoperatively. The mean preoperative and postoperative range of motion was 88.2° (range: 60° - 100°), and 106.7° (range: 90° - 120°), respectively. Two-stage revision surgery was applied to one patient due to deep infection. No cases of aseptic loosening were observed. Implant survivorship was observed as 98.8%, and excellent and good results according to the functional knee score were reported as 41.1%, and 32.3%, respectively.

Conclusion: Positive patient outcomes were obtained with the use of PS total knee arthroplasty in patients with severe osteoarthritis and there was no evidence of significant implant survival loss in mid-term follow-up.

Keywords: Knee osteoarthritis; total knee arthroplasty; posterior stabilized design

Corresponding author*: Ömer Faruk KILIÇASLAN, Antalya Training And Research Hospital, Department of Orthopaedics and Traumatology, Antalya/TURKEY

E-mail: kilicaslanfaruk@hotmail.com

ORCID: 0000-0001-6716-4542

Received: 03/04/2021 accepted: 02/06/2021

Doi: 10.18663/tjcl.909044

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı, posterioru stabilize eden tasarım (PS) ile total diz artroplastisi uygulanan hastaları retrospektif olarak inceleyerek orta dönem sonuçlarını ortaya çıkarmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya primer veya sekonder osteoartrit tanısı nedeniyle PS total diz artroplastisi uygulanan 52 hastanın toplam 68 dizi dahil edildi. Yaş ortalaması 65,2±9,32 (30-82 yıl) olan 52 hasta, 45 (%86,5) kadın ve 7 (%13,5) erkekten oluşuyordu. Hastaların diz ve fonksiyonel skorlarının değerlendirmek için Amerikan Diz Derneği kriterleri benimsendi. Hastaların radyolojik değerlendirilmesinde Total Diz Protezi Radyolojik Değerlendirme kriterleri uygulandı.

Bulgular: Hastaların ortalama takip süresi 32,1 ± 9,85 ay (dağılım: 18-60 ay) ve Knee Society Skorları ameliyat öncesi 41,5 (dağılım: 26 - 58), ameliyat sonrası ise 84,3 (aralık: 51 - 97) idi. Ortalama preoperatif ve postoperatif hareket açıklığı sırasıyla 88,2° (aralık: 60° - 100°) ve 106,7° (aralık: 90° - 120°) idi. Bir hastaya derin enfeksiyon nedeniyle iki aşamalı revizyon cerrahisi uygulandı. Aseptik gevşeme vakası gözlenmedi. İmplant sağkalımı %98,8 olarak gözlendi ve fonksiyonel diz skoruna göre mükemmel ve iyi sonuçlar sırasıyla %41,1 ve %32,3 olarak bildirildi.

Sonuç: Şiddetli osteoartriti olan hastalarda PS total diz artroplastisi kullanımı ile pozitif hasta sonuçları elde edildi ve orta dönem takiplerinde implant sağkalımında önemli bir kayıp olduğuna dair kanıt yoktu.

Anahtar kelimeler: Diz osteoartriti; total diz artroplastisi; posterior stabilize tasarım

Introduction

One of the most fervent and long-term controversies in orthopedic surgery is the role of the posterior cruciate ligament (PCL) in total knee arthroplasty (TKA). Excellent long-term clinical outcomes of TKA in designs of the cruciate-sacrificing, cruciate-substituting, and cruciate-retaining types have made it difficult for surgeons to decide [1]. Retention or resection of the PCL depends on the surgeon's experience and familiarity with implant placement instruments and the condition of the PCL observed intraoperatively. Although debate continues on many issues, it has been recommended that PCL be sacrificed when posterolateral instability, significant coronal deformity, inflammatory arthritis, extensor mechanism deficiency, flexion contracture or PCL insufficiency is detected [2, 3].

In cases when the PCL is sacrificed, the posterior stabilized (PS) design is traditionally used. In vitro studies have demonstrated that physiological posterior femoral translation over the tibia during flexion (femoral rollback) and reproducing the natural axial rotation of the femur (screw-home mechanism) provide an improvement in the function of the extensor mechanism and increased knee flexion. Compared to a healthy knee joint, the above-mentioned joint functions are decreased after TKA, although PS designs provide better femoral rollback and greater knee flexion than ligament preserving designs [4].

In a cadaver study, the significant contribution of the PCL in providing medial-lateral stability was demonstrated [5]. The aforementioned finding supports the idea that in knees

with advanced varus or valgus deformity, better mediolateral balance could be achieved by sacrificing the PCL [6]. Cruciate-preserving knee prosthesis designs applied to patients with coronal deformities >15° have been reported to be associated with postoperative pain and revision surgeries. In addition, in knees with fixed flexion contracture, symmetrical joint space is obtained more easily with ligament-cutting designs [7].

Although there are studies reporting the clinical and functional results of PS TKA designs, new studies are still needed due to the controversies in the literature. The aim of the current study was to reveal the mid-term outcomes by retrospectively investigating patients who underwent total knee arthroplasty with a posterior stabilized design.

Material and methods

Approval for the study was granted by the Local Ethics Committee (Date:20.06.2013, number: 21/3).The study was conducted in compliance with the principles of the Declaration of Helsinki. A retrospective review was made of patients who underwent total knee arthroplasty due to knee osteoarthritis between December 2008 and June 2012. The patients included in the study were treated with posterior stabilized implants due to grade IV osteoarthritis according to Kellgren-Lawrence grades and had completed an 18-month follow-up period.

Demographic and clinical data were obtained from patient charts, medical records, and operation notes, including gender, age at surgery, etiology, follow-up duration, number of blood transfusion units, and complications. Range of

motion measurements, functional evaluation using the Knee Society Score (Knee and Function Score) [8], and radiological measurements were performed preoperatively and at the final follow-up examination. Patients were excluded from the study if implant designs other than PS TKA had been used, if there were oncological-hematological surgical etiologies, or if data were incomplete.

All surgical procedures were performed using a medial parapatellar approach. Standard distal femoral and tibial cuts were made, laminar spreaders were used to assess extension gaps, and provisional soft tissue releases were performed in full extension. Femoral rotational alignment was obtained according to the epicondylar axis, usually 3° of external rotation from the posterior condylar line. The knee was fine balanced utilizing soft tissue releases for varus and valgus knees, followed by the shift and resect technique for severely varus knees. None of the patients underwent patellar joint surface replacement. Patellar osteophyte removal and patellar denervation were performed in all patients. Fixation of tibial and femoral components was achieved with bone cement. At the end of the procedure, a hemovac drain was inserted before the closure of the wound and a bulky compression dressing was used to all patients. Antibiotic prophylaxis and venous thromboembolism prophylaxis were administered in accordance with current guidelines [9, 10].

After the removal of the compression dressing and hemovac drain at the 24th hour of postoperative period, antiembolic stockings were worn on both legs and patients were mobilized with full weight-bearing with the aid of a walker or crutches. Isometric quadriceps exercises were started under the supervision of a physiotherapist in the early postoperative period and the patients were discharged after the knee joint flexion was achieved above 90 ° and full extension with a supervised home rehabilitation program. At the third postoperative week, strengthening and range of motion exercises were performed more aggressively for achieving full range of motion. After the sixth week, strengthening and functional exercises were added to enable the patient to walk without assistance.

Radiological evaluation was made based on weight-bearing anteroposterior and lateral views of the knee. In alignment analysis, the valgus degrees of the knee were indicated as negative numerals, and varus as positive. The location of radiolucent lines was evaluated based on the Knee Society Roentgenographic Evaluation System [11]. In the postoperative

radiological evaluation, radiolucent lines were examined in millimeters for the relationship of the prosthesis with the bone surface, fixation quality, and signs of loosening. For radiolucent field evaluation, the femoral and tibial components were evaluated on anteroposterior and lateral radiographs.

Component positions were evaluated on the basis of 4 angles: the lateral distal femoral angle (LDFA, α angle), which was measured between the anatomic axis of the femur and a tangential line to the distal condyles of the femoral prosthesis; the medial proximal tibia angle (MDTA, β angle), which lies between the anatomic axis of the tibia and a tangential line to the plateau of the tibial prosthesis; the flexion-extension femoral angle (FEFA, γ angle), which is between a line through the midshaft of the femur and the neutral line of the femoral prosthesis; and the tibial slope angle (TSA, σ angle), which is the angle between a line through the midshaft of the tibia and a tangential line to the tibial prosthesis (Figure 1).

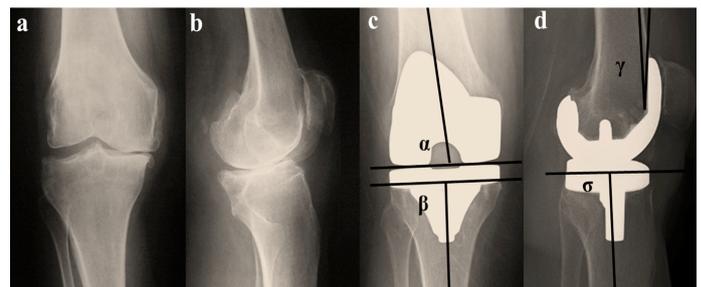


Figure 1. A 63-year-old female patient was operated on with the diagnosis of primary osteoarthritis in the left knee. Preoperative (a,b) and postoperative (c,d) AP and lateral radiographs. Showing the four angles (α , β , γ , σ) where component positions are evaluated (c,d). The follow-up period was 21 months. The postoperative knee score was 83, and the functional score was 80. There were no postoperative complications. Knee and functional scores were found to be good.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0 software (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Categorical variables were given as number (n) and percentage (%), and continuous variables as mean \pm standard deviation (SD) values. The Chi-square test was used for the comparison of categorical variables. The conformity of continuous variables to normal distribution was evaluated using visual (histogram and probability graphs) and analytical methods (Kolmogorov-Smirnov / Shapiro-Wilk tests). The Paired Samples t-test and the Wilcoxon rank test were used to compare data in accordance with the normality testing. A value of $p < 0.05$ was considered to be statistically significant.

Results

The evaluation was made of 52 with a mean age of 65.2 ± 9.32 years (range: 30-81 years) and mean follow-up period of 32.1 ± 9.85 months (range:18-60 months). Patient characteristics and baseline demographics are presented in Table 1. During the 68 knee arthroplasty surgeries performed, the need for blood transfusion occurred in 14 procedures, and the mean number of transfusion units was calculated as 0.41 ± 0.72 . When stability in the mediolateral plane was evaluated preoperatively, it was determined as $\leq 5^\circ$ in 26 knees (38.2%), $6-9^\circ$ in 35 knees (51.4%), $10-14^\circ$ in 5 knees (7.4%), and $>15^\circ$ in 2 knees (2.9%).

Table 1: Characteristics and baseline demographics of the patients

	Patient (n:52)
Gender (M/F)	7/45
Age at surgery (years \pm SD)	65.2 ± 9.32
Mean follow-up (months \pm SD)	32.1 ± 9.85
Side (Right / Left / Bilateral)	16/20/16
Blood Transfusion (units) \pm SD	0.41 ± 0.72
Etiology	
Primary osteoarthritis	48
Rheumatoid arthritis	2
Posttraumatic arthritis	2

M: Male, F: Female, SD: Standard deviation

The mean mechanical tibiofemoral angle was $5.36^\circ \pm 5.22^\circ$ (range: -22° to $+20^\circ$) preoperatively, and was restored to mean $-3.16^\circ \pm 1.72^\circ$ (range: -7° to 0°) postoperatively. Flexion contracture was mean $6.76^\circ \pm 1.24^\circ$ (range, 0° - 15°) preoperatively and flexion range was $88.2^\circ \pm 10.7^\circ$ (range, 60° - 100°). Postoperatively, the mean range of motion of the knee increased to $106.7^\circ \pm 7.5^\circ$ (range, 90° - 120°). Postoperative restricted range of motion that required manipulation was observed in four patients at an average of 4 weeks.

The mean angle measurements were alpha angle $90.9^\circ \pm 2.52^\circ$ (86° - 100°), beta angle $90^\circ \pm 1.20^\circ$ (88° - 94°), gamma angle $1.2^\circ \pm 1.28^\circ$ (0° - 6°), and sigma angle $90^\circ \pm 2.2^\circ$ (82° - 95°). None of the patients had a flexion contracture at the final follow-up. The detailed radiographic results are presented in Table 2.

The mean the Knee Society Score [8] improved from preoperative 41.5 ± 8.83 (range: 26-58) to 84.3 ± 9.14 (range: 51-97) postoperatively (p: 0.001), and the Knee Society function score increased from 38.8 ± 17.2 (range: 10-70) to 77.7 ± 14.8 (range: 45-100) following PS TKA (p : 0.001). The increases in both the Knee Society total knee and knee function scores were determined to be statistically significant (Table 2).

Table 2: Functional evaluation and Radiologic measurement results

	Preoperative	Final follow-up	p value
KSS (knee)	41.5 ± 8.5	84.3 ± 9.1	0.001
KSS (function)	38.8 ± 17.2	77.7 ± 14.9	0.001
ROM (flexion/extension)	88.2 ± 10.7	106.7 ± 7.5	0.001
Coronal alignment of knee	5.36 ± 5.22	-3.16 ± 1.72	0.017
Component evaluation			
Radiological line			
< 2mm	-	4(5.8%)	
> 2mm	-	0(0%)	
LDFA (α) $^\circ$	-	90.9 ± 2.52 (86 – 100)	
MDTA (β) $^\circ$	-	90 ± 1.20 (88 – 94)	
FEFA (γ) $^\circ$	-	1.2 ± 1.28 (0 – 6)	
TSA(σ) $^\circ$	-	90 ± 2.2 (82 – 95)	

KSS: Knee society score, ROM: Range of motion, LDFA: Lateral distal femoral angle, MDTA: Medial proximal tibia angle, FEFA: Flexion-extension femoral angle, TSA: Tibial slope angle

Prosthesis survival was evaluated as 98.5% after a mean follow-up of 32 months (18-60 months). Superficial skin infection in 5 (7.3%) patients and local serous wound discharge in 2 patients (2.9%) was detected in the early postoperative period. Infection developed in 1 patient (1.4%) after eighteen months. Superficial infections and serous discharge were treated with wound dressing and empiric oral antibiotherapy due to negative

bacterial wound culture. The late-stage infection was treated with two-stage revision surgery. During the follow-up period, no femoral component lysis was observed in any patient. A radiolucent area <4 mm was detected in the tibial component in 6 cases. There was no progression of osteolysis observed in the follow-up of these cases, and revision surgery was not performed in any patient due to aseptic loosening. None of



the patients developed deep vein thrombosis, pulmonary embolism, or complications related to the tourniquet.

Discussion

The aim of this study was to present the mid-term results of posterior stabilized total knee arthroplasty applied because of severe osteoarthritis. The study results demonstrated that prosthesis survival was 98.5% after a mean follow-up of 32 months. Quality of life and functional scores improved significantly after surgery.

Total knee arthroplasty continues to give excellent clinical results in the relief of complaints caused by degenerative osteoarthritis. A total of 11,606 total knee arthroplasties were evaluated by Rand et al. in terms of overall survival, and it was reported that successful results were observed in 96% at five years and in 91% at ten years. When subgroup analysis was applied to the ten-year survival rate results, a rate of 91% was determined for the designs that retained the posterior cruciate ligament, and 76% for the posterior stabilized implants [12]. In a study by Serna-Berna et al. of patients with a minimum ten-year follow-up, cruciate-retaining (268 subjects) and posterior-stabilized (211 subjects) primary total knee arthroplasty designs were compared, and no statistically significant difference was determined between overall survival rates [13]. Long-term success in total knee arthroplasty can be achieved by ensuring proper alignment. Malalignment results in the need for revision operations due to loosening and instability in the early and late periods. Lotke et al. reported that the most favorable angle is valgus 3°-7° [14]. It was stated by Ritter et al. that the neutral axis of the leg could be achieved with a tibiofemoral angle of 5°-7° [15]. In the current study, the mean tibiofemoral angle was corrected from preoperative 5.4° varus to 3.1° valgus.

After total knee prosthesis, at least 90° range of motion of the knee should be provided, and no loss of extension or flexion contracture is accepted. Preoperative range of motion is the most important factor determining the postoperative range of motion [16]. In a study evaluating knee prostheses flexion angles with a posterior stabilized design, mean flexion was reported to be 103.1° at the end of five years [13]. In a study presenting the long-term results of single-radius, posterior-stabilized total knee arthroplasty, the mean maximum flexion angle was reported to be 129° (range, 95° - 150°) [17]. Preoperative flexion in the current study was 88.2°, and this improved to 106.7° postoperatively.

The main limitations of this study were the retrospective design with a limited number of patients and relatively short follow-up time. Other limitations of the study were the heterogeneity of etiological reasons and the absence of a control group. However, the data obtained from this study could provide preliminary information for prospective control studies to be planned.

The results of this study demonstrated that in patients with severe osteoarthritis, PS total knee prosthesis provided 91.3% excellent and good knee scores, and 73.5% excellent and good functional scores in patients with severe osteoarthritis. Moreover, prosthesis survival was found to be 98.5% after a mean follow-up of 32 months.

Conclusion

The current study demonstrated that the use of PS total knee arthroplasty in patients with severe osteoarthritis could provide satisfactory outcomes with appropriate patient selection, adequate preoperative preparation, and careful surgical technique, and there was no evidence of significant implant survival loss in mid-term follow-up.

Declaration of conflict of interest

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article. There is no conflict of interest

References

1. Pagnano MW, Cushner FD, Scott WN. Role of the posterior cruciate ligament in total knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg* 1998; 6: 176-87.
2. Song SJ, Park CH, Bae DK. What to Know for Selecting Cruciate-Retaining or Posterior-Stabilized Total Knee Arthroplasty. *Clin Orthop Surg*. 2019; 11: 142-50.
3. Matziolis G, Mehlhorn S, Schattat N et al. How much of the PCL is really preserved during the tibial cut? *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA* 2012; 20: 1083-6.
4. Bignozzi S, Zaffagnini S, Akkawi I et al. Three different cruciate-sacrificing TKA designs: minor intraoperative kinematic differences and negligible clinical differences. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA* 2014; 22: 3113-20.
5. Mihalko WM, Miller C, Krackow KA. Total knee arthroplasty ligament balancing and gap kinematics with posterior cruciate ligament retention and sacrifice. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 2000; 29: 610-6.

6. Baldini A, Castellani L, Traverso F, Balatri A, Balato G, Franceschini V. The difficult primary total knee arthroplasty: a review. *Bone Joint J* 2015; 97: 30-9.
7. Su EP. Fixed flexion deformity and total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br.* 2012; 94: 112-5.
8. Scuderi GR, Sikorskii A, Bourne RB, Lonner JH, Benjamin JB, Noble PC. The Knee Society Short Form Reduces Respondent Burden in the Assessment of Patient-reported Outcomes. *Clin Orthop Relat Res* 2016; 474: 134-42.
9. Eikelboom JW, Karthikeyan G, Fagel N, Hirsh J. American Association of Orthopedic Surgeons and American College of Chest Physicians guidelines for venous thromboembolism prevention in hip and knee arthroplasty differ: what are the implications for clinicians and patients? *Chest* 2009; 135: 513-20.
10. Bosco JA, Bookman J, Slover J, Edusei E, Levine B. Principles of Antibiotic Prophylaxis in Total Joint Arthroplasty: Current Concepts. *J Am Acad Orthop Surg* 2015; 23: 27-35.
11. Ewald FC. The Knee Society total knee arthroplasty roentgenographic evaluation and scoring system. *Clin Orthop Relat Res* 1989; 248: 9-12.
12. Rand JA, Trousdale RT, Ilstrup DM, Harmsen WS. Factors affecting the durability of primary total knee prostheses. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2003; 85: 259-65.
13. Serna-Berna R, Lizaur-Utrilla A, Vizcaya-Moreno MF, Miralles Muñoz FA, Gonzalez-Navarro B, Lopez-Prats FA. Cruciate-Retaining vs Posterior-Stabilized Primary Total Arthroplasty. Clinical Outcome Comparison With a Minimum Follow-Up of 10 Years. *J Arthroplasty* 2018; 33: 2491-5. E
14. Lotke PA, Ecker ML. Influence of positioning of prosthesis in total knee replacement. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 1977; 59: 77-9.
15. Ritter MA, Faris PM, Keating EM, Meding JB. Postoperative alignment of total knee replacement. Its effect on survival. *Clin Orthop Relat Res* 1994; 299: 153-6.
16. Ritter MA, Harty LD, Davis KE, Meding JB, Berend ME. Predicting range of motion after total knee arthroplasty. Clustering, log-linear regression, and regression tree analysis. *The Journal of bone and joint surgery American volume.* 2003; 85: 1278-85.
17. Chang MJ, So S, Park CD, Seo JG, Moon YW. Long-term follow-up and survivorship of single-radius, posterior-stabilized total knee arthroplasty. *J Orthop Sci.* 2018; 23: 92-6.

■ Orijinal Makale

Sekiz bölmeli kolistinli agar besiyerinde acinetobacter baumannii türlerinde kolistin direncinin saptanması

Determining colistin resistance in acinetobacter baumannii species in eight-compartment colistin agar medium

Selim GÖRGÜN* 

Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Samsun / TÜRKİYE

Öz

Amaç: Acinetobacter baumannii suşları sıklıkla çoklu ilaç direnci gösteren ve mortalite oranı yüksek oportunistik nozokomiyal patojenlerdir. Bu çalışmada, Acinetobacter klinik izolatlarında kolistin direnç paterninin tüp dilüsyon ve agar dilüsyon yöntemleriyle kıyaslamalı olarak değerlendirilmesinin yanı sıra rutin kullanımda olmayan sekiz bölmeli kolistinli agar besiyerinin performansının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmada, Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2018-2019 yılları arasında çeşitli kliniklerinde yatmakta olan 104 hastadan izole edilen ve tam otomatik bakteri identifikasyon cihazında (VITEK 2, Biomerieux, France) tanımlaması yapılmış A.baumannii suşlarının kolistin direnci tüp makro dilüsyon ve agar dilüsyon yöntemleriyle saptandı. Agar dilüsyon testi, sekiz sabit bölmeli tek bir petri kutusunda ve 0,125-16 µg/ml konsantrasyonda kolistin ilaveli Mueller Hinton agar besiyerinde yapıldı. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) verilerine göre yorumlama yapılarak, 2 µg/ml ve altı minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri kolistine duyarlı suş olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya dâhil edilen 104 suşun 68'i (%65,4) otomatize sistemde, 66'sı (%63,5) sıvı tüp dilüsyon testinde, 64'ü (%61,5) agar dilüsyon testinde kolistine duyarlı olarak saptandı. Tüp dilüsyon testinde 38 (%36,5) suş kolistine dirençli iken, agar dilüsyon testinde ise 40 (%38,5) suş kolistine dirençli olarak tespit edildi. Direnç testinde 2µg/ml ve altı kolistine duyarlı kabul edildi. Ancak seçilen örneklem grubu nedeniyle direnç testinde 0,125 ve 0,250 µg/ml konsantrasyonlarda kolistin duyarlılığı görülmedi. Tüp dilüsyon yönteminde en fazla görülen MİK değeri 1 µg/ml iken agar dilüsyonunda en fazla görülen MİK değeri 2 µg/ml idi.

Sonuç: Sunduğumuz çalışmada agar ve tüp dilüsyon yöntemleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Sekiz bölmeli tek bir kolistinli agar besiyerinde yapılan direnç çalışması sonucu laboratuvar maliyet avantajı sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kolistin direnci; tüp dilüsyon testi; agar dilüsyon

Sorumlu Yazar*: Selim GÖRGÜN, Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Samsun

E-mail:selimgorgun55@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5841-591X

Gönderim:08.10.2020 Kabul: 08.02.2021

Doi: 10.18663/tjcl.803042

Abstract

Aim: Acinetobacter baumannii strains are opportunistic nosocomial pathogens that are frequently multi-drug resistant and have a high mortality rate. In this study, we aimed at evaluating the colistin resistance pattern in Acinetobacter clinical isolates through comparison using tube dilution and agar dilution methods, as well as the performance of a single petri dish with eight compartments that is not in routine use.

Material and Methods: In the study, A. baumannii, which was isolated from 104 patients hospitalized in Samsun Training and Research Hospital between 2018 and 2019 in various clinics and identified in the automatic bacteria identification device (VITEK 2, Biomerieux, France). The colistin resistance of the strains was determined by tube dilution and agar dilution methods. Agar dilution test was performed in a single petri dish with eight compartments and Mueller Hinton Agar Medium supplemented with colistin at a concentration of 0.125-16 µg/ml. The results were interpreted according to The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) data, and a Minimal Inhibitory Concentration (MIC) value of 2 µg/ml and less was accepted as a colistin sensitive strain.

Results: Of the 104 strains included in the study, 68 (65.4%) were sensitive to colistin in the automated system, 66 (63.5%) in the liquid tube dilution test, and 64 (61.5%) in the agar dilution test. While 38 (36.5%) strains were resistant to colistin in the tube dilution test, 40 (38.5%) strains were found to be resistant to colistin in agar dilution test. 2µg/ml and less was accepted as sensitive to colistin in the resistance test. However, due to the chosen sample group, no colistin sensitivity was observed at 0.125 and 0.250 µg/ml concentrations in the resistance test. While the most seen MIC value in the tube dilution method was 1 µg/ml, the most seen MIC value in agar dilution was 2 µg/ml.

Conclusion: In the study, no significant difference was found between agar and tube dilution methods. The laboratory provided a cost advantage to the as a result of the resistance study performed on a single colistin agar medium with eight compartments.

Keywords: Colistin resistance; tube dilution test; agar dilution

Giriş

Acinetobacter baumannii çoklu ilaç direnci gösterebilen, üriner sistemde ve ciltte pürulan enfeksiyonlardan ventilatör kaynaklı pnömoni, menenjit ve sepsise kadar uzanan ciddi enfeksiyonlara sebep olabilen nozokomiyal bir patojendir [1]. Hastane kaynaklı suşları sıklıkla karbapenemler dâhil pek çok ilaca direnç göstermekte ve özellikle yoğun bakımda yatan hastalarda mortalite oranını arttırmaktadır [1,2]. Gelişen bu direnç nedeniyle A. baumannii suşlarının neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde çok kısıtlı antimikrobikler veya bunların kombinasyonları tercih edilmektedir. Günümüzde dirençli A. baumannii suşlarına karşı kullanılan en etkili antimikrobiyal kolistindir [3]. Son zamanlarda dirençli A. baumannii suşlarının neden olduğu enfeksiyonlarda "kurtarma" tedavisi olarak giderek daha fazla kullanılmaktadır [4]. Bu suşlarda kolistin direncinin kolay ve doğru belirlenmesi önemlidir. Kolistin direncinin doğru belirlenmesi ise zordur. CLSI MİK ≤2 µg/mL altındaki suşlar için duyarlı değil orta derece duyarlı tanımını kullanmakta, EUCAST ise bu konsantrasyonun

altını duyarlı kabul etmektedir [5,6]. Bu konudaki zorluklar direncin belirlenmesinde kullanılan farklı yöntemlere de yansımıştır. A. baumannii için kolistin direnci otomatik bakteri tanımlama sistemlerinin yanında, Kirby Bauer disk difüzyon yöntemi, E test, sıvı dilüsyon, agar dilüsyon ve moleküler tanı yöntemleriyle belirlenebilmektedir. Kolistin direncinin belirlenmesinde bu yöntemlerin birbirine göre avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır [7-12].

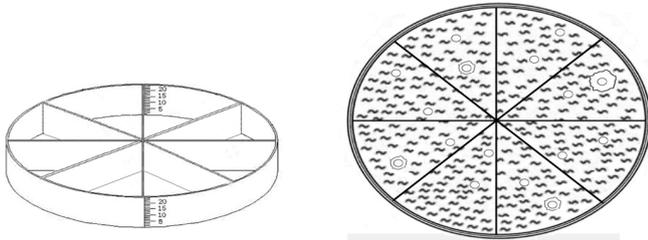
A. baumannii türlerinde kolistin direncinin belirlenmesinde CLSI ve EUCAST Tüp dilüsyon yöntemini önermektedir [5,6]. Tüp dilüsyon yönteminde Mueller Hinton Broth hazırlanmış tüplere eklenmiş farklı konsantrasyonlarda kolistine maruz bırakılan bakterilerin üreme durumları kontrol edilir. Bu yöntemle benzer sonuçlar veren Agar dilüsyon yönteminde ise farklı konsantrasyonlarda hazırlanmış kolistin ilaveli Mueller Hinton besiyeri dökülmüş petri kutularında bakteri üreme durumu incelenerek antibakteriyelin direnci hakkında bilgi edinilmektedir [7-12].

Tüp dilüsyon yönteminin çalışma ve değerlendirme zorluğunun

yanında agar dilüsyon testinini tek petride hazırlanarak çalışılması ekonomik değildir. Çalışmada, *A. baumannii* klinik izolatlarında kolistin direnç paterninin tüp dilüsyon ve agar dilüsyon yöntemleriyle kıyaslamalı olarak değerlendirilmesi yani sıra rutin kullanımda olmayan sekiz bölmeli petri kutusunda hazırlanan agar dilüsyon testinin laboratuvarında rutin çalışmaya dâhil edilmesinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntemler

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji laboratuvarında çeşitli klinik örneklerden izole edilen ve tam otomatik bakteri tanımlama ve antibiyogram cihazında (VITEK 2, Biomerioux, France) tanımlaması yapılan 104 farklı hastadan izole edilen *A. baumannii* suşun kolistin direnci 0,125, 0,250, 0,5, 1, 2, 4, 8 ve 16 µg/ml konsantrasyonlarda kolistin ilaveli Mueller Hinton agar besiyeri içeren sekiz sabit bölmeli petri kutularında araştırıldı. Besiyeri hazırlanmasında; beef extract 2 g, kazein asit pepton 17,5 g, nişasta 1,5 g, agar agar 17,0 g ve kolistin'in 0,125-16 µg/ml konsantrasyonları eklenerek pH değeri 7,3'e ayarlandı. Bu çalışma için özel olarak dizayn edilen sabit sekiz bölmeli petri kutularına (Şekil 1) besiyeri dökülerek hazırlandı.



Şekil 1. Sekiz bölmeli petri kutusu A) Üç boyutlu görünüşü B) Üstten görünüşü.

Derin dondurucuda -80°C de stok besiyerinde saklanan 104 klinik *A. baumannii* suşu ve bir adet kalite kontrol suşu (*A. baumannii* 19606 ATCC) %5 koyun kanlı agar (GBL, Türkiye) ve Eosin Methylene Blue agar besiyerlerine (GBL, Türkiye) pasajlandı. Ekimler 24 saat 37°C'de inkübe edildi. Üreme gösteren bakteri kolonilerinden 0,5 McFarland bulanıklığa ayarlanan (108 bakteri/ml) bakteri süspansiyonları dilüe edilerek inokulumda 104 bakteri olacak şekilde 10 µl miktarda kolistinli sekiz bölmeli besiyerlerine ekimleri yapıldı [13]. Besiyerleri 24 saat inkübasyon sonrasında EUCAST kriterlerine göre değerlendirildi [12,13]. MİK değeri 2 µg/ml ve altında olan *A. baumannii* suşları kolistin duyarlı kabul edildi. Değerlendirme sırasında kolistin içermeyen kontrol besiyerindeki üreme kontrolü için de ekim yapıldı. Suşlar

için eş zamanlı olarak tüp dilüsyon yöntemi ile de kolistin direnci araştırıldı. Bunun için 0,125, 0,250, 0,5, 1, 2, 4, 8 ve 16 µg/ml konsantrasyonlarda kolistin ilaveli sekiz tüpe ekimler yapıldı. Tüp dilüsyon yapılarak hazırlanan duyarlılık testi 24 saat inkübasyon sonrası değerlendirilerek MİK değerleri saptandı. Çalışma için 27.05.2020 tarih ve 2020/7 sayılı yerel etik kurulu izni alınmıştır.

Bulgular

Çalışmaya dâhil edilen 104 *A. baumannii* suşunun 68'i (%65,4) otomatize sistemde kolistin duyarlı (≤ 0.500 µg/ml) suşlardı. Bu suşlardan 66'sı (%63,5) tüp dilüsyon testinde ve 0,5 µg/ml (8 suş), 1 µg/ml (31 suş), 2 µg/ml (27 suş) konsantrasyonlarda duyarlı olarak saptandı. Otomatize sistemde duyarlı saptanan iki suş (%1,9) tüp dilüsyon testinde 4 µg/ml ve 8 µg/ml MİK değerinde dirençli olarak saptanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen *A. baumannii* suşlarının 36'si (%34,6) otomatize sistemde kolistin dirençli (>2 µg/ml) suşlardı. Bu suşların tümü, tüp dilüsyon yönteminde 4 µg/ml (10 suş), 8 µg/ml (6 suş), 16 µg/ml (22 suş) konsantrasyonlarda dirençli olarak saptandı.

