

# Turkish Journal of Clinics and Laboratory



*Türk Klinik ve Laboratuvar Dergisi*

Mart 2022, Cilt:13 Sayı:1





# 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

Mart 2022, Cilt: 13, Sayı: 1 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 ÇITIRIK (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 OĞUZDOĞLU (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

### ORJİNAL MAKALE / ORIGINAL ARTICLE

- Prognostic Value of Metastatic Lymph Node Ratio in Locally Advanced Breast Cancer.....1**  
Local İleri Meme Kanserinde Metastatik Lenf Nodu Oranının Prognostik Önemi  
Sami BENLİ, Süleyman Özkan AKSOY, Ali İbrahim SEVİNÇ, Merih Güray DURAK, Serdar SAYDAM
- Prognostic value of left ventricular stroke work index in patients with advanced heart failure.....9**  
İleri evre kalp yetmezliği olan hastalarda sol ventriküler atım iş indeksinin prognostik değeri  
Omer YILDIZ, Cemal YENİGUN
- Kompozit Üretim Sektöründe Mesleksi Astım ve Tanı Sonrası Çalışma Hayatına Etkisi.....16**  
Occupational Asthma in the Composite Production Sector and Conditions of Employees after Diagnosis  
Nur Şafak ALICI
- Demographic, Clinical, and Laboratory Parameters in Predicting Postoperative Nausea/Vomiting in Patients .....22**  
**with Thoracic Epidural Analgesia in Thoracic Surgery**  
Göğüs Cerrahisi Ameliyatı Geçiren Torakal Epidural Kateter Takılan Hastalarda Postoperatif Bulantı/Kusmayı Öngörmedeki Parametreler  
Gülay ÜLGER, Ramazan BALDEMİR, Musa ZENGİN, Hilal SAZAK, Ali ALAGÖZ
- Transkateter Aort Kapak İmplantasyonunun Böbrek Fonksiyonları Üzerine Etkisi.....29**  
Effect of Transcatheter Aortic Valve Implantation On Kidney Functions  
Gülsüm BİNGÖL, Bengisu KESKİN MERİÇ, Özge Özden, Refika HÜRAL, Cüneyt KOCAŞ, Muharrem NASİFOV, Ahmet YILDIZ, Sait Mesut DOĞAN, Ömer GÖKTEKİN, Barış ÖKÇÜN,
- High-Sensitivity Modified Glasgow Prognostic Score For Predicting In-Hospital Mortality In Elderly Patients .....35**  
**With Non-ST Elevation Myocardial Infarction**  
ST Yükselmez Miyokard Enfarktüsü Yaşlı Hastalarda Hastane İçi Mortaliteyi Öngörmek İçin Yüksek Duyarlıkları Modifiye Glasgow Prognostik Skoru  
Lale Dinc Asarcikli, Habibe Kafes, Burak Acar, Duygu İnan, Duygu Genc, Sennur Unal
- AV Fistül Oluşturulması Sırasında Heparin ve Antibiyotik Kullanımı Gerekli mi Değil mi?.....42**  
Is Heparin and Antibiotic Use Necessary or Not Necessary During AV Fistula Creation?  
Ferit Kasımlı, Gökay Deniz, Bahadır Aytekin
- Surgical site infection outcomes of 2 different regimens for preoperative skin antisepsis: single layer with .....47**  
**povidone-iodine versus double layer with povidone-iodine/ octenidine dihydrochloride**  
Preoperatif cilt antisepsisi için 2 farklı rejimin cerrahi alan enfeksiyon sonuçları: povidon-iyot ile tek katmana karşı povidon-iyot / oktenidin dihidroklorür ile çift katman  
Veysel Barış Turhan, Ramazan Topcu, Alp Yıldız
- Correlation of Cancer Status and Brown Adipose Tissue Activity on 18F-Fluorodeoxyglucose positron.....52**  
**emission tomography/computed tomography**  
18F-Fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi'de kahverengi yağ dokusu aktivitesi ve kanser durumunun korelasyonu  
Mine Araz, Cigdem Soydal, Basak Gulpinar, Pinar Gunduz, Elgin Ozkan, Mustafa Sahin
- Can Systemic Inflammatory Index (SII) and MELD Score Predict Survival in Liver Metastatic Colorectal Cancer? .....59**  
Sistemik İnflamatuar İndeks (SII) ve MELD Skoru Karaciğer Metastatik Kolorektal Kanserde Sağ Kalımı Öngörebilir mi ?  
İbrahim KARADAG, Serdar KARAKAYA
- The Invisible Part of "ICEBERG":Extraintestinal Findings and Celiac Disease.....64**  
Buzdağının Görünmeyen Yüzü: Ekstraintestinal Bulgular ve Çölyak Hastalığı  
Serdar Karakaya, İbrahim Karadag, Aslıhan Mete Yıldırım, Oktay Bulur, Metin Uzman, Esin Beyan
- Adölesan İdiopatik Skolyozlu Hastalarda Uygulanan Eş Zamanlı Çift Rod Rotasyon Tekniğinin Torakal Kifoza Etkisi.....71**  
The Effect Of Simultaneous Dual-Rod Derotation Technique On Thoracal Kyphosis İn Patients With Adolescent İdiopathic Scoliosis  
Mustafa Caner OKKAOĞLU, Ali Teoman EVREN, İsmail DEMİRKALE, Yüksel Uğur YARADILMIŞ, Murat ALTAY
- Erken evre mide kanserli hastalarda iskelet kas dansitesinin sağkalım üzerine etkisi.....76**  
The effect of skeletal muscle density on survival in patients with early stage gastric cancer  
Hayriye Şahinli, Özlem DOĞAN, Yeliz Aktürk, Doğan Yazılıtaş, Gökşen İnanç İmamoglu, Mustafa Altınbaş

# INDEX





## İÇİNDEKİLER

- The relationship between red cell distribution width and resistant hypertension.....81**  
Kırmızı hücre dağılım genişliği ile dirençli hipertansiyon arasındaki ilişki  
Onder Bilge, Ercan TASTAN, Murat CAP, Ferhat ISIK, Yusuf Ziya SENNER, Metin OKSUL
- Identification of risk factors for ileus after orthopedic surgery: A comparative study.....87**  
Ortopedik cerrahiler sonrası görülen ileus için risk faktörlerinin araştırılması: Karşılaştırılmalı çalışma  
Murathan ERKENT, Emre KARAKAYA, Elifcan HABERAL, Ekin Kaya SİMSEK, Bahtiyar HABERAL
- Assessment of asynchronies on pressure time product (PTP) in active pediatric patients.....93**  
Pediyatrik aktif hastalarda asenkroninin basınç zaman ürününe etkisinin (PTP) değerlendirmesi  
Gokhan CEYLAN, Sevgi TOPAL, Gulhan ATAKUL, Mustafa COLAK, Ekin SOYDAN, Ozlem SANDAL, Pinar HEPDUMAN, Ferhat SARI, Utku KARASLAN, Hasan AGIN
- Kanser nedeni ile yapılan sağ hemikolektomi sonrası anastomoz kaçağına etki eden faktörler: Tek merkez deneyimi .....97**  
Factors affecting anastomotic leakage after right hemicolectomy for cancer: a single center experience  
Timuçin EROL, Salih SÜER, Mustafa ORUÇ, Kaya YORGANCI
- Frank sign may predict more advanced coronary artery disease in patients admitted with a first time acute coronary syndrome.....103**  
Frank sign ilk kez akut koroner sendromla başvuran hastalarda daha ileri koroner arter hastalığını öngörebilir  
Kadriye GAYRETLİ YAYLA, Mustafa Bilal OZBAY, Idris YAKUT, Yasin OZEN, Mevlut Serdar KUYUMCU, Mustafa KARANFIL, Ahmet Goktug ERTEM, Cagri YAYLA
- Multipl sklerozlu hastalarda dengenin değerlendirilmesinde Mini-BESTest ve manyetik rezonans görüntülemenin etkinliği.....110**  
The effectiveness of Mini-BESTest and magnetic resonance imaging in the evaluation of balance in patients with multiple sclerosis  
Hatice YÜKSEL, Semra MUNGAN
- Clinical severity and mortality predictors in COVID-19 intensive care patients: CTSS and CO-RADS.....116**  
COVID-19 yoğun bakım hastalarında klinik şiddet ve mortalite prediktörleri: CTSS ve CO-RADS  
Behiye Deniz KOSOVALI, Esra CIVGIN, Erdem OZKAN, Tulay Tuncer PEKER, Nevzat Mehmet MUTLU
- Son dönem böbrek yetmezliği olan 735 hastada ilk vasküler erişim yolu olarak santral venöz kateter ile .....124 arteriyovenöz fistülün karşılaştırılması**  
Comparison of use of central venous catheter and arteriovenous fistula as initial vascular access in 735 patients with end-stage renal disease  
Emre KARAKAYA, Aydinca AKDUR, Deniz Sarp BEYAZPINAR, Lara KAVASOGLU, Gokhan KAHRAMAN, Tugce SIRINOGLU
- Geçici kateter ile hemodiyaliz uygulanan hastaların yaşam kalitesi ve memnuniyet düzeylerinin değerlendirilmesi.....130**  
Evaluation of quality of life and satisfaction levels of patients who underwent hemodialysis with a temporary catheter  
Ferit KASIMZADE, Fatih ADA, Zeynep ERTEMUR
- Pandemi sürecinde göğüs hastalıkları yoğun bakımında COVID-19 dışı hastalarda tanı konulan toplum .....138 kaynaklı veya hastanede gelişen tüm enfeksiyonlar azaldı mı?**  
Have all community-acquired or healthcare-associated infections diagnosed in nonCOVID-19 patients in the pulmonary intensive care unit decreased in the pandemic?  
Deniz ÇELİK, Murat YILDIZ
- Comparison of the Efficacy of Oral and Parenteral Bisphosphonates in Patients with Postmenopausal .....146 Osteoporosis: A single-center, retrospective clinical study**  
Postmenapozal Osteoporozlu Hastalarda Oral ve Parenteral Bifosfonatların etkinliğinin Karşılaştırılması: Tek merkezli retrospektif klinik Çalışma  
Serdar MENEKSE, Dursune MENEKSE
- DERLEME/REVIEW**
- Kanser immünoterapisinde güncel yaklaşımlar ve immünoterapinin sınırlayıcı etkilerine genel bakış.....153**  
Overview of current approaches in cancer immunotherapy and limiting effects of immunotherapy  
Gül KOCA, Sakou SEYDOU, Özlem YILDIRIM
- COVID-19 günlerinde Türkiye'nin kritik kan stoklarının yönetimi ve çözüm önerileri.....166**  
Management of Turkey's critical blood stocks in the days of COVID-19 and suggestions for solutions  
Neslihan ALKIŞ, Oluş APİ, Serdar GÜNAYDIN, Nil Banu PELİT, Fevzi TORAMAN, Dilek Ünal YAZICIOĞLU

## ■ Original Article

## Prognostic Value of Metastatic Lymph Node Ratio in Locally Advanced Breast Cancer

### *Lokal İleri Meme Kanserinde Metastatik Lenf Nodu Oranının Prognostic Önemi*

Sami BENLİ<sup>1</sup> , Süleyman Özkan AKSOY<sup>2</sup> , Ali İbrahim SEVİNÇ<sup>2</sup> , Merih Güray DURAK<sup>3</sup> ,  
Serdar SAYDAM<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Mersin University Medical Faculty, Department of Surgery, Division of Oncological Surgery, Mersin/TURKEY

<sup>2</sup>9 Eylül University Medical Faculty, Department of Surgery, Division of Breast Surgery, İZMİR/TURKEY

<sup>3</sup>9 Eylül University Medical Faculty, Department of Pathology, İZMİR/TURKEY

#### ABSTRACT

**Aim:** In this study we evaluated the prognostic value of the lymph node ratio. (LNR: defined as the number of involved nodes divided by the number of the nodes examined).

**Patients and Methods:** In this retrospective study, patients underwent axillary dissection due to breast cancer were examined. We evaluated 348 women underwent axillary dissection for nonmetastatic breast cancer in 9 Eylül University Hospital between 2006 and 2016. LNR were divided into three groups as low, intermediate and high risk (low,  $\leq 0.20$ ; intermediate, 0.21-0.65; high,  $> 0.65$ ). Overall survival of the patients was estimated by the Kaplan Meier method for LNR. Overall relative mortality risks associated with LNR and pN were calculated by Cox regression.

**Results:** The mean survival was 95.1 months LNR high-risk group, while it was 100 months in N3 group. Even though it was not statistically significant, a lower survival rate of less than 5 months was observed in the LNR high group ( $P < 0.74$ ). High LNR associated with poor disease specific survival rates with the mean 76.73 months of follow up. In the multivariate analysis, high LNR was an independent poor prognostic factor in breast cancer (LNR $>0.65$  HR 3.08;  $p=0.002$ ).

**Conclusion:** LNR is highly significant in breast cancer and it provides more valuable information rather than TNM in terms of prognosis. Therefore, we think that, LNR can be used as a beneficial tool in breast cancer staging.

**Keywords:** breast cancer; lymph node ratio; survival.

Corresponding Author\*: Sami BENLİ, Mersin University Medical Faculty, Department of Surgery, Division of Oncological Surgery, Mersin/ TURKEY

E-posta: benlisami@outlook.com

ORCID: 0000-0003-4086-4316

Received: 10.12.2020 accepted: 21.02.2022

Doi: 10.18663/tjcl.838615

## ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada lenf nodu oranının prognostik değerini değerlendirdik. (LNR: ilgili düğümlerin sayısının incelenen düğümlerin sayısına bölümü olarak tanımlanır).

**Hastalar ve Yöntem:** Bu retrospektif çalışmada meme kanseri nedeniyle aksiller diseksiyon uygulanan hastalar incelendi. 9 Eylül Üniversitesi Hastanesinde 2006-2016 yılları arasında metastatik olmayan meme kanseri nedeniyle aksiller diseksiyon yapılan 348 kadın değerlendirildi. LNR düşük, orta ve yüksek riskli (düşük,  $\leq 0,20$ ; orta,  $0,21-0,65$ ; yüksek,  $> 0,65$ ) olarak üç gruba ayrıldı. Hastaların genel sağkalımı, LNR için Kaplan Meier yöntemi ile tahmin edildi. LNR ve pN ile ilişkili genel göreceli ölüm riskleri Cox regresyonu ile hesaplandı.

**Bulgular:** Ortalama sağkalım LNR yüksek risk grubunda 95.1 ay iken, N3 grubunda 100 aydı. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da, LNR yüksek grupta 5 aydan daha düşük bir sağkalım oranı gözlemlendi ( $P < 0,74$ ). Ortalama 76.73 aylık takip süresinde LNR yüksek grupta hastalığa bağlı daha düşük sağkalım görüldü. Çok değişkenli analizde yüksek LNR, meme kanserinde bağımsız bir kötü prognostik faktör olarak görüldü. ( $LNR > 0,65$  HR 3,08;  $p = 0,002$ ).

**Sonuç:** LNR meme kanserinde oldukça önemlidir ve prognoz açısından TNM'den daha değerli bilgiler sağlar. Bu nedenle meme kanseri evrelemesinde LNR'nin faydalı bir araç olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** meme kanseri; lenf nodu oranı; sağkalım.

## Introduction

Globally, breast cancer is the second most frequently diagnosed malignancy just behind lung cancer, accounting for over two million cases each year [1]. It is also the leading cause of cancer death among women worldwide. Axillary lymph node involvement and the number of metastatic axillary lymph nodes are the most important prognostic factors in breast cancer [2]. Currently, the TNM classification is used according to the staging system specified in the 8th edition of the AJCC (American Joint Committee on Cancer). TNM classification is divided into three groups based on the number of metastatic lymph nodes. These are pN1: 1-3 positive lymph nodes, pN2: 4-9 positive lymph nodes and pN3:  $\geq 10$  lymph nodes. However, the total number of lymph nodes dissected in the TNM staging is not taken into account. As it is known, the increase in the number of metastatic axillary lymph nodes is associated with a decrease in the average life expectancy and independent of the tumor diameter [3-5]. Results of recent studies suggest that all dissected lymph nodes rather than metastatic lymph nodes should be taken into account in terms of life expectancy [6-9]. Therefore, a new prognostic factor, lymph node ratio (LNR), is considered in the TNM stage. Lymph node ratio is the ratio of metastatic lymph nodes to all excised lymph nodes.

In this retrospective study, we compare the prognostic importance of the conventional AJCC N stage and the ratio based nodal staging system in breast cancer patients.

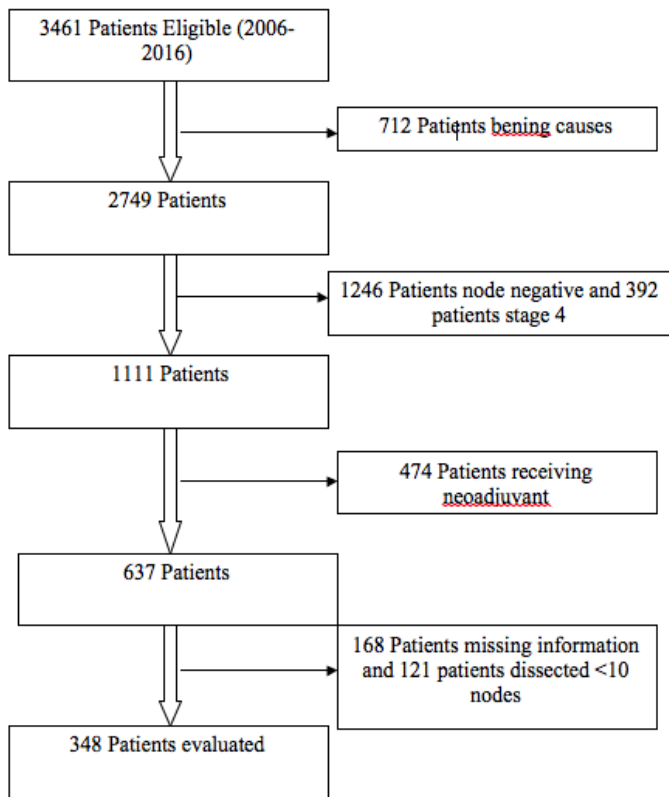
## Material and Methods

### Patient Selection

In this retrospective clinical study, patients who were operated breast disease between January 2006 and December 2016 at Department of General Surgery 9 Eylül University Medical Faculty Hospital. All procedures were performed by the same surgical team in tertiary center -University Teaching and Research Hospital- where the annual breast surgery procedures more than 400 cases and most of these are cancer procedures.

All parts of study and access to electronic medical records were approved by the Human Research Ethics Committee of 9 Eylül University, izmir, Turkey.

Patients' information was derived from hospital information management system data, and archives of pathology, radiology and general surgical departments archives. A total of 3461 patients were found to be eligible for this study. Patients who were operated with benign causes (N: 712), received neoadjuvant therapy (N: 474) or with metastases at the time of diagnosis (N: 392), has pathologically negative lymph node (N: 1246) were excluded; furthermore, patients with absolute number of dissected lymph node less than 10 (N: 121) and patients whose information was not fully achieved were not included in the study (N: 168). Finally, remaining 348 patients were evaluated (Figure 1).



**Figure 1:** Flow Chart of the Study

**Data Collection**

The study focused on age, menopausal status, comorbidities, radiological finding, tumor localization, presence or absence of sentinel sampling, type of the surgery, pathological tumor characteristic, total number of dissected lymph nodes, number of metastatic lymph nodes, receptor status, HER2 status, Ki67 value and adjuvant treatment (chemotherapy, radiotherapy and hormone therapy) were recorded.

Postoperative follow-up was performed within 3 months interval during the first 3 years, and physical examination and laboratory examination was performed every 6 months in the 4th and 5th years. For the disease-free survival, the period from the date of operation to the occurrence of recurrence and metastasis was accepted. The last follow-up date of the patients was 2018 April. In the axillary dissection technique, level 1 and 2 lymph node dissection were applied to all patients. All specimens were evaluated by pathological examination and total number of dissected lymph nodes and number of metastatic lymph nodes were recorded. The number of metastatic lymph nodes were divided by total number of dissected lymph nodes and lymph node ratios were determined. All patient data and optimal lymph node

ratios were analyzed using IBM SPSS 22 version. Lymph node ratios were divided into three groups as low, intermediate and high risk (low,  $\leq 0.20$ ; intermediate,  $0.21-0.65$ ; and high,  $> 0.65$ ). In addition, the number of lymph nodes was evaluated according to the TNM stage and divided into three groups. N1: 1-3 were recorded as metastatic nodes; N2: 4-9 were recorded as nodes; and N3: 10 and above were recorded as lymph nodes. Then, the survival rates of patients were compared according to lymph node ratios and TNM. In addition, low-risk N1 and intermediate -risk N2 and high-risk patients were compared separately with N3.

**Statistical analyses**

Chi-square test was performed in the comparisons of categorical variables. P values of Pearson Chi-Square coefficient are taken into consideration. Kaplan-Meier method was used to determine disease-free survival by evaluating the effect of positive lymph node number and lymph node ratio on survival. A Cox proportional hazards model was used to compare the parameters and to adjust for known prognostic clinical and pathological variables. In the primary analysis, we included age at diagnosis, tumor size, tumor grade, hormone-receptor status, Her2/Neu status, Ki 67 value and treatment modality. The prognostic value of LNR was evaluated, after adjusting for factors significantly associated with breast cancer recurrence and mortality. The 95% confidence interval was used to evaluate the effect of variable factors on survival. Statistical significance level (p) was considered as  $<0.05$  for all comparisons. All statistical analyzes were calculated using IBM SPSS 22.0 software.

**Results**

The mean follow-up period of the patients was 76.73 months. 60.62 % of the patients were postmenopausal and 39.4% of the patients were premenopausal. In terms of the operation type, 100 patients underwent modified radical mastectomy (MRM), 74 patients underwent wide excision (WE) and axillary dissection (AD), and 174 patients underwent axillary dissection following wide excision sentinel sampling. The average survival rate depending on the operation type is as follows: 102.7 months in patients undergoing MRM; 116.9 months in WE and AD; and 118.4 months in patients who underwent axillary dissection after wide excision after sentinel sampling. There was no significant difference when the mean survival was evaluated according to the operation types (p= 0.094).

In the pathologically evaluated material, the tumor size ranged from 2 mm to 105 mm and was found to be 25 mm on



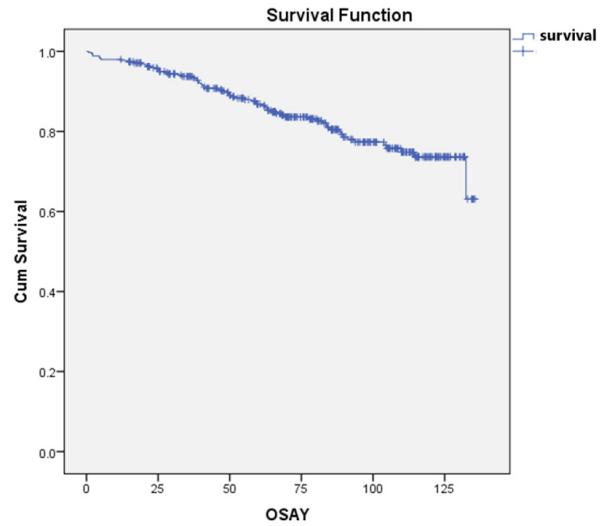
average. The tumors were grade 1 in 32 patients, grade 2 in 186 patients, and grade 3 in 119 patients. Estrogen receptor (ER) was negative in 17% of patients, 1+ in 10.7% of patients, 2+ in 18.9% of patients, and 3+ in 53.4% of patients. Progesterone Receptor (PR) was found to be negative in 29.9%, 1+ in 2%, 2+ in 15.5%, and 3+ in 52.6% of patients (Table 1).

**Table 1: Clinicopathological features of node-positive breast cancer Patients**

		No. of patients	%
Age (years)	Mean (Min-Max)	54 (24-87)	
Menopause status	Premenopause	211	60.6
	Postmenopause	137	39.4
Surgery	BCS	248	71.2
	MRM	100	28.8
Tumor size	<2 cm	128	36.7
	2-5 cm	186	53.6
	>5 cm	34	9.7
Tumor histology	Invasive ductal	130	37.4
	Invasive lobular	63	18.1
	Mixed	72	20.7
	Others	83	23.8
Histologic grade	Grade 1	33	9.2
	Grade 2	186	53.4
Estrogen receptor	Grade 3	119	34.2
	Positive	289	83
Progesterone receptor	Negative	59	17
	Positive	244	70.1
Her-2	Negative	104	29.9
	1+	39	11.2
Ki 67	2+	47	13.5
	3+	36	10.3
	0-20 %	107	30.7
	21-40 %	129	37
Metastasis	41-60 %	70	20
	61-80 %	28	8
	81-100 %	14	4
	Yes	53	15.2
	No	295	84.8

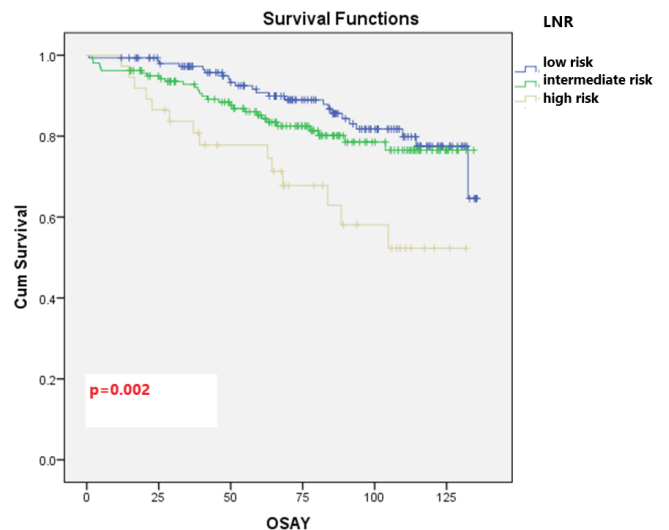
The overall mean survival (mean ± SD) of all patients in our study group was 75.5 ± 35.9 months (figure 2). Survival rates for 3, 5, 10 years were 93.7%, 86.6%, 73.6%, respectively. The survival rate was 116 ± 5.4 months in the group that underwent breast-conserving surgery, while it was 102.7 ± 4.1 months in the mastectomy group. There was no statistically significant difference between the two groups (p=0.094). When the patients were examined according to ER status in ER 1+, 2+,

3+, and negative group was 121.7, 120.6, 113.3, 107.8 months respectively. There were no statistically significant results for survival (p=0.255).



**Figure 2:** Survival analysis

The data in our study showed that the mean survival was 121 ± 2.6 (115-126) months in the N1 patient group, 112 ± 3.8 (105-120) months in the N2 patient group and 100 ± 2.2 (85-114) months in the N3 group. The 120-month survival rates for the N groups were 78.7%, 73.4%, 56.4%, respectively. The N3 group had significantly lower survival rates (p=0.001) (figure 3).



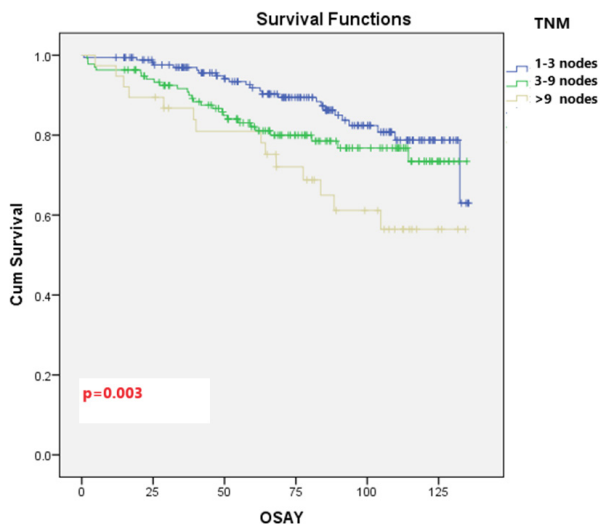
**Figure 3:** Kaplan – meier survival estimates according to risk groups by number of positive lymph nodes

To compare LNR subgroups and N1-2-3 groups in terms of survival rates: The mean survival in the LNR low-risk group was 120 ± 2.8 (115-126) months and 121 ± 2.6 (115-126) months in the N1 group respectively. There was no statistically

significant difference between the two groups in terms of survival ( $p < 0.378$ ).

The mean survival in the LNR intermediate risk group was  $114 \pm 3.4$  (107-121) months and  $112 \pm 3.8$  (105-120) months in the N2 group. There was no statistically significant difference in terms of survival ( $p < 0.422$ ).

Average life expectancy of LNR in low, intermediate and high groups are 84.9%, 82.3%, 62.2 % respectively. It is statistically significantly lower in the high group ( $p < 0.001$ ) (figure 4). In addition, the number of metastatic lymph nodes has an effect on the average life expectancy. According to the lymph node (N) category of TNM staging, the mean survival rates are 1-3, 4-9, 10 and above are 86.1%, 80.1%, 63.2% respectively ( $p < 0.001$ ).



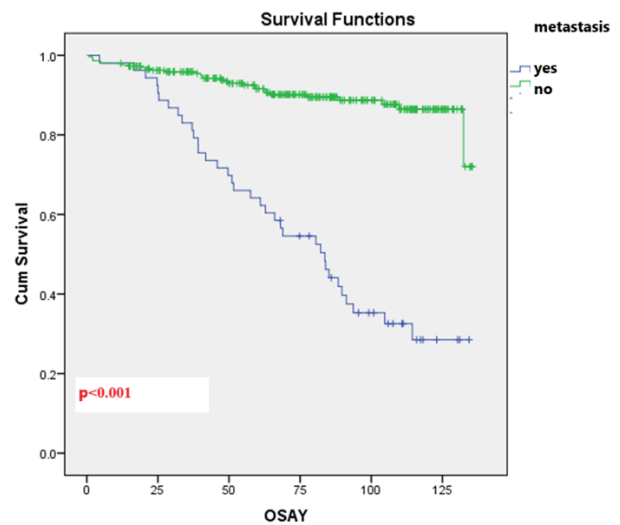
**Figure 4:** Kaplan – meier survival estimates according to risk groups by lymph node ratio (LNR) risk groups

When survival rates were compared according to LNR data, mean survival in LNR low risk group was  $120 \pm 2.8$  (115-126) months,  $114 \pm 3.4$  (107-121) months in LNR intermediate risk group, and  $95.1 \pm 7.7$  (80-110) months in LNR high risk group (table 2). According to LNR groups, survival rates of 120

months were 78.1%, 73.2%, 46.6%, respectively. The LNR high-risk group had a significantly lower survival rate ( $p < 0.003$ ).

In 88.2% of patients, 10 or more lymph nodes were dissected. In 49.6% of the patients 1-3 metastatic nodes were detected. In 39.3% patients there were 4-9 metastatic nodes, and 11.1% of patients had 10 or more metastatic lymph nodes. In terms of lymph node ratio, 152 patients were in the low-risk group, 158 were in the intermediate risk group and 38 patients were in the high risk group.

During the follow-up period, metastasis was detected in 54 patients. In 294 patients, no metastasis was observed within the framework of clinical and radiological data. 35 of the patients with metastasis and 30 of those without metastasis died during follow-up. The mean survival was 81.2 months for patients with metastasis and 123.8 months for those without metastasis. The effect of metastasis on the mean survival was statistically significant ( $p < 0.001$ ) (figure 5).



**Figure 5:** Survival analysis according to the metastasis

Lymph edema, bleeding and infection were evaluated as a morbidity. Lymph edema was detected in 14.7% of the patients.

**Table 2:** Overall survival in node-positive breast cancer patients (N = 348)

		No. of patients	%	N of death	Overall survival (month)	5 years survival rate (%)	p-value
No. of positive LN	1-3	174	56.5	24	121.1	86.1	0.003
	4-9	136	31.3	27	112.6	80.1	
	≥10	38	13.2	14	100	60	
Lymph node ratio group	Low (0.2)	152	43.7	23	120.7	84.9	0.002
	Intermediate (0.2-0.65)	158	45.4	28	114	82.3	
	High (>0.65)	38	10.9	14	95.1	62.2	



## Discussion

Breast cancer is the most common cancer in women. It is currently the second most common cause of cancer-related deaths. Although there are differences between the countries in terms of diagnostic evaluation, current radiological developments point out a global increase in the frequency of breast cancer. The number of metastatic lymph nodes is one of the most important prognostic factors in breast cancer. Correct evaluation and staging of the axillary region is of great importance in planning adjuvant treatment of patients. In recent years, several studies have shown that axillary lymph node ratio is superior to current TNM classification in evaluating tumor recurrence and survival [10]. In our study, too, the ratio of lymph nodes is an independent predictor of life expectancy in breast cancer patients.