Tüp dilüsyon yönteminde duyarlı saptanan suşlar (n:66) sekiz bölmeli agar dilüsyon testinde 0,5 µg/ml (6 suş), 1 µg/ml (28 suş), 2 µg/ml (30 suş) konsantrasyonlarda toplamda 64 suş kolistine duyarlı saptandı. Tüp dilüsyon testinde dirençli saptanan suşlar sekiz bölmeli agar dilüsyon testinde 4 µg/ml (12 suş), 8 µg/ml (4 suş), 16 µg/ml (24 suş) konsantrasyonlarda dirençli olarak saptandı. Tüp dilüsyon testinde duyarlı saptanan iki suş (%1,9) sekiz bölmeli agar dilüsyon testinde 4 µg/ml MİK değerinde dirençli saptanmıştır. Çalışmaya dâhil edilen suşlar içinde seçilen örneklem grubu nedeniyle 0,125 ve 0,250 µg/ml konsantrasyonlarda kolistin duyarlılığı görülmedi. Tüp dilüsyon yönteminde en fazla görülen MİK değeri 1 µg/ml iken agar dilüsyonunda en fazla görülen MİK değeri 2 µg/ml idi. (Tablo 1) MİK dağılımları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0,001$). Farklılığı oluşturan değerler koyu renkle gösterilmiştir. Örneğin; VITEK 2 yöntemiyle 0,5 µg/ml MİK değerine sahip olduğu saptanan izolat oranı (%65,4) diğer yöntemlerle 0,5 µg/ml olduğu saptanan izolat oranlarına (%7,7 ve %5,8) göre anlamlı yüksek bulunmuştur. (Tablo 1) Yaptığımız çalışmada VITEK 2'ye ait ortalama MİK değerleri diğer iki gruba göre anlamlı düşük bulunmuştur (Sıvı dilüsyona göre $p = 0,002$; agar dilüsyona göre $p < 0,001$). Sıvı ve agar dilüsyon sonuçları kendi aralarında benzer bulunmuştur ($p = 0,641$) (Tablo 2).

Tablo 1. A. baumannii suşlarındaki kolistin direnci belirlenmesinde otomatize ve manuel iki yöntemin karşılaştırılmasından elde edilen MİK değerleri [n (%)].

	VITEK 2	Sıvı dilüsyon	Agar dilüsyon	p
MİK (µg/ml)				<0,001
0.125	0	0	0	-
0.25	0	0	0	-
0.5	68 (65,4)	8 (7,7)	6 (5,8)	<0,001
1	0	31 (29,8)	28 (26,9)	<0,001
2	0	27 (26)	30 (28,8)	<0,001
4	8 (7,7)	10 (9,6)	12 (11,5)	0,642
8	4 (3,8)	6 (5,8)	4 (3,8)	0,741
16	24 (23,1)	22 (21,1)	24 (23,1)	0,929
Duyarlılık				0,847
S	68 (65,4)	66 (63,5)	64 (61,5)	
R	36 (34,6)	38 (36,5)	40 (38,5)	

S: Duyarlı, R: Dirençli.

Tablo 2. Yöntemler arasında geometrik ortalama değerleri açısından karşılaştırma (ortalama±standart sapma).

Grup	Ort. log2 (2 üzeri)	Ort. MİK* (µg/ml)
Vitec	0,54±2,181	1,45±4,53
Sıvı	1,39±1,645	2,62±3,13
Agar	1,5±1,619	2,83±3,07

*Geometrik ortalama. Ort. Ortalama. p<0,001.

Tartışma

Rutinde kolistin direncinin saptanmasında; Kirby Bauer disk difüzyon yöntemi, E test, otomatik bakteri tanımlama ve antibiyogram cihazı kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemlerde birbirlerine uyumsuz sonuçlar elde edilmektedir. Bu durum da sonuçları yorumlayanlarda şüphe ile karşılanmaktadır [7-12]. Bu nedenle EUCAST VE CLSI uygulamalarında kolistin direncinin daha doğru tespiti için tüp dilüsyon testi önerilmiştir. Ancak bu yöntemin çalışma zorluğu ve alternatif olarak geliştirilen ticari sistemlerin maliyet gerektirmeleri dezavantajlarıdır [13]. Çalışmamızda kolistin direncinin belirlenmesinde ucuz, pratik ve aynı zamanda çalışma kolaylığı sağlayan sekiz bölmeli agar dilüsyon petri kutularının laboratuvarında ilk kez kullanımı ve test performansı araştırılmıştır.

Bakteriyoloji laboratuvarında yapılan testlerle ilgili olarak daha pratik ve ekonomik kullanımlar tercih edilmektedir. Kültür yapılan testler için ise ayrı ayrı petri kutularında dökülen besiyerlerine ekimler yapılması yaygındır. Son zamanlarda kültür testleri için kullanılan besiyerlerinde iki bölmeli, üç bölmeli ve dört bölmeli petri kaplarının benzer şekilde kullanıldığı görülmektedir [14,15]. Fakat sekiz bölmeli petri kutusunda hazırlanan agar dilüsyon yöntemi

ile duyarlılık testinin çalışılması henüz laboratuvarlarda kullanılmamıştır. Sekiz bölmeli petri kutusunda ilk kez bu çalışmayı gerçekleştirdik. Çalışmayı yaparken elde ettiğimiz kolistin duyarlılık sonuçlarının doğruluğunun karşılaştırılması için altın standart duyarlılık testi olan tüp dilüsyon test sonuçlarını kullandık. Yine çalışmamızda son yıllarda özellikle yoğun bakım ünitelerinin sorunu kabul edilen, güç tedavi edilebilen ve pek çok antibiyotige dirençli A. baumannii türlerini kullandık. Bu türlerin tedavisinde günümüzde kolistin en önemli tedavi seçeneklerinden biridir. Özellikle bu türlerde kolistin direncinin doğru belirlenmesi hastanın prognozu açısından daha da önemli hale gelmiştir. Çalışmamızda iki bakteri suşu otomatize sistemde duyarlı saptanmasına karşın tüp dilüsyon testinde ve alternatif olarak çalıştığımız sekiz bölmeli agar dilüsyon testinde dirençli saptanmıştır.

Çalışmamızda tüp dilüsyon testleri referans MİK değerleri ile sekiz bölmeli petride hazırlanan agar dilüsyon testleri arasında hem duyarlı hem de duyarlı olmayan suşlarda benzerlik bulunurken, duyarlı MİK sonuçları agar dilüsyondan bir logyüksük saptanmıştır (p<0,63). Bu farklılığın nedeni olarak agar dilüsyon testinde büyük kolistin moleküllerinin zayıf difüzyonunun sonuçlar üzerinde etkili olabileceği değerlendirilmiştir [7-10,16]. İki suş (%1,9) tüp dilüsyon testinde duyarlı olmasına rağmen agar dilüsyon testinde dirençli saptanmıştır. Ancak bu sonuçlar genelle kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı saptanmadığından benzer değerlendirilmiştir.

Sonuç

Bakteriyoloji laboratuvarında birden fazla örneğin aynı anda, eş zamanlı olarak çalışılmasına imkân sağlayan tek kullanımlık sekiz bölmeli petride hazırlanan agar dilüsyon testinde çalışılan Acinetobacter suşlarının kolistin duyarlılığı tüp dilüsyon test sonuçlarına benzer saptanmıştır. Sekiz bölmeli petride ilk kez laboratuvar şartlarında kullanım için hazırladığımız agar dilüsyon testi ekonomik ve pratik olup aynı zamanda güvenilir kolistin duyarlılık sonucu vereceği düşünülmüştür. Bu petrilere hazırlanan agar dilüsyon testinin kullanımı özellikle iş yükü fazla laboratuvarında aynı anda sekiz bakteriye ait kolistin duyarlılığının belirlenmesine imkân sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Munoz-Price LS, Weinstein RA. Acinetobacter infection. N Engl J Med. 2008; 358: 1271-81.
2. Savcı Ü, Özveren G, Bulut Y, et al. Klinik örneklerden izole edilen Acinetobacter baumannii suşlarının in-vitro duyarlılık durumları. Turk J Clin Lab. 2015; 6: 24-9



3. Owen RJ, Li J, Nation RL et al. In vitro pharmacodynamics of colistin against *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 59: 473-7.
4. Li J, Rayner CR, Nation RL, et al. Heteroresistance to colistin in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50: 2946-50.
5. Arroyo LA, García-Curiel A, Pachón-Ibañez ME, et al. Reliability of the E-test method for detection of colistin resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol.* 2005; 43: 903-5.
6. Lo-Ten-Foe JR, de Smet AM, Diederer BM, et al. Comparative evaluation of the VITEK 2, disk diffusion, etest, broth microdilution, and agar dilution susceptibility testing methods for colistin in clinical isolates, including heteroresistant *Enterobacter cloacae* and *Acinetobacter baumannii* strains. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51: 3726-30.
7. Tan TY, Ng LS, Poh K. Susceptibility testing of unconventional antibiotics against multiresistant *Acinetobacter* spp. by agar dilution and Vitek 2. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007; 58: 357-61.
8. Tan TY, Ng SY. Comparison of Etest, Vitek and agar dilution for susceptibility testing of colistin. *Clin Microbiol Infect.* 2007; 13: 541-4.
9. Chew KL, La MV, Lin RTP, et al. Colistin and Polymyxin B Susceptibility Testing for Carbapenem-Resistant and mcr-Positive Enterobacteriaceae: Comparison of Sensititre, MicroScan, Vitek 2, and Etest with Broth Microdilution. *J Clin Microbiol.* 2017; 55: 2609-16.
10. Satlin MJ, Lewis JS, Weinstein MP, et al. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) and European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) position statements on polymyxin B and colistin clinical breakpoints. *Clin Infect Dis.* 2020; 121.
11. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 30th Edition. CLSI document M100, 2020.
12. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, version 10.0, 2020.
13. Antibiyotik Duyarlılık Testleri, EUCAST: Uygulama, Yorum ve Uzman Kurallar Editör: Prof. Dr. Deniz Gür Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2016; 46.
14. Singhal L, Sharma M, Verma S, et al. Comparative Evaluation of Broth Microdilution with Polystyrene and Glass-Coated Plates, Agar Dilution, E-Test, Vitek, and Disk Diffusion for Susceptibility Testing of Colistin and Polymyxin B on Carbapenem-Resistant Clinical Isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Microb Drug Resist.* 2018; 24: 1082-88.
15. Kocagöz T. Mikrobiyolojik Tanıda Klasik Yöntemlerde Yeni Yaklaşımlar. *ANKEM Derg.* 2013; 27:150-3.
16. Matuschek E, Åhman J, Webster C, et al. Antimicrobial susceptibility testing of colistin- evaluation of seven commercial MIC products against standard broth microdilution for *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter* spp. *Clin Microbiol Infect.* 2018; 24: 865-70.

Original Article

Sternotomi ile ameliyat edilen hastalarda negatif basınçlı yara kapama sistemi kullanım tecrübemiz

Our experience of using negative pressure wound closure system in patients operated with sternotomy

Deniz Sarp BEYAZPINAR* 

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara/TÜRKİYE

Öz

Amaç: Sternotomi sonrası mediastinit kalp cerrahisinin önemli sorunlarında birisidir. Mediastinit gelişen hastalarda mortalite ise hatırı sayılır derecede yüksektir. Negatif basınçlı yara kapama sistemi (VAK) yüzeysel kronik yaraların tedavisi amacı ile kullanılmaktadır. Biz de sternotomi ile opere ettiğimiz ve ameliyat sonrası yara yeri enfeksiyonu gelişen hastalardaki VAK kullanım tecrübelerimi paylaşmak istedik.

Gereç ve Yöntemler: 2014 yılından itibaren açık kalp cerrahisi geçirmiş olan 2474 hasta retrospektif olarak incelenilmiştir. Yara yerinde akıntı şikayeti ile başvurmuş toplam 87 hasta çalışmaya alınmıştır. 49 hastaya açık pansuman yapılmışken, 38 hastaya VAK tedavisi uygulanmıştır.

Bulgular: VAK tedavisi uygulanan grubun yaş ortaması $63,35 \pm 1,15$ iken açık pansuman yapılan grupta $65,06 \pm 2,94$ 'tur. VAK tedavisi uygulanan grubun BMI ortaması $27,83 \pm 4,69$ iken açık pansuman yapılan grupta $27,93 \pm 4,68$ 'tur. Mortalite açısından iki grup karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. VAK tedavisi uygulanan grubun hastane ortalama yatış süresi $26,33 \pm 11,67$ iken açık pansuman yapılan grubunda $42,26 \pm 5,24$ 'tur. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p = 0,005$).

Sonuç: VAK sistemleri kalp cerrahisinin önemli bir komplikasyonu olan mediastinit tedavisinde iyi bir seçenektir. Her kliniğin uygulama yöntemleri değişik olsa dahi doğru kullanıldığında ciddi fayda gösterdiğini hem bizim hemde literatürdeki diğer çalışmalar net bir şekilde göstermiştir.

Anahtar kelimeler: VAK; sternotomi; mediastinit.

Sorumlu Yazar*: Deniz Sarp BEYAZPINAR, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara/TÜRKİYE

E-mail: dsarpbeyazpinar@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5415-7036

Gönderim: 08.03.2021 kabul: 18.05.2021

Doi: 10.18663/tjcl.893254

Abstract

Aim: Post-sternotomy mediastinitis is one of the important problems of cardiac surgery. Mortality in patients with mediastinitis is considerably high. Negative pressure wound closure system (VAC) is used for the treatment of superficial chronic wounds. We wanted to share our experiences with VAK use in patients who were operated with sternotomy and developed postoperative wound infection.

Material and Methods: 2474 patients who had undergone open heart surgery since 2014 were analyzed retrospectively. A total of 87 patients who applied with the complaint of the wound site infection were included in the study. While 49 patients were received only open wound dressings, 38 patients were received VAC treatment.

Results: The mean age of the group treated with VAK was 63.35 ± 1.15 , while it was 65.06 ± 2.94 in the open dressing group. The mean BMI of the VAC treatment group was 27.83 ± 4.69 , while it was 27.93 ± 4.68 in the open dressing group. When the two groups were compared in terms of mortality, there was no statistical difference between the two groups. The mean hospital stay of the VAK group was 26.33 ± 11.67 , while it was 42.26 ± 5.24 in the open dressing group. There is a statistically significant difference between the two groups ($p = 0.005$).

Conclusion: VAC systems are a good option in the treatment of mediastinitis, which is an important complication of cardiac surgery. Both our and other studies in the literature have clearly shown that even if the application methods of each clinic are different, when used correctly, it has considerable benefits.

Keywords: VAC, sternotomy; mediastinitis.

Giriş

Sternotomi sonrası mediastinit kalp cerrahisinin önemli sorunlarında birisidir.[1] Literatürde farklı yazılarda %0,5-10 arasında görülmektedir.[1-3] Sternotomi sonrasında gelişebilecek enfeksiyon komplikasyonlar; mediastinit, cerrahi yara yeri enfeksiyonları, osteomyelit, driveline ve cep enfeksiyonlarıdır.[2] Mediastinit gelişen hastalarda mortalite ise %10-20 arasında olduğu saptanılmıştır.[1] Yapılan çalışmalar obezite, uzun kardiyopulmoner bypass ve ameliyat süreleri, kalp yetmezliği ve daha önceden ameliyat geçiren hastalarda daha sık karşılaşılan mikroorganizma ise staphylococcus şuşlarıdır.[3] Tedavide uygulanabilecek metodlar; pansuman, antibiotik tedavisi, debridman, sternal refleksiyon, sternal rezeksiyon, kas flepleri çevrilmesi veya omentum repozisyonudur.

İlk 1997 yılında VAK sistemi yüzeysel kronik yaraların tedavisi amacı ile Argenta ve Morykwas tarafından tarif edilmiştir. [4] O zamandan beri makinaların küçülmesine bağlı olarak hastaların mobilizasyonda kolaylık sağlamakta. Bantla kapama sistemlerinin gelişmesi daha iyi yapışması sayesinde hasta eve yollanılarak ayaktan takip edilebilmektedir.[1-3]

VAK tedavisinin yara iyileşmesi üzerine olan etkileri; yara bölgesinin temiz tutulması, doku ödemi azaltma ve lokal kan akımında artış (intertsiyel basınç azalır ve kapiller kan akımında artış), enfeksiyonu yükünde azaltma, sitokinlerin,

proteolitik enzimler ve akut faz reaktanlarının uzaklaştırılması ve granülasyon dokusunun oluşumunu arttırma şeklindedir.[1,2]

Gereç ve Yöntemler

2014 yılından itibaren açık kalp cerrahisi geçirmiş olan 2474 hasta retrospektif olarak incelenilmiştir. Yara yerinde akıntı şikayeti ile başvurmuş toplam 87 hasta çalışmaya alınmıştır. 49 hastaya açık pansuman yapılmışken, 38 hastaya vak tedavisi uygulanmıştır.

VAK tedavisi uygulanan 38 hasta dahil edilmişken, açık pansuman ile tedavi edilmiş olan 49 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (BMI), daha önce açık kalp ameliyatı olup olmadığı, Preoperatif risk değerlendirmesi için kullanılan EUROSCORE değerleri, Hastane yatış süreleri ve tüm sebeplere bağlı mortalite kayıt altına alınmıştır.

Tüm hastalara mediastinit, osteomyelit ve perikardiyal effüzyon tanısı koyulması amacı ile toraks bilgisayarlı tomografi (BT) ve ekokardiyografi (EKO) yapılmıştır. Kültürde üremesi olan hastalara etkin antibiotik tedavisi enfeksiyon hastalıkları tarafından başlanılmıştır.

Açık pansuman yapılan hastalara pansumanın kirlenmesi durumunda hergün farklı sayıda pansuman yapılmış olup pansumanı kirlenmeyen hastalara günde en az bir kere pansuman yapılmıştır. VAK tedavisi uygulanan hastalara ise 3 günde bir VAK pansumanı yenisi ile değiştirilmiştir. (Resim 1)

Her iki grupta pansuman esnasında debridman gereken durumlarda debridman yapılmış olup dokudaki yabancı

materyallerin hepsi pansuman esnasında uzaklaştırılmıştır. Hastalarda 3 günde bir kültür alınmıştır ve 3 adet temiz kültür gelmesi durumunda yara primer olarak kapatılmıştır.

VAK tedavisi yapılan grupta erken dönemde intertsiyel ödem sebebi ile intervaller arasındaki sürede kapama sisteminin bantlarında sızıntı sebebi ile açılma olabilmektedir. Bu sebep ile erken dönemde sürekli negatif basınç kullanılmaktadır. İlerleyen dönemde emme basıncını düşüyoruz.



Resim 1. VAK uygulaması.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS versiyon 25 (SPSS, Inc, Chicago, IL) kullanılmıştır. Gruplar arasında karşılaştırılmada verilen p değerleri 0,05 değerinden küçük ise anlamlı farklılık olduğu anlamına gelmektedir. Sig=p>0,05 ise farklılık yok anlamına gelmektedir. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney testi kullanılmıştır.

Bulgular

İki grubun demografik verileri Tablo 1'de gösterilmiştir. VAK tedavisi uygulanan grubun yaş ortaması $63,35 \pm 1,15$ iken açık pansuman yapılan grupta $65,06 \pm 2,94$ 'tur. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

VAK tedavisi uygulanan grubunda 17 bayan hasta varken, açık pansuman yapılan grupta bayan hasta sayısı 23'tur. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

VAK tedavisi uygulanan grubun BMI ortaması $27,83 \pm 4,69$ iken açık pansuman yapılan grupta $27,93 \pm 4,68$ 'tur. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

VAK tedavisi uygulanan grubunda 7 (17,94%) hastaya daha önceden açık kalp ameliyatı geçirmişken, açık pansuman yapılan grupta bu sayı 9'dur (18,36%). İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

VAK tedavisi uygulanan grubun Euroscore ortaması $4,84 \pm 0,56$ iken açık pansuman yapılan grupta $4,95 \pm 0,55$ 'tir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Herhangi bir sebebe bağlı olan mortalite açısından iki grup karşılaştırıldığında da iki grup arasında istatistiksel fark saptanmamıştır.

Tablo 1. Demografik Veriler

	Açık Pansuman Grubu	VAK grubu	P Değeri
Yaş	$65,06 \pm 2,94$	$63,35 \pm 1,15$	0,904
BMI	$27,93 \pm 4,68$	$27,83 \pm 4,69$	0,638
Reoperasyon	9	7	0,995
EUROSCORE	$4,95 \pm 0,55$	$4,84 \pm 0,56$	0,931

VAK tedavisi uygulanan grubun hastane ortalama yatış süresi $26,33 \pm 11,67$ iken açık pansuman yapılan grubunda $42,26 \pm 5,24$ 'tur. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur (p 0,005).

Herhangi bir nedene bağlı gelişen mortalite açısından iki grup karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır.

Çalışma onayı üniversitemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı. Bu çalışma tek merkezde, retrospektif ve gözlemsel bir çalışma olarak tasarlanmıştır ve Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Hastalardan aydınlatılmış onam formu alındı.

Tartışma

Sternotomi sonra mediastinit ciddi bir komplikasyondur. Hasta hızlı ve etkin şekilde tedavi edilmez ise mortalite seyredebilir. Hızlı ve etkin bir tedavi için hastanın pansumanın her zaman temiz kalması önemli bir noktadır. Fakat akıntının çok olduğu hastalarda ciddi bir iş gücü gerektirmektedir. Açık pansuman ile takip ettiğimiz hastalarda açık pansuman sıklığı değişmekle beraber günde 5-6 kereye kadar çıkabilmektedir. Buna karşılık olarak VAK sistemlerinde 3 günde 1 pansuman yapılması ciddi bir iş gücü kaybını engellemektedir. Ayrıca her pansuman esnasında bantların açılması aşamasında hasta ciddi ağrı hissetmektedir. Dolayısıyla hasta memnuniyeti açısından ciddi fayda sağlamaktadır. VAK tedavisinin en önemli avantajlarında biriside hasta yatış sürelerini kısaltarak sağlık harcamalarını azaltmasıdır.[4,5] Yapmış olduğumuz çalışmada istatistiksel olarak hastane yatış sürelerini kısalttığını gösterdik. Bu sonuç literatür ile uyumludur.

İlk kullanılmaya başladığı günden itibaren gelişen teknoloji sayesinde VAK sistemleri daha kolay uygulanması ve cihaz boyutlarının küçülmesine bağlı olarak hastanın daha kolay adapte olabildiği bir hal almıştır. Hastalar serviste kolaylıkla mobilize olabilmektedir.

Morykwas ve ark; ortalama -125 mmHg basınç uygulamasının yara bölgesi kan akımını 4 kat arttırdığını, ortalama 5-7 dk uygulama sonrası 2 dk ara verilerek aralıklı uygulamaya devam edilmesinin ise en yüksek seviyede lokal kan akımı sağlayarak yara iyileşmesini hızlandırdığını göstermişlerdir.

[6] Fakat intermitant kullanım erken dönemde hastanın akıntısı fazla olması durumunda VAK pansumanının açılmasına sebep olmaktadır bu sebep ile erken dönemde sürekli emme modunda ve daha yüksek basınç ile tedaviye başlayıp sonraki dönemde gelen miktarı günde 100 cc'nin altına düştüğünde -125 mmHg emme basıncı ile kullanılmaktadır.

Çalışmalar göstermiştir ki sık pansuman yapılmasının ve sürekli yaranın açılarak süperenfeksiyondan korunulması, hastane yatış sürelerinin kısalması, tedavi maliyetlerini azalma, tedavi süresinde kılma ve sternal dehissencenin eşlik ettiği enfeksiyonlar haricinde veya küçük yara yeri enfeksiyonları ve driveline enfeksiyonlarında hasta ayaktan takip edilebilir.[5,6]

Sonuç

VAK sistemleri kalp cerrahisinin önemli bir komplikasyonu olan mediastinit tedavisinde iyi bir seçenektir. Her kliniğin uygulama yöntemleri değişik olsa dahi doğru kullanıldığında ciddi fayda gösterdiğini hem bizim hemde literatürdeki diğer çalışmalar net bir şekilde göstermiştir.

Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

Bu yazıdaki yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur.

Kaynaklar

1. Domkowski PW, Smith ML, Gonyon, DL, Drye C et al. Evaluation of vacuum-assisted closure in the treatment of poststernotomy mediastinitis. *J Thoracic and Cardiovasc Surg* 2003; 126: 386-9
2. Gummert JF, Barten MJ, Hans C et al. Mediastinitis and cardiac surgery—an updated risk factor analysis in 10,373 consecutive patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 50: 87-91.
3. Milano CA, Kesler K, Archibald N et al. Mediastinitis after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1995; 92: 2245-51.
4. Morykwas MJ, Argenta LC, Shelton B et al. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation. *Ann Plast Surg* 1997; 38: 553-62.
5. Gummert JF, Barten MJ, Hans C, et al. Mediastinitis and cardiac surgery—an updated risk factor analysis in 10,373 consecutive patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 50: 87-91.
6. Milano CA, Kesler K, Archibald N, et al. Mediastinitis after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1995; 92: 2245-51.

To cite this article: Kuş AA. Paranasal Sinus Patolojilerinde Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının Bilgisayarlı Tomografi Sonuçları ile Karşılaştırılması. Turk J Clin Lab 2021; 2: 193-200.

■ Original Article

Paranasal Sinus Patolojilerinde Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının Bilgisayarlı Tomografi Sonuçları ile Karşılaştırılması

The role of Computed Tomography versus Magnetic Resonance Imaging in Diagnosis of Paranasal Sinus Diseases

Aylin Altan KUŞ* 

Acıbadem Üniversitesi, Atakent Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul/TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Çalışmamızda amacımız; paranasal sinüs anatomisi, anatomik varyantları ve hastalıklarının tanısında Bilgisayarlı Tomografi (BT) ile Konvansiyonel Manyetik Rezonans Görüntülemenin (MRG) etkinliğini karşılaştırmaktır

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamızda paranasal sinüs BT için kliniğimize başvuran 35 olguya aksiyel ve koronal kesitlerde BT incelemesi yapıldı. MRG'nin ek katkısını araştırmak amaçlı; BT ile paranasal sinüslerin anatomik varyantları, mukozal kalınlaşmaları ve yer kaplayıcı lezyonları izlenen 35 olguda MR inceleme yapıldı. Her iki modalitedeki anatomik detaylar, anatomik varyasyonlar, enflamatuvar mukozal hastalık, yer kaplayıcı kistik ya da solid lezyonlar ve dental kaynaklı artefaktlar karşılaştırıldı.

Bulgular: BT ile 35 hastada saptanan toplam 32 anatomik varyasyonların tamamı, 46 paranasal sinüs patolojisinin 44'ü MRG ile doğrulanmıştır. BT tanısı temel olarak alındığında sinonazal patolojilerde MRG'nin sensitivitesi %95.6 bulundu.

Sonuç: Çalışmamız MRG'nin paranasal sinüs anatomik varyasyonları ve patolojilerinde BT'ye alternatif olarak kullanılabilmesini gösteren mevcut çalışmalarını desteklemektedir

Anahtar kelimeler: Paranasal sinüs anatomisi; paranasal sinüs hastalıkları; paranasal sinüs anatomik varyantları.

Sorumlu Yazar*: Aylin Altan KUŞ, Acıbadem Üniversitesi, Atakent Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul/TÜRKİYE

E-posta: aylinaltan@gmail.com

ORCID:0000-0003-4843-3860

Gönderim: 02.11.2020 kabul: 27.04.2021

Doi: 10.18663/tjcl.818922

Abstract

Aim: The aim of this study, was to compare the role of Computed Tomography (CT) imaging versus Magnetic Resonance (MR) Imaging in diagnosis of paranasal sinus anatomy, anatomic variations and sinonasal diseases.

Material and Methods: 35 cases underwent on CT scan and MR imaging consecutively. Anatomic details, variations, pathological findings and possible artefacts were compared for both modalities

Results: 32 anatomic variations, have been seen on both CT and MR imaging. 44 sinonasal pathological findings have been seen on MR imaging out of 46 proven on CT.

Conclusion: MR can be a good alternative to CT scan while depicting sinonasal pathologies.

Keywords: Paranasal sinus anatomy; sinonasal diseases; paranasal anatomic variations.

Giriş

Paranasal sinüs hastalıklarında hikaye, klinik muayene ve standart direk paranasal sinüs grafileri her zaman yeterli tanısıl bilgi sağlamamaktadır. Kulak burun boğaz kliniklerinde pratikte kullanılan spekulum, ayna ve ışık kaynağı ile yapılan anterior ve posterior rinoskopi teknikleri; burun ve paranasal sinüslerin değerlendirilmesinde uygulanan standart muayene yöntemleridir. Ancak bu muayene yöntemleri ve paranasal sinüslerin standart radyogramları, burun lateral duvarının karmaşık yapısı ve burun boşluğu hakkında yeterli bilgi verememektedir.

Günümüzde en sık kullanılan tanısıl radyolojik yöntem BT'dir. BT ile paranasal sinüs ve nazal kavitenin anatomik yapısı ortaya konulabilmekte, anatomik varyasyonlar, eşlik eden enflamatuvar mukozal kalınlaşmalar, patolojilerin lokalizasyonu ve derecesini tanımlayarak cerrahiden fayda görebilecek hastalar belirlenebilmektedir.

Günümüzde geçerli olan fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi (FESC); paranasal sinüsler ve nazal bölgenin değerlendirilmesi için yapılan BT incelemenin gerekliliğini artırmaktadır. BT, FESC için yol haritası çizer [1]. Ayrıca anatomi, varyasyonlar ve patolojiler dışında kemik lezyonları göstermede çok avantajlı bir tetkiktir [2].

BT'nin bu gelişimine ek olarak; son zamanlarda bu bölgenin MRG yöntemi ile ortaya konulmasını destekleyen çalışmalar yapılmaktadır. BT'deki yüksek radyasyon dozu ve MRG'nin artık kolay ulaşılabilir bir yöntem olması bu alanda araştırmalara yöneltmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda; bakteriyel ajanlar nedeniyle oluşan basit enflamatuvar mukozal kalınlaşmaları fungal sinüzitlerden ayırmada, komplike sinüzitleri tanımda, komplike sinüzitlerin subperiosteal apse, subdural ve epidural ampiyem gibi intrakranial veya orbital komplikasyonlarının değerlendirilmesinde, neoplastik süreçler ve enflamatuvar hastalıkların ayırt edilmesinde, mukosel, piyosel gibi oluşumların ortaya konmasında MRG'nin büyük katkı sağladığı belirtilmiştir [3].

Ayrıca Husband ve arkadaşları başka bir çalışmada; MRG ve BT

metodlarını karşılaştırdıklarında; neoplastik süreçlerde kartilaj invazyonunu değerlendirmede, neoplazik dokuyu vazojenik ödemden ayırt etmede, tümör dokusunun intrakranial ve perinöral yayılımını göstermede MRG'nin daha sensitif bir yöntem olduğu verilerini elde etmişlerdir [4].

Çalışmamızın amacı, paranasal sinüs ve nazal kavitenin anatomik detayları ortaya koymada, anatomik varyasyonları, sinonazal patolojiler ve komplikasyonları tanımlamada, MRG'nin avantajları, dezavantajları ve doğruluğunu araştıran çalışmalara katkı sağlamaktır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmamız Mart 2010 ve Nisan 2011 tarihleri arasında T.C.S.B. Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran, BT'de paranasal sinüs ve nazal kavitenin anatomik varyasyonları, enflamatuvar mukozal kalınlaşmaları, mukus retansiyon kisti, sinüzit, polip, mukosel, radikuler kist ve rinolit saptanan 16 yaş ve üzeri, bilinci açık 35 hastadan oluşmaktadır. Olguların 19'u erkek, 16'sı kadın olup, yaş ortalaması 37 bulundu.

Olguların hepsine, MRG'nin net katkısını araştırmak amaçlı 1.5 Tesla gücünde magnete sahip MR cihazında (Siemens, Avanto) kafa sargısı kullanılarak inceleme yapıldı. İncelemeler koronal planda SE T1 ağırlıklı (sekans parametreleri; TR: 367, TE:10 ms); koronal planda TSE T2 ağırlıklı (sekans parametreleri; TR: 4050, TE: 150 ms); yağ baskılı koronal planda TSE T2 ağırlıklı (sekans parametreleri; TR: 5790, TE: 97 ms); aksiyel planda TSET2 ağırlıklı (sekans parametreleri; TR: 4230, TE: 163 ms; kesit kalınlığı: 4mm, FOV: 180X200 mm, matriks: 216x320) olarak gerçekleştirildi.

BT ve MR görüntülerinin değerlendirilmesi, iki ayrı radyolog tarafından yapıldı. Her olguda aşağıdaki kriterler takip edilerek değerlendirme yapıldı;

İnfundibuler kompleks, (ünsinat proçes, infundibulum, orta meatus), parainfundibuler kompleks (orta konka ve agger nasi hücreleri), orbital anatomi (orbitanın medial ve inferior duvarı,

orbital yağ dokusu), maksiller sinüsün lateral kenarı, alveoler reses, infraorbital foramen, etmoid hücreler ve etmoid hücre-orbita ve frontal lob arasındaki sınır gibi anatomik detaylar, FESC planlanması için önemli anatomik yapılardan;

- Orbital lamina, orbital taban ve kribriform laminanın kemik yapısı,
- Eşlik eden anatomik varyasyonlar,
- Enflamatuvar mukozal hastalığın nitelik, lokalizasyon ve yayılımı,
- Sinüzit ve alt gruplarının karşılaştırılması,
- Mukus retansiyon kisti, mukosel, polipozis, radiküler kist, rinolit gibi yer kaplayıcı oluşumların lokalizasyon, boyut ve her iki modalitedeki radyolojik bulgularının değerlendirilmesi,
- Dental kaynaklı artefaktların karşılaştırılması.

Bilgiler dokümanite edildikten sonra, her olgudaki mevcut anatomik varyasyonlar, enflamatuvar mukozal kalınlaşmalar, sinüzit, paranasal sinüs veya nazal kavitedeki yer kaplayıcı lezyonlar, anatomik detaylar ve dental kaynaklı artefaktların MRG bulguları, BT ile karşılaştırmalı olarak değerlendirildi.

Her iki görüntüleme yöntemi için enflamatuvar hastalığın türü ve yayınlığı, anatomik varyantların türü, mukus retansiyon kisti, mukosel, polipozis, mukus retansiyon kisti, rinolit ve osteomun yeri, boyutu ve radyolojik bulguları karşılaştırıldı. Bulguların karşılaştırılması puanlama sistemi üzerinden yapıldı ve 5 puanlık bir ölçeğe dayanıyordu. Her olgunun MRG bulguları BT ile karşılaştırıldığında anatomik varyant ya da lezyon MRG'de vizualize edilemediyse '1' puan, çok zor görüntülendiyse '2' puan, MRG ortalama bir görüntüleme sağlıyorsa '3' puan, BT'ye yakın oldukça iyi görüntüleme sağlıyorsa '4' puan, lezyonun türü ve yayınlık derecesi, beraberinde ayrıca anatomik varyantların ve kemik ve yumuşak doku anatomik ayrıntıların tüm detaylarına kadar görebiliyorsak '5' puan verildi.

Anatomik varyasyonlar, inflamatuvar mukozal kalınlaşma, sinüzit, nazal kavite veya paranasal sinüslerde yer kaplayan lezyonların MRG bulguları sonrasında anatomik detaylar MRG bulguları ile BT bilgileri karşılaştırılarak her hastada belgelendi.

Her kriter için hem BT hem de MRG için ortalama bir puan hesaplandı. BT ve MR görüntüleme arasındaki farklar Wilcoxon işaretli sıra testi kullanılarak test edildi. 0.05'ten küçük veya buna eşit bir P değerinin istatistiksel olarak anlamlı bir farkı gösterdiği kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamıza katılan 35 olguda; en büyük yaş 72, en küçük yaş

16 olup ortalama yaş 37 idi. Çalışmaya katılan olguların 19 (%54) erkek, 16 (%46) kadındı.

Çalışmamızdaki olguların tümü anatomik varyasyonlar ve sinonazal patolojiler açısından değerlendirildiğinde 35 olguda, toplam 32 anatomik varyasyon ve 46 patoloji mevcuttu. Anatomik varyasyon ve sayıları Tablo 1'de özetlenmiştir. En sık görülen anatomik varyasyon nazal septum deviasyonu idi. Bunu sırasıyla konka bülloza, frontal sinüs hipoplazisi, Agger nazi hücreci, Haller hücreci, maksiller sinüste septa ve frontal sinüs aplazisi izlemekteydi. En sık görülen patoloji enflamatuvar mukozal kalınlaşma idi. Lezyonların sayısı ve dağılımı Tablo 2'de özetlenmiştir. Enflamatuvar mukozal kalınlaşmayı sırasıyla mukus retansiyon kisti, nazal polipozis, sinüzit, mukosel, frontal sinüsde osteom, radiküler kist ve rinolit izlemekteydi.

Tablo 1: Anatomik varyasyonların sayılarına göre dağılımı

ANATOMİK VARYASYON	VARYASYON SAYISI
Nazal septum deviasyonu	17
Konka bülloza	7
Frontal sinüs hipoplazisi	3
Agger nazi hücreci	2
Frontal sinüs aplazisi	1
Maksiller sinüsde septasyon	1
Haller hücreci	1

Tablo 2: Lezyonların sayılarına göre dağılımı

LEZYON	LEZYON SAYISI
Enflamatuvar mukozal kalınlaşma	18
Mukus retansiyon kisti	11
Nazal polipozis	7
Sinüzit	5
Mukosel	2
Frontal sinüsde osteom	1
Radiküler kist	1
Rinolit	1

Çalışmamızda anatomik detaylar açısından her iki yöntem kıyaslandığında; orta konka, nazal septum, alveoler proçes, maksiller sinüsün sınırları, orbitanın medial ve inferior kenarı, frontal lob ve etmoid hücreler arasındaki anatomik sınırın görüntülenmesinde MRG BT kadar başarılıydı. Anatomik varyasyonlar ve enflamatuvar hastalığın her türü ve boyutu için BT ve MRG görüntüleme arasında mükemmel bir uyum vardı.

Ancak ünsinat proçes, infundibulum, orta turbinatın bazal lamellası, orbital tabanın ve kribriform laminanın kemik yapısı, fovea etmoidalis BT ile MRG'ye göre daha net izlenebildi.

MRG; medial rektus kası ve orbita medial duvar arasında kalan

yağ dokusu görüntülemeye BT ile karşılaştırıldığında; mükemmel kontrast farkı sayesinde BT'ye belirgin üstündü. Bu nedenle sinüzit ya da cerrahi sonrası komplikasyonları değerlendirmede MRG, BT'den daha avantajlı görüntüleme yöntemidir. Anatomik detayların puanlaması Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3: Anatomik yapıların BT ile kıyaslanıp MRG ile skorlaması.

ANATOMİK YAPI	BT Skoru	MRG Skoru
Orta konka	5	5
Nazal septum	5	5
Alveoler süreç	5	5
Maksiller sinüs sınırları	5	5
Orbita medial kenar	5	5
Orbita inferior kenar	5	5
Frontal lob-frontal sinüs sınırı	5	5
Etmoid hücrelerin sınırı	5	5
Unsinat süreç	5	3
İfundibulum	5	3
Orta turbinatın bazal laminası	5	2
Orbital taban kemik yapısı	5	3
Kribriform laminanın kemik yapısı	5	3

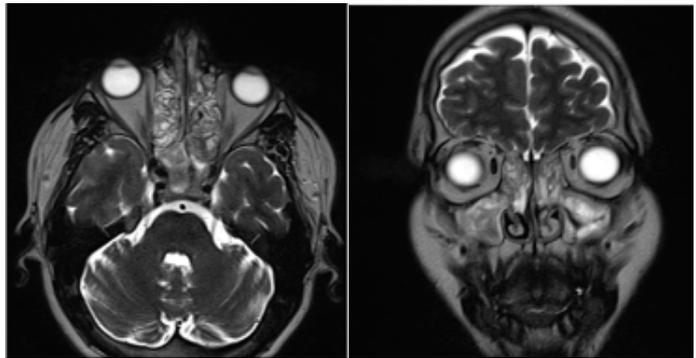
MRG'de diğer bir avantaj ise; dental kaynaklı artefaktlar sebebiyle BT ile optimal görüntüleme sağlanamayan olguların değerlendirilmesi oldu.

Anatomik varyasyonlar içeren 32 olgumuz her iki görüntüleme metodu ile değerlendirildiğinde; olguların hepsinde MR görüntüleme BT bulgularını doğruladı ve puanlama sistemi üzerinden her olgu için '5' puan aldı.

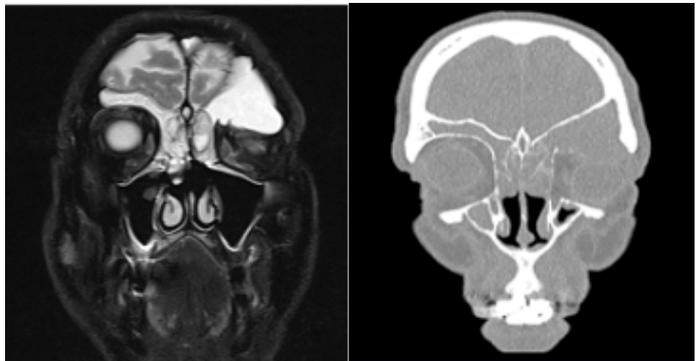
Paranasal ve nazal kavitenin patolojileri açısından her iki metod değerlendirildiğinde; enflamatuvar mukozal kalınlaşmalar, mukus retansiyon kisti, polipozis, sinüzit, mukosel ve radiküler kist olgularımızın hepsi her iki metod ile gösterilebildi. MRG skorlama üzerinden her bir olgu için de 5 puan aldı. MRG, lezyonların lokalizasyon, boyut ve uzanımları açısından BT kadar başarılıydı. Tariflenen bu olgularda puanlama üzerinden her bir olgu için hepsinde de 5 puan alarak mükemmel uyum sağladı. Ancak frontal sinüsde osteom ve rinolit olgumuzun her ikisi de BT ile daha net izlenebildi. Osteom olgusunda MRG 3 puan rinolit olgusunda ise 2 puan ile ölçeklendirildi. Enflamatuvar mukozal kalınlaşma ve yer kaplayıcı lezyonların ölçeklendirilmesi Tablo 4'te gösterilmiştir. Resim 1'de burun tıkanıklığı yakınması olan ve polipozis tanısı alan 29 yaşında erkek olgunun MRG görüntüleri tanımlanmıştır. Resim 2'de baş ağrısı, sol globta propitozis kliniği olan 58 yaşında erkek olguda izlenen mukoselin MRG ve BT bulguları tanımlanmıştır.

Tablo 4: Enflamatuvar mukozal kalınlaşma ve yer kaplayıcı lezyonların BT ile kıyaslanıp MRG ile ölçeklendirilmesi

	BT Skoru	MRG Skoru
Enflamatuvar mukozal kalınlaşma	5	5
Mukus retansiyon kisti	5	5
Polipozis	5	5
Sinüzit	5	5
Mukosel	5	5
Radiküler kist	5	5



Resim 1: Burun tıkanıklığı yakınması olan ve polipozis tanısı alan 29 yaşında erkek olgunun aksiyel ve koronal planda MRG bulguları tanımlanmıştır.



Resim 2: Baş ağrısı, sol globta propitozis kliniği olan 58 yaşında erkek olguda izlenen mukoselin koronal planda MRG ve BT bulguları tanımlanmıştır.

BT'de sol sfenoid sinüsü dolduran, ekspansiyona yol açan ve frontal sinüs sol yarımını dolduran ve superior orbital duvarda destrüksiyona yol açan yumuşak doku dansitesinde 2 olgumuz mevcuttu. MRG ile lezyonların temporal fossa ve intra-orbital uzanımları tanımlandı ve mukosel olarak rapor edildi. Patolojik bakı MRG'yi destekledi.

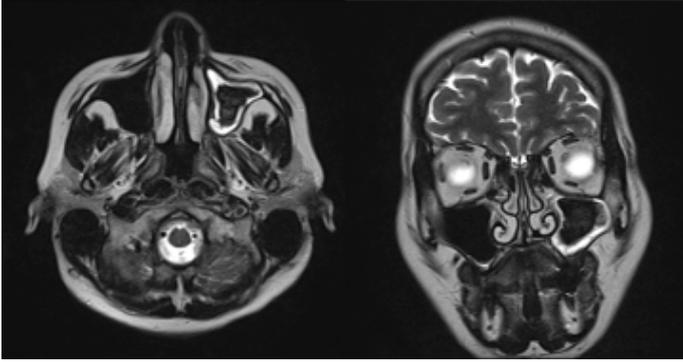
Polipozisli olgularımızın tümünde, MRG'de lezyonların sınırları, boyutları ve uzanımları ve eşlik eden osteomeatal kompleks genişlemesi bulguları BT ile korele idi.

Ancak BT ile sağ nazal kavitede rinolit rapor edilen olgumuzda; MRG'de bu düzeyde signal void alan izlenmiştir. Ayrıca frontal

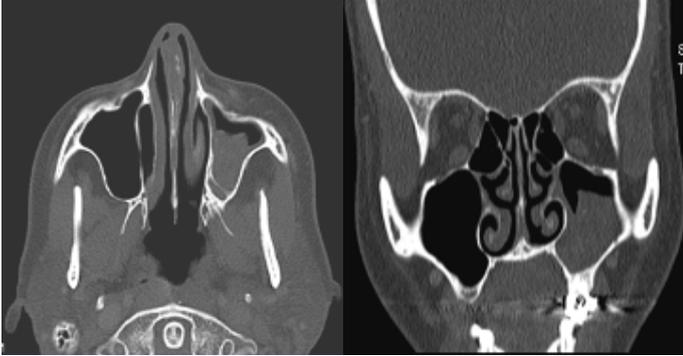
sinüsde osteom belirtilen olgumuzda; lezyon sınırları ve karakterizasyonu MRG ile BT kadar net gösterilememiştir.

BT tanısı temel alındığında sinonazal patolojilerde MRG'nin sensitivitesi %95.6 bulundu. Her iki görüntüleme yöntemi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$).

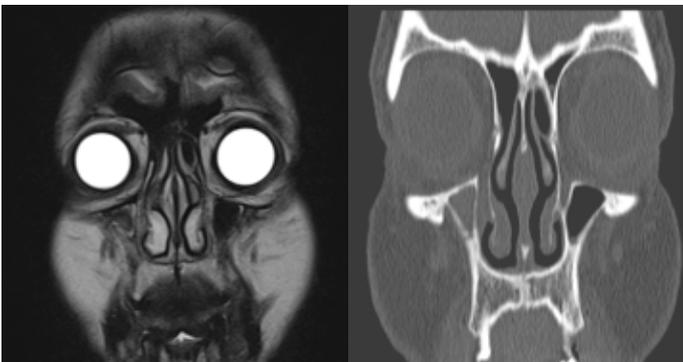
Resim 3'te fungal sinüzit ön tanısıyla antibiyoterapi alan bir kadın olguda BT ve MRG bulguları paylaşılmıştır. Resim 4'te Agger nazi hücreli bir olgunun BT ve MRG bulguları paylaşılmıştır.



Resim 3a: Fungal sinüzit ön tanısıyla antibiyoterapi alan bir kadın olguda aksiyel ve koronal MRG bulguları paylaşılmıştır.



Resim 3b. Aynı olgunun aksiyel ve koronal BT bulguları paylaşılmıştır.



Resim 4: Agger nazi hücreli bir olgunun koronal planda MRG ve BT bulguları paylaşılmıştır.

Tartışma

Paranasal sinüsler, silier epitelyum ve onun altına seröz ve

müköz glandları içeren tunika propria ile döşelidir. Bu bezlerin sekresyonu, epitelyum tabakasını örter. Sinüs ve nazal kavitedeki mukus örtü siliaların dalga şeklindeki hareketi ile nazofarinkse doğru itilir. Sinüsler içinde oluşan mukus silier aktivite ile her sinüsün kendi ostiumu yönünde dışarı atılmaktadır. Ostiumlarda mukozal yüzeylerin birbirine temas etmesi durumunda silier aktivite durur. Böylece sinüslerin direnaji ve havalanması bozulur, viral, bakteriyel ya da fungal ajanların supereenfeksiyonu ile enflamasyon başlar.

Etmoid hücre, nazal duvar, nazal septum ve konkalara ait pek çok anatomik varyasyon milimetrik boyuttaki ostiumların daralmasına, silier fonksiyonun bozulmasına neden olarak sinüs enfeksiyonlarına zemin hazırlar [5,6].

Paranasal sinüs enflamasyonunun semptomları tutulan sinüse ve hastalığın derecesine bağlıdır. En sık görülen semptom bir üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben ortaya çıkan ağrıdır. Sinüzit ağrısı hafif veya şiddetli olabilen sürekli ve pulsasyon göstermeye meyilli, başı öne eğme, alkol alımı ya da menstruasyonla artan bir ağrıdır. Ağrının lokalizasyonu, tutulan sinüsle ilgili bilgi verebilir. Akut sinüzitte genellikle unilateral veya bilateral mukopürülan bir akıntı mevcuttur. Genellikle orta meaya ya da alt meaya yerleşen akıntı postnazal bölgeye akarak boğaz ağrısı ve öksürüğe neden olur. Bunun dışında ateş, halsizlik ve burun tıkanıklığı gibi sistemik semptomlar eşlik edebilir.

Klinik muayenede; anterior rinoskopi ile mukoza değişiklikleri; difüz eritem, lokalize ödem, polipoid dejenerasyon, osteomeatal ünitekteki mukopürülan akıntı saptanabilir. Sinüs direnajının bozulmasına predispozisyon oluşturan septal deviasyon tespit edilebilir [7].

Direk veya indirek nazofaringoskopide, postnazal alana direne olan, mukopürülan eksuda saptanır. İnceleme sırasında; inferior konkanın posterior ucundaki genişleme, allerjik cevabın bulgusu olarak kabul edilir [7].

Standart paranasal sinüs grafileri, bu bölgenin görüntülenmesinde geleneksel olarak ilk inceleme yöntemidir. Bu görüntüleme modaliteleri maksiller ve frontal sinüs, nazal kavitenin alt kısmını değerlendirmeye olanak tanıdığı halde, etmoid ve sfenoid sinüs, nazal kavitenin üst kesimi, frontal reses gibi anatomik yapılar ve ilişkileri, eşlik eden anatomik varyasyonlar açısından yetersiz kalmaktadır. Radyogramların görüntüleme bulguları arasında hava sıvı seviyeleri, havalanma kaybı, sinüs opasifikasyonu, kemik yapılar da skleroz, destrüksiyon bulguları sayılabilir. Endoskopi ise nazal septum, konka bülloza, etmoid büllo, ün-sinat proçes varyasyonları, nazal poliplerin tespiti sağlayan bir diğer modalitedir [8].

BT ile paranazal sinüs ve nazal kavitenin anatomik yapısı ortaya konulabilmekte, anatomik varyasyonlar, eşlik eden enflamatuvar mukozal kalınlaşmalar, patolojilerin lokalizasyonu ve derecesini tanımlayarak cerrahiden fayda görebilecek hastalar belirlenebilmektedir. Günümüzde geçerli olan fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi (FESC); paranazal sinüsler ve nazal bölgenin değerlendirilmesi için yapılan BT incelemenin gerekliliğini artırmaktadır. BT, FESC için yol haritası çizer [1]. Ayrıca anatomi, varyasyonlar ve patolojiler dışında kemik lezyonları göstermede çok avantajlı bir tetkiktir.

Bilgisayarlı tomografide yöntem, x-ışınının bilgisayar yöntemleri ile birleştirilmesinin ürünüdür. Ana fikir 1917 yılında Radon tarafından ileri sürülen "Eğer bir objenin her yönden sınırsız sayıda görüntüleri elde edilebilirse, kesit görüntüsü yapılabilir" hipotezine dayanmaktadır. Bir BT kesiti oluşturabilmek için, kesit düzlemindeki her noktanın x-ışınının yayılma değerini bilmek gerekir. Bu amaçla kesit düzleminin çepeçevre her yönünden x-ışını geçirilir. Yapılan ölçümler güçlü bilgisayarlarla işlenir. Bulunan sayısal değerler, karşılığı olan gri tonlarla boyanarak kesit görüntüleri elde edilir (9).

Böylelikle superpozisyonlar engellenir ve istenilen vücut katmanlarını daha net görebilmek için görüntüler kesitsel hale getirilir.

BT görüntüleri piksel adı verilen resim elemanlarının oluşturduğu bir matriksten ibarettir. Matriks boyutu BT cihazlarının teknolojik gelişimine paralel olarak değişiklik gösterir. Pikseller seçilen kesit kalınlığına bağlı olarak voksel adı verilen bir hacme sahiptir. Voksel, organizmayı geçen x-ışınının atenuasyonunu gösteren sayısal bir değer taşır. Bu değer Hounsfield Units olarak adlandırılır.

Bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilecek kronik sinüzit hastalarına daha önce 4-6 hafta süren bir medikal tedavi uygulanır. Tetkik akut enfeksiyon sırasında yapılmaz. Böylece reversibl sinüs konjesyonunun etkileri elimine edilmeye çalışılır. Nonreversibl sinüs hastalığının değerlendirilmeye çalışılır [10,11]. Paranazal sinüslerin BT ile tetkiki koronal ve aksiyel planda yapılır.

Koronal planda inceleme için hasta, prone pozisyonunda çenesinin üzerinde başı hiperekstansiyonda olmak üzere yatırılır. Ancak bu pozisyonunda yatamayan hastalar için supin pozisyonunda, tomografi masasının ucunda baş hiperekstansiyonda tutularak, koronal planda inceleme yapılabilir. Bu planda tetkik infraorbitameatal hatta dik olmasına özen gösterilerek, frontal sinüs anteriorundan sfenoid sinüs posterioruna dek yapılır.

Aksiyel planda inceleme için, hasta supin pozisyonunda yatırılır. Tetkik infraorbitameatal hatta paralel olacak şekilde, sert

damak seviyesinden frontal sinüs superioruna dek sürdürülür. Nazal kavite ve paranazal sinüslerin koronal planda yapılan bilgisayarlı tomografi incelemesi, anatomik yapıların sistematik bir şekilde ve cerrahin bakış açısına uygun olarak görüntülenmesini sağlar. Önden arkaya frontal sinüs, frontal reses, ünsinat proses, etmoid infundibulum, maksiller sinüs ve ostiumu, etmoid bülla, sinüs lateralis, sfenoetmoid reses, sfenoid sinüs ve bu arada üst, orta ve alt meatuslar ile etmoid sinüsler de görüntülenir [8].

Osteomeatal ünitenin bilgisayarlı tomografi ile optimal düzeyde görüntülenmesi koronal projeksiyonla sağlanır. Koronal planda incelemenin aksiyel plana diğer üstünlükleri arasında lamina papiresea yarıklarını ve komşu yapılarla ilişkisini daha net ortaya koyması; kribiform plak-fovea etmoidalis ilişkisini ortaya koyması sayılabilir.

Frontal, maksiller ve sfenoid sinüslerin anterior ve posterior duvarlarının görüntülenmesi, etmoid sinüs hastalığının anteroposterior lokalizasyonunun saptanması, pterigopalatin fossa, posterior etmoid sellüller ile sfenoid sinüsün optik sinir ve karotid kanalla ilişkisinin gösterilmesinde aksiyel projeksiyon en iyi inceleme yöntemidir [12].

Sagittal bilgisayarlı tomografi görüntüleri rekonstrüksiyon ile elde edilir; endoskopik cerrahi yaklaşımın planlanmasında kullanılabilir. Bu görüntüler piriform aperturadan frontal resese, bazal lamella veya sfenoid sinüsün anterior rimine dek gerçek uzaklık ve açının saptanmasında kullanılır [8].

Enflamatuvar sinonazal hastalığın değerlendirilmesinde genellikle kontrastsız olarak yapılan BT tetkiki yeterlidir. Ancak klinik semptomlarla beraber hasta değerlendirildiğinde; enflamatuvar hastalığının komplikasyonlarına veya tümöre ait şüphe varsa tetkik kontrastlı olarak yapılır.

Bu komplikasyonlar arasında epidural apse, menenjit, periorbital apse sayılabilir. Skar dokusu veya granülasyon dokusunu enflamatuvar hastalıktan ayırt etmedeki yetersizliği bilgisayarlı tomografinin dezavantajlarından biridir. İnce bir skar dokusu, enflamatuvar doku ve normal mukoza benzer görünüm verir.

Bu durumda kontrastlı tetkik ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Matur skar dokusu kontrastla boyanmaz veya minimal boyanırken, enflamatuvar kalınlaşma periferik boyanma, granülasyon dokusu ise kitlesel boyanma özelliği gösterir [1,13].

Ancak dental kaynaklı artefaktlar nedeniyle bazı olgularda görüntüleme optimal düzeyde sağlanamamaktadır. Alınan yüksek radyasyon dozu diğer bir dezavantajdır.

Manyetik Rezonans Görüntüleme, ilk MR görüntüsünün deney tüplerinde 35 yıl önce elde edilmesinden sonra çok etkileyici bir

gelişme göstermiş ve günümüzün en ilgi çeken, vazgeçilmez görüntüleme metodlarından biri olmuştur. MRG, diğer görüntüleme yöntemlerinden farklı olarak birkaç farklı kontrast mekanizmalarını tek başına veya birlikte kullanarak medikal sorulara cevap arar. Ancak MRG'nin etkili kullanımı onun temelini oluşturan fizik prensiplerinin iyi anlaşılması, MR protokolleri, hasta pozisyonlandırması ve grafiksel planlamanın doğru yapılmasına bağlıdır.

MRG, manyetik bir alan içine konan hasta vücuduna gönderilen radyofrekans dalgalarının, dokulardaki hidrojen atomu çekirdeğine ait protonları uyarması sonucu yayılan radyo sinyalleriyle görüntü elde edilmesi temeline dayanır.

MRG'de görüntü, protonlardan gelen sinyallerden yapılır. Görüntünün elde edilebilmesi için, ortamda yeterli miktarda proton yoğunluğu bulunması şarttır. Bununla birlikte, sadece proton yoğunluğu farkından oluşturacağımız görüntüler için yeterli bir kontrast farkı sağlayamayabilir. Doku kontrastını artırmak için, başka ölçütlerden yararlanmak gerekir. Bu ölçütler protonların relaksasyon süreleridir. Görüntüler oluşturulurken, bu ölçütlerden biri daha ağırlıklı kullanılır ve görüntü o ölçütün ismiyle belirtilir: T1A, T2A, PD gibi. T1A görüntülerde anatomik detay yüksektir, T2A görüntüler dokuların karakterizasyonunda ve dolayısıyla hastalıkların saptanmasında daha duyarlıdır.

MRG'deki görüntü kontrastı, dokuların proton yoğunluk farkıyla birlikte RF pulsunun enerjisi ve gönderilme aralıkları ve sinyalin dinlendiği ana bağlıdır. Bu faktörlerin değişik şekillerde kombinasyonları görüntü elde etmek için kullandığımız puls sekanslarını oluşturur. MRG'de Spin Echo (SE), İnterion Recovery (IR) ve Gradient Echo adlarıyla anılan, sinyal gönderme ve alma şekillerinin farklı olduğu, başlıca 3 temel sekans, yani görüntüleme yöntemi vardır.

MRG ile; istenilen her planda görüntü elde edilebilir. Yüksek kontrast rezolüsyonuna sahiptir. İskemi, enfeksiyon gibi nedenlerle ortaya çıkan yumuşak doku değişikliklerine çok duyarlıdır. Ayrıca kemiğe komşu yumuşak dokuyu görüntüleyebilmesi üstünlükleri arasındadır.

Sinonazal kavitenin MRG ile değerlendirilmesinde standart kafa sargısı ya da daha hassas anatomik rezolüsyon için yüzün ön kısmına yerleştirilen yüzeysel sargılar kullanılabilir. Sinonazal sekresyonların sinyal intensitelerinde, protein konsantrasyonundan kaynaklanan değişiklikler nedeniyle, hem T1A görüntüler hem de T2A görüntüler gereklidir. MRG, sinüzit etkenlerinden özellikle fungal sinüzit tanısında BT ile kıyaslandığında daha güvenilir bir yöntemdir. MRG fungal sinüzitli olgularda T2 ağırlıklı sekansta fungal sinüzite özgü düşük sinyal intensitesi ile tanı koydurucu bir görüntüleme yöntemidir [14].

MRG'nin BT'den başka bir üstünlüğü de olarak, sekresyon retansiyonunu veya sekonder mukosel formasyonunu, neoplazmlardan ayırmasıdır. Bizim çalışmamızda da BT incelemede; sol sfenoid sinüsü ve frontal sinüs sol yarımını dolduran ve superior orbital duvarda destrüksiyona yol açan yumuşak doku dansitesinde 2 olgumuz da benign ve malign süreçlerin ayrımı BT ile yapılamadı. MRG ile lezyonların temporal fossa ve intraorbital uzanımları tanımlandı ve ayırıcı tanıda mukosel olarak rapor edildi. Her iki olgunun da histopatolojik tanısı mukosel olarak geldi. Mafee ve arkadaşlarının, sinüzit ve komplikasyonlarına ait yaptıkları bir çalışmada; bakteriyel ajanlar nedeniyle oluşan basit enflamatuvar mukozal kalınlaşmaları fungal sinüzitlerden ayırmada, komplike sinüzitleri tanımda, komplike sinüzitlerin subperiosteal apse, subdural ve epidural ampiyem gibi intrakranial veya orbital komplikasyonlarının değerlendirilmesinde, neoplastik süreçler ve enflamatuvar hastalıkların ayırt edilmesinde, mukosel, piyosel gibi oluşumların ortaya konmasında MRG'nin BT ve diğer görüntüleme modalitelerine belirgin üstünlük sağladığı verilerini elde etmişlerdir [3].

Ayrıca Husband ve arkadaşları başka bir çalışmada MRG'yi BT ile karşılaştırdıklarında; neoplastik süreçlerde kartilaj invazyonunu değerlendirmede, neoplazik dokuyu vazojenik ödemden ayırt etmede, tümör dokusunun intrakranial ve perinöral yayılımını göstermede daha sensitif bir yöntem olduğu verilerini elde etmişlerdir [4].

Bizim çalışmamızda anatomik detaylar açısından her iki yöntem kıyaslandığında; orta konka, nazal septum, alveoler proçes, maksiller sinüsün sınırları, orbitanın medial ve inferior kenarı, frontal lob ve etmoid hücreler arasındaki anatomik sınırın görüntülenmesinde MRG BT kadar başarılıydı. Ancak ünsinat proçes, infundibulum, orta turbinatın bazal lamellası, orbital tabanın ve kribri-form laminanın kemik yapısı, fovea etmoidalis BT ile MRG'ye göre daha net izlenebildi. Bu anatomik oluşumlar FESC planlanacak olgularda cerraha yol haritası çizmesi, ya da FESC sonrası komplikasyonların değerlendirilmesinde önem arz etmektedir [1].

MRG; medial rektus kası ve orbita medial duvar arasında kalan yağ dokusu görüntülemeye BT ile karşılaştırıldığında; mükemmel kontrast farkı sayesinde BT'ye belirgin üstünlüğü.

Literatür araştırmamızda; anatomik detaylar üzerinden yaptığımız bu sonuçlar Hahnel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayı doğrulamaktaydı [15].

Septum deviasyonu, kırık ve vomerin birleşim yerinde görülen ve toplumda sık rastlanan bir varyasyondur. Deviasyon derecesi fazla ve dar açılı ise, orta konkaya bası yapar. Bunun so-

nucunda, orta konka laterale doğru itilir ve orta meatus daralır. Yousem ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; dar açılı nazal septum deviasyonunun sinüs enflamasyonu prevalansını artırdığını bildirmişlerdir [1]. Bu çalışmada BT ile 35 olguda 17 septum deviasyonu izlendi. Olguların tümü MRG ile saptanabildi.

Çalışmamızda ayrıca; BT metodu ile deviasyon dışında konka bülloza, Haller hücre, Agger nazal hücre, frontal sinüs hipoplazisi, frontal sinüs aplazisi, maksiller sinüsde septasyondan oluşan varyasyonlar mevcut idi. Her iki görüntüleme metodu karşılaştırıldığında; MRG tüm anatomik varyasyonlarda BT yöntemini doğrulamaktaydı.

BT'de enflamatuvar mukozal hastalık olarak değerlendirilen 18 olgumuzun hepsinde; MRG ile enflamatuvar mukozal hastalık lokalizasyonu, derecesi ve uzanımını net gösterebildik. Ayrıca BT ile sinüzit tanısı alan ve klinik olarak doğrulanan 5 olgumuzda; hastalığın lokalizasyonu ve derecesi hakkında net bilgiler elde edebildik.

BT'de sol maksiller sinüste, mukozal kalınlaşma ve mukozal kalınlaşmadan sınırları net ayırt edilemeyen nodüler yumuşak doku lezyonu olarak rapor edilen 1 olgumuzda, yapılan MR incelemede bu düzeyde; T1AG ve T2AG'de hipointens sinyal özelliğinin fungal sinüzite ait olacağını düşündük. Bu düşük sinyalin, fungus tarafından metabolize edilen demir ve manganezin paramanyetik etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca T2AG'de; bu hipointens yapının çevresinde hiperintens mukozal kalınlaşmayı izleyebildik. Olgumuz antifungal tedaviden fayda görmüştür.

Polipozisli olgularımızın tümünde, MRG'de lezyonların sınırları, boyutları ve uzanımları ve eşlik eden osteomeatal kompleks genişlemesi bulguları BT ile korele idi. Dental kaynaklı artefaktlar nedeniyle, optimal görüntüleme yapamadığımız olgularımızda MRG katkı sağlamıştır. Ayrıca alınan radyasyon dozu BT'yi, görüntüleme yöntemleri arasında dezavantajlı bir tetkik olarak kılmaktadır.

Sonuç

Çalışmamız; MRG'nin multiplanar görüntü elde edebilmesi, yüksek kontrast rezolüsyonuna sahip olması, birkaç farklı kontrast mekanizmalarını tek başına veya birlikte kullanabilmesi, radyasyon içermemesi ve gebelerde güvenli bir tetkik olması gibi pek çok avantajı da göz önünde bulundurulduğunda, paranasal bölgenin patolojilerinin değerlendirilmesinde BT'ye alternatif bir tanı yöntemi olduğunu destekleyen mevcut çalışmalar ile paralellik göstermektedir.

Çıkar çatışması/finansal destek beyanı

Bu yazıdaki hiçbir yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur.