In the AJCC statement, the average age of breast cancer is 62 years [11]. The mean age (mean, min-max) of the patients with breast cancer in our study consisted of 54.5, 24-87 years and patients younger than those in the literature.

The prognostic importance of lymph node ratio in breast cancer is increasing day by day. The prognostic significance of lymph node ratio has also been demonstrated in cancers of the esophagus, vulva, uterus, colon, stomach and pancreas [12-17].

There is no general consensus on the limits of lymph ratio in breast cancer. LNR is generally divided into 3 groups (low-intermediate -high risk) in all studies. In current studies, different rate values were used such as 0.10-0.50, 0.50-0.75, 0.33-0.67 0.17-0.43, 0.25-0.50, 0.10-0.50 [18-21]. However, there is no general consensus on which rate range is valuable, which means more studies are needed in larger patient groups.

In a wide array of studies, the LNR boundary ranges show variations. Some authors divide the ratio into two as low risk and high risk, while some others classify it as low, intermediate and high risk. In their study of node positive patients, Vinh-Hung et al. classified the patients lymph node ratio as low, intermediate and high risk. They classified the lymph node ratio as low risk <0.20, intermediate risk as 0.21-0.65, and high risk group > 0.65. However, they did not operate in large patient groups with wide limits of lymph node ratio. There is also a contradiction between some classifications. According to the cohort study reported by Ibrahim et al., the lymph node ratio of 0.21-0.65 and >0.65 did not affect the average life expectancy. However, in the study of Dings et al., and Ahn et al., the ratio of 0.21-0.65 and > 0.65 in lymph nodes shorten

the average life expectancy. In another study by Chagpar et al., the lymph node ratio of 0.21-0.65 did not affect the mean life expectancy; whereas, >0.65 lymph node ratio decreased the mean life expectancy.

In our study, we used low/ intermediate /high risk scale (0.21, 0.21-0.65, 0.65) developed by Vinh-Hung et al. Their study also examined the relationship between age and lymph node ratio and showed that both factors were effective on the surgeon. They found that average life expectancy was 59.2% in women with low LNR and older than 50 years. They found that lymph node ratio was 32.6% in the group older than 50 years. When high lymph node ratio was combined with advanced age, the mortality increased threefold in breast cancer [22].

According to current opinion, although the axillary lymph node dissection limits are not clear, at least 10 lymph nodes should be dissected in the evaluation of the axillary region [23]. Kirucuta and Tausch showed that in the evaluation of axillary region removal of at least 10 lymph nodes indicated that 90% of the staging was performed correctly [24].

In our study, in support of the literature, an average of 17 LNs was excised. Moreover, the importance of total lymph node number was emphasized. The total number of axillary lymph nodes examined varies according to the experience of the surgeon, the experience of the pathologist and the patient's anatomy. In terms of postoperative treatment modalities, sufficient lymph node dissection is very important in evaluating the axillary region. Since the wider axillary dissection changes the number of positive lymph nodes, this may cause changes in the patient's stage. Axillary lymph node dissection provides not only prognostic data but also important information on locoregional control of disease and life expectancy.

In our study, we evaluated the N3 group with high risk group in terms of survival. We found the mean survival in the LNR group as  $95.1 \pm 7.7$  (80-110) months and  $100 \pm 2.2$  (110-119) months for N3. Although it was not statistically significant, we found lower survival in the LNR group up to 5 months ( $p < .074$ ).

In evaluation of the overall survival of LNR groups with all N subgroups, we found HR: 3.028 (1.55-5.91) in the high-risk group of LNR. This gives about 3 times more valuable information for prognosis.

In recent years, there have been various limitations related to lymph node ratio. First, surgical technique and pathological evaluations of axillary dissection have not been studied sufficiently. Also, there may be differences between the centers

in terms of surgical techniques and pathological evaluations. In addition, as previously known, estrogen, progesterone, Ki67 index and HER2 status have an effect on prognosis; yet this has not been evaluated with lymph node ratio.

However, there are some limitations in our study as well. One of the most important constraints is that our study is single-centered. Extensive evaluations can be made with the LNR ratio by increasing the number of patients and the number of working centers. In spite of these, LNR is statistically significant and it is independent from the age of the patient, from the T stage, from the surgical form, and from pathological factors. The LNR ratio we used in our study was 0.21-0.65, which Vinh-Hung stated. Accurate data were obtained in survival studies. Our study also supports these ratios.

### Conclusion

LNR is highly significant in breast cancer. It gives more valuable information than TNM in showing the prognosis. Therefore, we think that LNR can be used effectively in breast cancer staging.

### Declaration of conflicting interests

The authors declared no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

### Funding

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

### References

1. World Health Organization International Agency for Research on Cancer. The Global Cancer Observatory. 2018 statistics. <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-factsheets.pdf> (Accessed on January 17, 2019).
2. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med*.2000;124: 966-.
3. Vinh-Hung V, Nguyen NP, Cserni G, et al. Prognostic value of nodal ratios in node-positive breast cancer: a compiled update. *Future Oncol* 2009; 5: 1585–603.
4. Hatoum HA, Jamali FR, El-Saghir NS, et al. Ratio Between Positive Lymph Nodes and Total Excised Axillary Lymph Nodes as an Independent Prognostic Factor for Overall Survival in Patients with Nonmetastatic Lymph Node-Positive Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 3388–95.
5. Woodward WA, Vinh-Hung V, Ueno NT, et al. Prognostic value of nodal ratios in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2910–6.
6. Vinh-Hung V, Verkooijen HM, Fioretta G, et al. Lymph node ratio as an alternative to pN staging in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 1062–8.
7. Peschard F, Benoist S, Julie C, et al. The ratio of metastatic to examined lymph nodes is a powerful independent prognostic factor in rectal cancer. *Ann Surg*. 2008; 248: 1067–73.
8. De Ridder M, Vinh-Hung V, Van Nieuwenhove Y, et al. Prognostic value of the lymph node ratio in node positive colon cancer. *Gut*.2006; 55: 1681.
9. Peng J, Xu Y, Guan Z, et al. Prognostic significance of the metastatic lymph node ratio in node-positive rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008;15: 3118–23.
10. Chagpar AB, Camp RL, Rimm DL. Lymph node ratio should be considered for incorporation into staging for breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2011; 18: 3143–8.
11. Amin MB, Edge FL, Edge SB, et al. The eighth edition AJCC Cancer Staging Manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017; 67: 93–99.
12. Walker MJ, Osborne MD, Young DC, et al. The natural history of breast cancer with more than 10 positive nodes. *Am J Surg* 1995; 169: 575–9.
13. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy: Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997; 337: 949–55.
14. Grills IS, Kestin LL, Goldstein N, et al. Risk factors for regional nodal failure after breast-conserving therapy: Regional nodal irradiation reduces rate of axillary failure in patients with four or more positive lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 658–70.
15. Knoop AS, Bentzen SM, Nielsen MM, et al. Value of epidermal growth factor receptor, HER2, p53, and steroid receptors in predicting the efficacy of tamoxifen in high-risk postmenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3376–84.
16. Gurkaynak M, Yildiz F, Atahan IL: T3N0M0 Breast cancer patients: A subgroup with favorable prognosis. *Turk J Cancer* 2003; 33: 144–9.
17. Tsuchiya A, Kanno M, Abe R. The impact of lymph node metastases on the survival of breast cancer patients with ten or more positive lymph nodes. *Surg Today* 1997; 27: 902–6.
18. Walker MJ, Osborne MD, Young DC, et al. The natural history of breast cancer with more than 10 positive nodes. *Am J Surg* 1995; 169: 575–9.
19. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. Postoperative



- radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy: Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997; 337: 949-955.
20. Grills IS, Kestin LL, Goldstein N, et al. Risk factors for regional nodal failure after breast-conserving therapy: Regional nodal irradiation reduces rate of axillary failure in patients with four or more positive lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 658-70.
  21. Knoop AS, Bentzen SM, Nielsen MM, et al. Value of epidermal growth factor receptor, HER2, p53, and steroid receptors in predicting the efficacy of tamoxifen in high-risk postmenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3376-84.
  22. Vinh-Hung V, Verkooijen HM, Fioretta G, et al. Lymph node ratio as an alternative to pN staging in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 1062-8.
  23. Schaapveld M, de Vries EG, van der Graaf WT, et al. The prognostic effect of the number of histologically examined axillary lymph nodes in breast cancer: stage migration or age association? *Ann Surg Oncol*. 2006; 13: 465-74.
  24. Kiricuta CI, Tausch J. A mathematical model of axillary lymph node involvement based on 1446 complete axillary dissections in patients with breast carcinoma. *Cancer*. 1992; 69: 2496-501.

## ■ Original Article

# Prognostic value of left ventricular stroke work index in patients with advanced heart failure

## *İleri evre kalp yetmezliği olan hastalarda sol ventriküler atım iş indeksinin prognostik değeri*

Omer YILDIZ\*<sup>1</sup> , Cemal YENIGUN<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Florence Nightingale Hospital, Department of Cardiology, Istanbul, TURKEY

<sup>2</sup>Istanbul Bilgi University, Department of Industrial Engineering, Istanbul, Turkey

### ABSTRACT

**Aim:** The impact of reduced myocardial contractility on patients' outcomes with advanced heart failure (HF) and the correct measurement units for its measure is most important. The present work aims to evaluate the prognostic value of the left ventricular stroke work index (LVSWI), which is considered a measure of myocardial contractility, in patients with advanced HF.

**Material and Methods:** Between September 2010 and July 2013, 172 patients with advanced HF admitted to the hospital to guide the specified therapies were included in this study. At baseline, patients were assessed with cardiac catheter-based hemodynamic measurements, ensued by the longitudinal follow-up (median of 52 months) for adverse outcomes (cardiac mortality, ventricular assist device (VAD) placement, and heart transplant (HTx)).

**Results:** Median LVSWI was 16 cJ/m<sup>2</sup>. Decreased LVSWI (<16 cJ/m<sup>2</sup>) was associated with increased adverse outcomes. We observed 50 cardiac deaths, 12 VAD placements and 10 HTx. The prognostic value of LVSWI remained significant after adjustment for age, gender, mean arterial pressure, pulmonary vascular resistance, right atrial pressure and estimated glomerular filtration rate (HR 0.379, 95% CI 0.17-0.84, p=0.017).

**Conclusion:** Lower LVSWI is an independent predictor of adverse outcomes in patients with advanced HF. Therefore, it could be used for individual risk stratification in these patients to predict clinical outcomes.

**Keywords:** Left ventricular dysfunction; heart failure; mortality; prognosis.

Corresponding Author\*: Omer YILDIZ, Florence Nightingale Hospital, Department of Cardiology, Istanbul, TURKEY  
oyildiz@kuh.ku.edu.tr

Gönderim: 13.08.2021 kabul: 20.09.2021

Doi: 10.18663/tjcl.981827

## ÖZ

**Amaç:** Azalan miyokard kontraktilitesinin ileri evre kalp yetmezliği (KY) olan hastaların sonuçları üzerindeki etkisi ve ölçümü için doğru ölçüm birimi çok önemlidir. Bu çalışma, ileri evre KY olan hastalarda miyokard kontraktilitesinin bir ölçüsü olarak kabul edilen sol ventrikül atım iş indeksinin (LVSWI) prognostik değerini araştırmayı amaçlamaktadır.

**Gereç ve Yöntemler:** Eylül 2010 ile Temmuz 2013 tarihleri arasında spesifik tedavi yöntemlerini alabilmek için hastaneye başvuran ileri evre KY olan 172 hasta bu çalışmaya dahil edildi. Başlangıçta kardiyak kateter bazlı elde edilen hemodinamik ölçümler longitudinal takipte (median 52 ay) ortaya çıkan olumsuz sonuçlar (kardiyak mortalite, ventriküler destek cihazı (VAD) implantasyonu ve kalp nakli (HTx)) ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Median LVSWI 16 cJ/m<sup>2</sup> idi. Azalan LVSWI (<16 cJ/m<sup>2</sup>), artan olumsuz sonuçlarla ilişkilendirildi. 50 kardiyak ölüm, 12 VAD implantasyonu ve 10 HTx gözlemledik. LVSWI'nin prognostik değeri, yaş, cinsiyet, ortalama arter basıncı, pulmoner vasküler direnç, sağ atriyal basınç ve tahmini glomerüler filtrasyon hızı için düzeltmeler yapıldıktan sonra anlamlı kaldı (HR 0.379, %95 CI 0.17-0.84, p=0.017).

**Sonuç:** Azalmış LVSWI, ileri evre KY hastalarında olumsuz sonuçların bağımsız bir öngörücüsüdür. Bu nedenle, klinik sonuçları tahmin etmek için bu hastalarda bireysel risk sınıflandırması için kullanılabilir.

**Anahtar kelimeler:** Sol ventrikül disfonksiyonu; kalp yetmezliği; mortalite; prognoz.

## Introduction

The impact of reduced left ventricular myocardial contractility arising from diverse etiologies on therapeutic decision making and prognosis is undisputed. Therefore, it is essential to determine the left ventricular myocardial contractility of the heart accurately. Traditionally, cardiac out (CO) and cardiac index (CI) values are used as myocardial contractility indicators [1].

The left ventricular stroke work index (LVSWI) is a hemodynamic parameter considered the left ventricle's myocardial contractility to maintain blood circulation [2]. Over time, decreased myocardial contractility leads to reduced stroke work and, consequently, to an increased heart rate in patients with advanced heart failure (HF) [3]. Since calculating the LVSWI does not include the variable heart rate, it is more suitable for computing sensitive myocardial contractility changes than CO and CI.

The present research aimed to investigate the prognostic value of LVSWI in patients with advanced HF.

## Material and Methods

### Study design and study population

Our study cohorts included 172 consecutive patients with advanced HF admitted to a tertiary hospital between September 2010 and July 2013 for medical treatment optimization and evaluation for mechanical circulatory support device implantation and assessment for heart transplantation (HTx). After receiving and understanding all the research-related information, informed consent was obtained from all study

populations. Local authorities approved this retrospective cohort study. From the patient's first contact to either undergoing ventricular assist device placement, HTx or cardiac mortality was defined as the length of follow-up time.

### Study protocol

At baseline, we performed both right-sided and left-sided heart catheterization for all study patients to evaluate the hemodynamic measurements used for the present analysis. Simultaneously performing right-sided and left-sided heart catheterization, access was obtained by percutaneous puncture of the femoral vein and artery. Following placement of both a catheter into the pulmonary artery and the ascending aorta, a mixed central venous sample and an arterial sample were obtained from the catheter's tip. We computed CO by using Fick's equation, and then we divided cardiac output by the body surface area to obtain the CI. A multipurpose catheter was inserted into the pulmonary artery to monitor right hemodynamics until the wedge position was reached. Then, at the end of expiration, pulmonary capillary wedge pressure (PCWP), pulmonary artery pressure, and right atrial pressure were measured one after the other. To measure mean arterial pressure (MAP) invasively, we inserted a pigtail catheter into the ascending aorta.

The left ventricular contractility was assessed by computation of LVSWI according to the following formula:  $LVSWI = SVI \times (MAP - PCWP) \times 0.0133322$ , where SVI is indexed stroke volume, and the factor 0.0133322 converts volume and pressure units

to centijoule (cJ) [4], which is the unit of work and energy measurement used in medicine to express cardiac work.

Patients have been categorized according to their functional capacity as class II or III, or IV in line with the New York Heart Association (NHYA) classification [5]. According to the American Society of Echocardiography guidelines, the left ventricular ejection fraction was determined using the biplane modified Simpson's method [6].

The measurements of the following variables were collected for all patients: Age, gender, left ventricular ejection fraction (LVEF), LVSWI, PCWP, estimated glomerular filtration rate (eGFR), MAP, right atrial pressure (RAP), CO, CI, pulmonary vascular resistance (PVR), mean pulmonary arterial pressure (MPAP), pulmonary arterial systolic pressure (PASP), transpulmonary gradient (TPG). Moreover, the following categorical variables were recorded as available or not available: cardiac resynchronization therapy-defibrillator (CRT-D), ischemic cardiomyopathy (ICMP), valvular heart disease, atrial fibrillation, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), hypertension, diabetes mellitus, angiotensin-converting enzyme inhibitors, beta-blockers, mineralocorticoid receptor antagonist medication (MRA), diuretic medication.

Since eGFR less than 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> is known to be an indicator of cardiovascular mortality [7,8], eGFR measurements of patients were reported as a dummy variable where 1 indicates that eGFR is below this threshold and 0 indicates otherwise. Measurement units of all variables are indicated in the tables.