Kaynaklar

1. Yousem MD. Imaging of Sinonasal Inflammatory Disease. Radiology 1993; 188: 303-14.
2. Wallace R, Salazar JE, Cowles S. The relationship between frontal sinüs drainage and osteomeatal complex disease: A CT study in 217 patients. AJNR 1990; 11: 183-86.
3. Mafee MF, Tran BH, Chapa AR. Imaging of rhinosinusitis and its complications. plain film, CT, and MRI. Clin Rev Allergy Immunol 2006; 30: 165-86.
4. Husband JE, Reznick R. Imaging in oncology, 2nd ed. Oxford: Taylor & Francis, 2004: 587-606.
5. Chow J, Mafee MF. Radiologic Assessment Preoperative to Endoscopic Sinus Surgery. Otolaryngol Clin North Am 1989; 22: 691-701.
6. Stammerger H, Wolf G. Headache and Sinus Disease. The Endoscopic Approach. Ann Otol Rhinol Laryngol 1988; 97: 3-23.
7. Havas TE, Motbey JA, Gullane PJ. Prevalence of Incidental Abnormalities on Computed Tomographic Scans of The Paranasal Sinuses. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1988; 114: 856-9.
8. Zinreich SJ, Kennedy DW, Rosenbaum AE, et al. Paranasal Sinuses: CT Imaging Requirements for Endoscopic Surgery. Radiology 1987; 163: 769-75.
9. Tuncel E. Klinik Radyoloji, 2. baskı. Bursa, Nobel & Güneş, 2002; 87.
10. Lidow M, Soine P. Inflammatory Disease Involving a Concha Bullosa: MR and CT Appearance. AJNR 1990; 11: 999-1001.
11. Valvassori G, Mafee M, Becker M. Imaging of Head and Neck. 2nd. Edition 2005 ; 378-474.
12. White P, Cowan A, Robertson MS. Limited CT Scanning Techniques of the Paranasal Sinuses. The Journal of Laryngology and Otolaryngology 1991; 105: 20-3.
13. Laine FJ, Smoker RK. The Osteomeatal Unit and Endoscopic Surgery: Anatomy, Variations and Imaging Findings in Inflammatory Diseases. AJR 1992; 159: 849-57.
14. Seo YJ, Kim J, Kim K, et al. Radiologic characteristics of sinonasal fungus ball: an analysis of 119 cases. Acta Radiol. 2011; 52: 790-5.
15. Hähnel S, Ertl-Wagner B, Tasman AJ. Relative Value of MR Imaging as Compared with CT in the Diagnosis of Inflammatory Paranasal Sinüs Disease. Radiology, 1999; 210: 171-6.

Original Article

Comparison of posttraumatic growth, depression, anxiety and social support in breast cancer patients with and without posttraumatic stress disorder

Travma sonrası stres bozukluğu olan ve olmayan meme kanserli bireyler arasında, travma sonrası büyümenin, depresyonun, anksiyetenin ve sosyal desteğin karşılaştırılması

Bilgen Bicer KANAT*¹ , Ayse Gul Yilmaz Ozpolat² 

¹ Private Practice

² Madalyon Psychiatry Center

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to compare the posttraumatic growth (PTG), depression, anxiety and social support in individuals with and without posttraumatic stress disorder (PTSS).

Material and Methods: 80 patients aged between 18 and 65, who presented to outpatient clinic of Medical Oncology Department, and who were diagnosed with breast cancer at least one year ago, were admitted to the study. These patients were assessed with the Impact of Event Scale (IES), Posttraumatic Growth Scale (PTGS), Perceived Social Support Scale (PSSS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and Sociodemographic Data Collection Form.

Results: Pursuant to IES score, it was observed that 30 participants (37.5%) had PTSD related to breast operation. Posttraumatic growth scores of patients suffering from posttraumatic stress disorder was found to be significantly ($p<0.001$) lower than patients without posttraumatic stress disorder. According to hierarchical regression analysis: posttraumatic growth scale scores explain 10% of IES scores in breast cancer patients without PTSD; however, posttraumatic growth scale scores in breast cancer patients with PTSD had no influence on explaining IES scores. In addition, in the event if PSS friend subscale and HADS anxiety subscale are included in IES scores of patients with PTSD, the explanatoriness was increased to 36%.

Conclusion: Increasing social support prior to PTG in breast cancer patients with PTGS and focusing on anxiety treatment in such patients may be more beneficial. In addition, primarily supporting PTG development in breast cancer patients without PTSD may help to reduce traumatic symptoms related to disease in such patients.

Keywords: Breast cancer; posttraumatic stress disorder; posttraumatic growth; social support; anxiety.

Corresponding author*: Bilgen Bicer KANAT, Private Practice

ORCID: 0000-0003-0920-0191

Received: 22/3/2021 accepted: 4/6/2021

Doi: 10.18663/tjcl.901456

ÖZ

Amaç: Bu çalışmadaki amacımız TSSB'si olan ve TSSB'si olmayan bireyler arasında TSB, depresyon, anksiyete, sosyal desteği karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 18-65 yaşlarında, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı polikliniğine ayaktan başvuran, en az bir yıl önce meme kanseri tanısı almış 80 hasta dâhil edilmiştir. Bu hastalar Olay Etkisi Ölçeği (OEÖ), Travma Sonrası Büyüme Ölçeği (TSBÖ), Algılanan Sosyal Destek Ölçeği, Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği ve Sosyo-demografik Veri Formu ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: OEÖ puanına göre 30 (%37.5) katılımcıda geçirilen meme operasyonu ile ilişkili TSSB olduğu değerlendirildi. TSSB olan bireylerin TSBÖ skorlarının TSSB olmayan bireylerin skorlarından anlamlı derecede ($p < 0.001$) düşük olduğu bulundu. Hiyerarşik regresyon analizine göre, TSSB'si olmayan meme kanserli bireylerde TSBÖ skorları, OEÖ ölçeği skorlarının %10'unu açıklıyordu; fakat TSSB'si olan meme kanserli bireylerde TSB ölçeği skorları, OEÖ skorlarını açıklamada etkili değildi. Buna ek olarak TSSB'si olan bireylerin OEÖ skorlarını açıklamada hiyerarşik modele, ASD arkadaş alt ölçeği ve HADÖ-anksiyete alt ölçeği skorları eklendiğinde açıklayıcılık %36'ya çıkıyordu.

Sonuç: TSSB'si olan meme kanserli bireylerde TSB den önce sosyal desteği artırılmak ve bu bireylerde anksiyetenin tedavisine odaklanmak daha faydalı olabilir. Buna ek olarak TSSB'si olmayan meme kanserli bireylerde öncelikli olarak TSB gelişimini desteklemek, bu bireylerde hastalıkla ilişkili travmatik belirtilerin azaltılmasına aracılık edebilir.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri; travma sonrası stres bozukluğu; travma sonrası büyüme; sosyal destek; anksiyete.

Introduction

Psychologic trauma is defined as the whole of emotional and cognitive responses of an individual in the face of events and situations such as war, rape, natural disaster and sudden onset of disease [1]. Cancer is a disease affecting physical and psychosocial functionality, and thus, affecting the general quality of life of a patient to a great extent; and therefore, leading to severe mental and social problems [2]. Being a disease threatening self esteem, sexuality and sense of femininity, breast cancer is a threat both for life and femininity of patient, during its diagnosis and treatment [3,4]. Due to its recurrence risk for patients after diagnosis, healthy selfhood loss, several difficult treatment types and treatment processes, cancer is a difficult period including not only a single trauma, but several traumas. In 1994, DSM-IV was published, where life-threatening disorders such as cancer may lead to posttraumatic stress disorder (PTSD) are accepted as traumatic events [5].

In meta-analysis studies performed to determine risk factors for PTSD, risk factors were determined to include gender (femininity), younger age, low socio-economical status, minority status, psychiatric story, childhood abuse, previous other trauma, other adverse childhood, familial psychiatric story, trauma severity, absence of social support and life stress [6-9].

Noting individuals, who see the trauma as a new starting point and develop, instead of experiencing a psychological break-

down after the trauma, lead Tedeschi and Calhoun (1996) to suggest "Posttraumatic growth" concept [10]. This concept was brought about to define beneficial changes, which may also have behavioural results in emotional and cognitive life. Posttraumatic growth means that a positive change is observed for opinion for oneself, interpersonal relations and idea of life, after a trauma or a grave life crisis [11,12].

A positive correlation is reported between the symptoms of Posttraumatic stress disorders presenting in relation to a traumatic event and the PTG [13-15]. Moreover, there are also studies showing that traumatic symptoms have negative influence on posttraumatic growth [16,17]. Recurrent ruminative thoughts developed in the sequel of a traumatic event may lead to change in constructive processing. This process works as a driving force for change in the existential and philosophical fields regarding one's life [10,12]. In one respect, Posttraumatic growth is a mechanism developed for competing stress [18]. Furthermore, not having coherent information regarding correlation between the symptoms of posttraumatic stress disorder and PTG in breast cancer patients gave rise to discussions in this regard [19-21]. In a study conducted by Corodova et al. (2007) on 65 breast cancer patients, it was found that the PTSD symptoms related to cancer do not cohere with PTG. In their study, Widows et al. (2005) showed that there exists no significant relation between PTG and PTSD. In a meta-analysis, where 42 studies on this topic are assessed, it was observed that a significant correla-



tion exists between PTSD and PTG, and that this correlation may vary upon trauma type and age of individuals [15]. Moreover, it was proven to be a correlation between PTG and young age, higher education level, high income level, employed, religious, ethnicity, severe disease, social support personality, coping strategies, marital and family relations [19,22-26].

When a cross-sectional assessment is performed for cancer patients, it was seen that the incidence rate for posttraumatic stress disorder diagnosis among them varies between 4.5% and 11.7% [27]. In studies performed for posttraumatic stress disorder diagnosis related to breast cancer, the prevalence rates may range between 19% and 22% [28,29]. When we take into consideration that traumatic processes experienced in relation to cancer in cancer patients may influence PTG; comparing PTG in breast cancer patients with or without posttraumatic stress disorder would improve our knowledge on this field. Therefore, the aim of this study is to compare the posttraumatic growth, depression, anxiety and social security in individuals with and without posttraumatic stress disorder. Another aim is to determine to what extent posttraumatic growth may explain traumatic symptoms related to disease in breast cancer patients with or without posttraumatic stress disorder.

Material and Methods

Participants

Breast cancer patients, who presented to the oncology outpatient clinic in internal diseases department of a university hospital, are admitted to the study. The participants of study were 95 women aged between 18 and 65, who were diagnosed with breast cancer at least one year ago, and underwent surgery for treatment. For diagnosis of posttraumatic stress syndrome, at least 6 months should pass over the traumatic event experienced. Furthermore, for evaluation, at least 12 months should pass over a traumatic event in order for the positive effect of event to become stable [30]. Therefore, patients who are in remission and who were diagnosed with breast cancer at least a year ago were invited to the study. Patients, who are receiving active chemotherapy or scheduled for surgery, were not included into the study.

Procedure

Participants of the study were selected among individuals willing to participate to study. A informed consent for participation was taken from all participants of the study, and the study was conducted pursuant to the Declaration of Helsinki. The ethics committee of the university approved the study. At least primary school graduates were admitted to the study. Those patients, who have another systemic/neurologic disease (cerebrovascular event, dementia, epilepsy, parkinson's disease, brain injury loss of consciousness) that may prevent the

patient to satisfy the scales, or may affect cognitive functions were excluded from the study. In addition, patients suffering from schizophrenia, schizoaffective disorder, psychotic disorder, mood disorders that are not in remission, or alcohol-drug abuse were not admitted to the study. Furthermore, patients that were thought to experience posttraumatic stress disorder symptoms due to another reason (violence, accident, mourning, infidelity, break up, etc.) were not admitted to the study. Therefore, prior to psychometric assessment, 6 uneducated patients, 1 Parkinson's disease patient, 2 patients diagnosed with mood disorders, and 1 patient, who was deserted by her husband were not admitted to the study. The data of 5 patients, who were assessed to be incomplete or incorrect after psychometric assessment were not included in the study. As a result, 80 patients meeting the inclusion criteria, and who have fully completed measurements were included into the study.

Psychometric assessment

Sociodemographic Data Form: This form included information regarding age, gender, marital status, educational level, employment status, accompanying chronic disease, cancer diagnosis and stage, chemotherapy and radiotherapy received during the cancer treatment process. These information, which were obtained during interviews with the patients, or from medical reports, were evaluated by a clinician.

Posttraumatic Growth Inventory: The posttraumatic growth experienced by patients with breast cancer was evaluated using the Posttraumatic Growth Inventory (PTGI), which is a scale developed by Tedeschi and Calhoun (1996) to measure the positive changes that developed and associated with the traumatic event [10]. This scale is a 6-point Likert type scale, ranging from 0= I have not experienced this change because of my life crisis, to 5= I have experienced this change very much because of my life crisis. The PTGI was adapted to Turkish by Kilic [31]. Dirik (2006), and three factors explaining 59% of variance were reported [32]. These factors are defined as 'changes in interpersonal relations', 'changes in idea of life', and 'changes in opinion for oneself'. The reliability coefficient of the scale was found to be 0.94. In this study we used this three dimensional version with the total score as a measurement of posttraumatic growth.

Impact of Event Scale: The Impact of Event Scale (IES) was developed by Weiss and Marmar (1997) according to the measurements of posttraumatic stress disorder prepared by the American Psychiatry Association [33]. There are five-point Likert 22 items on the scale to define the severity of impact in the previous 7 days. The IES is composed of 3 subscales as Intrusion, Avoidance, and Hyperarousal (36). Reliability and validity studies for the scale in Turkey were conducted by Corapcioglu

et al (2006) [34]. The scale was determined to have high sensitivity and specificity among 24 points (sensitivity 92.2% and specificity 70.7%).

Perceived Social Support Scale: The Perceived Social Support Scale (PSSS), which was developed in Turkey to determine the level of social support received from an individual's immediate family, relatives, friends, teachers, and from the institutions and organisations of the community in which they are living. It comprises 26 statements in three subscales, and is a three-point Likert scale. The subscales are 'family support', 'special one support' and 'friend support'. (Yildirim, 1997) Thus, the scores may vary from 26 to 78. The higher the score the higher the perceived social support [35].

Hospital Anxiety and Depression Scale: The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) was developed as a self-evaluation scale to measure the change in level and severity by Zigmoid and Snaith (1983) to define the risk of anxiety and depression in patients [36]. Reliability and validity studies of the scale for Turkey were conducted by Aydemir et al (1997). The statements of the scale investigate symptoms of depression in 7 items, and anxiety in 7 items. The responses are evaluated by a four-point Likert response with scores between 0-3. The threshold score has been defined as 10/11 for anxiety subscale, and 7/8 for depression subscale [37].

Statistical Analysis

For assessment of sociodemographic properties, descriptive statistical techniques such as percentage or mean were utilised. Pearson correlation analysis was utilised for determination of relation between posttraumatic growth scale, impact of event scale, perceived social support scale and hospital anxiety and depression scale. Independent samples t test was used to compare the scores of posttraumatic growth scale, ÇYDTK scale and hospital anxiety and depression scale in patients with or without posttraumatic stress disorder. We used Mann-Whitney U test to compare the scores of posttraumatic growth and impact of event in patients, who do not desire to undergo prosthesis surgery and other group. Hierarchical regression analysis was applied to observe, whether the scores of impact of event scale may be explained by the scores of posttraumatic growth scale, HAD scale anxiety subscale and perceived social support scale friend subscale in patients with or without posttraumatic stress disorder. Normality assumption was met for Pearson correlation analysis, independent samples t test and hierarchical regression analysis. Significance level for all analyses utilised in study was accepted to be $p < 0.05$. IBM SPSS Statistics 22.0 software was used to evaluate the data.

Results

The mean value of Posttraumatic Growth Scale (PTGS) was

found to be 71.3 ± 28.4 . The age range of participants varied between 29 and 65, the age average was 52.70 ± 9.57 . The mean year of education of patients was 6.50 ± 4.41 . Of the participants: 6 (7.5%) were single, 65 (81.3%) were married, 4 (5%) were divorced, and 5 (6.3%) were widow. Moreover, of the participants, 9 (11.3%) have low income, 64 (80%) have middle income, and 7 (8.8%) have high income. Of the patients: 5 (6.3%) had mass excision, 73 (91.3%) underwent unilateral mastectomy; and 2 (2.5%) underwent bilateral mastectomy. While 65 of the patients (81.3%) underwent single surgery, 15 of the patients (18.7%) had more than one surgeries. The mean value for chemotherapy courses patients received was 5.46 ± 2.51 , and radiotherapy course received was 7.32 ± 11.18 . 7 of the patients (8.8%) underwent breast prosthesis surgery, and 10 patients (12.5%) were scheduled for prosthesis surgery. Other patients indicated that they do not consider to undergo prosthesis surgery. Of the participants, 18 (22.5%) did not go through menopause. Pursuant to IES scale cutoff score, it was observed that 30 participants (37.5%) had posttraumatic stress disorder related to breast operation undergone.

According to Pearson correlation analysis, a significant negative correlation ($r = -0.22$, $p < 0.05$) was observed between total posttraumatic growth scale score and total impact of event scale scores. Furthermore, a significant negative correlation was observed between total posttraumatic growth scale score and impact of event scale living over subscale ($r = -0.24$, $p < 0.05$), and avoidance subscale ($r = -0.23$, $p < 0.05$). A significant positive relation was found between total posttraumatic growth scale scores and total perceived social support scale scores ($r = 0.27$, $p < 0.05$). In addition, a positive relation was observed between total posttraumatic growth scale scores and perceived social support scale friend subscale ($r = 0.23$, $p < 0.05$), and special one subscale ($r = 0.28$, $p < 0.01$). No significant relation was detected between total posttraumatic growth scores and hospital anxiety and depression scale. A significant negative relation was perceived between total impact of event scores and total perceived social support scale scores ($r = -0.26$, $p < 0.05$), and perceived social support scale score friend subscale ($r = -0.33$, $p < 0.01$). Additionally, while a moderately positive correlation was determined between total impact of event scores and HAD scale anxiety subscale ($r = 0.44$, $p < 0.01$); a significantly positive correlation was found with hospital anxiety and depression scale depression subscale ($r = 0.26$, $p < 0.01$). A significantly negative correlation was observed between impact of event scale living over subscale and total perceived social support scale scores ($r = -0.23$, $p < 0.05$), and perceived social support scale friend subscale ($r = -0.30$, $p < 0.01$). A significantly negative correlation was observed between impact of event scale avoidance subscale and total perceived social support



scale scores ($r=-0.25$, $p<0.05$), and perceived social support scale friend subscale ($r=-0.33$, $p<0.01$). Moreover, a significantly negative correlation was observed between impact of event scale overstimulation subscale and total perceived social support scale scores ($r=-0.24$, $p<0.05$), and perceived social support scale friend subscale ($r=-0.30$, $p<0.01$). Meanwhile, a significantly positive correlation was found between whole

subscales pertaining to impact of event scale, hospital anxiety and depression scale anxiety and depression subscales. A significantly negative correlation was detected between hospital anxiety and depression scale, and total perceived social support scale scores ($r=-0.28$, $p<0.05$), family support subscale ($r=-0.22$, $p<0.05$), friend support subscale ($r=-0.22$, $p<0.05$), and special one support subscale ($r=-0.26$, $p<0.05$) (Table 1).

Table 1. The relationship between PTGI, IES-R, PSSS and HADS.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1- PTGI	-												
2- Changes in interpersonal relations	-0.01												
3- Changes in idea of life	-0.08	0.90**											
4- Changes in opinion of oneself	-0.09	0.89**	0.85**										
5- IES-R	-0.22*	0.17	0.11	0.16									
6- Intrusion	-0.24*	0.16	0.11	0.14	0.95**								
7- Avoidance	-0.23*	0.13	0.06	0.14	0.88**	0.71**							
8- Hyperarousal	-0.14	0.18	0.13	0.15	0.95**	0.92**	0.73**						
9- PSSS	0.27*	0.06	0.07	-0.01	-0.26*	-0.23*	-0.25*	-0.24*					
10- Family support	0.18	0.13	0.12	0.07	-0.16	-0.13	-0.15	-0.17	0.92**				
11- Special one support	0.23*	0.05	0.10	-0.02	-0.33**	-0.30**	-0.33**	-0.30**	0.85**	0.71**			
12- Friend support	0.28**	-0.04	-0.05	-0.09	-0.15	-0.15	-0.14	-0.13	0.78**	0.64**	0.43**		
13- HADS Anxiety Subscale	-0.00	0.04	0.01	0.02	0.44**	0.46**	0.32**	0.45**	-0.28*	-0.22*	-0.26*	-0.24*	
14- HADS Depression Subscale	0.04	0.16	0.16	0.13	0.26*	0.24*	0.23*	0.27*	-0.19	-0.13	-0.19	-0.17	0.69**

PTGI=Posttraumatic Growth Inventory, IES-R=Impact of Event Scale Revised, PSSS=Perceived Social Support Scale, HADS=The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), * $p<0.05$, ** $p<0.01$.

In independent samples t test, pursuant to impact of event cutoff score, the mean posttraumatic growth scores of patients without posttraumatic stress disorder are significantly higher than that of patients with posttraumatic stress disorder ($F=0.02$, $p<0.05$). In addition, there was no difference in terms of posttraumatic growth subscale scores in patients with or without posttraumatic stress disorder. For patients with posttraumatic stress disorder, the mean scores of perceived social support scale friend subscale are significantly higher than the mean scores of patients with posttraumatic stress disorder ($F=4.23$, $p<0.01$). In addition, for patients with posttraumatic stress disorder, the mean scores of hospital anxiety and depression scale anxiety subscale is significantly higher than those not suffering from posttraumatic stress disorder (Table 2).

Pursuant to Mann Whitney U test, the mean scores of impact of event scale (p value), impact of event scale avoidance (p value) and overstimulation (p value) subscales are lower in patients, who has breast prosthesis, or scheduled for prosthesis surgery. In addition, there was no difference between two groups in terms of the mean scores of posttraumatic growth and posttraumatic growth subscale scores (Table 3).

In first step of hierarchical regression model, posttraumatic growth scale that is determined to be associated with impact of event scale in literature was added. Moreover, since pursuant to independent samples t test, there was difference only in total scores of posttraumatic growth scale, friend support subscale and anxiety subscale; in hierarchical model, the scores of friend support subscale and anxiety subscale were tested. According to hierarchical regression analysis, it was found that 10% of total impact of event scores for 50 patients without posttraumatic stress disorder are explained by total posttraumatic growth scores ($p<0.05$). In addition, addition of total scores of friend subscale and anxiety subscale to Model 1 did not cause difference for explanatoriness (Table 4). According to hierarchical regression analysis, it was found that total impact of event scores for 30 patients with posttraumatic stress disorder are not explained by total posttraumatic growth scores. However, while addition of friend subscale to Model 2 increased explanatoriness by 11%; addition of anxiety subscale scores by 36%. Moreover, at the end of model (Step 3), total scores of posttraumatic growth, friend support subscale and anxiety subscale were deemed as influential factors for explaining total scores of impact of event scores (Table 4).

Table 2. Comparisons of PTGI, PSSS and HADS between patients with and without PTSD.

	PTSD (+) N=30	PTSD(-) N=50	F	95% CI	
				Lower	Upper
PTGI	61.20±26.97	77.30±27.71	0.02*	-28.71	-3.48
Changes in interpersonal relations	24.10±8.10	22.16±11.37	12.58	-2.78	6.66
Changes in idea of life	16.83±6.35	16.06±7.83	3.876	-2.59	4.13
Changes in opinion of oneself	33.43±10.15	31.18±12.99	4.40	-3.27	7.77
PSSS	69.50±13.743	75.24±12.99	0.60	-11.84	0.36
Family support	23.66±5.74	24.92±4.82	2.05	-3.63	1.13
Special one support	21.56±6.36	25.08±5.00	4.23**	-6.06	-0.96
Friend support	24.26±5.11	25.24±4.52	0.39	-3.15	1.21
HADS Anxiety Subscale	6.13±3.76	5.10±3.83	0.00	-0.71	2.78
HADS Depression Subscale	7.43±5.06	4.56±3.22	12.32**	1.03	4.71

PTGI=Posttraumatic Growth Inventory, PSSS=Perceived Social Support Scale, HADS=The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), *p<0.05, **p<0.01.

Table 3. Comparisons of PTGI and IES-R between patients with and without breast prosthesis.

	Patients who had breast prosthesis, or who were scheduled for breast prosthesis surgery N=17	Patients who did not desire to undergo breast prosthesis N=63	Z
PTGI	79.82±25.60	68.95±28.82	-1.51
Changes in interpersonal relations	22.29±9.93	23.04±10.41	-0.56
Changes in idea of life	14.94±7.58	16.73±7.21	-0.97
Changes in opinion of oneself	29.70±12.14	32.65±11.96	-1.12
IES-R	15.00±14.33	27.23±21.62	-2.21*
Intrusion	6.11±6.33	10.42±8.98	-1.94
Avoidance	5.05±5.69	9.42±7.83	-2.51*
Hyperarousal	3.82±3.81	7.38±6.52	-2.04*

PTGI=Posttraumatic Growth Inventory, IES-R=Impact of Event Scale Revised,*p<0.05, **p<0.01.

Discussion

In this study, it was observed that 37.5% of breast cancer patients are diagnosed with posttraumatic stress disorder. In studies performed on breast cancer patients, it was proven that posttraumatic stress disorder prevalence may vary between 7.3% and 69% in accordance to type of assessment, duration after disease, age, culture and race [27-29,38]. The prevalence of posttraumatic stress disorder in breast cancer patients found to be 37.5% in this study may be related to the fact that diagnosis was given by a psychometric measure and that measurements were performed one year after diagnosis. Moreover, when percentages in other studies are taken into consideration, it is possible to say that the prevalence of posttraumatic stress disorder diagnosis in Turkish breast cancer patients is similar to some other studies.

Upon search of literature, the mean posttraumatic growth scale scores range between 57.8-73.0 in breast cancer patients [19,39-41]. In this study, the prevalence of mean posttraumatic growth scale score in breast cancer patients was determined as 71.3±28.4; and a negative correlation was found between

posttraumatic growth and the symptoms of posttraumatic stress disorder. The posttraumatic growth level in study was found to be consistent with the mean posttraumatic growth values obtained from other breast cancer patients. In addition, it supports the hypothesis that the negative correlation between posttraumatic growth and posttraumatic stress disorder may cause posttraumatic stress disorder to have negative influence on posttraumatic growth. It was determined that the higher the oral communication and emotional support, the higher posttraumatic growth in women [42,43]. Therefore, utilisation of mental treatment strategies that may support posttraumatic growth with the intention to help breast cancer patients to cope with the symptoms of posttraumatic stress disorder may increase adherence to treatment.

In literature, it is reported that behaviours such as intrusive thoughts and avoidance are widely-known symptoms [28]. Horowitz's two factor model lie behind posttraumatic stress disorder diagnosis nowadays. In this two dimension model based on information processing; an individual, who experienced a trauma, have intrusion of annoying thoughts and feelings; and thus, the person has avoidance behaviour to get



Table 4. Hierarchical regression analysis results for IES-R scores.

PTSD (-)							95% CI	
Model 1	R2	Adjusted R2	B	SE	Beta	p	LL	UL
Step 1								
Constant	0.12	0.10	19.40	3.13		<0.001	13.10	25.70
PTGI			-0.09	0.03	-0.34	0.013	-0.17	-0.20
Step 2								
Constant	0.12	0.08	17.29	5.88		0.005	5.44	29.14
PTGI			-0.10	0.03	0.30	0.013	-0.17	-0.02
Friend support			0.09	0.21	-0.35	0.673	-0.34	0.52
Step 3								
Constant	0.12	0.06	17.40	6.66		0.012	3.99	30.81
PTGI			-0.10	0.04	0.31	0.018	-0.18	-0.01
Friend support			0.08	0.23	-0.32	0.707	-0.38	0.560
HADS Anxiety Subscale			-0.013	0.36	0.50	0.972	-0.75	0.72
PTSD (+)								
Model 2								
Step 1								
Constant	0.05	0.02	36.28	8.16		<0.001	19.55	53.01
PTGI			0.15	0.12	0.23	0.205	-0.09	0.41
Step 2								
Constant	0.17	0.11	54.88	12.24		<0.001	29.77	80.00
PTGI			0.20	0.11	0.30	0.097	-0.04	0.44
Friend support			-0.99	0.50	-0.35	0.059	-2.02	0.04
Step 3								
Constant	0.42	0.36	39.44	11.33		0.002	16.15	62.73
PTGI			0.20	0.10	0.31	0.050	0.00	0.41
Friend support			-0.90	0.42	-0.32	0.045	-1.78	-0.02
HADS Anxiety Subscale			1.79	0.52	0.50	0.002	0.70	2.87

Model 1: 50 individuals without PTSD according to IES-R. Step 1: Variables entered in the first step: PTGI; F = 6.596, df = 7.412, p < 0.05, R2 change = 0.121. Step 2: Variables entered in the second step: Friend Support Subscale; F = 3.332, df = 7.476, p < 0.05, R2 change = 0.003. Step 2: Variables entered in the third step: HADS Anxiety Subscale; F = 2.174, df = 7.556, p=0.104, R2 change = 0.000.

Model 2: 30 individuals with PTSD according to IES-R. Step 1: Variables entered in the first step: PTGI; F = 1.681, df = 17.786, p=0.205, R2 change = 0.057. Step 2: Variables entered in the second step: Friend Support Subscale; F = 2.863, df = 16.939, p=0.075, R2 change = 0.118. Step 2: Variables entered in the third step: HADS Anxiety Subscale; F = 6.505, df = 14.363, p<0.01, R2 change = 0.254. LL=Lower Limit, UL=Upper Limit.

over the situation [44]. This may explain why posttraumatic growth scale scores are related to living over the event subscale and avoidance subscale scores. In other words, increased intrusive thoughts and avoidance behaviour in breast cancer patients may be considered as factors affecting posttraumatic growth in a negative manner.

It was observed that posttraumatic growth and friend support is lower in patients with posttraumatic stress disorder; and their symptoms of anxiety are more observed in such patients. For posttraumatic growth, death threat should be seized during traumatic event; person should experience the helplessness and refractoriness related to the event; induced ruminations and experiencing stress symptoms related to trauma should be experienced [45]. These processes show PTSD and PTG to be two entwined notions assessed under the umbrella of trauma, and going in hand in hand with information processing processes. Furthermore, findings of this study show that level of posttraumatic growth related to disease in

breast cancer patients is associated with diagnosis of posttraumatic stress disorder. In other words, traumatic experiences related to disease not being at the level to induce posttraumatic stress disorder in breast cancer patients may enhance posttraumatic growth development.

Calhoun and Tedeschi (1998) indicated that social support systems are crucial for development of posttraumatic growth [11]. Meanwhile, it is reported that social support system is one of the important factors for enhancing posttraumatic growth [46-48]. Having good perceived social support system stimulates compliance to breast cancer and coping with the disease. Thus, the significant increase observed in perceived social support level as the posttraumatic growth is increased and patients without posttraumatic stress disorder having more friend support may be explained. Moreover, difference for friend support among patients with or without posttraumatic stress disorder may be related to the fact that Turkish family relations are still maintained in accordance to cultural and traditional (having

extended family, etc.) values. In recent studies, it was determined that Turkish family structure is mostly maintained in accordance to traditional family structure (extended family, strong relative relations, etc.) [49,50]. Therefore, programs mediating breast cancer patients to socialise with other people except from their family members or spouses may help reduce the symptoms of posttraumatic stress disorder.

Accepting the impact of stressful event, playing an active role for developing the situation and reevaluating the event more positively are processes that have positive influence for posttraumatic growth [39,51]. Encountering less posttraumatic stress disorder symptoms in patients who have underwent prosthesis surgery, or who are scheduled for surgery may be related to this situation. Therefore, self-respect reduced after disease, and sexuality and femininity affected negatively in patients [3,4]. After prosthesis surgery may be corrected easily. In other words, prosthesis surgery may reduce the negative physical and mental effects emerging in the sequel of breast cancer.

According to hierarchical regression analysis; 10% of traumatic symptoms are explained by PTG symptoms in patients with posttraumatic stress disorder; however, addition of other factors significantly reduces explanatoriness. PTG is not an efficient factor for patients with posttraumatic stress disorder, and while 11% of posttraumatic stress disorder symptoms were explained by friend support subscale; 36% of posttraumatic stress disorder symptoms were explained by anxiety subscale and friend subscale. It is reported that focusing only on posttraumatic stress disorders may limit or decelerate recovery, and may conceal posttraumatic growth potential [15]. Therefore, hierarchical model used in this study makes us consider that prioritisation of social support and anxiety symptoms before posttraumatic growth for breast cancer patients with posttraumatic stress disorder may be beneficial. On the other hand, posttraumatic growth should be focused before social support and anxiety in breast cancer patients without posttraumatic stress syndrome.

The important limitations of the study include nonhomogeneity of treatment processes of patients admitted to the study, and low number of study participants. Besides, another important limitation of the study is utilisation of self report scales rather than structured clinic interviews to measure the symptoms of posttraumatic stress disorder, anxiety and depression in breast cancer patients.

Conclusion

The symptoms of posttraumatic stress disorder significantly reduces posttraumatic growth in breast cancer patients. In addition, posttraumatic growth and friend support is less in

breast cancer patients diagnosed with posttraumatic stress disorder. Increasing social support prior to PTG in breast cancer patients with PTGS and focusing on anxiety treatment in such patients may be more beneficial. In addition, primarily supporting PTG development in breast cancer patients without PTSD may help to reduce traumatic symptoms related to disease in such patients.

Declaration of conflict of interest

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article. There is no conflict of interest

References

1. Norman SB, Means-Christensen AJ, Craske MG et al. Associations between psychological trauma and physical illness in primary care. *J Trauma Stress* 2006; 19: 461–70.
2. Ganz PA, Desmond KA, Leedham B et al. Quality of life in long-term, disease-free survivors of breast cancer: a follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 39–49.
3. Fobair P, Stewart SL, Chang S et al. Body image and sexual problems in young women with breast cancer. *Psychooncology* 2006; 15: 579–94.
4. Kornblith, Powell M, Regan MM et al. Long-term psychosocial adjustment of older vs younger survivors of breast and endometrial cancer. *Psychooncology* 2007; 16: 895–903.
5. APA. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- IV. American Psychiatric Association: Washington, DC, 1994.
6. Brewin CR, Andrews B, Valentine JD. Meta-analysis of risk factors for posttraumatic stress disorder in trauma-exposed adults. *J Consult Clin Psychol* 2000; 68: 748–66.
7. Ozer EJ, Best SR, Lipsey TL, Weiss DS. Predictors of posttraumatic stress disorder and symptoms in adults: a meta-analysis. *Psychol Bull* 2003; 129: 52–73
8. Sayed S, Iacoviello BM, Charney DS. Risk factors for the development of psychopathology following trauma. *Curr Psychiatry Rep* 2015; 17: 1–7.
9. DiGangi JA, Gomez D, Mendoza L et al. Pretrauma risk factors for posttraumatic stress disorder: a systematic review of the literature. *Clin Psychol Rev* 2013; 33: 728–44.
10. Referans10 Tedeschi RG, Calhoun LG. The Posttraumatic Growth Inventory: measuring the positive legacy of trauma. *J Trauma Stress* 1996; 9: 455–71.
11. Calhoun LG, Cann A, Tedeschi RG, McMillian J. Traumatic events and generational differences in assumptions about a just world. *J Soc Psychol* 1998; 138: 789–91.
12. Tedeschi RG, Calhoun LG. Posttraumatic growth: Conceptual foundations and empirical evidence. *Psychol Inq* 2004; 15: 1–18.



13. Wu Z, Xu J, Sui Y. Posttraumatic stress disorder and posttraumatic growth coexistence and the risk factors in Wenchuan earthquake survivors. *Psychiatry Res* 2016; 30: 49–54.
14. Frazier P, Tennen H, Gavian M et al. Does self-reported posttraumatic growth reflect genuine positive change? *Psychol Sci* 2009; 20: 912–9.
15. Shakespeare-Finch J, Lurie-Beck J. A meta-analytic clarification of the relationship between posttraumatic growth and symptoms of posttraumatic distress disorder. *J Anxiety Disord* 2014; 28: 223–9.
16. Ssenyonga J, Owens V, Olema DK. Posttraumatic growth, resilience, and posttraumatic stress disorder (PTSD) among refugees. *Procedia-Social and Behavioral Sciences* 2013; 82: 144–8.
17. Levine SZ, Laufer A, Stein E et al. Examining the relationship between resilience and posttraumatic growth. *J Trauma Stress* 2009; 22: 282–86.
18. Dekel S, Ein-Dor T, Solomon Z. Posttraumatic growth and posttraumatic distress: A longitudinal study. *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice, and Policy* 2012; 4: 94–101.
19. Cordova MJ, Giese-Davis J, Golant M et al. Breast cancer as trauma: posttraumatic stress and posttraumatic growth. *J Clin Psychol Med Settings* 2007; 14: 308–19.
20. Cordova MJ, Andrykowski MA. Responses to cancer diagnosis and treatment: posttraumatic stress and posttraumatic growth. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2003; 8: 286–96.
21. Widows MR, Jacobsen PB, Booth-Jones M, Fields KK. Predictors of posttraumatic growth following bone marrow transplantation for cancer. *Health Psychol* 2005; 24: 266–73.
22. Mystakidou K, Tsilika E, Parpa E et al. Personal growth and psychological distress in advanced breast cancer. *Breast* 2008; 17: 382–6.
23. Koutrouli N, Anagnostopoulos F, Potamianos G. Posttraumatic stress disorder and posttraumatic growth in breast cancer patients: a systematic review. *Women Health* 2012; 52: 503–16.
24. Bellizzi KM, Smith AW, Reeve BB et al. Posttraumatic growth and health related quality of life in a racially diverse cohort of breast cancer survivors. *J Health Psychol* 2009; 15: 615–26.
25. Tomich PL, Helgeson VS. Is finding something good in the bad always good? Benefit finding among women with breast cancer. *Health Psychol* 2004; 23: 16–23.
26. Buyukasik-Colak C, Gundogdu-Akturk E, Bozo O. Mediating role of coping in the dispositional optimism–posttraumatic growth relation in breast cancer patients. *J Psychol* 2012; 146: 471–83.
27. Abbey G, Thompson SB, Hickish T, Heathcote D. A meta-analysis of prevalence rates and moderating factors for cancer-related posttraumatic stress disorder. *Psychooncology* 2015; 24: 371–81.
28. Kangas M, Henry JL, Bryant RA. Predictors of posttraumatic stress disorder following cancer. *Health Psychol* 2005; 24: 579–85.
29. Andrykowski MA, Cordova MJ, McGrath PC et al. Stability and change in posttraumatic stress disorder symptoms following breast cancer treatment, a 1-year follow-up. *Psychooncology* 2000; 9: 69–78.
30. Danhauer SC, Case LD, Tedeschi R et al. Predictors of posttraumatic growth in women with breast cancer. *Psychooncology* 2013; 22: 2676–83.
31. Kilic C. Posttraumatic growth: A Turkish perspective. In R. Tedeschi (Chair), *International perspectives on posttraumatic growth. Symposium conducted at the 113th Annual Convention of the American Psychological Association. Washington, DC, 2005.*
32. Dirik G, Karanci AN. Variables related to posttraumatic growth in Turkish rheumatoid arthritis patients. *J Clin Psychol Med Settings* 2008; 15: 193–203.
33. Weiss DS, Marmar CR. (1997). *The Impact of Event Scale—Revised*. In J. P. Wilson, & T. M. Keane (Eds.), *Assessing psychological trauma and PTSD: A handbook for practitioners*. New York: Guilford Press. 1997; pp: 399–411.
34. Corapcioglu A, Yargic I, Geyran P, Kocabasglu N. Validity and reliability of a Turkish version of the Impact of Event Scale-Revised (IES-R). *Yeni Symposium* 2006; 44: 14–22.
35. Yıldırım, İ. Algılanan sosyal destek ölçeğinin geliştirilmesi, güvenilirliği ve geçerliği. *Hacettepe Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi* 1997; 13: 81–7.
36. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 361–70.
37. Aydemir Ö, Güvenir T, Küey L, Kültür S. Reliability and Validity of the Turkish version of Hospital Anxiety and Depression Scale. *Turk Psikiyatri Derg* 1997; 8: 280–7.
38. Vin-Raviv N, Hillyer GC, Hershman DL et al. Racial disparities in posttraumatic stress after diagnosis of localized breast cancer: the BQUAL study. *J Natl Cancer Inst*, 2013; 105: 563–72.
39. Sears SR, Stanton AL, Danoff-Burg S. The yellow brick road and the emerald city: benefit finding, positive reappraisal coping and posttraumatic growth in women with early-stage breast cancer. *Health Psychol* 2003; 22: 487–97.
40. Morrill EF, Brewer NT, O'Neill SC et al. The interaction of posttraumatic growth and post-traumatic stress symptoms in predicting depressive symptoms and quality of life. *Psychooncology* 2008; 17: 948–53.
41. Wang ML, Liu JE, Wang HY et al. Posttraumatic growth and associated socio-demographic and clinical factors in Chinese breast cancer survivors. *Eur J Oncol Nurs* 2014; 18: 478–83.

42. Tamres LK, Janicki D, Helgeson VS. Sex differences in coping behavior: A meta-analytic review and an examination of relative coping. *Pers Soc Psychol Rev* 2002; 6: 2–30.
43. Nakayama N, Mori N, Ishimaru S et al. Factors associated with posttraumatic growth among parents of children with cancer. *Psychooncology* 2016. doi: 10.1002/pon.4307
44. Zilberg NJ, Weiss DS, Horowitz MJ. Impact of Event Scale: a cross-validation study and some empirical evidence supporting a conceptual model of stress response syndromes. *J Consult Clin Psychol* 1987; 50: 407–14.
45. Linley PA, Joseph S. Positive change following trauma and adversity: a review. *J Trauma Stress* 2004; 17: 11–21.
46. Kolokotroni P, Anagnostopoulos F, Tsikkinis A. Psychosocial factors related to posttraumatic growth in breast cancer survivors: a review. *Women Health* 2014; 54: 569–92.
47. Bozo O, Gündoğdu E, Büyükasik C. The moderating role of different sources of perceived social support on the dispositional optimism posttraumatic growth relationship in postoperative breast cancer patients. *J Health Psychol* 2009; 14: 1009–20.
48. Jim HSL, Jacobsen PB. Posttraumatic stress and posttraumatic growth in cancer survivorship: A review. *Cancer J* 2008; 14: 414–19.
49. Arslantas H, Ergin F. Loneliness, depression, social support and related factors in individuals between 50 and 65 years. *Turkish Journal of Geriatrics* 2011; 14: 135–44.
50. Yalçın İ. Relationships Between Well-Being and Social Support: A Meta Analysis of Studies Conducted in Turkey. *Turk Psikiyatri Derg* 2015; 26: 21–32.
51. Lechner SC, Zakowski SG, Antoni MH et al. Do Sociodemographic and Disease-Related Variables Influence Benefit-Finding in Cancer Patients? *Psychooncology* 2003; 12: 491–99

■ Orjinal Makale

Koroner arter baypas sonrası sigarayı bırakma ve cerrahi revaskülarizasyonun sonuçları

Effect of smoking cessation and surgical revascularization results after coronary artery bypass

Sertan ÖZYALÇIN* 

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilimdalı, Çorum/TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Koroner arter baypas greftleme ameliyatı (KABG) geçiren hastalarda, operasyon sonrası sigara içiminin etkisi hakkında yapılan çalışmalar oldukça az sayıda ve kısıtlı sonuçlar içermektedir. Bu çalışmada, KABG operasyonu sonrası sigara içiminin, operasyon sonrası dönemde majör kardiyak olaylar ve serebrovasküler olaylar üzerindeki etkisinin ortaya konması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmada Ocak 2016 ve Aralık 2020 tarihleri arasında Hitit Üniversitesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğinde izole KABG operasyonu geçiren ve operasyon öncesi dönemde sigara içen toplam 551 hasta incelendi. Hastalar, KABG'den operasyonundan sonra sigarayı içmeyi bırakanlar ve sigara içmeye devam edenler olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların yaş ortalaması 62.1±11.0 yıl idi. Preoperatif dönemde bu hastaların 551(%75,1) tanesinin aktif sigara içicisi idi. Preoperatif dönemde sigara içen hastaların 291'i(%52,8) erkek, 260'ü(%47,2) kadın cinsiyette idi. Çalışmanın sonlanım noktaları operasyon sonrası majör kardiyak olaylar ve serebrovasküler olaylar olarak ele alındı. Kaplan- Meier analizi kullanılarak hastaların majör kardiyak olaylar ve serebrovasküler olaylar açısından sağkalım oranları incelendi.

Bulgular: Preoperatif dönemde aktif sigara içen 551 hastanın, operasyon sonrası 137'si (%24,7) sigara içmeye devam ettiği gözlemlendi. Hastaların sigara bırakma oranı kadın ve erkek cinsiyette farklılık göstermediği tespit edildi. Hastalar Kaplan-Meier analizi ile değerlendirildiğinde, sigara içimini bırakan hastalarda 300 günlük majör kardiyak olaylar açısından sağkalım %92,6 iken sigara içmeye devam eden hastalarda sağkalım %71,6 olarak tespit edildi ($p<0.001$). Sigara içimini bırakan hastalarda 300 günlük serebrovasküler olaylar açısından sağkalım ise %98.9 iken sigara içmeye devam eden hastalarda sağkalım %83.2 olarak tespit edildi ($p<0.001$).

Sonuç: Çalışmamız, KABG operasyonundan sonra hastaların sigara içiminin sonlandırılmasının, operasyon sonrası gelişen majör kardiyak olay ve serebrovasküler olay gelişimi olasılığını ileri seviyede azalttığını göstermektedir. Sonuç olarak sigara içen hastalarda KABG operasyonundan sonra mutlaka sigara içiminin sonlandırılması; bu amaçla sigara içimini bırakmayan veya bırakamayan hastaların bu konuda takip edilerek, sigara bırakma programlarına katılması sağlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Koroner; baypas; sigara; revaskülarizasyon

Sorumlu Yazar*: Sertan Özyalçın, Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilimdalı, Çorum/TÜRKİYE

E-posta: sertanozyalcin@hitit.edu.tr

ORCID: 0000-0003-4509-9916

Gönderim: 22/12/2020 kabul: 03/04/2020

Doi: 10.18663/tjcl.938784

ABSTRACT

Aim: Studies on the effect of post-operative smoking on patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery (CABG) contain very few and limited results. In this study, it is aimed to reveal the effect of smoking after CABG on major cardiac events and cerebrovascular events in the postoperative period.

Materials and Methods: A total of 551 patients who had an isolated CABG operation in the Hitit University Cardiovascular Surgery Clinic between January 2016 and December 2020 and who smoked before the operation were examined in the study. The patients were divided into two groups as those who stopped smoking after the CABG operation and those who continued to smoke. The mean age of the patients was 62.1 ± 11.0 years. In the preoperative period, 551 of these patients (75.1%) were active smokers. In the preoperative period, 291 (52.8%) of the smoking patients were male and 260 (47.2%) were female. The endpoints of the study were considered as postoperative major cardiac events and cerebrovascular events. The survival rates of the patients in terms of major cardiac events and cerebrovascular events were examined using Kaplan-Meier analysis.

Results: It was observed that 137 (24.7%) of 551 patients who actively smoked in the preoperative period continued to smoke after the operation. It was found that the smoking cessation rate of the patients did not differ between men and women. When the patients were evaluated by Kaplan-Meier analysis, the survival in terms of major 300-day cardiac events was 92.6% in patients who quit smoking, while it was 71.6% in patients who continued to smoke ($p < 0.001$). The survival in terms of 300-day cerebrovascular events in patients who quit smoking was 98.9%, while it was 83.2% in patients who continued to smoke ($p < 0.001$).

Conclusion: Our study shows that smoking cessation of patients after CABG operation reduces the possibility of major cardiac events and cerebrovascular events developing after the operation. As a result, smoking must be terminated after CABG operation in smoking patients; For this purpose, patients who do not or cannot quit smoking should be followed up in this regard and should be enabled to participate in smoking cessation programs.

Keywords: Coronary; bypass; smoking; revascularization

Giriş

Sigara kullanımı, aterosklerotik kalp hastalığı için önemli bir risk faktörüdür. 2000'li yılların başında Amerika Birleşik Devletlerinde koroner hastalığa bağlı ölümlerde istikrarlı bir düşüş olmuştur.[1] Gözlenen bu düşüşün yarısı risk faktörlerindeki azalmaya, diğer yarısı kanıta dayalı tıbbi tedavilere bağlı olduğu görülmüştür. Tek başına sigara içme prevalansındaki azalma, gözlenen genel etkinin % 12'sinden sorumlu olduğu gözlenmiştir. Perkütan koroner revaskülarizasyon geçiren hastalarda sigaranın hem kısa hem de uzun vadeli sonuçlar üzerindeki etkisi iyi bilinmektedir. [2,3] Ayrıca birkaç çalışma, kararsız angina veya akut miyokard enfarktüsü (MI) ile başvuran hastaların sonuçları üzerindeki sigaranın etkisini incelemiştir.[4,5] Sigara kullanımı, koroner arter baypas greftleme (KABG) ameliyatı geçiren hastalar arasında yaygın bir alışkanlıktır ve sigara içenlerin yaklaşık yarısı KABG'den sonra ateşi yakmaya devam ederler.[6,7] Sigara içenlerin solunum yolu enfeksiyonları, yeniden entübasyon, artan hastanede kalış süreleri ve yoğun bakımda

uzun yatış gibi KABG cerrahisinin erken komplikasyonlarına daha duyarlı oldukları tam olarak anlaşılmış olsa da [6,8,9], KABG operasyonu sonrası sigara içmeye devam etmenin veya sigara içmenin bırakılmasının orta ve uzun vadeli sonuçları halen tam olarak ortaya konamamıştır.

Bu çalışmada, sigara kullanımının kesilmesinin izole KABG cerrahisi sonrası sonuçlar üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. İzole CABG'den sonra sürekli olarak sigarayı bırakan hastaların, ameliyattan sonra sigara içmeye devam edenlere göre majör kardiyak olay ve serebrovasküler olay gelişme olasılığının daha düşük olacağı öngörülmüştür.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmada, Hitit Üniversitesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğinde Ocak 2016 ve Aralık 2020 yılları arasında izole KABG cerrahisi uygulanan ve ameliyat önceki döneme kadar sigara içen tüm hastalar dahil edilmiştir. Hastalar, KABG operasyonu sonrası sigara içmeye devam edenler ve sigara içimini bırakan hastalar olarak iki gruba ayrılmıştır. Kliniğimizde KABG operasyonu sonrası hastaların, 1, 3, 6, 12 ay ve sonraki

3'er aylık periodlarla rutin kontrolü sağlanmaktadır. Hastaların kontrollerinde sigara içimi sorgulanır, genel tıbbi durumları, tahlil ve tetkikleri yapılarak postoperatif 1. yıl kalp ve damar cerrahları tarafından, 1. yıldan sonraki süreçte kardiyologlar tarafından takip edilir. Çalışmanın yapıldığı zaman aralığında Kalp ve Damar Kliniğimizde izole KABG operasyonu geçiren hastaların retrospektif olarak medikal kayıtları incelenerek bu hastaların mortalite, majör kardiyak olaylar, serebrovasküler olaylar, yeniden hastaneye yatış ve yeniden revaskülarizasyon ihtiyaçları karşılaştırılmıştır. Hastaların mortalite bilgileri hastane kayıtları ve mernis sisteminden kontrol sağlanarak elde edilmiştir. Kardiyak veya serebrovasküler olaylar çalışmanın verileri ile ilişkilendirilmiştir. KABG operasyonuna ek kardiyak prosedür uygulanan hastalar, KABG dışında diğer kardiyak cerrahi geçiren hastalar, intraoperatif ve postoperatif 30 günlük dönemde mortalite gelişen hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Opere edilen tüm hastalara cerrahi işlem endikasyonu olan sol inen koroner artere internal torasik arter grefti kullanılmış, cerrahi işlem endikasyonu olan diğer tüm koroner arterlere safen ven grefti ile baypas yapılmıştır. Operasyonlar Kardiyopulmoner Baypas altında, kros klemp kullanılarak yapılmıştır. Çalışma için Hitit Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır. (No:383 – Tarih: 24/01/2021) Çalışma Helsinki deklarasyonuna uygun şekilde yapılmıştır. Çalışma retrospektif olarak yapıldığından hastalardan onam formu alınmasına gerek yoktur.

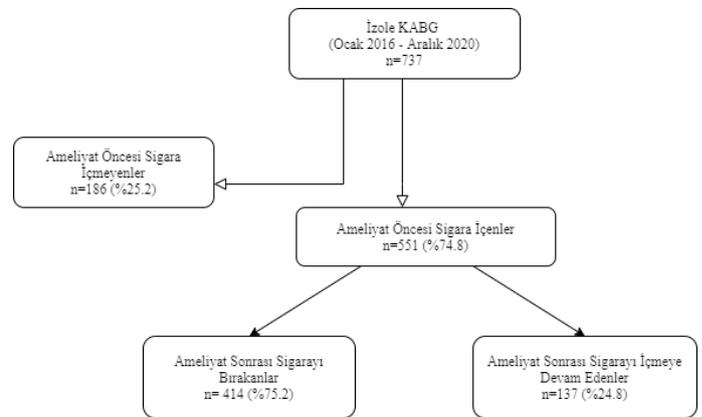
İstatiksel Metod

Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler, standart sapma (SD) ve ortalama olarak gösterildi ve bağımsız örneklem t testi kullanılarak operasyon sonrası sigara içen ve sigarayı bırakan gruplar arasında karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler yüzde ve frekans olarak ifade edildi, gruplar arasında ki kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Çalışmanın birincil sonlanım noktası olan majör kardiyak olaylar ve serebrovasküler olaylar gruplar arasında Kaplan-Meier survival testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kaplan-Meier eğrileri arasındaki farklar, log-rank testi ile anlamlılık açısından test edildi. Tüm istatistiksel testlerde p değeri <0.05 anlamlı olarak kabul edildi. Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS Statistics for Windows, sürüm 25.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) kullanılarak yapıldı.

Bulgular

Çalışmada Ocak 2016 ve Aralık 2020 tarihleri arasında Hitit Üniversitesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğinde izole KABG operasyonu geçiren toplam 737 hasta incelendi. Preoperatif dönemde bu hastaların 551(%75,1) tanesinin aktif sigara içicisi

idi. Preoperatif dönemde sigara içen hastaların 291'i(%52,8) erkek, 260'ü(%47,2) kadın cinsiyette idi. Hastaların yaş ortalaması 62,1±11,0 yıl idi. Postoperatif dönemde bu hastaların 137'si (%24,7) sigara içmeye devam ettiği gözlemlendi. Postoperatif dönemde sigara içmeye devam eden hastaların 74'ü (%54,0) erkek, 63'ü (%46) kadın cinsiyette idi. Preoperatif ve postoperatif sigara içiminin dağılımı şekil 1'de gösterilmiştir. Hastaların sigara bırakma oranı kadın ve erkek cinsiyette farklılık göstermemiştir (p=0.74). Hastaların demografik özellikleri, intraoperatif verileri ve postoperatif verileri Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastalar ortalama 523±102 gün takip edilmiştir.



Şekil 1. Koroner Baypas Operasyonu Yapılan Hastaların Sigara İçimi Dağılımı

Tablo 1. Hastaların demografik, intraoperatif ve postoperatif verileri

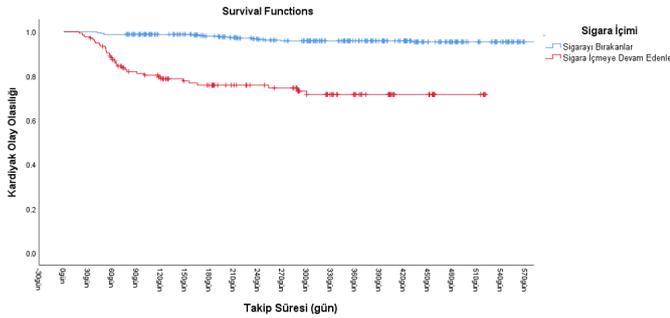
	Sigarayı Bırakanlar n=414	Sigara İçmeye Devam Edenler n=137	p değeri
Yaş (yıl)	62,0±11,5	61,2±11,0	0.51 ^a
Cinsiyet (erkek)	217 (%53)	74(%54)	0.74 ^b
(kadın)	197 (%47)	63 (%46)	
Takip Süresi (gün)	463±253	442±221	0.43 ^a
Body Mass İndeks	27,02±4,01	26,87±3,86	0.63 ^a
Hipertansiyon (n)	242(%58,4)	87 (%63,5)	0.29 ^b
Diabetes Mellitus (n)	217 (%52,4)	62 (%45,2)	0.14 ^b
Ejeksiyon Fraksiyonu (%)	51±9	49±12	0.78 ^a
Kardiyopulmoner Baypas Süresi (dakika)	87±25	82±19	0.42 ^a
Kros Klemp Süresi	57±17	55±22	0.67 ^a
Greft Sayısı	3,4±1,2	3,3±1,7	0.34 ^a
Yoğun Bakım Yatış Süresi (saat)	32±12	38±16	0.12 ^a

^aBağımsız örneklem t- testi

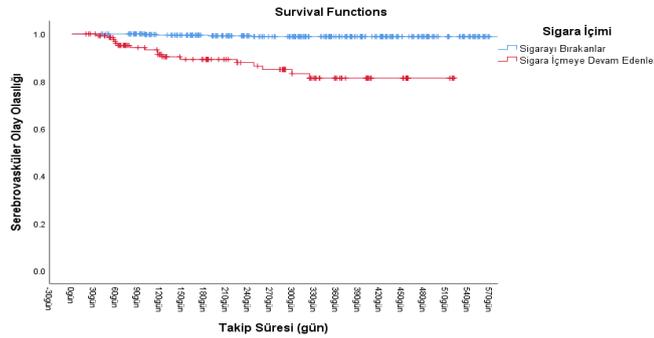
^bKi Kare Testi

Çalışmada; takip edilen hastalarda, gelişen majör kardiyak olay ve serebrovasküler olaylar sonucunda ölüm gerçekleşen hasta olmamıştır. Hastalar Kaplan-Meier analizi ile değerlendirildiğinde, sigara içimini bırakan hastalarda 300

günlük majör kardiyak olaysız sağkalım %92,6 iken sigara içmeye devam eden hastalarda sağkalım %71,6 olarak tespit edilmiştir ($p<0.001$) (Şekil 2). Sigara içimini bırakan hastalarda 300 günlük serebrovasküler olaysız sağkalım ise %98,9 iken sigara içmeye devam eden hastalarda serebrovasküler olaysız sağkalım %83,2 olarak tespit edilmiştir ($p<0.001$) (Şekil3).



Şekil 2. Operasyon sonrası sigara içme durumuna göre majör kardiyak olaysız sağkalım analizi (log-rank $p=0<001$)



Şekil 3. Operasyon sonrası sigara içme durumuna göre serebrovasküler olaysız sağkalım analizi (log-rank $p=0.001$)

Tartışma

Sigara içimi konusunda sigaranın zararları konusunda farkındalığını artırmaya ve dünya üzerindeki devletlerin tütün kontrolüne büyük önem vermesine rağmen, sigara içme yaygınlığı şu anki dönemde halen oldukça yüksek seyretmeye devam etmektedir. Bu çalışmada izole koroner baypas ameliyatı geçiren koroner arter hastalığı olan hastalarda, ameliyat öncesi sigara içme prevalans oranı %74,8 olarak saptanmıştır. Bu oran, yaklaşık %30 civarında seyreden batı ülkelerinin 2 katından fazladır.[9-11]

Çalışmamızda hastalar ortalama olarak 3 yıla yakın sürede (523 ± 102 gün) takip edilmiştir. Takip süresince majör kardiyak

olaylar, serebrovasküler olaylar ve diğer sebeplere bağlı ölüm gerçekleşmemiştir. Bunun sebebi hastaların operasyon sonrası dönemde kısa süreli takip edilmesine bağlı olabilir. Perkütan koroner revaskülarizasyon sonrası sigara içen hastalardaki mortaliteye ilişkin veriler oldukça çelişkilidir. Bazı çalışmalar sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre daha olumlu bir sonuçlar görüldüğünü öne sürerken[3,12] diğerleri bunun tersini, yani sigara içenler arasında içmeyenlere göre daha yüksek ölüm oranı olduğunu göstermiştir[5]

İzole koroner baypas cerrahisinin uzun süreli başarısı ile ameliyat öncesi sigara içiminin bırakılması ile ilişkisini gösteren oldukça az sayıda çalışma bulunmaktadır ve bu konudaki bilgiler oldukça kısıtlıdır. Bu çalışmalar, KABG operasyonu sonrası aktif olarak sigara içen hastalarda daha yüksek ölüm oranı ve daha yüksek revaskülarizasyon ihtiyacı olduğunu göstermiştir.[13-15] Bu bulgular, artan postoperatif pulmoner komplikasyonların gözlemlenen etkisiyle birleştiğinde, klinisyenleri hastaları hem KABG'den önce hem de sonra sigarayı bırakmaya zorlamaya teşvik etmektedir.

Sigara dumanının yüksek seviyelerde nitrojen oksitleri ve serbest radikaller gibi oksidan gazlar içerdiği gösterilmiştir.[16] Bu maddeler serbest radikaller ve metaller ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar gibi sigara dumanının diğer bileşenleri, ateroskleroz substratları olan lipitlerin inflamasyonuna, endotel disfonksiyonuna ve oksidasyonuna neden olur.[16] Ayrıca trombosit aktivasyonuna, trombogenezde katkıda bulunur ve pıhtılaşmayı artırır.[16] Bu kanıtlanmış bilgiler, KABG'den sonra sigara içmeye devam edenlerde advers kardiyovasküler olay riskinin artmasının biyolojik olasılığını desteklemektedir. Bu nedenle, sigara içmeyi bırakma uyumluluğuna sahip olmayanların risk faktörlerini normal seviyelere düşüremeyecekleri unutulmamalıdır. Çalışmamız, KABG cerrahisinden sonra kalıcı olarak sigara içiminin sonlandırılmasının, ameliyat sonrası majör kardiyak olaylar ve serebrovasküler olayların risklerini sırasıyla %21 ve %15 oranında azaltabileceğini ortaya koymuştur.

Bu çalışmanın bulgularına ve önceki çalışmalara dayanarak, KABG ameliyatından hemen önce veya sonra sigara içiminin kesilmesi, operasyon sonrası kısa ve uzun dönemde operasyon başarısını arttırmaktadır. Bu nedenle, kardiyologların ve kalp cerrahilerinin hastaların sigara içimini özellikle dikkate almaları ve bu konu üzerinde ayrı efor sarf etmeleri gerekmektedir. Sigara içimini sonlandırmak için danışmanlık, davranışsal sigara bırakma terapileri veya farmakoterapi (bupropion,



varenicline gibi) gibi kanıta dayalı bir yaklaşımlardan mutlaka yararlanılmalıdır.[17-19]

Çalışmamızın belirtilmesi gereken bazı sınırlılıkları vardır. Retrospektif olarak dizayn edilen çalışmamızda, konu hakkındaki yapılan diğer çalışmalarda olduğu gibi, hastaların sigara bırakma durumunu değerlendirmek için hastalardan alınan geri bildirimler kullanıldı ve geri bildirimlerin doğruluğunu tespit etmek için herhangi bir biyokimyasal test kullanılmadı.[8-10,20] Ayrıca ameliyat sonrası sigara içmeye devam edenlerde sigara içiminin yoğunluğu (sigara / gün) incelenmedi. Bu nedenle, sigara içiminin yoğunluğu ile olası herhangi bir olasılık arasındaki doz-yanıt ilişkisi değerlendirilmedi. Ayrıca sigara dışındaki tütün ve tütün ürünlerinin kullanımı sorgulanmamış ve etkileri bu nedenle değerlendirilmemiştir.

KABG'den sonra sigara içiminin bırakılması, sigara içmeye devam edenlere kıyasla, ameliyat sonrası majör kardiyak olay ve serebrovasküler olay gelişme riskini oldukça azaltmaktadır. Bu nedenle KABG'den sonra sigarayı içiminin sonlandırılması mutlaka gereklidir ve klinisyenlerin hastaların sigara içimini durdurmalarına yardımcı olmak için sigara bırakma programlarını başlatmaları veya sürdürmeleri önerilir.

Çıkar çatışması/finansal destek beyanı

Bu yazıdaki hiçbir yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur.

Referanslar

1. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, Giles WH, Capewell S. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med* 2007; 356: 2388-98.
2. Cohen DJ, Doucet M, Cutlip DE, Ho KK, Popma JJ, Kuntz RE. Impact of smoking on clinical and angiographic restenosis after percutaneous coronary intervention: another smoker's paradox? *Circulation* 2001; 104: 773-8.
3. Weisz G, Cox DA, Garcia E et al. Impact of smoking status on outcomes of primary coronary intervention for acute myocardial infarction--the smoker's paradox revisited. *Am Heart J* 2005; 150: 358-64.
4. Kinjo K, Sato H, Sakata Y et al. Acute Coronary Insufficiency Study G. Impact of smoking status on long-term mortality in patients with acute myocardial infarction. *Circ J* 2005; 69: 7-12.
5. Wilson K, Gibson N, Willan A, Cook D. Effect of smoking cessation on mortality after myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies. *Arch Intern Med* 2000; 160: 939-44.
6. Ji Q, Zhao H, Mei Y, Shi Y, Ma R, Ding W. Impact of smoking on early clinical outcomes in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery. *J Cardiothorac Surg* 2015; 10: 16.
7. Rigotti NA, McKool KM, Shiffman S. Predictors of smoking cessation after coronary artery bypass graft surgery. Results of a randomized trial with 5-year follow-up. *Ann Intern Med* 1994; 120: 287-93.
8. Al-Sarraf N, Thalib L, Hughes A, Tolan M, Young V, McGovern E. Effect of smoking on short-term outcome of patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 517-23.
9. Saxena A, Shan L, Reid C, Dinh DT, Smith JA, Shardey GC, Newcomb AE. Impact of smoking status on early and late outcomes after isolated coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiol* 2013; 61: 336-41.
10. Benedetto U, Albanese A, Kattach H et al. Cardiac Outcomes Research G. Smoking cessation before coronary artery bypass grafting improves operative outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 468-74.
11. van Domburg RT, op Reimer WS, Hoeks SE, Kappetein AP, Bogers AJ. Three life-years gained from smoking cessation after coronary artery bypass surgery: a 30-year follow-up study. *Am Heart J* 2008; 156: 473-6.
12. Violaris AG, Thury A, Regar E, Melkert R, Serruys PW. Influence of a history of smoking on short term (six month) clinical and angiographic outcome after successful coronary angioplasty. *Heart* 2000; 84: 299-306.
13. Cavender JB, Rogers WJ, Fisher LD, Gersh BJ, Coggin CJ, Myers WO. Effects of smoking on survival and morbidity in patients randomized to medical or surgical therapy in the Coronary Artery Surgery Study (CASS): 10-year follow-up. *CASS Investigators. J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 287-94.
14. Papathanasiou A, Milionis H, Toumpoulis I, Kalantzi K, Katsouras C, Pappas K, Michalis L, Goudevenos J. Smoking cessation is associated with reduced long-term mortality and the need for repeat interventions after coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14: 448-50.
15. van Domburg RT, Meeter K, van Berkel DF, Veldkamp RF, van Herwerden LA, Bogers AJ. Smoking cessation reduces mortality after coronary artery bypass surgery: a 20-year follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 878-83.
16. Rigotti NA, Clair C. Managing tobacco use: the neglected cardiovascular disease risk factor. *Eur Heart J* 2013; 34: 3259-67.