### Statistical analysis

We fit univariate and multivariate Cox regression models on survival times to investigate all variables' effects on the hazard. We created an LVSWI dummy variable, which is 1 if the LVSWI observation of a patient is above the threshold 16 cJ/m<sup>2</sup> and 0 otherwise. The significant variables in the univariate regression models were CI, LVSWI, LVEF, PCWP, eGFR, MAP, RAP, PVR, MPAP, PASP, TPG, MRA and COPD. After this preliminary screening, we carried a stepwise procedure using all the significant variables to build a Cox regression model for studying their adjusted effects on the hazard. We used the well-known forward regression, where the Akaike Information Criterion (AIC) is the model comparison criterion. The base model includes age and gender as demographic variables, and CI is a commonly used variable in the literature. Table 3 displays the order of variables entering the model in the stepwise procedure, which may be

regarded as the importance of predictive power variables. After 6th step, adding a new variable does not improve the model. Therefore, the stepwise procedure is terminated.

### Results

Out of 172 patients, 11 had to be removed from the study as they did not provide enough observable lifetime due to death at the first contact or having a left ventricular assist device (LVAD) implantation. For the 161 patients in the study, the observed lifetime is the time from the first contact with the patient to an endpoint, which may refer to a cardiac death or some censoring form. A total of 50 cardiac deaths and 111 censoring times are observed, where the censoring times correspond to non-cardiac deaths (n=9), HTx (n=10), LVAD implantations (n=12), and being alive (without HTx or LVAD implantation) at the end of the study (n=80). Table 1 presents the patients' baseline characteristics stratified for LVSWI threshold 16 cJ/m<sup>2</sup>. Table 2 presents hemodynamics with the same stratification. How this threshold value was obtained will be explained below. In both tables, percentages of the indicated levels are reported for categorical variables, and means and standard deviations (in parenthesis) are reported for numerical variables.

Figure 1 displays the result of our search procedure for a reasonable threshold point for LVSWI, where several threshold values are plotted against the corresponding chi-squared distance between the survival curves of the patients having LVSWI values on either side of the threshold. As displayed in the figure, the largest distance is attained when the LVSWI threshold equals 16 cJ/m<sup>2</sup>. In other words, when the patients are divided into two strata as having LVSWI below (including) and above the threshold 16 cJ/m<sup>2</sup>, the log-rank test returns a chi-squared distance of 24.4 (p<0.0001), which is the maximum among all possible thresholds. Patients with LVSWI, less than or equal to 16 cJ/m<sup>2</sup>, have significantly smaller survival probabilities, therefore, may be regarded as high-risk patients. There are 44 patients below and 117 patients above this LVSWI threshold.

Figure 2 displays Kaplan-Meier estimates of survival functions for all patients based on LVSWI strata, along with 95% confidence intervals and numbers at risk by time. As indicated above, survival probability in the high LVSWI strata is significantly higher.



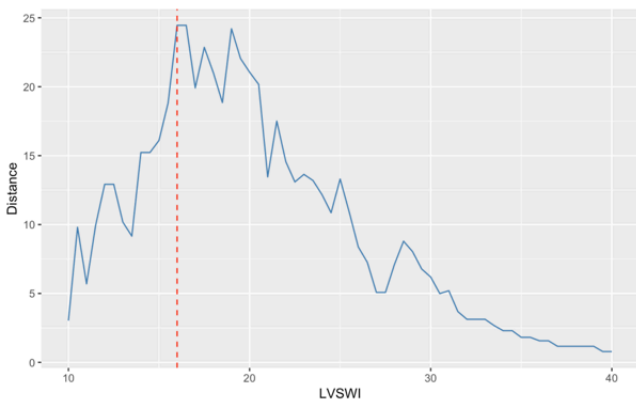
**Table 1.** Baseline characteristics

Variable	Overall (n=161)	LVSWI≤16 (n=44)	LVSWI>16 (n=117)	p-value
Age (Years)	58.7 (11.2)	56.5 (10.1)	59.5 (11.6)	0.1
Gender (Female)	26.1%	25.0%	26.5%	1
Left ventricular ejection fraction	27.4 (4.74)	24.7 (4.37)	28.5 (4.46)	<0.0001
Chronic obstructive pulmonary disease	13 %	4.5%	16.2%	0.088
Estimated glomerular filtration rate dummy (Low)	16.8%	31.8%	11.1%	0.0044
Cardiac resynchronization therapy-defibrillator	45.3%	52.3%	42.7%	0.365
Ischemic cardiomyopathy	55.9%	54.5%	56.4%	0.9726
Body surface area	1.88 (0.19)	1.83 (0.18)	1.90 (0.2)	0.048
Hypertension	57.8%	47.7%	61.5%	0.161
Diabetes mellitus	34.8%	31.8%	35.9%	0.765
Valvular heart disease	10.6%	18.2%	7.7%	0.1
Atrial fibrillation	8.7%	11.4%	7.7%	0.672
New York Heart Association class				
II	29.2%	11.4%	35.9%	0.004
III	56.5%	54.5%	57.3%	0.895
IV	14.3%	34.1%	6.8%	<0.0001
Medications				
Angiotensin converting enzyme inhibitors	73.9%	68.2%	76.1%	0.416
Beta blockers	83.2%	77.3%	85.5%	0.315
Diuretic	68.3%	72.7%	66.7%	0.585
Mineralocorticoid receptor antagonist	64.6%	70.5%	62.4%	0.481

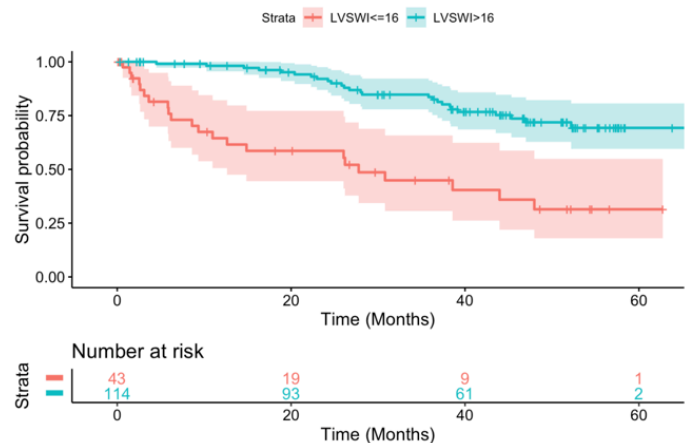
**Table 2.** Baseline haemodynamic values

Variable	Overall (n=161)	LVSWI≤16 (n=44)	LVSWI>16 (n=117)	p-value
Mean arterial pressure (mmHg)	85.0 (13.6)	79.6 (14.4)	87.1 (12.7)	0.0033
Right atrial pressure (mmHg)	9.71 (5.41)	12.3 (6.18)	8.74 (4.76)	0.0009
Cardiac index (L/min.m2)	2.09 (0.54)	1.63 (0.39)	2.27 (0.49)	<0.0001
Cardiac output (L/min)	3.80 (1.11)	3.01 (0.81)	4.31 (1)	<0.0001
Pulmonary capillary wedge pressure (mm Hg)	21.7 (8.97)	29.0 (9.32)	19.0 (7.14)	<0.0001
Pulmonary vascular resistance (dyn*sec/cm5)	260 (197)	392 (256)	210 (142)	<0.0001
Mean pulmonary arterial pressure (mmHg)	33.0 (12.4)	42.4 (12.8)	29.4 (10.3)	<0.0001
Pulmonary arterial systolic pressure (mm Hg)	50.9 (19.3)	64.9 (20)	45.6 (16.3)	<0.0001
Transpulmonary gradient (mm Hg)	11.3 (6.24)	13.6 (6.83)	10.5 (5.81)	0.00692

Numbers in parantheses are in standard deviations.



**Figure 1.** Search for LVSWI threshold value producing the maximum distance between survival curves.



**Figure 2.** Kaplan-Meier estimates for low and high LVSWI levels.

We fit univariate and multivariate Cox regression models on survival times to investigate all variables' effects on the hazard. We created an LVSWI dummy variable, which is 1 if the LVSWI observation of a patient is above the threshold 16 cJ/m<sup>2</sup> and 0 otherwise. The significant variables in the univariate regression models were CI, LVSWI, LVEF, PCWP, EGFR, MAP, RAP, PVR, MPAP, PASP, TPG, MRA and COPD. After this preliminary screening, we carried a stepwise procedure using all the significant variables to build a Cox regression model to study their adjusted effects on the hazard. We used the well-known forward regression, where the Akaike Information Criterion (AIC) is the model comparison criterion. The base model includes age and gender as demographic variables and CI as it is a commonly used variable in the literature. Table 3 displays the order of variables entering the model in the stepwise procedure, which may be regarded as the importance of predictive power variables. After the 6th step, adding a new variable does not improve the model; therefore, the stepwise procedure is terminated.

**Table 3.** Forward Stepwise Cox Regression with Akaike Information Criterion (AIC)

	Variable to Enter	AIC
Base Model	Age, gender, cardiac index	448.95
Step 1	Estimated glomerular filtration rate	429.61
Step 2	Left ventricular ejection fraction	413.15
Step 3	Mean arterial pressure	405.0
Step 4	Right atrial pressure	396.78
Step 5	Left ventricular stroke work index	394.04
Step 6	Mineralocorticoid receptor antagonist	393.0

Details of the final adjusted multiple Cox regression model is given in Table 4, along with the unadjusted univariate Cox regression details for each variable in the final model. The reported hazard ratios correspond to the exponentials of regression coefficients, representing the corresponding variables' relative hazard. We see that the hazard ratio of LVSWI equals 0.379, indicating patients with LVSWI greater than the threshold 16 cJ/m<sup>2</sup> have about 62.1% less hazard than patients with LVSWI less than or equal to this threshold. Other significant variables are LVEF, RAP and MAP with similar interpretations. Given these four variables, CI, MRA, age and gender do not seem to affect the hazard significantly.

## Discussion

The present investigation has several important key findings. These may contribute to our understanding of the clinical

implications for assessing a patient's prognosis with advanced HF. First, this is an investigation with an adequate sample size of patients with advanced HF and long-term follow-up. Therefore, we were able to evaluate the clinical impact of LVSWI sufficiently. Second, LVSWI was associated with other common hemodynamic variables of HF severity. Third, we demonstrated a strong association between LVSWI and ventricular assist device- and heart transplant-free survival. Finally, in the present study LVSWI emerged as a significant hemodynamic predictor of adverse outcomes in patients with advanced HF.

The left ventricular stroke work is related to the left ventricle's work during a cardiac cycle to eject the stroke volume into the aorta [4]. As the kinetic energy and friction loss is negligible, it is presented by the area within the left ventricular pressure-volume diagram [9]. The most widely used system of measurement in science is the International System of Units ("Système international d'unités"), abbreviated as SI [4]. The Joule is SI derived unit for work or energy. The SI prefix "centi" represents a factor of 10<sup>-2</sup> Joules. The calculation with centijoule (cJ) unit is due to small measurements of LVSWI more precise than with Joules, and the result can be easily converted to Joules unit if necessary.

When comparing scientific papers, correct units of measurement are a critical condition. Since different units of measurement and formulas to calculate LVSWI are in use, a comparison of data from various studies is not without problems [10]. Therefore, only a few studies have the correct units of measurement and formulas whose outcomes can be compared.

The concept of LVSWI has been previously studied in investigations with small sample size and event rates. A previous trial of 63 patients with HF demonstrated at a one-year follow-up that patients with LVSWI less than 0,20 J/m<sup>2</sup> died of progressive HF while patients with LVSWI 0.4 J/m<sup>2</sup> were alive [11]. Looking back to our data, we found for the LVSWI a cut-off value of 16 cJ/m<sup>2</sup>, which is equal to 0,16 J/m<sup>2</sup>. This discrepancy could be related to the fact that in contrast to our homogeneous chronic advanced HF population, in the previous trial with small sample size, 26 of 63 patients had acute HF due to myocardial infarction, and the remainder had chronic or acute-on-chronic HF with moderate to severe symptoms [11]. In another prior investigation of 34 patients who underwent non-cardiac surgery, a rapid test with volume infusion was performed [12]. The ability to increase left ventricular work in response to hemodynamic stress as a

**Table 4.** Cox regression (proportional hazards) models

Variable	Hazard ratio	95% Confidence Interval	p-value
<b>Unadjusted</b>			
Age	1.009	0.98-1.04	0.498
Gender (1=female, 0=male)	1.077	0.57-2.03	0.82
Cardiac index (L/min.m <sup>2</sup> )	0.385	0.21-0.69	0.0009
<b>Estimated glomerular filtration rate dummy (Low %)</b>			
Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF)	2.261	1.17-4.36	0.015
Mean arterial pressure (mmHg)	0.918	0.86-0.98	0.0085
Right atrial pressure (mmHg)	0.973	0.95-0.99	0.0159
Left Ventricular Stroke Work Index (LVSWI) Dummy (1 if ≤16 0 if >16)	1.087	1.04-1.14	0.0004
Mineralocorticoid receptor antagonist (%)	0.264	0.15-0.46	<0.0001
	2.226	1.11-4.64	0.0242
<b>Adjusted</b>			
Age	0.995	0.96-1.03	0.774
Gender (1=female, 0=male)	0.906	0.42-1.92	0.797
Cardiac index (L/min.m <sup>2</sup> )	0.812	0.35-1.87	0.626
Estimated glomerular filtration rate dummy (Low %)	1.432	0.63-3.23	0.387
Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF)	0.939	0.87-1.01	0.097
Mean arterial pressure (mmHg)	0.961	0.936-0.987	0.0038
Right atrial pressure (mmHg)	1.090	1.03-1.15	0.001
Left Ventricular Stroke Work Index (LVSWI) Dummy (1 if ≤16 0 if >16)	0.379	0.17-0.84	0.017
Mineralocorticoid receptor antagonist (%)	1.669	0.79-3.51	0.177

predictor of perioperative cardiac complications was tested. The patients developing perioperative cardiac complication had an LVSWI of 0.28 J/m<sup>2</sup> and who recovered without a cardiac complication had 0.47 J/m<sup>2</sup>. In a prior study of 31 patients with severe HF, the stroke work index did not predict the one-year follow-up mortality [13]. Compared to the trials mentioned earlier, the present analysis had sufficient sample size and event rates and long-term follow-up period to demonstrate a strong association with LVSWI and mortality.

The renal perfusion is reduced in advanced HF, leading to impaired renal function. An indirect indicator of overall renal function is serum creatinine, strongly associated with HF and mortality progression in patients with cardiac dysfunction [14]. Calculating the eGFR using readily available clinical measurements can help identify advanced HF patients at increased cardiac death risk [8]. In a prior investigation, it has been reported that patients with congenital HF and ventricular dysfunction with reduced CO and eGFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> had a 3-fold increased risk of mortality [15]. Comparably, based on our results associating with eGFR, the LVSWI has an incremental prognostic value for cardio-renal outcomes in patients with advanced HF.

When looking at our data, it is noticeable that both RAP and MAP were also independently associated with cardiac death in multivariate Cox regression analysis. Commonly, the RAP value

has been used as a marker of right ventricular dysfunction. Compared to LVSWI, RAP is affected by tricuspid valve regurgitation, which occurs in response to right ventricular dilatation in pulmonary hypertension due to left-sided HF [16]. Hence, LVSWI is a more accurate measure of heart function. Compared to LVSWI, MAP is influenced by a complex interplay between the cardiovascular, renal, and autonomic nervous systems [17], and severe aortic regurgitation. Thus, LVSWI is a more robust and precise representation of cardiac performance. Furthermore, MAP and SVI, and PCWP, are hemodynamic parameters of cardiac function that can predict clinical outcomes, but one can not necessarily predict the other. For instance, cardiogenic shock is marked by decreased SVI and MAP and increased PCWP, whereas decreased SVI and MAP and PCWP mark distributive shock [18]. LVSWI integrates the above-mentioned hemodynamic parameters and, therefore, a more reliable representation of the overall cardiac function.

The loading conditions (preload and afterload) and contractility are essential determinants of cardiac function. Contractility indices should assess the performance potential of the heart without dependent on loading conditions. However, traditional contractility indices such as CO and CI are heavily dependent upon loading conditions and the heart rate. Still, the CI as indicators of myocardial contractility has been demonstrated to correlate well with prognosis [19,20]. According to our data, LVSWI overperformed CI referred to

predict adverse clinical outcomes, which could be related to the fact that the LVSWI is independent of heart rate [21].

### Study limitations

Based on the retrospective study design, the present investigation's findings should be interpreted with diverse restrictions. The attendance of selection bias for consecutive patients with advanced HF who were referred to a tertiary hospital for optimization of heart failure medication and to be evaluated for circulatory assist device implantation as well as for HTx cannot be ruled out. According to the severity of illness, however, patients with advanced HF are predetermined to compare adverse events. Furthermore, to analyzing the LVSWI at rest only at one point in time, it is obscure whether temporary hemodynamic changes are compatible with clinical outcomes. Due to the severity of the illness, however, no improvement in health can be expected. Furthermore, endpoints such as HTx and LVAD implantation might be biased by selecting donor heart availability and mechanical circulatory support.

### Conclusions

The outcome of the present analysis determines LVSWI  $<16\text{cJ}/\text{m}^2$  as having an independent association with increased risk of cardiac mortality. This result underlines the potential for LVSWI to be a useful tool for risk stratification in patients with advanced HF. Prospective randomized studies should confirm the prognostic value of LVSWI in patients with advanced HF.

### Declaration of conflict of interest

The authors have no conflicts of interest to declare. The authors received no funding for this work.

### References

1. Ramsey JD, Tisdale LA. Use of ventricular stroke work index and ventricular function curves in assessing myocardial contractility. *Crit Care Nurse* 1995; 15: 61-7.
2. Bilchick KC, Mejia-Lopez E, McCullough P, et al. Clinical impact of changes in hemodynamic indices of contractile function during treatment of acute decompensated heart failure. *J Card Fail* 2018; 24: 43-50.
3. Cooper LB, Mentz RJ, Stevens SR, et al. Hemodynamic Predictors of Heart Failure Morbidity and Mortality: Fluid or Flow? *J Card Fail* 2016; 22: 182-9.
4. Schramm W. The units of measurement of the ventricular stroke work: a review study. *J Clin Monit Comput* 2010; 24: 213-7.
5. American Heart Association. AHA medical/scientific statement 1994 revisions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with disease of the heart. *Circulation* 1994; 90: 644-5.
6. Hahn RT, Abraham T, Adams MS, et al. Guidelines for performing a comprehensive transesophageal echocardiographic examination: recommendations from the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. *J Am Soc Echocardiogr* 2013; 26: 921-64.
7. Thompson S, James M, Wiebe N, et al. Cause of Death in Patients with Reduced Kidney Function. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 2504-11.
8. Yildiz O, Aslan G, Demirozu ZT, et al. Evaluation of Resting Cardiac Power Output as a Prognostic Factor in Patients with Advanced Heart Failure. *Am J Cardiol* 2017; 120: 973-9.
9. Pilz G, Appel R, McGinn P. Calculation of the left ventricular stroke work index. *Crit Care Med* 1993; 21: 1248.
10. Settergren G. The calculation of left ventricular stroke work index. *Acta Anaesthesiol Scand* 1986; 30: 450-2.
11. Tan LB. Cardiac pumping capability and prognosis in heart failure. *Lancet* 1986; 2: 1360-3.
12. Leung DY, Armstrong G, Griffin BP, et al. Latent left ventricular dysfunction in patients with mitral regurgitation: feasibility of measuring diminished contractile reserve from a simplified model of noninvasively derived left ventricular pressure-volume loops. *Am Heart J* 1999; 137: 427-34.
13. La Vecchia L, Varotto L, Spadaro GL, et al. Left ventricular stroke work reserve as prognostic marker in severe heart failure. *Minerva Cardioangiol* 2006; 54: 249-55.
14. Ronco C, McCullough P, Anker SD, et al. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardio-renal syndrome: report from consensus conference of the acute dialysis qualitative initiative. *Eur Heart J* 2010; 31: 703-11.
15. Dimopoulos K, Diller GP, Koltsida E, et al. Prevalence, predictors, and prognostic value of renal dysfunction in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2008; 117: 2320-8.
16. Rao S, Tate DA, Stouffer GA. Hemodynamic findings in severe tricuspid regurgitation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013; 81: 162-9.
17. Domanski MJ, Mitchell GF, Norman JE, et al. Independent prognostic information provided by sphygmomanometrically determined pulse pressure and mean arterial pressure in patients with left ventricular dysfunction. *JACC* 1999; 33: 951-58.
18. Simmons J, Ventetuolo CE. Cardiopulmonary monitoring of shock. *Curr Opin Crit Care* 2017; 23: 223-31.
19. Franciosa JA. Why patients with heart failure die: hemodynamic and functional determinants of survival. *Circulation* 1987; 75: 20-7.
20. Szabo B, Marosi EK, Vargova K, et al. Cardiac Index by Transthoracic Echocardiography (CITE) study. *PLoS One* 2018; 13: 0207269.
21. Ochagavia A, Zapata L, Carrillo A, et al. Evaluation of contractility and postloading in the intensive care unit. *Med Intensiva* 2012; 36: 365-74.

■ Orjinal Makale

## Kompozit Üretim Sektöründe Mesleksel Astım ve Tanı Sonrası Çalışma Hayatına Etkisi

### *Occupational Asthma in the Composite Production Sector and Conditions of Employees after Diagnosis*

Nur Şafak ALICI\* 

Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, İş ve Meslek Hastalıkları Bölümü, İzmir / TÜRKİYE

#### Öz

**Amaç:** Bu çalışmada kompozit üretim işinde kullanılan pek çok kimyasalın neden olduğu Mesleksel Astım (MA) sonucu çalışanların hem klinik hem tanı sonrası sosyal durum, işyeri koşulları ve tanıya bağlı karşılaştıkları durumları değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışma kesitsel bir çalışmadır. Ağustos 2018- Ağustos 2021 tarihleri arasında meslek hastalıkları polikliniğine yönlendirilen bu sektörde çalışan, MA tanısı alan olgular değerlendirilmiştir. Olguların maruz kalım öyküleri, mesleki astım risk faktörleri yanı sıra meslek hastalıkları durum bildirir rapor sonrası işe devam etme ve klinik durumları değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** İzmir ve çevresinde bulunan fabrikalardan gelen toplamda 126 olgu değerlendirildi. Son tanı olarak 45 olguya (%35,7) astım tanısı konulurken bunlardan 33 olguya (%26,1) PEF izlemi yapılarak mesleki nedensellik ilişkisi kuruldu. Bu olgulardan 31'i (%93,9) erkek, yaş ortalaması 31,18± 5,5 min-maks 23-46 idi. Maruz kalım ile yakınmaların ortaya çıkması arasındaki latent süre ortancası 36 aydı. Çalışanların tanı sonrası Meslek Hastalığı (MH) kaydı veya SGK'ya MH bildirim konularında bilgi sahibi olmadıkları görüldü. Olguların çoğunluğu (30 olgu, %93,7) işyerinde sağlığı tehdit eden risk varlığı olduğunu, en sık riskin toz ve kimyasal riskler olarak bildirdi. Olgulardan 19 (%57,5)'u MH raporunu aldıktan sonra işyerinden ayrılmış, 14 (%42,5) olgu ise rapor sonrası aynı işyerinde çalışmaya devam ediyordu. Bunlardan 8 (%24,2)'ine bölüm değişikliği yapılmıştı. 25 olguya (%75,7) işten ayrılması için baskı yapılmıştı. İşten ayrılan olgulardan sadece 1 tanesi kendi ayrılış yapmıştı diğer 18 (%54,5) olgunun sözleşmesi işveren tarafından feshedilmişti. İşten ayrıldıktan sonra bütün olguların yakınmaları gerilemiş ve ilaç kullanım ihtiyacı azalmıştı.

**Sonuç:** Kompozit materyal üretim sürecinde çalışanların sağlık etkilerini ortaya koymuş, MH tanısı sonrası işyerinde karşılaştıkları etkileri değerlendirilmiştir. İşyerinde MH izlemi ve yönetimi açısından elde edilen sonuçların çalışanların haklarını korumak bakımından halen oldukça yetersiz olduğu görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** mesleksel astım; kompozit üretim sektörü; işten ayrılma.

## Abstract

**Aim:** We aimed to discuss health problems encountered during composite material production process and occupational asthma (OA) that may arise.

**Material and Methods:** The study is a cross-sectional study. Cases diagnosed with OA, working in this sector, who were referred to the occupational diseases outpatient clinic between August 2018 and August 2021 were evaluated. Besides exposures and OA risk factors, working conditions and clinical situations of employees after occupational diseases (OD) report were discussed.

**Results:** A total of 126 cases were evaluated. As the final diagnosis, asthma was diagnosed in 45 cases (35.7%), and an occupational causality relationship was established by PEFmeter monitoring in 33 cases (26.1%). Of these cases, 31 (93.9%) were male, and the mean age was 31.18±5.5 (min/max 23-46). The median latent time between exposure and onset of symptoms was 36 months. Cases did not have any idea about Occupational Disease (OD) registration or reporting to SSI after diagnosis in the workplace. 19 (57.5%) of the cases left the work and 14 (42.5%) cases continued to work in the same workplace after the OD report. Eight (24.2%) of this cases department had changed. Twenty five cases (75.7%) were forced to quit their jobs by employers. After cessation of the occupational risks, all patients' complaints and need for medication regressed.

**Conclusion:** The health effects of the workers in the production process of the composite material were revealed, and the effects they encountered in the workplace after the diagnosis of OD were demonstrated.

**Key Words:** Occupational asthma; composite manufacturing sector; unemployment.

## Giriş

Kompozitler; iki farklı malzemenin (matris yani bağlayıcı ve diğeri takviye) birbiri içerisinde çözünmeyecek şekilde birleştirilmesiyle elde edilen materyallerdir. Bu şekilde kendisini oluşturan malzemelerin tek başına sahip olamadığı özelliklere sahip olurlar [1]. Ahşap, çelik veya alüminyum gibi geleneksel olarak kullanılan malzemelere göre üstün fiziksel özellikler ve tasarım esnekliği sunarlar. Bu özelliklerinden dolayı son yıllarda otomotiv, inşaat ve rüzgâr enerjisi sektöründe yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır [1]. En sık kullanılan kompozitlerden biri, cam elyafın polimerik bir malzeme (normalde bir epoksi veya polyester) içine gömülü olduğu "fiberglas" malzemelerdir. Kompozit ürün üretiminde en sık epoksi reçineler ve sertleştiriciler (Bisfenol A (BPA), izosiyanatlar), cam ve karbon kumaşları (cam yünü ve silika), ahşap veya lif levha (MDF), ara malzeme olarak Polyvinyl chloride (PVC), Polietilen tereftalat (PET), Polyuretan (PU), Polystyrene (PS), Styreneacrylonitrile (SAN) vb. içeriği olan malzemeler kullanılmaktadır [2]. Üretim sürecinde iş akışındaki cam elyaf veya ana malzeme döşeme, reçine ve sertleştiricilerin uygulanması, metal taşlama işleri, boya işleri sırasında maruz kalım nedeniyle çalışanların sağlığı etkilenmektedir [3,4,5].

Bu kimyasallara maruz kalım ile mesleksel Astım (MA) gelişimi hem duyarlanma hem irritasyon yolu ile olmaktadır [6]. MA tanısının konulması yalnızca etkilenen işçiler için önemli sağlık

sonuçlarına değil, aynı zamanda işçiler, işverenler ve toplum için önemli sosyo-ekonomik sonuçlara yol açabilir. MA tanısı sonrası özellikle sorumlu etkene maruz kalmaktan tamamen kaçınan çalışanların, uzun süreli işsizlik ve düşük gelir sorunları ile karşı karşıya kaldıkları gösterilmiştir [7,8].

Bu çalışmada kompozit materyal üretim işinde kullanılan pek çok kimyasalın solunum sistemi başta olmak üzere insan sağlığı üzerine zararlı etkilerinin ortaya koyulması, MA tanısı konulan çalışanların hem klinik hem tanı sonrası sosyal durum, işyeri koşulları ve tanıya bağlı karşılaştıkları durumları değerlendirmeyi amaçladık.

## Gereç ve Yöntemler

Çalışma tanımlayıcı bir çalışmadır. Ağustos 2018- Ağustos 2021 tarihleri arasında Meslek Hastalıkları Polikliniği'ne yönlendirilen bu sektörde çalışan, MA tanısı alan tüm olguları kapsayacak şekilde planlandı. Kompozit sektöründe çalışmış ve MA tanısı alan tüm hastalar çalışmaya dahil edildi, olgu seçimi yapılmadı. Olguların demografik özellikleri, meslek ve maruz kalım öyküleri, yakınma varlığı, sigara kullanım durumu, işe giriş ve periyodik muayene bulgular (radyolojik ve fonksiyonel), laboratuvar, fonksiyonel ve radyolojik bulguları, PEF izlemleri ve son tanıları olgu dosyalarından kaydedilmiştir. Bu olguların tanı sürecinde işyerleri ile iletişime geçilerek işe giriş muayeneleri, periyodik muayeneler, kullanılan kimyasalların bilgisi elde edilmiştir.

MA tanısı, belirli kılavuzlar kullanılarak tekrarlanan bir süreçte verilerin birleştirilmesi ile eğitilmiş uzman tarafından konuldu. Prosedürler, nonspesifik bronşiyal hiperreaktivite (NSBH) veya reversible havayolu obstruksiyonun gösterilmesi, immünolojik duyarlılığın değerlendirilmesini (cilt prick testleri, spesifik IgE), işte ve iş dışında seri PEF/FEV1 ve/veya NSBH ölçümlerini içeriyordu. İşyerinden maruz kalım bilgisi, işe giriş, periyodik muayene bilgisi ve klinik değerlendirmeleri ile birlikte nedensellik ilişkisi kurularak MA tanısı rehberlere göre konulmuştur [6,9,10,11,12].

Bu olgulara meslek hastalıkları durum bildirir rapor sonrası çalışma durumu, işyeri koşulları hakkında bilgi almak amacıyla, tanı sonrası en az 1 ay sonra tekrar ulaşılarak yapılandırılmış anket formu dolduruldu. Tüm katılımcılardan sözlü onam alındı. Anketler, üç ana değişken alanına ilişkin bilgilerden oluşuyordu. İlk bölüm, MH raporundan sonra kişinin istihdam durumuna odaklanan soruları içeriyordu. Çalışan işten çıkarılmışsa, ikinci bölüm, işten çıkarma süreci hakkında ayrıntılı bilgi içermektedir. Üçüncü kısım ise, MH tanı sonrası işyerinde verilen tepki, alınan önlemler, çalışanın işyerindeki risk algısı ve yasal süreçler ele alındı. MA risk faktörleri yanı sıra işyerine ait sosyal özellikler, MH durum bildirir rapor sonrası işe devam etme durumları ve gelir kayıp durumları irdelenmiştir.

Veri SPSS 22.0 paket programı ile değerlendirilmiştir. Ölçümle belirtilen değişkenlerin dağılım özelliği Kolmogorov-Smirnov testi ve basıklık ve çarpıklık katsayıları ile değerlendirilmiştir. Katsayıların -1,5 ile +1,5 arasında olması durumunda verinin normal dağıldığı varsayılmıştır. Tanımlayıcı bulgular için sayımla belirtilen değişkenler sayı ve yüzdelerle, ölçümle belirlenen değişkenler, değişken normal dağılıma uyuyor ise ortalama±standart deviasyon; normal dağılıma uymuyor ise ortanca ile belirtilmiştir. Ölçümle belirtilen değişkenlerin bağımlı değişkenle ilişkisini değerlendirmede, t-testi kullanılmıştır. Veri parametrik dağılım koşullarına uymadığı takdirde ölçümle belirtilen değişkenleri değerlendirmede Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Sayımla belirtilen kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  kabul edilmiştir. Etik kurul onayı Kurum Etik Kurulu'ndan 139/2021 sayılı karar ile alınmıştır.