17. Ebbert JO, Hughes JR, West RJ, Rennard SI, Russ C, McRae TD, Treadow J, Yu CR, Dutro MP, Park PW. Effect of varenicline on smoking cessation through smoking reduction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 313: 687-94.
18. Eisenberg MJ, Grandi SM, Gervais A et al. Bupropion for smoking cessation in patients hospitalized with acute myocardial infarction: a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 524-32.
19. Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 3: 8286.
20. Lindsay GM, Tolmie EP, Martin WM, Hutton IM, Belcher PR. Smoking after coronary artery bypass: high three-year mortality. *Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 57: 135-40.

Original Article

Evaluating high serum digoxin concentration risk factors, interaction between direct oral anticoagulant agents and digoxin

Yüksek serum digoksin konsantrasyonu risk faktörlerinin değerlendirilmesi, direkt oral antikoagülan ajanlar ve digoksin arasındaki etkileşim

Hakan COMAKLI¹, Saadet KADER², Mustafa Agah TEKINDAL³, Ata Niyazi ECEVIT⁴,
Orhan Eren GUNERTEM⁵

¹University of Health Sciences, Ankara City Hospital, Department of Cardiovascular Surgery, Ankara/TURKEY

²Karapınar State Hospital Biochemistry Laboratory, Konya/TURKEY

³İzmir Katip Çelebi University Faculty of Medicine Department of Biostatistics İzmir/TURKEY

⁴University of Health Sciences, Ankara City Hospital, Department of Pediatric Cardiovascular Surgery, Ankara/TURKEY

⁵ Medicalpark Ankara Batıkent Hospital, Cardiovascular Surgery Clinic, Ankara/TURKEY

ABSTRACT

Aim: Digoxin is an anti-arrhythmic drug that also has a positive inotropic property. It is mainly used to control heart rate in nonvalvular atrial fibrillation, and improve ejection fraction in heart failure. In recent years, the frequency of digoxin and a combination of new drug using has been increasing. Therefore, to assess the pharmacokinetic interaction between direct oral anticoagulant agents and cardiovascular drugs is necessary for intoxications.

Material and Methods: Patients Serum Digoxin Concentrations levels and digoxin intoxications were evaluated according to risk factors investigated retrospectively. Patients Serum Digoxin Concentrations levels <1 ng/ml is accepted as low, 1-2 ng/ml therapeutic range, 2.1-2.4 ng/ml is high and >2.4 ng/ml toxicity.

Results: The study consisted of 248 females (60.2%) and 160 males (39.2%). The mean age of the patients was 70.5 years. The average age of patients was 70.5 years. Serum digoxin concentrations of 408 patients; 44.81% were detected in the low therapeutic range, 34.41% in the therapeutic range, 6.23% in the high therapeutic range, 14.55% in the toxic therapeutic range. The mean glomerular filtration rate was 58.45, and the mean Serum Digoxin Concentration was 1.36 ng/ml. The statistically significant relationship between age and Patients Serum Digoxin Concentration was 16.3% (p < 0.05). There was a statistically significant relationship between Glomerular Filtration Rate and Serum Digoxin Concentrations; one increased and the other decreased (p < 0.05). In patients without atherosclerotic heart disease, Serum Digoxin Concentration was significantly lower than those with atherosclerotic heart disease (p < 0.05). Serum Digoxin Concentrations were significantly higher in patients treated with rivaroxaban, the proportions of which differ significantly from each other at the 0.05 level.

Conclusion: Nowadays, the frequency of using digoxin and direct oral anticoagulants together is increasing. The narrow therapeutic level of digoxin necessitates close monitoring due to drug-drug interactions.

Keywords: Serum digoxin concentration; drug interaction; direct oral anticoagulant

Corresponding author*: Hakan ÇOMAKLI, University of Health Sciences, Ankara City Hospital, Department of Cardiovascular Surgery, Ankara/TURKEY

E-mail: hakan.comakli@gmail.com

ORCID: 0000-0002-7510-298X

Received: 08.12.2020 accepted: 24.04.2021

Doi: 10.18663/tjcl.952903

ÖZ

Amaç: Digoksin, pozitif inotropik özelliğe sahip anti-aritmik bir ilaçtır. Esas olarak valvüler olmayan atriyal fibrilasyonda kalp hızını kontrol etmek ve kalp yetmezliğinde ejeksiyon fraksiyonunu iyileştirmek için kullanılır. Son yıllarda digoksin ve yeni ilaç kombinasyonlarının kullanım sıklığı artmaktadır. Bu nedenle, doğrudan oral antikoagülan ajanlar ile kardiyovasküler ilaçlar arasındaki farmakokinetik etkileşimi değerlendirmek, zehirlenmeler için gereklidir.

Gereç ve Yöntemler: Hastalar Serum Digoksin Konsantrasyonları seviyeleri ve digoksin intoksikasyonları retrospektif risk faktörlerine göre değerlendirildi. Serum Digoxin Konsantrasyonu seviyeleri <1 ng / ml düşük, 1-2 ng / ml tedavi aralığı, 2.1-2.4 ng / ml yüksek ve > 2.4 ng / ml toksisite olarak kabul edilmektedir.

Bulgular: Çalışma 248 kadın (% 60,2) ve 160 erkek hastadan (% 39,2) oluşturuldu. Hastaların ortalama yaşı 70,5 idi. 408 hastanın serum digoksin konsantrasyonları; % 44.81'i düşük terapötik aralıkta, % 34.41'i terapötik aralıkta, % 6.23'ü yüksek terapötik aralıkta, % 14.55'i toksik terapötik aralıkta saptanmıştır. Ortalama glomerüler filtrasyon hızı 58.45 ve ortalama Serum Digoxin Konsantrasyonu 1.36 ng / ml idi. Yaş ile Serum Digoxin Konsantrasyonu arasındaki istatistiksel olarak anlamlı ilişki % 16,3 idi (p <0,05). Glomerüler Filtrasyon hızı ve Serum Digoxin konsantrasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı; biri artarken diğeri azaldı (p <0,05). Aterosklerotik kalp hastalığı olmayan hastalarda Serum Digoxin konsantrasyonu, aterosklerotik kalp hastalığı olanlardan anlamlı olarak düşüktü (p <0.05). Serum Digoksin konsantrasyonları, rivaroksaban ile tedavi edilen hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti ve bunların oranları 0.05 düzeyinde birbirinden önemli ölçüde farklıydı.

Sonuç: Günümüzde digoksin ve direkt oral antikoagülanların birlikte kullanım sıklığı artmaktadır. Digoksinin terapötik düzeyinin dar olması, ilaç-ilaç etkileşimleri nedeniyle yakın takibi gerektirir.

Anahtar kelimeler: Serum digoksin konsantrasyonu; ilaç etkileşimi; direkt oral antikoagülan

Introduction

Digitalis, a cardiac glycoside extracted from *Digitalis lanata* and *Digitalis purpurea*, was discovered in 1785 by botanist Sir William Whitteger.[1] Digoxin, a pharmaceutical purified form, is widely used to treat atrial fibrillation, atrial flutter, and heart failure.[2]

Heart failure (HF) is a cardiovascular disease that causes significant morbidity and mortality in worldwide.

Digoxin increases myocardial contractility and slightly prolongs the duration of contraction. Digoxin improves tissue perfusion and myocardial functions by increasing cardiac contractility and stroke volume as a positive inotropic agent. Digoxin is recommended by the guidelines for the management of HF in patients with reduced ejection fraction (EF) (i.e., HFrEF) who still have persistent symptoms despite optimal medical therapy (evidence class B).[3] The ACC / AHA guideline recommends digoxin to treat heart failure in patients with symptomatic low ejection fraction (EF) (i.e., HFrEF) despite optimal drug therapy(4). Factors such as advanced age, renal dysfunction, and individual variability in serum concentrations are important risk factors for digoxin toxicity. [5,6]

The Digitalis Investigation Group (DIG) is a double-blind, placebo-controlled, large, randomized trial investigating the effect of digoxin on hospitalization and mortality. In the digoxin group, the rate of hospitalizations for worsened heart failure was reduced by 6% (p <0.001).[7] Kotecha et al. showed that low-dose digoxin might be an alternative to beta-blockers to reach safe heart rate control in patients with permanent AF.[8]

Direct oral anticoagulant agents(DOACs); includes the thrombin inhibitor dabigatran and factor Xa inhibitors, rivaroxaban, apixaban and edoxaban. DOACs are used in the secondary prophylaxis and treatment of venous thromboembolism and pulmonary embolism and reduce the risk of stroke and systemic embolism in non-valvular atrial fibrillation.[9] Today, the combined use of DOAC and digoxin in the treatment steps of atrial fibrillation is gradually increasing, leading to drug interactions.[10-12]

Pharmacokinetics deals with absorption, distribution, metabolism, and excretion events related to drug delivery. Membrane transport proteins play an essential role in plasma concentration changes in drugs, and P-glycoproteins (P-



gp) are the most well-known permeability glycoproteins in cardiovascular medicine.[13] P-gp, the first discovered member of the ABC (ATP-binding cassette) carrier family, is an ATP-dependent efflux pump, and its substrates are xenobiotics and drugs. Digoxin and many direct oral anticoagulant agents are known P-gp substrate. The substrate with a strong affinity for P-gp can compete with the weak substrate, reducing the poorly affinity substrate's efflux affects serum substrate concentrations.[14-16]

This study aimed to evaluate the relationship between drugs used concomitantly and concomitant diseases in patients with high serum digoxin concentrations. This study aimed to assess the relationship between concomitant medications and comorbidities in patients with high serum digoxin concentrations.

Material and Methods

Serum Digoxin concentrations(SDC) levels of patients were evaluated according to risk factors associated with high serum digoxin concentrations and digoxin intoxication admitted our hospital between January 2016-March 2019 retrospectively.

Glomerular filtration rate (GFR) of the patients was measured using the Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration Equation(CKD-EPI) formula. The patients were divided into five subgroups of chronic kidney disease according to their CKD-EPI values. Group 1 ≥ 90 ml/dk/1.73 m², Group 2= 60-89 ml/dk/1.73 m², Group 3= 59-30 ml/dk/1.73 m², Group 4=15-29 ml/dk/1.73 m², and Group 5 <15 ml/dk/1.73 m².

Serum Digoxin concentrations(SDC)levels <1 ng/ml is accepted as low, 1-2 ng/ml therapeutic range, 2.1-2.4 ng/ml is high and >2.4 ng/ml toxicity. Serum Digoxin concentration Immuno-inhibition test was used for the quantitative determination of digoxin in human serum on Beckman Coulter OSR6424 analyzers. An immunoinhibition test was used to quantify digoxin in human serum on Beckman Coulter OSR6424 analyzers. The principle of measuring digoxin from a sample inhibits the agglutination reaction by competing with microparticle-bound digoxin for antibody. The device automatically measures the digoxin concentration of each sample.

Cardiac ejection fraction (EF) of patients were evaluated by Echocardiography (GE Vivid S5) in the Cardiology clinic. Left Ventricular EF was calculated from biplane Simpson's formula using 2D echocardiography.

This study was approved by Local Ethics Committee (2019/246). The study was conducted in compliance with the principles of the Declaration of Helsinki. Informed consents were taken from all participants.

Statistical Analysis

IBM SPSS Statistics 25 (Version 25.0, IBM Armonc New York, US.) was used for statistical analysis. The results of tests were expressed as the number of observations (n), mean \pm standard deviation, median and min-max values. The results of the homogeneity (Levene's Test) and normality tests(Shapiro Wilk) were used to decide which statistical methods to apply in the comparison of the study groups. Normally distributed and with homogeneous variances groups were compared two groups by Student's t test. According to those tests results parametric test assumptions were not available for some variables, so the comparisons of two independent groups were performed by Mann-Whitney U test. Two continuous variables, the relationship between Pearson Correlation Coefficient In the case of providing the prerequisites for parametric tests were evaluated by Spearman correlation coefficient. For the significance level of the tests, $p < 0.05$ and $p < 0.01$ were accepted.

Results

Serum Digoxin concentration was measured in 661 patients in 39 months in the Cardiovascular Surgery Clinic of Konya Training and Research Hospital. Patients with incomplete information about risk factors in hospital records were excluded from the study.

Of the 408 SDC values, 248 (60.2%) belonged to women, and 160 (39.2%) SDC values belonged to men. Patients mean age was 70.5 years old. The average Ejection Fraction (EF) was 47.6(17-70). There were 60 (14.7%) patients with EF: 30 and less, 107 (26.2%) patients with EF: 31-45, 132 (32.4%) patients with EF: 46-55, 109 (26.7%) patients with above EF: 56. The mean glomerular filtration rate (GFR) was 58.45, and the mean Serum Digoxin Concentration was 1.36 ng/ml (0.01-7.96ng / ml). Percentage of accompanying diseases; Diabetes Mellitus 20.6%, Thyroid disease 2.2%, COPD 16.5%, Renal failure 8.8%, Hypertension 16.9%, Atherosclerotic heart disease (ASKH) 8.6% , Heart valve disease 5.4%, Hyperlipidemia 13.3%, Cerebrovascular event was 7.7%. Table-1 shows the cardiovascular medications that patients regularly use when digoxin concentration is measured.

GFR was significantly higher in patients without atherosclerotic heart disease than those with atherosclerotic heart disease ($p < 0.05$). Serum digoxin levels were significantly lower in patients without atherosclerotic heart disease than those with atherosclerotic heart disease ($p < 0.05$).

There is a statistically significant relationship between age and digoxin, one of which increases while the other increases by 16.3%. There is a statistically significant ($p < 0.01$) relationship

between Digoxin and GFR, one increasing and the other decreasing 14.7% (Table-2).

26.9% (110) of the patients were using Warfarin sodium, and 38.5% (158) were using DOAC. Table-4 shows the distribution of patients numbers using oral anticoagulants according to Serum Digoxin Concentrations. SDCs were significantly higher in patients receiving rivaroxaban compared to other direct oral anticoagulants. Drugs whose proportions are significantly different from each other at the 0.05 level (Table-3).

Table 1. The cardiovascular medications that patients regularly use when digoxin concentration is measured.

Cardiovascular drugs	Patients (n:408)	Percentage (%)
Beta blocker	276	17.0
Calcium-Channel Blocker	170	10.5
HMG-CoA Inhibitors	80	4.9
Statins		
ACE veya ARB	184	11.3
Diuretics	297	18.3
Warfarin sodium	110	6.8
Direct Oral Anticoagulants		
Rivaraxaban	69	4.3
Apixaban	52	3.2
Dabigatran	29	1.8
Edoxaban	8	0.5

Table 2. Correlation between Age, GFR and EF

n=408	Age	EF	GFR
r	0,163	-0,017	-0,147
p	0,001**	0,739	0,003**

** p< 0,01

Table 3. SDCs were significantly higher in patients receiving rivaroxaban, compared to other direct oral anticoagulants.

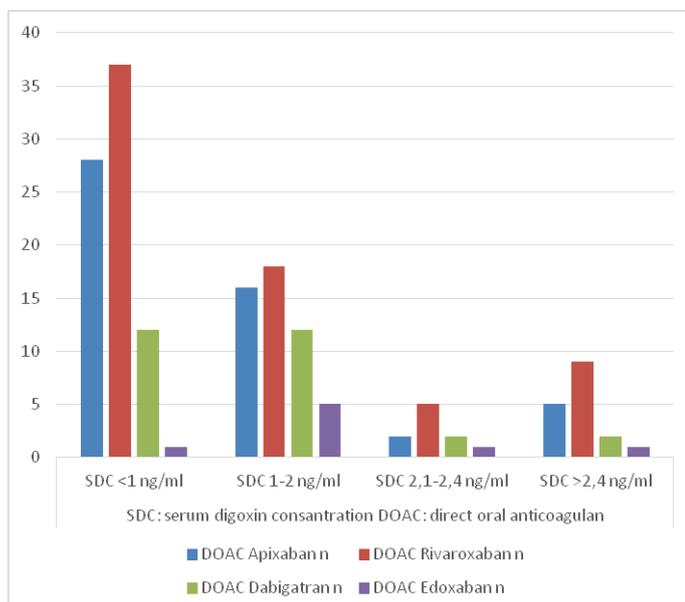
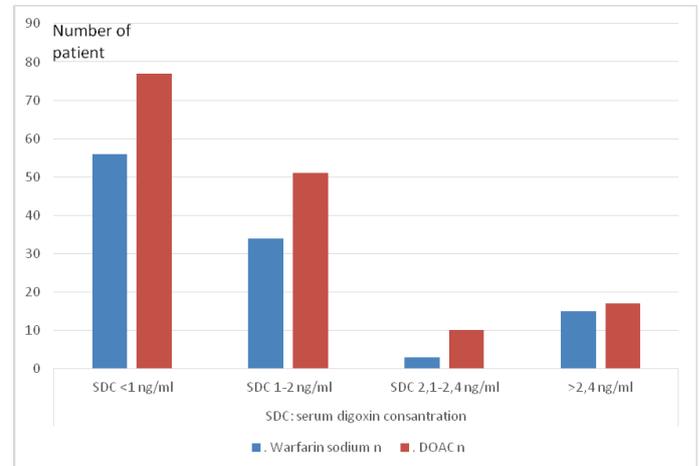


Table 4. Distribution of patients number, using oral anticoagulants according to Serum Digoxin Concentrations.



Discussion

Digital glycosides are a group of positive inotropic cardiac drugs with potential dangers as well as medical benefits. Glycosides with a very narrow safety margin are in cardiovascular drugs that can sometimes show intoxication symptoms at the treatment dose. In the landmark DIG study [8], SDC between 0.5 and 2.0 ng / ml was noted therapeutic, and this is still the standard reference range used at the hospital and in the most independent laboratories. However, published posthoc analyzes of the DIG study have shown that serum digoxin concentrations of 1.0 – 2.0 ng / mL, considered therapeutic, may have adverse effects on hospitalization and survival. In response to this, US guidelines [20, 21] currently advised a target SDC of < 1.0 ng / ml, while European guidelines [22] do not have a specific recommendation.

The lowest SDC range reported in the DIG trial (i.e., 0.5–0.7 ng/mL) was associated with the low-risk all-cause mortality compared with the placebo. Adams et al. [23], in terms of clinical outcomes in the DIG study, SDC up to 0.9 ng / mL was associated with reduced mortality, while SDC of 1.5 ng / mL and above was associated with increased mortality. In our study, GFR, an indicator of kidney function, was low while serum digoxin concentrations were high. This study demonstrates that clinicians should monitor GFR regularly, and serum digoxin dose adjustment should be made according to GFR in patients with heart failure and using digoxin.

Warfarin has more monitoring requirements, frequent follow-up, interactions with drugs and food, making compliance difficult. DOACs quickly gained popularity over warfarin as an anticoagulation strategy due to dosing simplicity,



lack of monitoring requirements, and an expanding list of indications. In our study, the use of DOACs (38,5%) was higher than warfarin (26,9%).

Patient comorbidities and drug-drug interactions, which affect the systemic exposure of medications, need to be considered when managing patients on digoxin therapy. P-gp is a member of transporter proteins called permeability glycoproteins. It is one of the most well-characterized human efflux transporters. P-gps have an extremely broad substrate specificity that can transport many different chemical structures and pharmacological drugs and alter drugs' efficacy and safety. Apixaban, edoxaban, and rivaroxaban are P-GP substrates; digoxin, a cardiac glycoside, is both an intestinal and renal P-glycoprotein substrate[24,25]. In this study, SDCs were significantly higher in patients receiving rivaroxaban compared to other direct oral anticoagulants. Studies assume that the combination of digoxin and rivaroxaban will lead to competition for the P-glycoprotein carrier.

Since our study is retrospective, the dosage and timing of drug use of the patients are unknown. The results reveal that potential pharmacokinetic interactions between digoxin and DOAC should be investigated.

Conclusion

Warnings about drug safety in the elderly are essential, and new drugs, like DOACs related to the cardiovascular system, have been introduced in recent years. DOAC and digoxin are used together to treat cardiovascular comorbidities with congestive heart failure, usually accompanied by AF. Drug dose adjustment with Serum Digoxin Concentration measurement is useful for preventing intoxications. Healthcare professionals should have sufficient knowledge of potential drug interactions.

Declaration of conflict of interest

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article. There is no conflict of interest

References

1. Hollman A. Drug for atrial fibrillation. Digoxin comes from *Digitalis lanata*. *BMJ*. 1996; 312: 912
2. Lee G, Hendriks J. Digoxin - Don't dismiss it just yet. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2017; 16: 464–5.
3. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011 Feb 1;123(4):e18–e209. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182009701. Epub 2010 Dec 15. Erratum in: *Circulation*. 2011 Feb 15;123(6):e240. Erratum in: *Circulation* 2011; 124: 426.
4. Freeman J V, Yang J, Sung SH, Hlatky MA, Go AS. Effectiveness and safety of digoxin among contemporary adults with incident systolic heart failure. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013; 6: 525–33.
5. Adams KF, Ghali JK, Herbert Patterson J et al. A perspective on re-evaluating digoxin's role in the current management of patients with chronic systolic heart failure: Targeting serum concentration to reduce hospitalization and improve safety profile. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 483–93.
6. Cheng JWM, Rybak I. Use of digoxin for heart failure and atrial fibrillation in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010; 8: 419–27.
7. England TN. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525–33.
8. Kotecha D, Bunting KV, Gill SK et al. Effect of Digoxin vs Bisoprolol for Heart Rate Control in Atrial Fibrillation on Patient-Reported Quality of Life the RATE-AF Randomized Clinical Trial 2021; 324: 2497–508.
9. Aronis KN, Hylek EM. Evidence gaps in the era of non-vitamin K oral anticoagulants. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: 7338
10. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955–62.
11. Van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 320–8.
12. Kapoor A, Ellis A, Shaffer N et al. Comparative effectiveness of venous thromboembolism prophylaxis options for the patient undergoing total hip and knee replacement: a network meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2017; 15: 284–94.
13. Sakaeda T, Nakamura T, Okumura K. MDR1 genotype-related pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Biol Pharm Bull* 2002; 25: 1391–400.

14. Al-Shawi MK, Omote H. The remarkable transport mechanism of P-glycoprotein: A multidrug transporter. *J Bioenerg Biomembr* 2005; 37: 489–96.
15. Eberl S, Renner B, Neubert A et al. Role of P-glycoprotein inhibition for drug interactions: Evidence from in vitro and pharmacoepidemiological studies. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46: 1039–49.
16. Fromm M, Kim R. *Handbook of Experimental Pharmacology 201; Drug Transporters*. 2011.
17. Adams KF, Gheorghide M, Uretsky BF, Patterson JH, Schwartz TA, Young JB. Clinical benefits of low serum digoxin concentrations in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 946–53.
18. Adams KF, Patterson JH, Gattis WA et al. Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the digitalis investigation group trial: A retrospective analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 497–504.
19. Ahmed A, Rich MW, Love TE et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: A comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. *Eur Heart J* 2006; 27: 178–86.
20. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: Executive summary: A report of the American college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1495–539.
21. Heart Failure Society of America, Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, Givertz MM, Katz SD, Klapholz M, Moser DK, Rogers JG, Starling RC, Stevenson WG, Tang WH, Teerlink JR, Walsh MN. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail* 2019; 16: 1-194.
22. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 803–69.
23. Adams KF, Butler J, Patterson JH et al. Dose response characterization of the association of serum digoxin concentration with mortality outcomes in the Digitalis Investigation Group trial. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 1072–81.
24. Sokol J, Nehaj F, Ivankova J, Mokan M. Interaction between direct factor Xa inhibitors and digoxin. *Am J Ther* 2019; 26: 649–52.
25. Wessler JD, Grip LT, Mendell J, Giugliano RP. The P-glycoprotein transport system and cardiovascular drugs. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 2495–502.

■ Derleme

Akciğer kanser cerrahisinde onkolojik prensipler

Oncological principles for the lung cancer surgery

Murat ÖNCEL¹ , Aydın ŞANLI² , Hüseyin YILDIRAN*¹ 

¹Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Konya/TÜRKİYE

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir/TÜRKİYE

ÖZ

Küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde cerrahi başarı, iyi bir anatomik rezeksiyon sonrası makroskopik ve mikroskopik olarak temiz gelen cerrahi sınır olması ve lenf nodlarında yayılım görülmemesidir. Cerrahi, akciğer kanserlerinde özellikle erken evrelerde en büyük tedavi şansını oluştururken tümör ve komşu dokuların birlikte anblok rezeksiyonları, cerrahi sınırdaki tümör dokusunun kalmayı en uzun süreli sağkalımı sağlamaktadır. Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların yaklaşık %70'inde kullanılan lobektomi standart bir anatomik rezeksiyondur. Uygulanan teknik pulmoner venlerin, arterin ve bronşun ayrı ayrı serbestleştirilmesi ve ardından mutlak bir şekilde hiler lenf nodları ve lenfatiklerin dikkatli diseksiyonudur. Akciğer rezeksiyonu geçirecek bütün hastalar için rezeksiyon öncesi evreleme; hastalığın seyri ve onkolojik girişimlerin algoritması için mutlaka yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Akciğer kanseri; cerrahi metodlar; mediastinoskopi

ABSTRACT

In non-small cell lung cancer, after resection they must be not any spread of macroscopic and microscopic if you want anatomic success as a good clean surgical margins and lymph nodes. In lung cancer surgery, while providing the greatest chance of total cure, tumor which they were not invasion to surrounding tissue, especially along the anblok resection, it will provide the long term living because of the resection margin was staying the clear from the cancer mass. Lobectomy is being used approximately 70% of patients with non small cell when used as a standard anatomical resection, here in operative technique of the resection pulmonary veins, arteries and bronchi should carefully divided from other tissue. Then the individual division is the hilar lymph nodes and lymphatics were resected by careful dissections. All patients if the undergoing lung resection, they should be detected pre-staging progression entries with the algorithm.

Key words: Lung cancer; surgical methods; mediastinoscopy

Sorumlu yazar*: Hüseyin Yıldırım, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Konya/TÜRKİYE

E-posta: h-yildiran@hotmail.com

ORCID: 0000-0003-0126-2531

Gönderim: 19/07/2018 kabul: 03/04/2020

Doi: 10.18663/tjcl.445743

Giriş

Akciğer kanseri malignansiler arasında en önemli hastalıklardan bir tanesidir.

Dünyada erkeklerde en sık görülmekle birlikte, kadınlarda meme kanseri ve serviks kanserinden sonra 3. sırada görülmektedir. Mortalitede ise her iki cinste 1. sırada kanser türüdür. Akciğer kanserinin küçük hücreli akciğer kanseri ve küçük hücre dışı akciğer kanseri olmak üzere iki tipi vardır. Küçük hücre dışı akciğer kanserinde ise adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve büyük hücreli akciğer karsinomu olarak 3 ana subtipi görülmektedir. Etiyolojide özellikle skuamöz hücreli tipinde en önemli etken sigaradır. Özellikle erken evrelerde tanı konduğu zaman rezeksiyon sonrası yaşam sürelerinde oldukça iyi sonuçlar alınmaktadır. Akciğer kanseri tedavisinde cerrahi, kemoterapi, radyoterapi tek tek veya kombine olarak uygulanmaktadır. Seçilecek tedavi şeklinin belirlenmesinde kanserin histopatolojik tipi, evrelemesi gibi parametreler çok önemlidir. Multidisipliner yaklaşımla cerrahi erken evrelerde altın standart olup lokal olarak ilerlemiş ve evresi artmış durumlarda da kemoterapi ve radyoterapi ile kombinasyon hastanın sağkalımını arttıracaktır. Derlememizde akciğer kanserinin özellikle küçük hücre dışı akciğer kanseri tipindeki yapılacak olan evrelemelerle cerrahi prensipler arasındaki ilişki ve destek tedavileri belirtilmiş olup küçük hücreli akciğer kanserinde cerrahi prensipler belirtilmiştir.

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Cerrahisine Genel Bakış

KHDAK (Küçük hücreli dışı akciğer kanseri) bilindiği üzere 3 ana tipe ayrılmaktadır. Skuamöz hücreli karsinom %25, adenokarsinom %40 ve büyük hücreli akciğer karsinomu %15 oranında görülmektedir.[1] Bu kanserler küçük hücreli akciğer karsinomuna göre daha az invazif olup rezeksiyon için erken girişim yapma fırsatı vermektedirler. Genellikle cerrahi rezeksiyon Evre I, II ve IIIA da başarılı bir şekilde uygulanmaktadır. [2] Evre III hastalığı olanlarda hastalığın seyri genellikle lokal yapılara invazyon ve mediastinal lenf nodu tutulumlarına bağlıdır. Evre III tümörlerde eğer tümör vena kava superior ve karinayı tutmuşsa rezeksiyon bazı durumlarda yapılabilir. Mediasten, kalp, damarlar ve birden fazla lenf nodu invazyonu olmuşsa rezeksiyon genellikle mümkün olmamaktadır.

KHDAK hastalarında yaklaşık %70 olarak kullanılan lobektomi standart bir anatomik rezeksiyondur. Buradaki operatif teknik pulmoner venlerin, arterin ve bronşun ayrı ayrı bağlanması ve ardından mutlak bir şekilde hiler lenf nodları ve lenfatiklerin dikkatli diseksiyonudur. Pnömonektomi genellikle fissürden ayrılmayan, ana pulmoner arterin proksimal tutulumları,

genişletilmiş rezeksiyonlarda ve yeterli pulmoner rezervi olanlarda kullanılan bir yöntemdir.[3] KHDAK tanısı alan ve erken evrede yakalanıp rezeksiyon kararı verilen sınırlı akciğer ve kalp rezervine sahip hastalarda tümör yükünü azaltmak için ender olarak yaklaşık %5 civarında segmentektomi ve wedge rezeksiyonda kullanılmaktadır.

Cerrahi Tanımlar

Tümörün mediastinal organlara yayılması, patolojik plevral sıvı oluşturması, kardiak invazyon ve karşı tarafa yayılım ve lenf nodu metastazları sayılabilen birkaç inoperabilite kriterlerindedir.

KHDAK'de başarı iyi bir anatomik rezeksiyon sonrası makroskopik ve mikroskopik olarak temiz gelen cerrahi sınır ve lenf nodlarında yayılım görülmemesidir. Cerrahi, akciğer kanserlerinde en büyük tedavi şansını sağlarken özellikle tümör ve komşu dokuların birlikte anblok rezeksiyonları, cerrahi sınırdaki tümör dokusunun kalmayıp en uzun süreli sağkalımı sağlamaktadır. Bu anlayışlar ışığında yapılan çok merkezli çalışmalarda evre I hastalıkta 5 yıllık sağkalım %74 olup evre II hastalıkta bu oran %48 olarak bildirilmiştir.[3]

Cerrahi Rezeksiyon Öncesi Değerlendirme

Akciğer rezeksiyonu yapılacak bütün hastalar için rezeksiyon öncesi evreleme yapılmalıdır. Bu evrelemede lenf nodlarının tutulumu ve akciğer kitlesi üzerinde odaklanan tam bir anamnez ve fizik muayene ardından da komplet rezeksiyon için gerekli diagnostik incelemelerden BT ve PET taramaları yapılması uygundur. Yapılan çalışmalarda inkomplet rezeksiyonların yaşa ve sağkalıma olumlu katkısı yoktur.

Geniş Rezeksiyon Endikasyonları

KHDAK'de genellikle geniş rezeksiyonlarda morbidite ve mortalite artmaktadır. Kitlenin hilusu tutmuş olması, interlobar fissür tutulumu, daha önce yapılan operasyonda cerrahi sınırın pozitif olması ve çevre dokulara invaze özellikle büyük damar tutulumu, sağ intermediar bronş çevresinde konglomera tarzda invaze tümör oluşu operasyon esnasında geniş rezeksiyon yapma ihtimalini göstermektedir.[3,4]

Sınırlı Rezeksiyon Gerektiren Olgular

Akciğer rezeksiyon cerrahisinde cerrahi postoperatif dönemde sıkıntıya sokacak olan kalan akciğerin yeterli rezerve sahip olmamasıdır. Solunum fonksiyonlarının standart rezeksiyona izin vermediği olgularda zorunlu olarak yapılan sınırlı rezeksiyonlar akla gelmektedir. Bunlara daha çok "limited rezeksiyonlar" denmektedir. Genellikle sınırlı rezeksiyonlardan sonra lokal nüks tam rezeke edilenlere göre daha yüksek olmaktadır.[3] Kardiyopulmoner kapasitenin, üzerinde en fazla

durulan ve sınırlı rezeksiyonu en kısa ve çabuk bir biçimde uygulanmasını gerektirecek bir durumdur.

Sınırlı rezeksiyonların kanser cerrahisindeki yeri önümüzdeki yıllarda daha sık olarak tartışılacak ve muhtemelen erken yakalanmış tümörlerin tedavisinde minör rezeksiyonlar daha sık kullanılacaktır.[3] Bugün elimizde olan veriler T1 N0 tümörlerde sıyırma tekniği ile yapılan segmentektominin anatomik bir rezeksiyon olduğu ve solunum fonksiyonları yeterli olgularda oldukça etkili bir tedavi yöntemi olduğunu göstermektedir.[5,6]

Rutin Mediastinoskopi Uygulaması

1959 yılında ilk kez Carlen tarafından tanımlanan mediastinoskopi birçok çalışmaya konu olmuş güvenilir bir yöntem olup mortalitesi düşüktür. Hastaların uzun dönem sağkalım sürelerini etkileyen en önemli faktörlerden birisi de mediastinal lenf nodu tutulumudur. Preoperatif dönemde mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntem mediastinoskopidir. Diğer endikasyonları neoadjuvan tedavi sonrasında KHDAK 'nin yeniden evrenmesi, orta mediastendeki kitlelerin patolojilerinin saptanması, kistik mediastinal kitlelerin tedavisi, etyolojisi tespit edilmemiş diffüz akciğer hastalığı varlığında veya akciğerde kitle olmaksızın tespit edilen mediastinal lenfadenopatilerin tanısının konulmasıdır.

Evre IIIA KHDAK hastalarında, N2 (aynı taraf paratrakeal lenf nodu) pozitifliğinde (üst mediastinal lenf nodu tutulumu yoksa) tam cerrahi rezeksiyon mümkün görünse de, bu hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları %10'un üzerine çıkamamaktadır.[6,7] Santral T1 ve T2 tümörlerde %23, periferik T1 ve T2 tümörlerde ise %11 oranında mediastinal lenf nodu tutulumu bildirilmiştir. Bu oran Evre I - II tümörlerinde %19 olarak bildirilmiştir.[8-10]

BT ile mediastinal lenf nodu değerlendirmesinde, lenf nodlarının 1 cm'den küçük olduğu olgularda %7 oranında pozitif lenf nodu tutulumu gösterilmiştir. BT'nin sol taraf ve santral yerleşimli tümörlerde ve 7 numaralı istasyonu değerlendirmede doğruluk oranının en düşük düzeyde olduğu saptanmıştır. Dolayısıyla mediasten lenf bezi pozitifliğini değerlendirmede bilgisayarlı tomografi yetersiz kalmaktadır. Rezeksiyon sonrası mediastinal lenf nodu pozitif gelen olguların %72'si BT ile negatif olduğu görülmüştür.[11]

Aynı Taraf Paratrakeal Lenf Nodu Tutulumu (N2 hastalık)

Patolojik olarak N2 pozitifliği tespit edilen hastalar aslında geniş bir yayılım oluşturur. Bu olgularda cerrahi tedavi sonrası 5 yıllık yaşama şansı çeşitli faktörlere bağlı olarak %15 ile %30 arasında değişmektedir.[12,13] Bu olgular içinde makroskopik olarak görülebilen lenf bezi metastazlı olgular bulunduğu gibi

lenf bezlerinde mikrometastaz olan olgular da vardır. Çeşitli kaynaklarda klinik olarak N2 saptanan olgularda prognozun, N2 tanısı cerrahide konan olgulara göre daha kötü olduğu bildirilmiştir. KHDAK'nde opere edilenlerin %45 inde tespit edilmiştir [6], bununla birlikte cerrahiden yararlanabilen N2 pozitif olanlar ise tüm KHDAK %10'nu oluşturmaktadırlar. Tek olarak tutulum gösteren N2 pozitifliği, multipl seviyede N2 pozitifliği saptanan olgulara göre daha iyidir. Lenf bezinin büyük olması ekstrakapsüler yayılımın bir göstergesidir. [14,15] Cerrahi uygulanan N2 pozitif olguların tek düzeyde ve ekstra kapsüler tutulumu olmayanlarda prognozun belirgin bir şekilde iyi olduğunu bildirmişlerdir. Patolojik N2 bulunan hastalarda sağkalım oranlarının yeterli olmaması ve primer hastalığın kemoterapiye daha iyi yanıt vermesi nedeniyle rezeksiyon önerilmemekte, dolayısıyla mediastinoskopi bu hastalarda gerekli görülmektedir.[7-13] Özellikle sol akciğer tümörlerinde "extended" mediastinoskopi (ECM) ve gerektiğinde video yardımcı torakoskopik cerrahi kullanılması, küçük hücreli operabil hastalarda 5 ve 6 numaralı ganglionların değerlendirilmesi için önerilen yaklaşımlardır.[16-17]

İyi Prognozlu N2 Pozitif Hastalık

N2 hastalık saptanan olgularda iyi prognostik faktörler; komplet rezeksiyon, tek N2 varlığı, preoperatif patolojik N2 saptanmamış olması, metastazın intranodal olması, T1 veya T2 olması, subkarinal lenf nodu haricindeki lenf nodu istasyon pozitifliği olarak belirlenmiştir.[8,9,13,15] N2 hastalık olarak sınıflanan olgular aslında geniş bir spektrum oluşturur. Bu olgularda cerrahi tedavi sonrası 5 yıllık sağkalım çeşitli faktörlere bağlı olarak % 19,2 ile % 30 arasında değişmektedir. Çeşitli serilerde klinik olarak patolojik N2 saptanan olgularda prognozun, N2 tanısı cerrahi işlem sırasında konan olgulara göre daha kötü olduğu bildirilmiştir. Torakotomi sırasında N2 saptanması durumunda, perinodal yayılım yoksa multipl lenf nodu metastazı ve lenf nodu fikse değilse rezeksiyon yapılmaktadır. Komplet rezeke edilen T3N1 li olgular belirgin olarak N2 li olgulardan daha iyi sağ kalıma sahiptirler.[18] 4R,5,7 nolu istasyonların birinde kapsül invazyonu olmayan ve çevreye fiksasyon yapmayan N2 ler, yine N2 tutulumu inferior (7.8.ve 9. istasyonlar) ve süperior mediastinal kategori olarak ikiye ayrıldığı zaman ilk gruptaki sağ kalım diğeriyle karşılaştırmalı olarak daha sınırlıdır.[10,16,18] İnférieur ve süperior lokalizasyondaki N2 ler için sağ kalım oranını %25'e karşın %8 olarak belirtilmektedir. Komplet rezeke edilen T3N1 li olgular belirgin olarak N2 li olgulardan daha iyi sağkalıma sahiptirler.

Kötü Prognozlu N2 Pozitif Hastalık

Evrelemenin önemli ve en çok zorlanılan alanlarından birisi mediastinal plevra içerisinde yer alan ve N2 olarak adlandırılan lenf nodlarına yayılımın değerlendirilmesidir.

Patolojik N2'li akciğer kanserli olguların cerrahi tedavisi tartışmalıdır. N2 lenf nodu tutulumu ile primer cerrahiden fayda göremeyecek hastaların yapılan speysimenlerinde kötü prognozu lenf nodunda kapsül invazyonu, multipl istasyonlarda tutulum, en üst mediastinal seviyede N2.[1-2], T3 tümör ve histopatolojik tip (adenokarsinom) belirler.[10,17,19]

Mediastinal Lenf Nodu Diseksiyonu

Akciğer kanserinde sağkalımı etkileyen önemli faktörlerden biride lenfatik tutulumdur. Mediastinoskopi ile 1, 2R, 2L, 4R, 4L ve 7. istasyonlardan örnekleme yapılabilirken 5 ve 6 numara için genişletilmiş mediastinoskopi gerekmektedir.[20,21] Posterior yerleşimli subkarinal istasyonlara ulaşılmamaktadır. Son yıllarda video yardımcı torakoskopiler bu istasyonlara kolayca ulaşmaktadır. Mediastinoskopi evreleme ve neoadjuvan sonrası minör N2 hastalık tespitinde yararlıdır.

Sağ Üst Mediastinal Diseksiyon

Akciğer kanseri için komplet mediastinal lenf nodu disseksiyonu veya sistematik nodal diseksiyon gerekliliği üzerindeki tartışma diğer organ sistemleri tümörlerindeki lenf nodu diseksiyonunun (LND) gerekliliği ve etkinliği ile ilgili tartışmalara benzerdir. Tedavi edilebilir akciğer kanseri hastalarının cerrahi tedavisinde dünyaca kabul edilen görüş bölgesel lenf nodlarının sistematik nodal diseksiyon ile çıkarılması ve primer tümörün rezeksiyonudur.[22,23]

Apekten karınaya kadar trakea ve VCS arası bölgedeki yağlı dokular anblok çıkarılır. Bunlar üst mediastinal (1 nolu lenf nodu), üst paratrakeal (2 nolu lenf nodu), pre-retro trakeal (3 nolu lenf nodu), alt paratrakeal (4R nolu lenf nodu), trakeobronşial köşe (10 nolu lenf nodu) lenf nodlarını çıkarılmasıdır.[24,25]

Sağ Alt Mediastinal Diseksiyon

Trakea orta hattının sağında; aorta kavsinin üst kenarından geçen doğrunun altında, üst lob bronşunun en üst kenarı hizasına kadar ana bronşu da kapsayan alanda yer alan ve mediastinal plevra içinde kalan lenf bezleridir. Karina seviyesinden pulmoner ligamana kadar perikard ve özefagus arası yağlı doku anblok rezeke edilir. Ayrıca subkarinal (7 nolu), paraözefagial (8 nolu) ve inferior pulmoner ligaman (9 nolu) alt lop rezeksiyonlarında mutlaka çıkartılmalıdır.[26,27]

Sol Taraf Sistematik Mediastinal Diseksiyon

Genellikle sol rezeksiyonlardan sonrada her kanser cerrahisinde olduğu gibi anblok lenf nodu diseksiyonu prognozu önemli ölçüde iyileştirmiştir. Böylelikle rezeksiyon tamamlandıktan sonra apekten üst mediastinal plevra açılarak üst mediasten

(1 nolu), üst paratrakeal (2 nolu) üst paratrakeal (2 nolu), pre-retrotrakeal (3 nolu), subaortik (5 nolu) ve paraaortik lenf bezleri anblok çıkarılması gerekir ki bu olay hastalığın seyrini yakından etkilemektedir. Tüm lenf nodu diseksiyonları çevre yağlı dokularla birlikte anblok çıkarılması gerekir, bu arada N.Vagus, N laringeus inferior ve N. frenikusun korunmasına ayrıca önem vermek gerekir.[28-30]

İntraoperatif Yaklaşım

Mediastinoskopi ile N2 pozitifliği gösterilmiş olmasına rağmen rezektabl olan ve iyi prognoz sağlanan hasta oranının, % 3 - 6 olduğunu, bu iyi sağkalımı sağlayabilecek hastaların seçim kriterlerinin; kapsül invazyonunun olmayışı, 4, 5, 7 nolu istasyonlarda tek lenf nodu tutulumu ve fiksasyon bulunmayışı olduğu rapor edilmiştir.[31,32] Mediastinoskopi ile N2 saptanmayan hastalarda, sağ akciğer tümörlerinde rezektabilite oranı % 95, sol akciğer tümörlerinde ise % 73 tür. Bu hasta grubunda iyi sağkalım beklenir. Mediastinoskopi ile saptanmayan N2 pozitif hastalarda komplet rezeksiyon sonrası 5 yıllık sağkalımı % 41, inkomplet rezeksiyon sonrası ise %24 olarak bildirilmiştir. Mediastinoskopi negatifliği yalancı negatiflik bile olsa 5 yıllık sağkalım, %30 - 45 oranında rapor edilmektedir. [34,35] N2 ler içinde en iyi sağkalım, torakotomide diseksiyon sırasında ortaya çıkarılan N2 lerde elde edilir. Torakotomi sırasında N2 saptanması durumunda, nodun yayılımı yada fiksasyonu yoksa agresif rezeksiyon yapılmalıdır.

Ayrıca 4R,5,7 nolu istasyonların herhangi birinde, intrakapsüler, tek N2'lere küratif rezeksiyonun hastalığın seyrini iyileştirdiği ortaya konmuştur.[36]

İntraoperatif Teşhis ve Evreleme

1997'de Goldstraw bir tanesi subkarinal, diğer ikisi lobun drenaj yolu üzerinde olması kaydıyla en az 3 adet lenf bezi disseksiyonu yapılması gerektiğini vurgulamıştır. Sağ üst ve orta lob için 2R, 4R, 7 nolu istasyonlar, sağ alt lob için 4R, 7, 8, 9 nolu istasyonlar, sol üst lob için 5, 6, 7 nolu istasyonlar ve sol alt lob için 7, 8, 9 nolu istasyonların mutlaka örneklenmesi gerekmektedir.[37,38] Operasyon sırasında metastatik gibi görünmeyen lenf nodları bulunan hastaların % 18'inde metastatik lenf nodları bulunduğunu saptamıştır. Ayrıca klinik olarak evre I olduğu düşünülen hastaların % 68'inde intraoperatif dönemde N2 den şüphelenilmiştir.[39] Bu nedenle intraoperatif değerlendirme sağkalım açısından akciğer kanseri cerrahisinde oldukça önemlidir. İntraoperatif dönemde cerrahı yönlendirecek ve rezeksiyonun seyrini değiştirecek olan şüphesiz frozen patoloji ile yapılan doku tipi tayinidir. [10,11,22,31] Bunlardan subplevral nodüller stapler ile yapılan

eksizyonel biyopsilerdir. Tanı konulmadan pnömonektomi yapmak doğru değildir.

Rezeksiyon Şekilleri

1-Lobektomi

Akciğerin bir ya da sağda iki lobunun anatomik olarak rezekte edilmesidir. Lobektomi akciğer kanserinin tercih edilen cerrahi tedavi yöntemidir ve en uygun ameliyattır.

• Bilobektomi superior

Sağ üst lop anterior segment veya orta lopta yerleşen tümörlerde minör fissür inkomplet ise uygulanır.

• Bilobektomi inferior

Sağ alt lop ağzında veya alt lop superior segment ağzında yerleşen tümörlerde uygulanır.

2- Segmentektomi

Akciğerin bir ya da daha fazla segmentinin bronkovasküler yapılarının kesilerek anatomik çıkarılması olarak adlandırılır. Özellikle azalmış pulmoner rezervi olan primer akciğer kanserli, metastatik ya da benign hastalıkların tedavisinde tercih edilir. Segmentektomiden sonra lokal rekürrens oranının yüksek olması lobektomiye tolere edebilen hastalara lobektominin tercih edilmesine yol açmıştır.[35,39]

3-Sleeve Rezeksiyon

Sleeve lobektomi pnömonektomiden kaçınarak sağlam akciğer dokusunu korumak amacı ile yapılan kalan bronş ile ana bronşun anastomoz edilmesinden oluşan bronkoplastik bir işlemdir. Sıklıkla sağ ve sol üst lop tümörlerde uygulanır. Pulmoner arter sleeve rezeksiyonu ile beraber uygulanabilir.

4-Pnömonektomi

Pnömonektomilerin sıkı yapılıma nedeni malign hastalıklardır. Malign hastalıklarda pnömonektomi endikasyonları; santral tümör (ana pulmoner arterin veya venlerin proksimal tutulumu, geniş endobronşiyal tümör), fissür tutulumu, interlober lenf nodu ve ana bronşlar seviyesinde lenf nodu tutulumu olarak özetlenebilir.[28-33]

Pnömonektomilerde morbidite ve mortalite multifaktöriyeldir. Sağ pnömonektomilerde mortalite sola nazaran daha yüksek olup bronkoplevral fistül gelişimi sağda daha yüksektir. Özellikle akciğer kanseri olmak üzere, rezeksiyon gereken hastalarda ek hastalık bulunma oranı, hastaların yaşları ve benzer etiyolojileri nedeni ile yüksektir. Buna paralel olarak, rezeksiyon sonrası komplikasyon ve mortalite oranları yüksek olup, en sık görülenler kardiyak veya pulmoner kökenlidir.[33,35]

Evre I (T1N0-T2N0) Tedavi

Evre IA ve IB tümörlerinin tedavisinde standart yaklaşım, cerrahi olarak tümörün ilgili akciğer dokusuyla beraber çıkartılması ve hiler, mediastinal lenf bezi diseksiyonu ile tam rezeksiyonudur. Tercih edilen rezeksiyon tipi lobektomidir, gerekirse daha geniş rezeksiyon yapılabilir. Pulmoner rezervi sınırlı olgularda, segmentektomi ve wedge rezeksiyon düşünülebilir.[31,32]

Hiler ve mediastinal lenf bezi diseksiyonu rutin olarak yapılmalıdır. Prospektif, randomize çalışmalarda, sistematik mediastinal lenf bezi örnekleme ya da komplet mediastinal lenf bezi diseksiyonu arasında lokal nüks oranları ve yaşam süreleri açısından fark saptanmamıştır. Postoperatif torasik RT (radyoterapi) veya sistemik KT'(kemoterapi) nin yaşam süresini uzattığı gösterilememiştir.[40,41] Bu amaçla tam olarak rezekte edilmiş evre I hastalıkta postoperatif torasik RT veya sistemik KT önerilmez. Tam olmayan rezeksiyonda (cerrahi sınır pozitifliğinde), olgunun kardiyopulmoner rezervleri uygunsa tamamlayıcı cerrahi, uygun değilse RT uygulanır. Medikal inoperabl olan ya da operasyonu kabul etmeyen olgularda torasik RT uygulanmalıdır. Yaşam beklentisi bu hastalarda %94, 5 yıllık yaşam %67 dir. İkinci primer oluşma riski her yıl için %2-3 tür, bu yıllardan sonra görülen tümörler yeni primer tümörlerdir.

Evre II (T1N1-T2N1-T3N0) Tedavi

Evre IIA ve IIB tümörlerinin tedavisinde standart yaklaşım, cerrahi olarak tümörün tam rezeksiyonudur. Operasyon, tam rezeksiyonu sağlayacak şekilde planlanmalı, uygun olgularda sleeve rezeksiyon pnömonektomiye tercih edilmelidir. Hiler ve mediastinal lenf bezi diseksiyonu rutin olarak yapılmalıdır. Hiler lenf bezi tutulumlarının periferik lenf bezi tutulumlarına göre daha düşük oranda sağkalımı olduğunu gösteren çalışmalar vardır.[42,43]

5 yıllık yaşam beklentisi

T1N1 %35-55

T2N1 %25-44

T3N0 %25-30

N faktörü mutlaka ortaya konmalıdır, T1N1-T2N1 İntraoperatif değerlendirme esnasında

Sağ üst lop tm+stump pozitif Pnömonektomi

Sağ orta lop tm+stump pozitif Sağ orta ve alt bilobektomi

Sağ alt lop tm+stump pozitif sağ alt bilobektomi

Sol tm+stump pozitif sol pnömonektomi yapılmalıdır. Tüm durumlar için sistematik mediastinal lenf nodu diseksiyonu gereklidir.[28-33,34]

Göğüs Duvarı Tutulumu (T3N0)

Göğüs duvarı tutulumu olan rezektabl tümörlerde preoperatif radyoterapi operasyon esnasında daha az invazif işlem yapmayı gerektirmektedir. Bu tümörler genelde rezektabl olup, iki üst ve iki alt sağlam kaburga ile yanlardan 3-4 cm mesafe alarak rezekte edilmektedirler.[22-41] Sadece pariyetal plevra tutulu, kolayca endotorasik fasyadan ayrılıyor, ve frozen negatif ise göğüs duvarı rezekte edilmeyebilir. Tümörün adele ve kemik dokuları tuttuğu durumda anblok olarak rezekte edilmelidir. Ayrıca pariyetal plevra tutulumu göğüs duvarı tutulumu olarak kabul edilmelidir. Genellikle flail chest oluşması düşünülen geniş göğüs duvarı rezeksiyonlarında marlex ve metil metakrilat ile rekonstrüksiyon yapılmaktadır. Ameliyat mortalitesi %4-10, 5 yıllık yaşam olasılığı %29 dur.[33-38]

T3N0 (Diafragma, perikard, mediastinal plevra ve vertebra tutulumu)

T3 olgularda preoperatif uzak metastaz araştırılmalı ve mediastinoskopi mutlaka yapılmalıdır. Mediastinoskopi ile olgularda ikinci istasyon N2'si, bulky N2 ve ekstranodal tutulum saptanırsa cerrahi yapılmaz ve kemoradyoterapi uygulanır.[15-25] 5 yıllık yaşam beklentisi T3 NO için %25-30, mortalite ise %10 dur. Plevral lavaj pozitifliğini değerlendirmek için VATS ile pleural lavaj alınmalıdır. Bu durumdaki hastalarda radikal pnömonektomi sistemik tam mediastinal diseksiyon gerekir. Diafragma ve perikardın tutulu olduğu vakalarda diafragma ve perikard çıkartılabilir, oluşan defekt sentetik greftle kapatılır.

T3 N0 (Ana bronşa yerleşmiş karinaya 2 cm den yakın tümörler) Karinaya 2 cm den yakın ancak karinanın tutulmadığı tümörlerde 5 yıllık yaşam beklentisi %12-46 dır.[31-37] Tümörün karinaya yakınlığı göz önüne alınarak pnömonektomi, sleeve lobektomi, karina sleeve rezeksiyonu uygulanabilir. Sistemik tam mediastinal diseksiyon tüm vakalarda olduğu gibi bu durumlarda da uygulanmaktadır. Operasyon esnasında bronş güdüğü enfekte olup fistül olmasın diye desteklenmelidir. Hastada eğer pozitif cerrahi sınır var ise T3N0-1 tümörlerde ve postoperatif multipl N1 ve N2 pozitifliği olanlarda rezeksiyon sonrası işaretleme yapılarak radyoterapi uygulanmalıdır.[12-23]

Evre IIIa (TxN2) Akciğer Kanseri Tedavi

Preoperatif mediasten değerlendirmesi (BT, mediastinoskopi, diğer nodal biyopsiler, PET BT) negatif olan, ancak torakotomi anında yapılan "frozen" çalışmalarında N2 saptanan olgularda; tam rezeksiyon sağlanabileceksen operasyona devam edilir. Tam rezekte edilen olgular, lokal nüks riskini azaltmak amacıyla postoperatif torasik RT programına alınırlar. Tam rezeksiyon

mümkün değilse veya ekstrakapsüler nodal hastalık, "bulky" veya çok istasyonlu nodal hastalık varsa planlanan rezeksiyona devam edilmemelidir.[13,14-24] N2 olgularda neoadjuvan KT sonrası "down stage" gözlenirse cerrahi uygulanması yönünde görüş birliği vardır. Neoadjuvan kemoterapi uygulanmasının tümör boyutunda gerileme, radikal rezeksiyon şansının artırılması, tespit edilemeyen metastazların giderilmesi gibi faydaları olmaktadır,[44] "Down stage" olmayan olgularda cerrahinin yeri tartışmalıdır ve pnömonektomi gerektiren olgularda yüksek mortalite riski nedeniyle cerrahiden kaçınılmalıdır. Bulky N2'si olan olgularda uygun tedavi seçeneği kemoradyoterapidir.

Tam rezekte olgularda postoperatif torasik RT lokal nüks riskini azaltmak amacıyla uygulanmalıdır. Neoadjuvant kemoterapiye yanıt alınmış ve opere olmuş olgularda aynı protokole adjuvant olarak 2-3 kür daha devam edilmelidir.

Evre IIIb Akciğer Kanseri Tedavi

Rezeksiyon potansiyeli olan T4 N0-1 M0 olgularda (süperior vena kava, sol atrium, vertebra cismi, ana karina, distal pulmoner arterin minimal tutulduğu seçilmiş olgular) 2-3 kür sisplatin bazlı sistemik indüksiyon KT'si uygulandıktan sonra, primer tümörde küçülme varsa cerrahi tedavi yönünden tekrar değerlendirilir. Stabil ya da progresyon varsa, radikal torasik RT veya eş zamanlı kemoradyoterapi programına alınır. Cerrahi için uygun olmayan performans durumu, Evre IIIA ve IIIB olgularda ardışık ya da eş zamanlı kemoradyoterapi uygulanır. [14,15,18-21] KT + RT kombine modellerde sisplatin bazlı kombinasyon rejimleri kullanılmalıdır. Bu hastalarda sıklıkla mediastinum, kalp, büyük damarlar, vertebra cisim tutulumu, malign pleural effüzyon görülebilir.

Özel Durumlarda Cerrahi Yaklaşım

Superior sulkus tümörlerinin tedavisi farklılık gösterir. Superior sulkus tümörleri cerrahi öncesi eşzamanlı kemoradyoterapi veya kemoterapi alamayacaksa sadece radyoterapi almalıdır. Kemoradyoterapi sonrası cerrahi uygulanması tercih edilmelidir.[20-34]

Bu hastalarda mutlaka preoperatif olarak BT ve MRI çekilmelidir. Doku tanısı olmadan cerrahi tedavi girişimi başlanmamalıdır. [21-36] Superior sulkusta rezektabl tümörü (T3-4, N0-1) olan ve önce opere edilen hastalar için, cerrahi rezeksiyondan sonra eşzamanlı kemoradyoterapi yapılabilir. Superior sulkus tümörlerinde, cerrahi ve postoperatif radyoterapi ± eşzamanlı kemoterapi ile tedavi edilen hastalar arasında, 5 yıllık genel sağkalım oranı yaklaşık olarak %40 olmuştur.

Superior sulkus tümörlerinde cerrahi kontrendikasyonlar şu şekilde özetlenebilir:

1. Brakial pleksus C7-T1'in üstü ve paraspinal bölgenin (özellikle intervertebral foramina) tutulumu, laringeal sinir tutulumu ve vertebra gövdesinin yaygın olarak tutulumu.
2. Mediastinal lenf nodu tutulumu
3. Boyun tabanında yumuşak dokuların tutulumu.
4. Vena kava superior sendromu (VCSS) veya büyük ven tutulumu (subklavian ven veya brakiosefalik ven).
5. Uzak metastaz olması.
6. Klinik olarak önemli kardiyopulmoner hastalık.
7. Subklavian arterin tutulumu rölatif kontrendikasyondur. Asıl olarak subklavian ven tutulumu daha ciddi kontrendikasyondur.

Senkron Primer Akciğer Kanseri

Farklı lob veya akciğerde eş zamanlı iki pulmoner nodülün varlığında metastaz ile primer senkron akciğer kanseri ayırımı yapmak zordur. Akciğerde eşzamanlı ve farklı lobda multipl kitle saptandığı zaman ilk planda akciğere metastaz yapan maligniteler yönünden, ekstrapulmoner primer odak taraması yapılmaktadır. Erken evrelerde cerrahi planlanmalıdır. Senkron tümörlerde en sık rastlanan hücre tipi skuamoz hücreli karsinomdur.[30-37] Eğer lezyonlar aynı tarafta ise torakotomi yeterlidir. Farklı hemitoraksta ise ve pulmoner fonksiyonları yeterli ise medyan sternotomi ile aynı seansta rezeksiyon uygulanabilir. İpsilateral senkron kanserli hastalarda iki lezyon bilobektomi, pnömonektomi, multipl wedge rezeksiyonlar veya lobektomi ve wedge rezeksiyon ile çıkarılabilir. Hastalığın evresi, evresi en yüksek olan tümörle ifade edilmektedir.

Multipl Primer Akciğer Kanseri

Akciğer kanserli hastaların % 6'sını multipl primer akciğer kanserleri oluşturmaktadır. Bunların da % 30'u senkron kanserlerdir. Bu kanserlerin gerçek sıklıklarını saptamak zordur. Akciğer kanserli bir hastanın izleminde ortaya çıkan yeni bir kanserin (metakron) sıklığı her yıl için % 0.5- 4 arasında bir değerdedir ve bu rakam ortalama % 1,6'dır. İkinci bir primer kanserin ilk 5 yıl içinde görülme sıklığı % 1, sonraki 5 yıl içinde ise % 2 ve daha fazla olarak bildirilmiştir. Senkron akciğer kanserleri sıklıkla torakotomi sırasında tanı konan kanserlerdir. Senkron tümörlerin üçte ikisi aynı tarafta ortaya çıkmaktadır. Aynı histolojik yapıda olduğunda bunun senkronöz tümör olup olmadığı tartışmaları olmakla beraber, bu konuda bazı çelişkiler vardır. Aynı lobda olduğunda bunun satellit

tümör olma olasılığı vardır. Erken evre akciğer kanserlerinde görülme sıklığı daha fazladır ve 5 yıllık sağkalım daha azdır. Metakron akciğer kanserlerinde iki kanser arasındaki süre 18 ile 79 ay arasında değişmektedir ve ortalama 48 ay olarak bulunmuştur. Metakron tümörlerin yarısından daha azı orijinal akciğer kanseriyle aynı tarafta gelişir. Büyük çoğunluğu ilk tanı konan akciğer kanseriyle aynı histolojiye sahiptir. Olguların üçte ikisi skuamöz hücreli kanserdir. Hastaların büyük kısmı rezeke edilebilir, ancak yetersiz pulmoner kapasite nedeniyle sağkalım uzun olmamaktadır.

Küçük Hücreli Akciğer Kanserlerinde Cerrahi Tedavi

Genel olarak evre I ve evre II hastalığı olan hastalar için cerrahi; kür elde etmede en iyi şanstır. Cerrahi prosedür, hastalığın yaygınlığı ve hastanın kardiyopulmoner rezervine göre belirlenir. Anatomik olarak uygunsa ve negatif sınır elde edilebilecek rezeksiyon uygulanabileceksa akciğer koruyucu anatomik rezeksiyon (sleeve lobektomi) pnömonektomiye tercih edilmektedir.[22-41,45] Aksi takdirde fizyolojik olarak mümkünse lobektomi veya pnömonektomi yapılabilir. Segmentektomi veya wedge rezeksiyon gibi akciğer koruyucu cerrahilerin ciddi ölçüde azalmış pulmoner fonksiyonu olan ve başka türlü cerrahi aday olamayan hastalarda yararlı olup olmadığı tartışmalıdır. Eğer bir torasik cerrah tarafından evre I ve II hastalar medikal inoperabl kabul edilirse, bu hastalar potansiyel olarak küratif tedavi almak durumundadır. Ayrıca preoperatif evre 1 (periferik T1-2N0 M0) tümörlerde cerrahi rezeksiyon, mediastinal lenf nodu diseksiyonu ve aynı zamanda adjuvan terapi gerekmektedir.[22-41,45] Operasyon sırasında tanı konan vakalarda N0 ise rezeksiyon, sistemik mediastinal diseksiyonu ve adjuvan tedavi; N1 pozitif ise cerrahi rezeksiyon sonrası sistemik mediastinal lenf nodu diseksiyonu ve ardından adjuvan kimyasal tedavi gerekmektedir. N2 pozitif multipl istasyon tutulumunda inoperabl kabul edilmektedir.

Sonuç

Dünyada giderek ciddi bir sağlık sorunu olan akciğer kanserinin tip ve evrelemenin doğru bir şekilde bilinmesinin bu hastalığa karşı önlemlerin alınmasında ve geleceğe yönelik tedavi planlamalarının yapılabilmesinde yararlı olacağına inanmaktayız. Ayrıca şu da çok önemli bir gerçek ki iyi bir cerrah evreleme ile hangi noktada duracağını bilmeli ve hastanın progresini ve hangi tedavinin ona yarar vereceğini multidisipliner bir yaklaşımla göğüs hastalıkları uzmanları, radyoloji uzmanları, nükleer tıp uzmanları ve patoloğlarla istişare ederek karar vermelidirler.



Kaynaklar

1. Ding N, Zhou N, Zhou M, et al. Respiratory cancers and pollution. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015 Jan;19(1):31-7.
2. Rosell R. A randomise trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients NSCLC. *N Engl J Med* 1994;330:153-8.
3. Roth J. A randomise trial comparing preoperative chemotherapy and surgery alone in resectable stage III A NSCLC *J Natl Cancer Inst* 1994;86:673-80.
4. Vansteenkiste JF. Present status of induction treatment for N2 NSCLC: A review. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;13:1-12.
5. Koizumi K, Haragushi S Surgical treatment of lung cancer with vertebral invasion *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2004 Aug;10(4):229-34.
6. Grunenwald D. H. Mazel C. Radical en bloc resection invading the spine. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:271- 80.
7. Lucchi M, Viti A, Melfi F et al. III B- T4 NSCLC: Indications and results of surgical treatment. *J Card Surg* 2007 Jun;48(3):369-74.
8. AF Ravens. Mediastinal LN involvement in potentially resectable lung cancer: comparison of CT,PET and EUS wiht and wihtout fine needle aspiration. *Chest* 2003;123:442-51.
9. Grunenwald DH, Albain KS. The potential role of surgery after induction treatment. *Semin Radiat Oncol*. 2004 Oct;14(4):335-9.
10. Melfi F, Fanucchi O, Davini F, et al. Ten-year experience of mediastinal robotic surgery in a single referral centre. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012 Apr;41(4):847-51.
11. Sonett JR, Suntharalingam M, Edelman MJ, et al. Pulmonary resection after curative intent radiotherapy (>59 Gy) and concurrent chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2004 Oct;78(4):1200-5.
12. Daly BD, Fernando HC, Ketchedjian A, et al. Pneumonectomy after high-dose radiation and concurrent chemotherapy for nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2006 Jul;82(1):227-31.
13. Fowler WC, Langer CJ, Curran WJ Jr, et al. Postoperative complications after combined neoadjuvant treatment of lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1993 Apr;55(4):986-9.
14. Dassanayake DL, Muthunayake TM, Senevirathna KH, et al. Staging of lung cancer in a tertiary care setting in Sri Lanka, using TNM 7th edition. A comparison against TNM6. *BMC Res Notes*. 2012 Mar 14;5:143.
15. Chien CR, Yang ST, Chen CY, et al. Impact of the new lung cancer staging system for a predominantly advanced-disease patient population. *J Thorac Oncol*. 2010 Mar;5(3):340-3.
16. Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, et al; International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee and Participating Institutions. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007 Dec;2(12):1067-77.
17. Giroux DJ, Rami-Porta R, Chansky K, et al, International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee. The IASLC Lung Cancer Staging Project: data elements for the prospective project. *J Thorac Oncol*. 2009 Jun;4(6):679-83.
18. Jones KD. An update on lung cancer staging. *Adv Anat Pathol*. 2010 Jan;17(1):33-7.
19. Yoshida J, Nagai K, Asamura H, et al. Japanese Joint Committee for Lung Cancer Registration. Visceral pleura invasion impact on non-small cell lung cancer patient survival: its implications for the forthcoming TNM staging based on a large-scale nationwide database. *J Thorac Oncol*. 2009 Aug;4(8):959-63.
20. Leuzzi G, Cesario A, Cafarotti S, et al. Surgical Treatment in Patient with Non-Small-Cell Lung Cancer with Fissure Involvement: Anatomical versus Nonanatomical Resection. *J Thorac Oncol*. 2013 Nov 19.
21. Ma Q, Liu D, Guo Y, et al. Surgical therapeutic strategy for non-small cell lung cancer with mediastinal lymph node metastasis (N2). *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. 2010 Apr;13(4):342-8.
22. Shields TW. Surgery of small cell lung cancer. *Chest*. 1986 Apr;89(4 Suppl):264S-267S. Review.
23. Charloux A, Quoix E, Wolkove N. The increasing incidence of lung adenocarcinoma, reality or artifact? A review of the epidemiology of lung adenocarcinoma. *Int J Epidemiol* 1997;26:14-23.
24. El-Torky M, El-Zeky F, Hall JC. Significant changes in the distribution of histologic types of lung cancer. *Cancer* 1990;65:2361-7.
25. Morabia A, Wynder EL. Cigarette smoking and lung cancer cell types. *Cancer* 1991;68:2074-8.
26. Wynder EL, Hoffmann D. Smoking and lung cancer, scientific challenges and opportunities. *Cancer Res* 1994;54:5284-95.
27. Jöckel KH, Ahrens W, Jahn I. Occupational risk factors for lung cancer, a case control study in West Germany. *Int J Epidemiol* 1998;27:549-60.
28. Mooi WJ. Common lung cancers. Hasleton PS (ed). *Spencer's Pathology of the lung*. NewYork, Mc Graw Hill, 1996;100-9.