## Bulgular

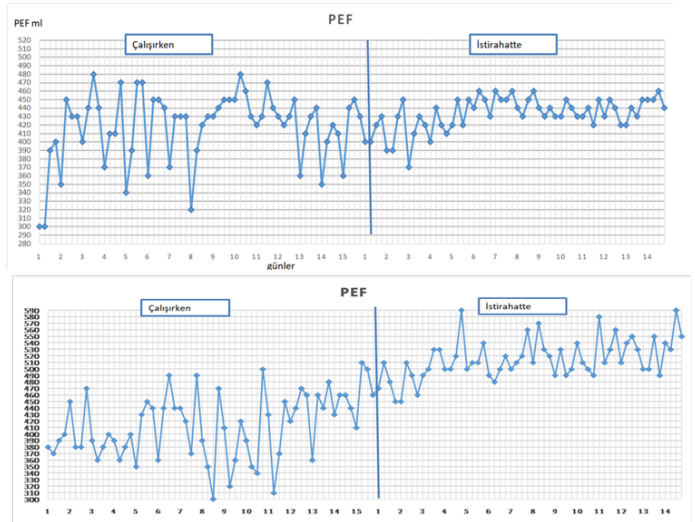
İzmir ve çevresinde bulunan fabrikalardan gelen toplamda 126 olgu değerlendirilmiştir. Son tanı olarak 45 olguya (%35,7) astım tanısı konulurken bunlardan 33 olguya (%26,1) mesleki nedensellik ilişkisi kurularak MA tanısı konuldu. Bu olgulardan 31'i (%93,9) erkek, yaş ortalaması  $31,18 \pm 5,5$  (min-maks 23-46) idi. Maruz kalım ile yakınmaların ortaya çıkması arasındaki süre

latent süre ortancası 36 aydı. Olguların çeşitli özellikleri ve çalıştıkları sektörler Tablo 1'de sunulmuştur. Olgulardan (%39,3  $n=13$ ) işyeri hekimi tarafından polikliniğe yönlendirilmişti. PEF izlemleri Şekil 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1:** Değerlendirilen olguların çeşitli özellikleri

ÖZELLİKLER		Olgular (n=33)
Yaş (yıl) Ortalama (min-maks)		31,18± 5,5 (23-46)
Cinsiyet n(%)	Erkek	31 (93,9)
	Kadın	2 (6,1)
Tütün Kullanımı n(%)	Aktif içici	23(69,7)
	Hiç içmemiş	7(21,3)
	Sigarayı bırakan	3(10)
Sigara paketyıl Ortanca (27-75 persentil)		9 (6-20)
Latent süre *(ay) Ortanca (27-75 persentil)		36(11-45)
Başvuru şekli	İşyeri hekimi	13 (39,3)
	Göğüs hastalıkları uzmanı	11 (33,3)
	Kendi başvurusu	9 (27,3)
Çalıştığı iş kolu [n(%)]	Rüzgâr türbini üretim işçisi	25(78,1)
	Otomotiv parça üretim işçisi	4 (12,5)
	MDF üretim/ kesim	2(6,25)
	Ortez protez üretim işçisi	1 (3,1)

\* Maruz kalım ile yakınmaların ortaya çıkması arasındaki süre  
MH: Meslek Hastalıkları



**Şekil 1:** Meslek Astımı tanılı olguların PEF izlemleri

İşyerinde tanı sonrası MH kaydı veya Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) 'na bildirim, işyerinde kullanılacak ekipmanların seçimi ile ilgili risk değerlendirmesi yapıp yapılmadığı hakkında 25 (%75,7) çalışanın fikri olmadığı görüldü. Olguların çoğunluğu (30 olgu %93,7) işyerinde sağlığı tehdit eden risk varlığı olduğunu belirtirken en sık risk toz ve kimyasal riskler idi. Olgulardan 19 (%57,5)'u MH raporunu aldıktan sonra işyerinden ayrılmış, 14 (%42,5) olgu ise rapor sonrası aynı

işyerinde çalışmaya devam ediyordu. Bunlardan 8 (%24,2)'ine bölüm değişikliği yapılmıştı. 25 olguya (%75,7) işten ayrılması için baskı yapılmıştı. İşten ayrılan olgulardan sadece 1 tanesi kendi ayrılış yapmıştı diğer 18 (%54,5) olgunun sözleşmesi işveren tarafından feshedilmişti. İşten ayrıldıktan sonra bütün olguların yakınmaları gerilemiş ve ilaç kullanım ihtiyacı azalmıştı. Hiçbir olgu işe iade davası açmamışken 2 (%6,1) olgu işverene maddi/manevi tazminat davası açmıştı (Tablo II).

**Tablo II.** Mesleksel Astım olguların işyeri özellikleri ve tanı sonrası durumları

Özellik	Olgular n=33 (%100)	
Tanı sonrası işyerinde MH bildirim hakkında bilgisi olan olgular	Var	2(6,1)
	Yok	31(93,9)
Tanı sonrası işyerinde risk değerlendirme tekrarlandı mı?	Evet	2(6,1)
	Hayır	6(18,2)
	Bilgim yok	25(75,7)
İşyerinde sağlığı tehdit eden risk varlığı	Toz	30(93,7)
	Kimyasal	30(93,7)
	Ergonomik	28(87,9)
	Diğer	7(21,2)
MH rapor sonrası çalışma durumu	Aynı işyerinde çalışmak ve aynı işi yapmak	6(18,2)
	Aynı işyerinde çalışıp bölüm değişikliği yapıldı	8(24,3)
	İşveren tarafından işine son verildi	18(54,5)
	Kendi isteği ile işi bıraktı	1(3,0)

MH: Meslek Hastalığı

## Tartışma

Çalışmamızda bu sektörden MH kliniğine yönlendirilen 126 olgudan 33(%26,1) olguya MA tanısı konulmuş bu olgulardan 19(%57,5) olgunun MH rapor sonrası işten ayrıldığı gösterilmiştir. MA tanısı sonrası medikal tedavinin yanında etkili tedavi alerjen ile indüklenmiş MA'da etkenden tamamen uzaklaşma iken iritanlar ile indüklenmiş MA tanısında etkene maruz kalımın azaltılması ya da olabildiğince engellenmesidir [13,14]. Ancak işten çıkarmak çözüm olmamalıdır.

Dünya genelinde 2019 yılı itibarıyla, kompozit pazarının büyüklüğü 88,4 milyar dolara ulaşmıştır. Türkiye'de kompozit sektöründe orta ve büyük ölçekli 180 şirket, kısmen kompozit işi yapan 700-800 şirket olmak üzere yaklaşık 8200 çalışan vardır [15]. Türkiye'de 8 binden fazla kişiye istihdam sağlayan bu sektörden polikliniğimize İzmir ve çevresindeki kompozit

üretimi yapan fabrikalardan toplamda 126 olgu başvurmuştur. Kompozit materyal üretiminde iş akışında kimyasal ve toz maruz kalımı mevcut olup çalışmamızda işyeri ile iletişime geçilerek kullanılan kimyasallar talep edilmiştir. Elde edilen kimyasalların MGBF (malzeme güvenlik bilgi formu) incelenerek sağlık etkileri araştırılmış, nedensellik ilişkisinin ortaya koyulmasında kullanılmıştır. Bunlar içerisinde poliüretan yapıştırıcılar, epoksi reçineler (Bisphenol A), izosiyanatlar, stiren, anhidritler vb. birçok kimyasalın solunum yolu, cilt irritanı ve duyarlandırıcısı olduğu bilinmektedir [5,16,17,18].

Toplamda 45 (%35,7) olguya astım tanısı konulmuş olup %26,1 (n=33) olguda mesleki nedensellik ilişkisi kurulmuştur. Astım tanısı alan olgulardan %26,6 (n=12) olgunun tetkikleri tamamlanmasının nedeninin çalışanlarla yapılan telefon görüşmelerinde iş güvencesinin olmaması veya iş kaybı korkusu olabileceği düşünülmüştür. Olguların işten çıkarılmalarının hukuki düzenlemelerdeki boşluklardan kaynaklanan haksız bir uygulama gibi görünse de ülkemizde MH tanısı sonrası sıklıkla bildirilmektedir. Alıcı ve ark 'nın yaptıkları çalışmada pnömokonyoz tanısı alan olguların %60'ının tanı sonrasında işten çıkartıldığı saptanmıştır [19]. Piirila et al. Finlandiya'da MA tanısı konulduktan sonra işten çıkma oranını %14 olarak göstermiş [20], Lazarov ve ark. mesleki dermatit hastalarına odaklanmış ve bırakma ve işsizlik oranlarının sırasıyla %28,6 ve %32,8 olduğunu bulmuşlardır [21]. Beyan ve ark. Türkiye'de yaptığı çalışmada MH tanısı sonrası ilk 1 ayda bu oran %61 olarak gösterilmiştir [22]. Bizim çalışmamızda da tanı konulan olguların yaklaşık yarısında tanı sonrası iş kaybı gelişmiş olması ülkeler arasında fark olabileceğini düşündürmüştür. Meslek hastalıklarını önleme sorumluluğunun, yasal uygulamaların ve MH'ye ilişkin işveren, çalışan ve işyeri hekiminin algıları gibi ülkeye özgü parametrelerin, çalışanın işten ayrılma oranlarında etkili bir rol oynadığını göstermektedir.

Türkiye'de yasal düzenlemelere göre MH teşhisi konulduktan sonra çalışan uygun bir işe yerleştirilmelidir [23]. Tabii ki öncelikle işçinin sağlık durumunun ortaya konulmalı, mesleki maruz kalıma bağlı bir etkilenme düşünülüyorsa risk değerlendirmesi yapılmalı ve riskler ortadan kaldırılmaya çalışılmadık. Ancak çalışmamız aynı işyerinde 8 (%24,3) işçinin farklı bir departmana nakledilmesine rağmen 6 (%18,2) işçinin hiçbir değişiklik yapılmadan aynı departmanda çalışmaya devam ettiğini göstermiştir. Beyan ve ark yaptığı çalışmada tanı sonrası 34 (%23,2) işçinin aynı işyerinde farklı bir departmana nakledilmesine rağmen 23 (%15,8) işçinin hiçbir değişiklik yapılmadan aynı departmanda çalışmaya devam ettiğini



göstermiştir [22]. Lazorov ve ark. 46 (%65,7) işçi için iş türünde bir değişiklik önerildiğini ve 24 (%34,3) işçi için görevlerin değiştirildiğini göstermiş, katı yasal zorunluluklar ve denetimler oluşturulmadıkça işverenlerin işyerinde iş değişikliği yapmaya istekli olmadığını vurgulamıştır [21]. Bu nedenle MH tanısı konan işyerleri sık sık denetlenmelidir. İşverenler işyerlerinde önleyici tedbirler almaya teşvik edilmelidir. MH teşhisi nedeniyle çalışanlarını kaybetmek yerine, işveren işyerindeki riskleri ortadan kaldırmalı ve MH teşhisini daha ciddi sonuçları önlemek için bir fırsat olarak görmelidir.

Olguların işyerinden işe giriş muayene bilgileri, periyodik muayene bilgileri, olguların sağlığına ait varsa diğer tıbbi tahlil ve tetkik bilgileri, kullanılan kimyasalların MGBF, işyeri ortam ölçümleri ile ilgili bilgi talep edildi. İşyerinde kullanılan kimyasallar ile ilgili kullanılan kimyasallar hakkında bilgi edinildi ancak işyeri ortam ölçümlerinde ulaşılamadı. İşyeri ortam ölçümlerine ulaşılamaması çalışmanın kısıtlılıklarından biridir. Ayrıca astım tanısı koyulup PEF izlemi önerilen olgulardan %26,6 (n=12) kısmının PEF izlem yapmaması da diğer bir kısıtlılık olarak sayılabilir.

## Sonuç

Kompozit materyal üretim sürecinde çalışanların sağlık etkilerini ortaya koymuş, MH tanısı sonrası sosyal ve ekonomik olarak karşılaştıkları etkileri gösterilmiştir. Üretimde kullanılan pek çok kimyasalın solunum sistemi başta olmak üzere insan sağlığı üzerine zararlı etkileri gösterilmiştir. Çalışmamız giderek büyüyen bir sektörde çalışanların sağlığını ortaya koymak durum saptamak amacı ile sunulmuştur. Bu sektördeki çalışanların sağlığının korunması amacı ile takip ve ortam ölçümlerinin yer aldığı çalışmalar önemlidir. Primer koruma yani hastalık oluşmadan alınacak önlemler ve iş hijyeni uygulamaları ile gelişmekte olan ülkemizdeki bu sektörde çalışan sağlığının korunması mümkün olabilir. Değerlendirilen olgular az bilinen bu sektörün uzun dönem etkilerini izlemek ve yeni gelişebilecek MH önlemek için önemlidir. Ayrıca meslek hastalığı tanısı sonrası çalışma hayatlarına dönen olgular ülkemizde çeşitli sosyal ve ekonomik sorunlar ile yüz yüze gelmektedir. İşyerinde çeşitli riskler söz konusudur, ancak koruyucu önlemler yetersizdir. Tanı koyduğumuz her 2 olgudan birisinin tanı aldıktan sonra işyerinden ayrılmıştır. İşyerinde iş sağlığı ve güvenliği kültürü kâğıt üzerinde kalmaktadır. İşçilerin iş güvenesi yoktur. Ülkemizde MH poliklinik başvurusundan sonra işverenlerin işçilerin işlerine son verme çabasında olduklarını gözlemlemekle birlikte

yaptığımız çalışma ile neredeyse yarısının işten atıldığını göstermiş olduk. Meslek hastalığı tanısı sonrasında iş kaybı ve beraberinde sosyoekonomik kayıp önemli bir sorun gibi görünmektedir. Meslek hastalığı tanısı aslında işçiye değil iş yerine konan bir tanıdır. İşçiyi işten çıkarmak yerine işyerindeki risklerin azaltılması sağlanmalıdır.

## Çıkar Çatışması Beyanı

Bu makalenin hazırlanmasında herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

## Kaynaklar






1. "What are Composites". Discover Composites (İngilizce) Erişim adresi: <https://discovercomposites.com/what-are-composites/> Erişim tarihi: 22 Mayıs 2021.
2. Karabağ S. Rüzgar türbini kanadı imalatı. İzmir Rüzgâr Sempozyumu ve Sergisi . 23-24 Aralık 2011 erişim adresi:[http://www.ruzgarsempozyumu.org/?attachment\\_id=182](http://www.ruzgarsempozyumu.org/?attachment_id=182). Erişim tarihi: 22 Mayıs 2021.
3. Burton C, Bradshaw L, Agius R, et al. Medium-density fibreboard and occupational asthma. A case series. *Occup Med (Lond)*. 2011; 61: 357-63.
4. Beyan AC, Bahadır H, Cimrin AH. Rüzgar tribünü üretim işi ve meslek astımı riski: yeşil enerji ne kadar yeşil? *Göğüs Hastanesi Dergisi*. 2019; 33: 103-9.
5. Rother D, Schlüter U. Occupational Exposure to Diisocyanates in the European Union. *Ann Work Expo Health*. 2021; 23: 21.
6. Vandenplas O, Suojalehto H, Cullinan P. Diagnosing occupational asthma. *Clin Exp Allergy*. 2017; 47: 6-18.
7. Vandenplas O. Socioeconomic impact of work-related asthma. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcome Res* 2008; 8: 395-400.
8. Ayres JG, Boyd R, Cowie H, Hurley JF. Costs of occupational asthma in the UK. *Thorax* 2011; 66: 128-33.
9. Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, et al. ERS Task Force on the Management of Work-related Asthma. Guidelines for the management of work-related asthma. *Eur Respir J*. 2012; 39: 529-45
10. Jares EJ, Baena-Cagnani CE, Gómez RM. Diagnosis of occupational asthma: an update. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012; 12: 221-31.
11. Global strategy for asthma management and prevention: GINA Report, 2020.
12. Vandenplas O, Suojalehto H, Aasen TB, et al. ERS task force on specific inhalation challenges with occupational agents. specific inhalation challenge in the diagnosis of occupational asthma: consensus statement. *Eur Respir J*. 2014; 43: 1573-87 .