29. Halilçolar H, Tatar D, Ertuğrul G, et al. Epidemiyoloji. In: Çavdar T, Ekim N, Akkoçlu A, Öztürk C eds. Akciğer kanseri multidisipliner yaklaşım. 1.Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi;1999:17-22.
30. Levi F, Franceschi S, Vecchia C. Lung carcinoma trends by histologic type in Vaud and Neuchatel, Switzerland, 1974-1994. *Cancer* 1997;79:906-14.
31. Ernster VL, Mustachhi P, Osann KE. Epidemiology of lung cancer . In: Textbook of Respiratory Medicine. Murray JF, Nadel JA (eds). 2nd edition. Philadelphia W.B. Saunders Co. 1994;1504-27.
32. Zheng T, Holford TR, Boyle P. Time trend and the age-period-cohort effect on the incidence of histologic types of lung cancer in Connecticut, 1960-1989. *Cancer* 1994;74:1556-67.
33. Boffa DJ, Allen MS, Grab JD, Gaissert HA, Harpole DH, Wright CD. Data from The Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery database: the surgical management of primary lung tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008 Feb;135(2):247-54.
34. Postmus PE. Epidemiology of lung cancer. In: Fishman AP; ed. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. Third Edition. NewYork: McGraw-Hill Company; 1998:1707-17.
35. Utkaner G, Yılmaz U, Çelikten E, et al. Primer akciğer kanserli 116 olgunun analizi. *Solunum Hastalıkları* 1996;7:1-9.
36. Ginsberg RJ, Kris MG, Armstrong JG. Cancer of the Lung. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA; eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology.* 4nd edition. Philadelphia: J.B. Lippincott Co; 1993:673-58.
37. Parkin DM, Sankaranarayanan R. Overview on small cell lung cancer in the world: Industrialized Countries, Third World, Eastern Europe. *Anticancer Research* 1994;14:277-82.
38. Altıay G, Tabakoğlu E, Çağlar T. 1993-1994 yılları arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde saptanan bronş kanserli hastaların değerlendirilmesi. *Heybeliada Tıp Bülteni* 1995;1:29-03.
39. Janssen-Heijnen MLG, Nab HW, van Reek J. Striking changes in smoking behaviour and lung cancer incidence by histological type in south-east Netherlands, 1960-1991. *Eur J Cancer* 1995;31:949-52.
40. Russo A, Crosignani P, Franceschi S, et al. Changes in lung cancer histological types in Varese cancer registry, Italy 1976-1992. *Eur J Cancer* 1997;33:1643-7.
41. Yaman M, Erturan S, Yılmaz Z. Kliniğimizin 44 yıllık akciğer kanseri hücre tipi sonuçları. In: Yaman M, Akkoçlu A, Kılınc G, Öztürk C, eds. Uluslararası akciğer kanseri ve bronkoskopi sempozyumu; 29 August – 01 September 2001; İstanbul, Turkey. 2001:SB-16.
42. Demir A, Turna A, Kocaturk C, et al. Prognostic significance of surgical-pathologic N1 lymph node involvement in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2009 Apr;87(4):1014-22.
43. Marra A, Hillejan L, Zaboura G, et al. Pathologic N1 non-small cell lung cancer: correlation between pattern of lymphatic spread and prognosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003 Mar;125(3):543-53.
44. Yang H, Yao F, Zhao Y, et al. Clinical outcomes of surgery after induction treatment in patients with pathologically proven N2-positive stage III non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis* 2015;7(9):1616-23.
45. Choi JH, Chung HC, Yoo NC . Changing trends in histologic types of lung cancer during the last decade (1981-1990) in Korea: a hospital-based study. *Lung Cancer* 1994;10:287-96.

To cite this article: Abusharekh M, Ercan E, Gocer H, Durukan AB. A case report of simultaneously acute myocardial infarction and pneumonitis associated with vaping electronic cigarette. Turk J Clin Lab 2021; 2: 232-234.

■ Case Report

A case report of simultaneously acute myocardial infarction and pneumonitis associated with vaping electronic cigarette

Elektronik sigara ile ilişkili eş zamanlı akut miyokard enfarktüsü ve pnömoni olgusu sunumu

Mohammed ABUSHAREKH¹ , Ertugrul ERCAN¹ , Hakan GOCER*² , Ahmet Baris DURUKAN³ 

¹Medical Park Izmir Hospital, Department of Cardiology, Izmir/TURKEY

²Private Edremit Korfez Hospital, Department of Cardiology, Balıkesir/TURKEY

³Medigunes Hospital, Department of Cardiovascular Surgery, Manisa/TURKEY

Abstract

Electronic cigarettes (e-cigarettes) have recently been widely used as a method to conventional smoking cessation or as an alternative, especially among young population. The newly identified E-cigarette, or vaping, product use associated lung injury (EVALI) and the risk of myocardial infarction may lead to catastrophic consequences including death. Herein, we present the case of a ST-elevation myocardial infarction (STEMI) accompanied by Pneumonitis in the setting of E-cigarette use in a 37-year-old male who presented with retrosternal chest pain at rest and shortness of breath that started 2 hours before admission.

Keywords: Electronic cigarette; myocardial infarction; pneumonitis.

Öz

Elektronik sigaralar (e-sigaralar) son zamanlarda geleneksel sigara bırakma yöntemi olarak veya özellikle genç nüfus arasında alternatif olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Yeni tanımlanan E-sigara veya vaping, ürün kullanımına bağlı akciğer hasarı (EVALI) ve miyokard enfarktüsü riski, ölüm dahil olmak üzere feci sonuçlara yol açabilir. Burada, istirahatte retrosternal göğüs ağrısı ve başlayan nefes darlığı şikayeti ile başvuran 37 yaşında bir erkekte E-sigara kullanımı durumunda Pnömoni eşliğinde ST yükselmeli miyokard enfarktüsü (STEMI) olgusunu sunuyoruz.

Anahtar kelimeler: Elektronik sigara; miyokard enfarktüsü; pnömoni.

Corresponding Author*: Hakan Göçer, Private Edremit Korfez Hospital, Department of Cardiology, Balıkesir/TURKEY

E-mail: hgocer@gmail.com

ORCID: 0000-0002-9644-9579

Received: 03.02.2021 accepted: 18.05.2021

Doi: 10.18663/tjcl.873932

Introduction

The use of tobacco and its products, which constitute an important risk factor for cardiovascular and pulmonary diseases, remains an important public health issue. In recent years the use of electronic cigarettes (E-cigarettes) as an alternative to smoking or for quitting it has become increasingly popular. E-cigarettes aerosolize liquid containing nicotine and tetrahydrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD) or other unknown frequently flavored non-nicotine substances [1]. The use of a metal platform that vaporize cannabis concentrate leads to inhalation of substances released at higher temperatures such as rust, solder and benzene [2]. Since June, 2019, 1888 cases of e-cigarette, or vaping, product use associated acute lung injury (EVALI) have been reported in the USA. 37 of them were fatal and some presented with acute respiratory failure requiring mechanical ventilation support [3]. We herein present the case of a ST-elevation myocardial infarction (STEMI) accompanied by Pneumonitis in the setting of E-cigarette use in a 37-year-old male.

Case

A 37-year-old man was referred to our emergency department complaining of retrosternal chest pain with radiation to the left arm and shortness of breath that started 2 hours before admission. His past medical history was significant for hypertension, 10 pack-years of conventional cigarette and 4-month E-cigarette vaping history. His heart rate was 97 beats per minute, blood pressure was 144/86 mmHg, oxygen saturation was 92 % on ambient air, respiratory rate was 24 breaths per minute, and he was afebrile on admission and during hospital stay. The 12-lead electrocardiogram revealed sinus rhythm with ST segment elevation on leads DII, DIII, aVF and V 6 accompanying with reciprocal ST segment depression on leads V1-5. Emergency coronary angiography demonstrated total occlusion of the proximal portion of the high diagonal artery (Figure 1A). Percutaneous coronary intervention (PCI) and direct implantation of drug-eluting stent was successfully performed. TIMI 3 flow was achieved and there were no complications during the procedure (Figure 1B).



Figure 1: Coronary Angiography

Following PCI the patient was admitted to the CICU. Although ST-segment resolution was observed on control electrocardiography, the patient's complaints of dyspnea did not regress. Physical examination revealed scattered wheezing and crackles at bottom right middle of the lung. Immediate echocardiography was performed revealing hypokinesia in the mid-basal segment of the anterolateral wall and LV EF was found to be 50% globally. Acute mechanical complications of MI such as acute mitral regurgitation, ventricular septal defect or cardiac tamponade were excluded. Hypoxemia was detected in arterial blood gas and direct chest radiography was performed. Cardiomegaly, blunting of the right costophrenic sinus and infiltration erasing the diaphragmatic contour in the right lower lung zone were observed. Thorax Computed Tomography (CT) was performed for differential diagnosis and there was bilateral pleural effusion (more prominent on the right), Peribronchovascular thickening in the bilateral central lung and ground-glass infiltrates in the lower lobes of both lungs and posterior of the upper lobes bilaterally were observed (Figure 2). Complete blood cell count revealed an elevated white blood cell count of $14.5 \times 10^3/\text{mL}$, with 82.6 % neutrophils, 0.3% eosinophils, 9.4% lymphocytes, and 7.4 % monocytes. Hemoglobin level was 14.9 gm/dL, with a platelet count of 262000/mL. Erythrocyte sedimentation rate in the first hour was 48 mm, with an elevated C-reactive protein level of 31.3 mg/L. Intravenous loop diuretic was initiated in the patient who was evaluated as pulmonary edema in the foreground. Ceftriaxone and bronchodilator treatment was added in consultation with pulmonologist because the pneumonia could not be ruled out.

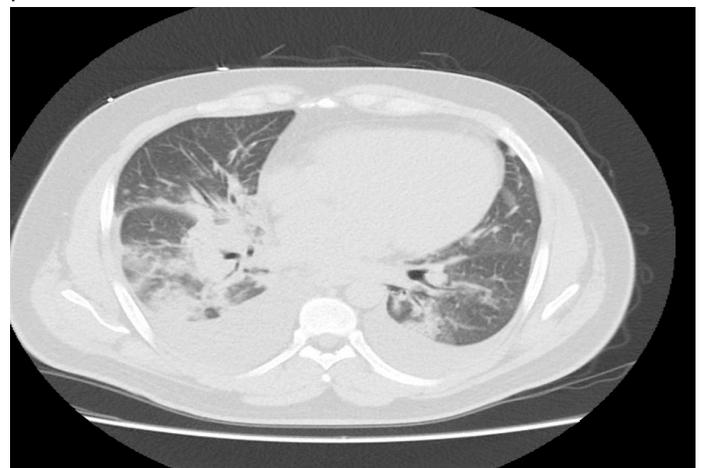


Figure 2: Thorax Computed Tomography (CT)

Although the patient was observed in a negative balance due to diuretic therapy and despite absence of acute pathology in the control electrocardiography and echocardiography, the patient's

complaints of shortness of breath not fully recovered and physical examination did not show a significant improvement in auscultation findings. Hypoxemia also ongoing and relatively following 3 days, c-reactive protein levels decreased to 7.7mg/L, hypoxemia improved, dyspnea disappeared and physical examination findings were normalized. There was no active infiltrative lesion in the lung parenchyma on the chest X-ray taken 1 week later. Bilateral cardiophrenic and costophrenic sinuses were also observed clear.

Discussion

The newly identified E-cigarette, or vaping, product use associated lung injury (EVALI) and the risk of myocardial infarction may lead to catastrophic consequences including death.[1] Intense inflammatory response is described to have a key role in the pathophysiological pathway in EVALI. [2,3] especially products containing THC oil were held responsible but do not seem to be the only ones. Diluent agents such as vitamin E acetate can initiate the inflammatory cascade when heated and inhaled and consequently causes lipoid pneumonia, diffuse alveolar haemorrhage, or hypersensitivity pneumonitis.[4]

Similar to conventional cigarettes, E-cigarettes have been found independently associated with increased risk of myocardial infarction, as well as the use of both simultaneously is riskier than using either product alone.[5] In E-smokers the acute sympathomimetic effect associated with inhaled nicotine alongside increased oxidative stress and harmful effects of E-cigarettes on endothelial function increases the cardiovascular risk. [4,5] Furthermore E-vapor, by influencing the airway epithelial barrier triggers systemic inflammation, inducing thrombocyte activation, aggregation and adhesion and leading to multiorgan dysfunction and fibrosis in mice.[5] In this context we believe that hypersensitivity coronary disorder known as Kounis syndrome could be the subject in E-vaping. Mentioned syndrome can be caused by various stimulants such as drugs, coronary stents, cannabis and also environmental exposures. [4,5] Vasospasm, myocardial infarction and stent thrombosis in the presence of thrombus infiltrated by eosinophils and/or mast cells are the reported mechanisms. The Type II variant of the syndrome occurs in consequence of plaque erosion and/or rupture induced by inflammatory response in individuals with pre-existing atherosclerosis.[5]

Although there are concerns about the risks of delayed wound healing, myocardial thinning, and rupture associated with corticosteroid use in the case of acute MI, this is usually dose- and time-dependent, and most studies on this issue have been performed before the revascularization era.[5,6] On

the other hand, a meta-analysis based on the important role of acute and chronic inflammation in the pathophysiology of atherosclerosis revealed a statistically insignificant decrease in mortality with corticosteroids.[6] Furthermore, uncomplicated use of corticosteroids in patients with Kounis syndrome with ST-segment elevated MI is reported in the literature.[6]

Conclusion

Electronic cigarette or vaping has been proven to be not innocent, although it has been introduced as a method of quitting smoking. Associated lung injury such as alveolar hemorrhage and hypersensitivity pneumonitis, myocardial infarction and increased cardiovascular risk was determined. Accordingly, healthcare professionals and patients should be warned about these possible harmful effects.

*Local Ethical Committee reviewed and approved the research protocol of our study. Informed consent was obtained from parents of the patient and the principles of the Helsinki Declaration were followed.

Declaration of conflict of interest

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article. There is no conflict of interest

References

1. Moheimani RS, Bhetraratana M, Yin F, Peters KM, Gornbein J, Araujo JA, Middlekauff HR. Increased cardiac sympathetic activity and oxidative stress in habitual electronic cigarette users: implications for cardiovascular risk. *JAMA Cardiol* 2017; 2: 278–84.
2. Bhatta DN, Glantz SA. Electronic Cigarette Use and Myocardial Infarction Among Adults in the US Population Assessment of Tobacco and Health. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: 12317.
3. Breitbarth AK, Morgan J, and Jones AL: E-cigarettes—an unintended illicit drug delivery system. *Drug Alcohol Depend* 2018; 192: 198-211.
4. Bhatta DN, Glantz SA. Electronic Cigarette Use and Myocardial Infarction Among Adults in the US Population Assessment of Tobacco and Health. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: 12317.
5. Moheimani RS, Bhetraratana M, Peters KM, Yang BK, Yin F, Gornbein J, Araujo JA, Middlekauff HR. Sympathomimetic effects of acute e-cigarette use: role of nicotine and non-nicotine constituents. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: 6579.
6. Hom S, Chen L, Wang T, Ghebrehiwet B, Yin W, Rubenstein DA. Platelet activation, adhesion, inflammation, and aggregation potential are altered in the presence of electronic cigarette extracts of variable nicotine concentrations. *Platelets* 2016; 27: 694–702.



Turkish Journal of Clinics and Laboratory - Türk Klinik ve Laboratuvar Dergisi

Tip dergilerine gönderilecek makalelerin standart gereksinimleri ile ilgili tüm bilgileri www.icmje.org internet adresinde bulabilirsiniz

Amaç ve kapsam: "Turkish Journal of Clinics and Laboratory", hakemli, açık erişimli ve periyodik olarak çıkan, DNT Ortadoğu Yayıncılık A.Ş. ye ait bir dergidir. Hedefimiz uluslararası bir tabanda hastalıkların teşhis ve tedavisinde yenilikler içeren yüksek kalitede bilimsel makaleler yayınlamaktır. Yılda dört kez çıkan bir bilimsel bir tıp dergisidir. Hakemli bir dergi olarak gelen yazılar konsültanlar tarafından, öncelikle, biyomedikal makalelere ait Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Komitesi (www.icmje.org adresinden ulaşılabilir) tarafından tanımlanan standart gereksinimler ile ilgili ortak kurallara uygunluğu açısından değerlendirilir. Tıbbın her dalı ile ilgili retrospektif/prospektif klinik ve laboratuvar çalışmalar, ilginç olgu sunumları, davet üzerine yazılan derlemeler, editöre mektuplar, orijinal görüntüler, kısa raporlar ve cerrahi teknik yazılarını yayımlayan bilimsel, uluslararası hakemli bir dergidir. Başka bir dergide yayımlanmış veya değerlendirilmek üzere gönderilmiş yazılar veya dergi kurallarına göre hazırlanmamış yazılar değerlendirme için kabul edilmez.

On-line makale gönderimi: Tüm yazışmalar ve yazı gönderimleri [dergipark](http://dergipark.gov.tr/tjcl) üzerinden <http://dergipark.gov.tr/tjcl> yapılmalıdır. Yazı gönderimi için detaylı bilgi bu internet adresinden edinilebilir. Gönderilen her yazı için özel bir numara verilecek ve yazının alındığı e-posta yolu ile teyid edilecektir. Makalelerin "full-text" pdf formuna <http://dergipark.gov.tr/tjcl> linkinden ulaşılabilir.

Açık erişim politikası: Turkish Journal of Clinics and Laboratory açık erişimi olan bir dergidir. Kullanıcılar yazıların tam metnine ulaşabilir, kaynak gösterilerek tüm makaleler bilimsel çalışmalarda kullanılabilir.

Aşağıdaki rehber dergiye gönderilen makalelerde aranan standartları göstermektedir. Bu uluslararası format, makale değerlendirme ve basım aşamalarının hızla yapılmasını sağlayacaktır.

Yazarlara Bilgi: Yazıların tüm bilimsel sorumluluğunu yazar(lar)a aittir. Editör, yardımcı editör ve yayıncı dergide yayınlanan yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmez.

Dergi adının kısaltması: Turk J Clin Lab

Yazışma adresi: Yazılar e-mail yoluyla sorumlu yazar tarafından, [Dergipark](http://dergipark.gov.tr) ta yer alan Turkish Journal of Clinics and Laboratory linkine girip kayıt olduktan sonra gönderilmelidir.

Makale dili: Makale dili Türkçe ve İngilizcedir. İngilizce makaleler gönderilmeden önce profesyonel bir dil uzmanı tarafından kontrol edilmelidir. Yazıdaki yazım ve gramer hataları içerik değişmeyecek şekilde İngilizce dil danışmanı tarafından düzeltilmelidir. Türkçe yazılan yazılarda düzgün bir Türkçe kullanımı önemlidir. Bu amaçla, Türk Dil Kurumu Sözlük ve Yazım Kılavuzu yazım dilinde esas alınmalıdır.

Makalenin başka bir yerde yayımlanmamıştır ibaresi: Her yazar makalenin bir bölümünün veya tamamının başka bir yerde yayımlanmadığını ve aynı anda bir diğer dergide değerlendirilme sürecinde olmadığını, editöre sunum sayfasında belirtmelidirler. 400 kelimedenden az özetler kapsam dışıdır. Kongrelerde sunulan sözlü veya poster bildirilerin, başlık sayfasında kongre adı, yer ve tarih verilerek belirtilmesi gereklidir. Dergide yayımlanan yazıların her türlü sorumluluğu (etik, bilimsel, yasal, vb.) yazarlara aittir.

Değerlendirme: Dergiye gönderilen yazılar format ve plagiarizm açısından değerlendirilir. Formata uygun olmayan yazılar değerlendirilmeden sorumlu yazara geri gönderilir. Bu tarz bir zaman kaybının olmaması için yazım kuralları gözden geçirilmelidir. Basım için gönderilen tüm yazılar iki veya daha fazla yerli/yabancı hakem tarafından değerlendirilir. Makalelerin değerlendirilmesi, bilimsel önemi, orijinalliği göz önüne alınarak yapılır. Yayına kabul edilen yazılar editörler kurulu tarafından içerik değiştirilmeden yazarlara haber verilerek yeniden düzenlenebilir. Makalenin dergiye gönderilmesi veya basıma kabul edilmesi sonrası isim sırası değiştirilemez, yazar ismi eklenip çıkartılmaz.

Basıma kabul edilmesi: Editör ve hakemlerin uygunluk vermesi sonrası makalenin gönderim tarihi esas alınarak basım sırasına alınır. Her yazı için bir doi numarası alınır.

Yayın hakları devri: <http://www.dergipark.ulakbim.gov.tr/tjclinlab> adresi üzerinden online olarak gönderilmelidir. 1976 Copyright Act'e göre, yayımlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı yayıncıya aittir.

Makale genel yazım kuralları: Yazılar Microsoft Word programı (7.0 ve üst versiyon) ile çift satır aralıklı ve 12 punto olarak, her sayfanın iki yanında ve alt ve üst kısmında 2,5 cm boşluk bırakılarak yazılmalıdır. Yazı stili Times New roman olmalıdır. "System International" (SI) unitler kullanılmalıdır. Şekil tablo ve grafikler metin içinde refere edilmelidir. Kısaltmalar, kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilmelidir. Türkçe makalelerde %50 bitişik yazılmalı, aynı şekilde İngilizcelerde de 50% bitişik olmalıdır. Türkçede ondalık sayılarda virgül kullanılmalı (55,78) İngilizce yazılarda nokta (55.78) kullanılmalıdır. Derleme 4000, orijinal çalışma 2500, olgu sunumu 1200, editöre mektup 500 kelimeyi geçmemelidir. Özet sayfasından sonraki sayfalar numaralandırılmalıdır.

Yazının bölümleri

1. Sunum sayfası: Yazının Turkish Journal of Clinics and Laboratory'de yayınlanmak üzere değerlendirilmesi isteğinin belirtildiği, makalenin sorumlu yazarı tarafından dergi editörüne hitaben gönderdiği yazıdır. Bu kısımda makalenin bir bölümünün veya tamamının başka bir yerde yayımlanmadığını ve aynı anda bir diğer dergide değerlendirilme sürecinde olmadığını, maddi destek ve çıkar ilişkisi durumu belirtmelidir.

2. Başlık sayfası: Sayfa başında gönderilen makalenin kategorisi belirtilmemelidir (Klinik analiz, orijinal çalışma, deneysel çalışma, olgu sunumu vs).

Başlık: Kısa ve net bir başlık olmalıdır. Kısaltma içermemelidir. Türkçe ve İngilizce yazılmalı ve kısa başlık (running title) Türkçe ve İngilizce olarak eklenmelidir. Tüm yazarların ad ve soyadları yazıldıktan sonra üst simge ile 1' den itibaren numaralandırılıp, unvanları, çalıştıkları kurum, klinik ve şehir yazar isimleri altına eklenmelidir.

Bu sayfada "sorumlu yazar" belirtilmeli isim, açık adres, telefon ve e-posta bilgileri eklenmelidir.

Kongrelerde sunulan sözlü veya poster bildirilerin, başlık sayfasında kongre adı, yer ve tarih verilerek belirtilmesi gereklidir.

3. Makale dosyası: (Yazar ve kurum isimleri bulunmamalıdır)

Başlık: Kısa ve net bir başlık olmalıdır. Kısaltma içermemelidir. Türkçe ve İngilizce yazılmalı ve kısa başlık (running title) Türkçe ve İngilizce olarak eklenmelidir.

Özet: Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır. Orijinal çalışmalarda özetler, Amaç (Aim), Gereç ve Yöntemler (Material and Methods), Bulgular (Results) ve Sonuçlar (Conclusion) bölümlerine ayrılmalı ve 250 sözcüğü geçmemelidir. Olgu sunumları ve benzerlerinde özetler, kısa ve tek paragraflık olmalıdır (150 kelime), Derlemelerde 300 kelimeyi geçmemelidir.

Anahtar kelimeler: Türkçe ve İngilizce özetlerin sonlarında bulunmalıdır. En az 3 en fazla 6 adet yazılmalıdır. Kelimeler birbirlerinden noktalı virgül ile ayrılmalıdır. İngilizce anahtar kelimeler "Medical Subject Headings (MESH)" e uygun olarak verilmelidir. (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). Türkçe anahtar kelimeler "Türkiye Bilim Terimleri" ne uygun olarak verilmelidir (www.bilimterimleri.com). Bulunmaması durumunda birebir Türkçe tercümesi verilmelidir.

Metin bölümleri: Orijinal makaleler; Giriş, Gereç ve Yöntemler, Bulgular, Tartışma olarak düzenlenmelidir. Olgu sunumları; Giriş, Olgu sunumu, Tartışma olarak düzenlenmelidir. Şekil, fotoğraf, tablo ve grafiklerin metin içinde geçtiği yerler ilgili cümlelerin sonunda belirtilmeli metin içine yerleştirilmemelidir. Kullanılan kısaltmalar altındaki açıklamada belirtilmelidir. Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalıdır ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir. Tablolar metin sonuna eklenmelidir. Resimler/fotoğraf kalitesi en az 300dpi olmalıdır.



Etik kurallar: Klinik araştırmaların protokolü etik komitesi tarafından onaylanmış olmalıdır. İnsanlar üzerinde yapılan tüm çalışmalarında, "Yöntem ve Gereçler" bölümünde çalışmanın ilgili komite tarafından onaylandığı veya çalışmanın Helsinki İlkeler Deklarasyonuna (www.wma.net/e/policy/b3.htm) uyularak gerçekleştirildiğine dair bir cümle yer almalıdır. Çalışmaya dahil edilen tüm insanların bilgilendirilmiş onam formunu imzaladığı metin içinde belirtilmelidir. Turkish Journal of Clinics and Laboratory gönderilen yazıların Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yapıldığını, kurumsal etik ve yasal izinlerin alındığını varsayacak ve bu konuda sorumluluk kabul etmeyecektir.

Çalışmada "Hayvan" ögesi kullanılmış ise yazarlar, makalenin Gereç ve Yöntemler bölümünde Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (www.nap.edu/catalog/5140.html) prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmek zorundadır.

Teşekkür yazısı: Varsa kaynaklardan sonra yazılmalıdır.

Maddi destek ve çıkar ilişkisi: Makale sonunda varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve varsa bu kuruluşların yazarlarla olan çıkar ilişkileri belirtilmelidir. (Olmaması durumu da "Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur" şeklinde yazılmalıdır.

Kaynaklar: Kaynaklar makalede geliş sırasına göre yazılmalıdır. Kaynaktaki yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 3 isim yazılıp ve ark. ("et al") eklenmelidir. Kaynak yazımı için kullanılan format Index Medicus'ta belirtilen şekilde olmalıdır (www.icmje.org). Kaynak listesinde yalnızca yayınlanmış ya da yayınlanması kabul edilmiş veya DOI numarası almış çalışmalar yer almalıdır. Dergi kısaltmaları "Cumulated Index Medicus" ta kullanılan stile uymalıdır. Kaynak sayısının araştırmalarda 25 ve derlemelerde 60, olgu sunularında 10, editöre mektupta 5 ile sınırlandırılmasına özen gösterilmelidir. Kaynaklar metinde cümle sonunda nokta işaretinden hemen önce köşeli parantez kullanılarak belirtilmelidir. Örneğin [4,5]. Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur. Yerli ve yabancı kaynakların sentezine önem verilmelidir.

Şekil ve tablo başlıkları: Başlıklar kaynaklardan sonra yazılmalıdır.

4. Şekiller: Her biri ayrı bir görüntü dosyası (jpg) olarak gönderilmelidir.

Makalenin basıma kabulünden sonra "Dizginin ilk düzeltme nüshası" sorumlu yazara e-mail yoluyla gönderilecektir. Bu metinde sadece yazım hataları düzeltilcek, ekleme çıkartma yapılmayacaktır. Sorumlu yazar düzeltmeleri 2 gün içinde bir dosya halinde e-mail ile yayın idare merkezine bildirecektir.

Kaynak Yazım Örnekleri

Dergilerden yapılan alıntı;

Özpolat B, Gürpınar ÖA, Ayva EŞ, Gazyağcı S, Niyaz M. The effect of Basic Fibroblast Growth Factor and adipose tissue derived mesenchymal stem cells on wound healing, epithelization and angiogenesis in a tracheal resection and end to end anastomosis rat model. Turk Gogus Kalp Dama 2013; 21: 1010-19. Kitaptan yapılan alıntı;

Tos M. Cartilage tympanoplasty. 1st ed. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag; 2009.

Tek yazar ve editörü olan kitaptan alıntı;

Neinstein LS. The office visit, interview techniques, and recommendations to parents. In: Neinstein LS (ed). Adolescent Health Care. A practical guide. 3rd ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1996: 46-60.

Çoklu yazar ve editörü olan kitaptan alıntı;

Schulz JE, Parran T Jr: Principles of identification and intervention. In:Principles of Addicton Medicine, Graham AW, Shultz TK (eds). American Society of Addiction Medicine, 3rd ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1998:1-10.

Eğer editör aynı zamanda kitap içinde bölüm yazarı ise;

Diener HC, Wilkinson M (editors). Drug-induced headache. In: Headache. First ed., New York: Springer-Verlag;1988:45-67.

Doktora/Lisans Tezinden alıntı;

Kılıç C. General Health Survey: A Study of Reliability and Validity. PhD Thesis, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Psychiatrics, Ankara; 1992.

Bir internet sitesinden alıntı;

Sitenin adı, URL adresi, yazar adları, ulaşım tarihi detaylı olarak verilmelidir.

DOI numarası vermek;

Joos S, Musselmann B, Szecsenyi J. Integration of Complementary and Alternative Medicine into Family Practice in Germany: Result of National Survey. Evid Based Complement Alternat Med 2011 (doi: 10.1093/ecam/nep019).

Diğer referans stilleri için "ICMJE Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References" sayfasını ziyaret ediniz.

Bilimsel sorumluluk beyanı: Kabul edilen bir makalenin yayınlanmasından önce her yazar, araştırmaya, içeriğinin sorumluluğunu paylaşmaya yetecek boyutta katıldığını beyan etmelidir. Bu katılım şu konularda olabilir:

a. Deneylerin konsept ve dizaynlarının oluşturulması, veya verilerin toplanması, analizi ya da ifade edilmesi;

b. Makalenin taslağının hazırlanması veya bilimsel içeriğinin gözden geçirilmesi

c. Makalenin basılmaya hazır son halinin onaylanması.

Yazının bir başka yere yayın için gönderilmediğinin beyanı: "Bu çalışmanın içindeki materyalin tamamı ya da bir kısmının daha önce herhangi bir yerde yayınlanmadığını, ve halihazırda da yayın için başka bir yerde değerlendirilmede olmadığını beyan ederim. Bu, 400 kelimeye kadar olan özetler hariç, sempozyumlar, bilgi aktarımları, kitaplar, davet üzerine yazılan makaleler, elektronik formatta gönderimler ve her türden ön bildirimleri içerir."

Sponsorluk beyanı: Yazarlar aşağıda belirtilen alanlarda, varsa çalışmaya sponsorluk edenlerin rollerini beyan etmelidirler:

1. Çalışmanın dizaynı

2. Veri toplanması, analizi ve sonuçların yorumlanması

3. Raporun yazılması

Kontrol listesi:

1. Editöre sunum sayfası (Sorumlu yazar tarafından yazılmış olmalıdır)

2. Başlık sayfası (Makale başlığı/kısa başlık Türkçe ve İngilizce, Yazarlar, kurumları, sorumlu yazar posta adresi, tüm yazarların e-mail adresleri, sorumlu yazarın telefon numarası)

3. Makalenin metin sayfası (Makale başlığı/kısa başlık Türkçe ve İngilizce, Özet/anahtar kelimeler, Summary/keywords, makale metni, kaynaklar, tablo ve şekil başlıkları, tablolar, şekiller)

4. Tablo ve grafikler metin içinde olmalıdır.

5. Şekiller (En az 300 dpi çözünürlükte) ayrı bir veya daha fazla dosya halinde gönderilmelidir.