13. Vandenas O, Suojalehto H, Cullinan P. Diagnosing occupational asthma. *Clin Exp Allergy*. 2017; 47: 6-18.
14. Trivedi V, Apala DR, Iyer VN. Occupational asthma: diagnostic challenges and management dilemmas. *Curr Opin Pulm Med*. 2017; 23: 177-83.
15. 11. Kalkınma Planı Kimya Sanayii Çalışma Grubu Raporu, 2018.
16. Suojalehto H, Sastre J, Merimaa E, et al K. Occupational Asthma From Epoxy Compounds. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 7: 191-8 .
17. Nett RJ, Cox-Ganser JM, Hubbs AF, et al. Non-malignant respiratory disease among workers in industries using styrene-A review of the evidence. *Am J Ind Med*. 2017; 60: 163-80 .
18. Baur X, Czuppon AB, Rauluk I, et al. A clinical and immunological study on 92 workers occupationally exposed to anhydrides. *Int Arch Occup Environ Health* 1995; 67: 395–403.
19. Alici NS, Beyan A, Çımrın A. Pnömkonyoza sosyal yönden bir bakış. TORAKS ulusal kongresi ,2016 poster sunumu, Antalya.
20. Piirilä PL, Keskinen HM, Luukkonen R, et al. Work, Unemployment and LifeSatisfaction among patients with diisocyanate induced asthma-a prospective study. *JOccup Health* 2005; 47: 112-8.
21. Lazarov A, Rabin B, Fraidlin N, et al. Medical and psychosocial outcome of patients with occupational contact dermatitis in Israel. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 1061-5.
22. Beyan AC, Demiral Y, Cimrin A. Employment status changes of workers after referral to an occupational disease clinic. *J Occup Health*. 2018; 60: 494-501.
23. Türkiye Cumhuriyeti 6331 no'lu iş sağlığı ve güvenliği kanunu erişim adresi: <https://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.5.6331.pdf> erişim tarihi 10.09.2021

## ■ Original Article

# Demographic, Clinical, and Laboratory Parameters in Predicting Postoperative Nausea/Vomiting in Patients with Thoracic Epidural Analgesia in Thoracic Surgery

## *Göğüs Cerrahisi Ameliyatı Geçiren Torakal Epidural Kateter Takılan Hastalarda Postoperatif Bulantı/Kusmayı Öngörmedeki Parametreler*

Gülay ÜLGER , Ramazan BALDEMİR , Musa ZENGİN\* , Hilal SAZAK , Ali ALAGÖZ 

University of Health Sciences, Ankara Atatürk Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, Anesthesiology and Reanimation Clinic, Ankara/TURKEY

### Abstract

**Aim:** In thoracic surgery, many factors; such as the long duration of surgery and the use of volatile anesthetics may increase the frequency of postoperative nausea/ vomiting (PONV). Recent studies suggest that inflammatory markers such as neutrophil lymphocytes ratio (NLR) can predict PONV. This study aims to postoperatively examine the role of demographic, laboratory, and clinical data in predicting PONV in patients who underwent thoracotomy and received thoracic epidural analgesia (TEA).

**Material and Methods:** Data were collected for patients who underwent elective thoracic surgery and were administered TEA between March 2017 and December 2020. Patients' demographic data, laboratory parameters, and clinical characteristics; such as American Association of Anesthesiologists (ASA) physical score, erythrocyte distribution width (RDW), NLR, postoperative visual analog scale (VAS), were scanned. All patients who developed PONV were included in Group 1. Hospital records were used to select Group 2 patients who did not develop PONV.

**Results:** The incidence of PONV was determined as 14.77%. There was a statistically significant difference between the groups in terms of ASA and 24-hour VAS scores ( $p < 0.05$ ). Patients with PONV had statistically significantly higher 24-hour VAS scores ( $p < 0.05$ ). PONV was statistically significantly higher in patients with ASA III compared to other ASA groups ( $p < 0.05$ ). Multivariate analysis suggests that ASA, RDW, and 24-hour VAS are significant in predicting PONV. Lower RDW, higher ASA, and 24-hour VAS increase the risk of PONV.

**Conclusion:** Demographic data, laboratory parameters, and clinical characteristics were evaluated concerning their correlation with PONV in this study. It was observed that the frequency of PONV might increase in patients with low RDW levels. In addition, higher VAS values and ASA physical scores were also found to increase the risk of PONV in patients who underwent thoracotomy and administered TEA

**Keywords:** Postoperative nausea/vomiting; PONV; thoracic epidural analgesia; thoracic surgery.

Corresponding Author\*: Musa ZENGİN, University of Health Sciences, Ankara Atatürk Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, Anesthesiology and Reanimation Clinic, Ankara/TURKEY

E-mail: musazengin@gmail.com

ORCID: 0000-0003-2249-6521

Received: 05.11.2021 accepted: 21.12.2021

Doi: 10.18663/tjcl.1019702

## Öz

**Amaç:** Ameliyat süresinin uzun olması ve volatil anesteziğin kullanılması gibi birçok faktör göğüs cerrahisinde postoperatif bulantı/kusma (PONV) sıklığını artırabilir. Son çalışmalar, nötrofil lenfosit oranı (NLR) gibi inflamatuvar parametrelerin PONV'yi öngörebileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmanın amacı, torakotomi ameliyatı olan ve torasik epidural analjezi (TEA) uygulanan hastalarda postoperatif demografik, laboratuvar ve klinik verilerin PONV'yi öngörmedeki rolünü incelemektir.

**Gereç ve Yöntemler:** Mart 2017 - Aralık 2020 tarihleri arasında elektif göğüs cerrahisi geçiren ve TEA uygulanan hastaların verileri taranmıştır. Hastaların demografik verileri, laboratuvar parametreleri, Amerikan Anestezistler Birliği (ASA) fiziksel skorları, eritrosit dağılım genişliği (RDW), NLR, postoperatif vizuel analog skala (VAS) gibi klinik özellikleri incelenmiştir. PONV gelişen tüm hastalar Grup 1'e dâhil edilmiştir. PONV gelişmeyen Grup 2 hastalarını seçmek için hastane kayıtları kullanılmıştır.

**Bulgular:** PONV insidansı %14.77 olarak belirlendi. ASA ve 24 saatlik VAS skorları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p < 0.05$ ). PONV'li hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek 24 saatlik VAS skorları vardı ( $p < 0.05$ ). ASA III olan hastalarda PONV diğer ASA gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla görüldü ( $p < 0.05$ ). Çok değişkenli analiz; ASA, RDW ve 24 saatlik VAS'ın PONV'yi öngörmede önemli olduğunu göstermektedir. Daha düşük RDW, daha yüksek ASA ve 24 saatlik VAS, PONV riskini artırır.

**Sonuç:** Bu çalışmada demografik veriler, laboratuvar parametreleri ve klinik özellikler PONV ile korelasyonları açısından değerlendirildi. RDW düzeyi düşük olan hastalarda PONV sıklığının artabileceği gözlemlendi. Ayrıca torakotomi yapılan ve TEA uygulanan hastalarda yüksek VAS değerleri ve ASA fiziksel skorlarının da PONV riskini artırdığı bulundu.

**Anahtar Kelimeler:** Postoperatif bulantı/kusma; PONV; torasik epidural analjezi; torasik cerrahi.

## Introduction

The prevalence of postoperative nausea/vomiting (PONV) is found to be in a wide range of 34%-80% [1]. PONV is defined as retching, nausea, or vomiting that develops in the first 24 hours after surgery [2,3]. In patients undergoing thoracic surgery, the long duration of surgery and the use of volatile anesthetics may increase the frequency of PONV. PONV negatively affects patient comfort and can cause many problems such as dehydration, electrolyte imbalance, venous hypertension, esophageal rupture, separation of surgical suture lines, and life-threatening airway obstruction due to aspiration [4]. In the literature, many factors such as demographic characteristics of patients, anesthetic methods applied, opioid usage, duration of surgery, and type of surgery determine the incidence of PONV [5]. Inflammation is counted among several factors that increase the risk of nausea/vomiting [2]. Therefore, a relation can be detected between a parameter that is an indicator of inflammation and nausea/vomiting. Parameters such as Neutrophil/Lymphocyte Ratio (NLR) and Erythrocyte Distribution Width (RDW), which are routinely checked in all patients before surgery and can be calculated by complete blood count, can be evaluated as indicators of systemic inflammation. Therefore, a correlation between these parameters and PONV can be investigated. Recent studies are showing that inflammatory markers such as NLR can predict PONV [2, 3]. However, there were no studies on patients at risk for PONV and

the incidence of PONV in thoracic surgery. Therefore, evaluation of patients at risk for PONV in thoracic surgery operations, determination of the frequency of PONV in this patient group, and preoperative prediction of patients who may develop PONV may provide valuable contributions to the management of postoperative patient treatment.

This study aims to investigate the role of demographic, laboratory parameters, and clinical characteristics in predicting PONV in patients who underwent thoracotomy and received thoracic epidural analgesia (TEA).

## Material and Method

After the approval of the Local Ethical Committee (approval decision ID Number: 730, Date: 17.06.2021), the anesthesia and postoperative pain forms of patients who underwent elective thoracic surgery and were administered TEA between March 2017 and December 2020 were retrospectively evaluated.

Patients who had undergone thoracotomy with the same type of anesthesia (volatile anesthetic) and received TEA were included in our study. Patients who are between the ages of 18-80 years, are in the American Association of Anesthesiologists (ASA) I-II-III physical status (PS), have a body mass index (BMI) between 18.5 and 35 kg/m<sup>2</sup>, and were received TEA were included in our study.

Patients with the following criteria were excluded: Under

the age of 18 and over the age of 80 years, ASA PS IV and above, a BMI below 18.5 and above 35 kg/m<sup>2</sup>, severe systemic inflammatory disease, gastrointestinal disease, missing data, receiving intraoperative blood product transfusion, usage of constant anti-inflammatory drugs, steroids and antiemetic drugs. Moreover, patients undergoing emergency surgery and receiving a method other than volatile anesthesia and TEA were not included.

Patients' age, height, body weight, BMI, gender, diagnosis, ASA PS, preoperative neutrophils, lymphocytes, monocytes, platelet values, RDW, NLR, surgical procedure, duration of surgery, perioperative complications, postoperative Visual Analog Scale (VAS) score, whether there was a complaint of nausea/vomiting in the first 24 hours after surgery, perioperative antiemetic drug usage and doses were determined. NLR was calculated by dividing the absolute neutrophil count by the absolute lymphocyte count.

The patients were divided into two groups. All patients who underwent thoracotomy received TEA, and developed PONV; were included in Group 1. Hospital records were used to select Group 2 patients who underwent thoracotomy, received TEA, and did not develop PONV.

Standard anesthesia management and perioperative analgesia protocol, which is routinely used in the clinic, was applied to patients who underwent thoracotomy and received TEA. As a volatile anesthetic, 2-3% sevoflurane was administered in an oxygen/air mixture. In addition, intraoperative analgesia was provided by epidural infusion. In the intraoperative period; for TEA, 67.5 ml of bupivacaine, 201.5 ml of saline, and 10 mg/1 ml of morphine were given with a 270 ml elastomeric infusion pump. Bupivacaine 0.125% was administered epidurally with an elastomeric pump at a rate of 4 ml/hr for 3 days postoperatively.

Right before the end of the surgery in all patients, 50 mg of dexketoprofen and 100 mg of tramadol were given to contribute to postoperative analgesia, and 10 mg of metoclopramide was administered to prevent PONV. Postoperative epidural analgesia treatment with an elastomeric infusion pump was continued in the postoperative intensive care unit. Besides, dexketoprofen 50 mg in every 12 hours and paracetamol 1 g in every 6 hours were administered as routine intravenous analgesia protocol. Tramadol 50 mg was administered intravenously as "rescue analgesia" in the patients with VAS 4 and above.

In the postoperative follow-up; complications if any, postoperative VAS, presence of PONV in the first 24 hours,

whether antiemetic drugs were given after PONV, and the doses of antiemetic drugs were determined from the postoperative analgesia follow-up forms.

### Statistical Analysis

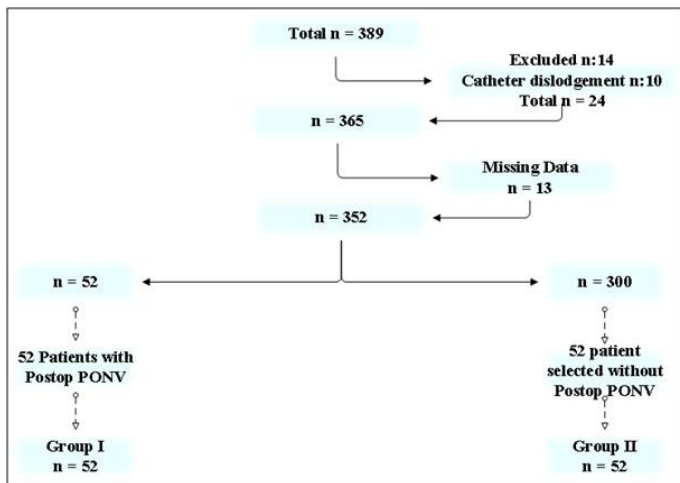
Data analyses were performed by using SPSS for Windows, version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, United States). Whether the distribution of continuous variables were normal or not was determined by the Kolmogorov-Smirnov test. Levene's test was used for the evaluation of homogeneity of variances. Unless specified otherwise, continuous data were described as mean  $\pm$  standard deviation for normal distributions, and median (interquartile range) for skewed distributions. Categorical data were described as the number of cases (%).

Statistical analysis differences in normally distributed variables between two independent groups were compared by Student's t-test. The Mann-Whitney U tests were applied for comparisons of the not normally distributed data. Categorical variables were compared using Pearson's Chi-Square test or Fisher's Exact test.

First, one variable binary logistic regression analysis was used with risk factors that are thought to be related to nausea/vomiting. Risk factors that have a p-value  $<$  0.25 at one variable logistic regression were included in the multinomial logistic regression model as independent variables. Whether every independent variable was significant on the model was analyzed with Wald statistic. Nagelkerke's R<sup>2</sup> was used to evaluate that an independent variable explained how much of the dependent variable. Besides, it was evaluated model adaptation of estimates with Hosmer and Lemeshow model adaptation test. ROC curve analysis was used to determine the cut-off points. It was accepted p-value  $<$  0.05 as a significant level on all statistical analyses. It was accepted p-value  $>$  0.05 and p-value  $<$  0.10 as marginally significant level on all statistical analyses.

### Results

A total of 389 patients who underwent elective thoracotomy and received TEA between March 2017 and December 2020 were retrospectively analyzed. 10 of these patients were excluded because their thoracic epidural catheters failed within postoperative 24 hours. 14 patients were excluded because they did not meet the inclusion criteria, and 13 patients were excluded because their data were missing. Data from a total of 352 patients were analyzed (Figure 1).



**Figure 1** Flow chart of the patients

Demographic data, preoperative laboratory data, pain scores, and postoperative complications of the patients in PONV and control groups are shown in Table 1.

When the demographic data and clinical characteristics of the

patients were evaluated, there was a statistically significant difference between the groups in terms of ASA PS and 24-hour VAS scores average. Patients with PONV had a statistically significantly higher 24-hour VAS average and ASA III PS rate than patients without PONV ( $p < 0.05$ ) (Table 1).

One variable binary logistic regression analysis was applied to determine whether preoperative laboratory parameters and other variables were effective in predicting PONV. According to one variable binary logistic regression analysis variables with a p-value below 0.25 were included in the multivariate analysis. According to the results of multivariate analysis; it has been understood that ASA, RDW, and 24-hour VAS average play an active role in predicting PONV. Lower RDW, higher ASA PS, and 24-hour VAS average increase the risk of PONV (Table 2).

According to ROC analysis, RDW (AUC: 0.601,  $p = 0.075$ ) and NLR (AUC: 0.536,  $p = 0.533$ ) variables were not meaningful to predict PONV. Therefore, cut-off value could not be determined.

**Table 1** – Patient’s demographic data, clinical characteristics, preoperative laboratory data, pain scores, and postoperative complications

		Group 1 (n=52)	Group 2 (n=52)	Total (n=104)	p
Age (year)		49.62 ± 14.44	50.19 ± 14.13	49.90 ± 14.22	0.837
Gender	Female	7 (13.5%)	7 (13.5%)	14 (13.5%)	0.999
	Male	45 (86.5%)	45 (86.5%)	90 (86.5%)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		25.52 ± 4.10	25.58 ± 3.70	25.55 ± 3.89	0.94
Operation	Segmentectomy Lobectomy	42 (80.8%)	37 (71.2%)	79 (76.0%)	0.386
	Pneumonectomy	7 (13.5%)	8 (15.4%)	15 (14.4%)	
	Decortication	3 (5.8%)	4 (7.7%)	7 (6.7%)	
	Cystotomy with Capitonage	-	3 (5.8%)	3 (2.9%)	
Duration of Operation (min)		235 (30)	240 (37.5)	237.5 (35)	0.67
ASA	2	26 (50.0%)	38 (73.1%)	64 (61.5%)	0.016
	3	26 (50.0%)	14 (26.9%)	40 (38.5%)	
Lymphocyte		1.97 ± 0.74	2.08 ± 0.86	2.02 ± 0.80	0.504
Monocyte		0.49 (0.25)	0.52 (0.27)	0.50 (0.26)	0.728
Neutrophil		5.17 (3.61)	5.01 (4.21)	5.01 (3.93)	0.823
Thrombocytes		282.85 ± 87.54	282.56 ± 84.49	282.70 ± 85.61	0.986
RDW		14.65 (2.15)	15.15 (2.75)	14.90 (2.35)	0.075
Neutrophil/Lymphocyte Ratio		2.77 (2.71)	2.39 (2.26)	2.53 (2.53)	0.533
24 Hour VAS Scores		3 (1.2)	2.7 (1)	2.8 (1)	0.02
Headache		22 (42.3%)	-	22 (21.2%)	<0.001
Hypotension		10 (19.2%)	-	10 (9.6%)	0.001
Rescue Analgesia		7 (13.7%)	7 (13.5%)	14 (13.6%)	0.969

Normally distributed quantitative data were evaluated with (Mean) ± SD (Standard Deviation) and non-normally distributed quantitative data were evaluated with median (interquartile range) while qualitative data were evaluated with numbers (percentage). In the comparisons between groups, the Student t-test was used for normally distributed quantitative data consisting of 2 groups, Mann-Whitney U test was used for data not showing normal distribution, and Chi-Square Test or Fisher’s Exact Test was used for qualitative data.

PONV: Postoperative nausea/vomiting, min: (minutes), ASA: American Society of Anesthesiologists, RDW: Erythrocyte Distribution Width, VAS: Visual Analog Scale, BMI: Body Mass Index

**Table 2 - One variable and multivariable regression analysis**

	One Variable Logistic Regression				Multivariable Logistic Regression							
	Wald	P	OR	95% CI	Wald	p	OR	95% GA				
Age	0.043	0.835	0.997	(0.970-1.025)	6.844	0.009	3.280	(1.347-7.985)				
Gender	0.000	0.999	1.000	(0.324-3.084)								
BMI	0.006	0.939	0.996	(0.902-1.100)								
ASA	5.708	0.017	2.714	(1.196-6.157)								
Duration of Operation	0.326	0.568	0.997	(0.985-1.008)								
Lymphocyte	0.455	0.500	0.845	(0.519-1.378)								
Monocyte	0.098	0.754	1.287	(0.265-6.249)								
Neutrophil	0.002	0.967	1.003	(0.881-1.141)								
RDW	4.873	0.027	0.780	(0.626-0.973)					5.132	0.023	0.760	(0.600-0.964)
Thrombocytes	0,000	0.986	1.000	(0.996-1.005)								
NLR	0.103	0.749	0.981	(0.875-1.101)								
VAS Mean	4.512	0.034	1.610	(1.037-2.498)					3.940	0.047	1.597	(1.006-2.534)
Additional Analgesic	0.681	0.409	2.083	(0.365-11.905)								

WALD; Logistic regression test statistic, OR; Odds ratio, CI; confidence interval. Hosmer and Lemeshow  $p > 0.05$ , ASA: American Society of Anesthesiologists, RDW: Erythrocyte Distribution Width, VAS: Visual Analog Scale, BMI: Body Mass Index, NLR: Neutrophil/Lymphocyte Ratio

## Discussion

According to the results of our study, the incidence of PONV was determined as 14.77% in patients who underwent thoracotomy and received TEA. It was observed that RDW, ASA PS, and 24-hour VAS average could be effective in predicting PONV.

PONV prolongs the recovery period of the patient due to the problems it creates in the postoperative period, increases the duration of the patient's hospital stay, and thus the treatment costs [6, 7]. A history of motion sickness or PONV, smoking habit, use of volatile anesthetics or nitrous oxide, intraoperative or postoperative opioid use, long operation duration, and type of surgery are known to increase the risk of PONV [8]. In addition, inflammation increases the risk of PONV [2]. There are studies indicating that NLR is higher in patients with nausea/vomiting and that some hemogram parameters such as NLR, RDW, and thrombocyte measured preoperatively may be effective in predicting PONV [2, 3, 9, 10, 11]. Patients undergoing thoracic surgery may be at high risk for PONV due to the long operation time, the frequent use of volatile anesthetics and opioids, and the application of TEA due to severe postoperative pain. In our study, patients who underwent thoracotomy and were administered TEA for postoperative analgesia were examined by standardizing the anesthetic method, type of surgery, and postoperative analgesic method.

It has been stated that preoperative NLR and PONV may be related in studies on non-thoracic surgery patients. However, in our study, contrary to the literature results, it was observed that

preoperative NLR was not an effective parameter in predicting PONV in patients who underwent thoracotomy and TEA.

On the other hand, we found a correlation between RDW and PONV. RDW expresses variations in erythrocyte volume, also known as anisocytosis, and although its mechanism is not fully understood, its elevation may indicate increased inflammation and oxidative stress [12]. RDW is an inflammatory marker and is evaluated as a prognostic indicator in many diseases [13-16]. In the literature; the relationship between RDW and PONV was evaluated in patients with a diagnosis of hyperemesis gravidarum. In these studies, when the control group and those with a diagnosis of hyperemesis gravidarum were evaluated, it was reported that RDW was not statistically different between the groups [17-19]. In a different study, it was reported that RDW was higher in patients with a diagnosis of hyperemesis gravidarum [20]. In our study, the RDW value was found to be lower in the group with PONV compared to the control group. This result was accepted as borderline significant. However, according to one variable and multivariate logistic regression analysis, a decrease in RDW increases the risk of PONV. The difference in the results obtained in pregnant women compared to our study may be attributed to the change in physiology in pregnant women and the difference in hormonal levels according to the gestational week. Therefore, studies that will investigate the relationship between RDW and PONV in non-pregnant patients are needed.

Another important result of our study is that the risk of PONV is high in patients with higher VAS values. This shows

the importance of postoperative pain control and PONV can be affected by many factors. There are limited studies in the literature on the relationship between PONV and postoperative pain. In a study, it was reported that gabapentin, which is used in the treatment of neuropathic pain, reduced PONV [21]. However, although the reduction mechanism was not fully revealed in the study, it was stated that gabapentin reduced morphine consumption. The decrease in PONV can be attributed to the decrease in morphine consumption. Similar to our study, a study reported that there was a correlation between postoperative pain and PONV [22]. However, a correlation was found between the need for additional analgesics and PONV [22]. This can be attributed to the increase in analgesic use. In our study, patients were administered standard epidural morphine infusion and tramadol was given to patients when they needed additional analgesics. Although it is thought that tramadol may cause nausea/vomiting, there is no statistically significant difference between the group with PONV and the control group in terms of tramadol use in our study.

There are studies reporting that ASA PS is associated with PONV. Low ASA PS has been reported to be one of the main risk factors for PONV [23, 24]. Another study stated that there was no significant relationship between ASA PS and PONV formation [25]. In our study, unlike these results, a positive correlation was observed between higher ASA PS and PONV. The results of the studies have also shown that it may not be possible to say that there is a clear relationship between ASA PS and PONV. Large-series randomized studies may clarify this issue.

One of the main components of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols, which has also been accepted in thoracic surgery, is the prevention of PONV. The protocols applied in the prevention of PONV include many parameters such as a short fasting period, early mobilization, early oral intake, avoidance of emetogenic agents such as opioids, and administration of PONV-preventing medications when necessary [26]. Although limiting the use of opioids as much as possible is recommended in ERAS protocols, the issue of opioid use in surgeries with intense postoperative pain such as thoracotomy is still controversial [27, 28]. Local anesthetics and opioids can be used alone or in combination for TEA infusions. Local anesthetics alone can often be associated with hypotension due to vasodilation and further motor and sensory blockade. Opioids may be added to reduce

sympathectomy. However, epidurally administered opioids may show side effects similar to systemic opioids, such as long-term postoperative ileus and nausea [28, 29]. We planned our study retrospectively and analyzed the data of patients who underwent standard anesthesia and postoperative analgesia protocol in the groups with and without PONV. The initiation of thoracic epidural infusion before the surgical incision and its continuation in the postoperative period provided a limited need for rescue analgesia.

There are some limitations to our study. Since the study was retrospective, data such as the history of motion sickness, history of PONV, and smoking habits of the patients could not be analyzed properly. Additionally, the small number of patients with PONV negatively affects the power analysis of the results. Detailed prospective studies on this subject will contribute to the incidence evaluation of PONV in thoracic anesthesia, determination of possible predictive factors, and solutions.

## Conclusion

Demographic data, laboratory parameters, and clinical characteristics were evaluated concerning their correlation with PONV in this study. It was observed that the frequency of PONV might increase in patients with low RDW levels. In addition, higher VAS values and ASA PS were also found to increase the risk of PONV in patients who underwent thoracotomy and were administered TEA.

## 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. Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, et al. Society for Ambulatory Anesthesia. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 2014; 118:85-113.
2. Karaca O, Dogan G. Can Neutrophil-to-Lymphocyte or Platelet-to-Lymphocyte Ratio Be Used to Predict Postoperative Nausea and Vomiting in Breast Reduction? *Cureus*. 2020; 12: 7237.
3. Yildiz Altun A, Demirel İ, Bolat E, et al. The Relationship Between the Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Postoperative Nausea and Vomiting in Patients Undergoing Septorhinoplasty Surgery. *Aesthetic Plast Surg*. 2019; 43: 861-5.
4. Apfel CC, Kranke P, Katz MH, et al. Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: a randomized controlled trial of factorial design. *Br J Anaesth*. 2002; 88: 659-8.






5. Apfel CC, Heidrich FM, Jukar-Rao S, et al. Evidence-based analysis of risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth.* 2012; 109: 742-53.
6. Korkut AY, Erkalp K, Erden V, et al. Effect of pharyngeal packing during nasal surgery on postoperative nausea and vomiting. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010; 143: 831-6.
7. Watcha MF, White PF. Economics of antiemetics in anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2001; 14: 563-7.
8. D'Angelo R, Philip B, Gan TJ, et al. A randomized, double-blind, close-ranging, pilot study of intravenous granisetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients abdominal hysterectomy. *Eur J Anaesthesiol.* 2005; 22: 774-9.
9. Arpaci AH, Işık B, İlhan E, et al. Association of Postoperative Nausea and Vomiting Incidence With Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Ambulatory Maxillofacial Surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017; 75: 1367-1.
10. Tayfur C, Burcu DC, Gulden O, et al. Association between platelet to lymphocyte ratio, plateletcrit and the presence and severity of hyperemesis gravidarum. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017;43: 498-504.
11. Caglayan EK, Engin-Ustun Y, Gocmen AY, et al. Is there any relationship between serum sirtuin-1 level and neutrophil-lymphocyte ratio in hyperemesis gravidarum? *J Perinat Med.* 2016; 44: 315-20.
12. Wen Y. High red blood cell distribution width is closely associated with risk of carotid artery atherosclerosis in patients with hypertension. *Exp Clin Cardiol.* 2010; 15: 37-40.
13. Mohindra R, Mishra U, Mathew R, et al. Red Cell Distribution Width (RDW) Index as a Predictor of Severity of Acute Ischemic Stroke: A Correlation Study. *Adv J Emerg Med.* 2019; 4: 24.
14. Perlstein TS, Weuve J, Pfeffer MA, et al. Red blood cell distribution width and mortality risk in a community-based prospective cohort. *Arch Intern Med.* 2009; 169: 588-94.
15. Dabbah S, Hammerman H, Markiewicz W, et al. Relation between red cell distribution width and clinical outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2010; 105: 312-7.
16. Tonelli M, Sacks F, Arnold M, et al. for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Relation Between Red Blood Cell Distribution Width and Cardiovascular Event Rate in People With Coronary Disease. *Circulation.* 2008; 117: 163-8.
17. Oğlak SC, Obut M. The Role of Systemic Inflammatory Markers in the Diagnosis of Hyperemesis Gravidarum. *Medical Journal of Mugla Sitki Kocman University* 2020; 7: 124-7.
18. Beyazit F, Öztürk FH, Pek E, et al. Evaluation of the hematologic system as a marker of subclinical inflammation in hyperemesis gravidarum: a case control study. *Ginekol Pol.* 2017; 88: 315-9.
19. Çintesun E, Akar S, Gul A, et al. Subclinical inflammation markers in hyperemesis gravidarum and ketonuria: A case-control study. *J Lab Physicians.* 2019;11: 149-53.
20. Özay ÖE, Özay AC. Inflammatory Markers in Hyperemesis Gravidarum. *Eur Arch Med Res* 2021; 37: 27-31.
21. Wang L, Dong Y, Zhang J, et al. The efficacy of gabapentin in reducing pain intensity and postoperative nausea and vomiting following laparoscopic cholecystectomy: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96: 8007.
22. Bayter MJE, Peña PWE, Marquez MAM, et al. Incidence of Postoperative Nausea and Vomiting when Total Intravenous Anaesthesia is the Primary Anaesthetic in the Ambulatory Patient Population. *Ambulatory Surgery* 24.1, March 2018; 8-11.
23. Cohen MM, Duncan PG, DeBoer DP, et al. The postoperative interview: assessing risk factors for nausea and vomiting. *Anesth Analg.* 1994; 78: 7-16.
24. Sinclair DR, Chung F, Mezei G. Can postoperative nausea and vomiting be predicted? *Anesthesiology.* 1999; 91: 109-18.
25. Choi DH, Ko JS, Ahn HJ, et al. A Korean predictive model for postoperative nausea and vomiting. *J Korean Med Sci.* 2005; 20: 811-5.
26. Batchelor TJP, Rasburn NJ, Abdelnour-Berchtold E, et al. Guidelines for enhanced recovery after lung surgery: recommendations of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019; 55: 91-115.
27. Shanthanna H, Ladha KS, Kehlet H, et al. Perioperative Opioid Administration. *Anesthesiology.* 2021; 134: 645-59.
28. Gabriel RA, Swisher MW, Sztain JF, et al. State of the art opioid-sparing strategies for post-operative pain in adult surgical patients. *Expert Opin Pharmacother.* 2019; 20: 949-61.
29. Guay J, Nishimori M, Kopp S. Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens for postoperative gastrointestinal paralysis, vomiting and pain after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 7: 001893.

To cite this article: Bingöl G, Meriç BK, ÖÖ, Hüral R, Kocaş C, Nasıfov M, Yıldız A, Doğan SM, Göktekin Ö, Ökçün B. Transkatater Aort Kapak İmplantasyonunun Böbrek Fonksiyonları Üzerine Etkisi. Turk J Clin Lab 2022; 1: 29-34.

## ■ Orjinal Makale

# Transkatater Aort Kapak İmplantasyonunun Böbrek Fonksiyonları Üzerine Etkisi

## *Effect of Transcatheter Aortic Valve Implantation On Kidney Functions*

Gülsüm BİNGÖL\*<sup>1</sup> , Bengisu KESKİN MERİÇ<sup>2</sup> , Özge Özden<sup>1</sup> , Refika HÜRAL<sup>3</sup> , Cüneyt KOCAŞ<sup>4</sup> ,  
Muharrem NASİFOV<sup>1</sup> , Ahmet YILDIZ<sup>5</sup> , Sait Mesut DOĞAN<sup>5</sup> , Ömer GÖKTEKİN<sup>1</sup> , Barış ÖKÇÜN<sup>1</sup>, 

<sup>1</sup>Memorial Bahçelievler Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul / TÜRKİYE

<sup>2</sup>Babaeski Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Kırklareli/ TÜRKİYE

<sup>3</sup>Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği / KIBRIS

<sup>4</sup>Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul / TÜRKİYE

<sup>5</sup>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Kardiyoloji Enstitüsü, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul / TÜRKİYE

### ÖZ

**Amaç:** Ciddi Aort Darlığı (AD) olan hastalarda TAVI , aort kapak obstrüksiyonunu ortadan kaldırarak kardiyak outputu artırır. Sol ventrikülden çıkan akımın iyileşmesi, böbreklerin kan akımını artırarak renal perfüzyonu artırır ve bozulmuş renal fonksiyonun düzelmesini sağlayabilir. Bunun yanında, TAVI sırasında kontrast madde kullanımına bağlı ya da transfemoral kateterizasyon sırasında aterom plaklarının ve kolesterol kristallerinin saçılması sonucu alt ekstremiteler veya renal arter embolizasyonuna bağlı akut böbrek yetersizliği gelişebilir. Bu çalışmanın amacı; TAVI'nın böbrek fonksiyonları üzerine 1. aydaki etkisini belirlemek ve hastaların eşlik eden hastalıklarının sonuca etkisi olup olmadığını saptamaktır.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmaya, 2015-2019 yılları arasında ciddi AD ile takip edilip TAVI yapılan toplam 68 hasta dahil edildi. Tüm hastalarda işlem öncesi ve işlemden 1 ay sonra bakılan kreatinin ve GFR değerleri cinsiyete ve eşlik eden hastalıklara göre retrospektif olarak belirlendi ve değerlendirilmeler bu temelde yapıldı.

**Bulgular:** Hastaların ortalama yaşı 78,6±7,86, ortalama sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ise (LVEF) %56,1±7,82 idi. Mevcut sonuçlar, AD'nin düzeltilmesinden sonra 1. ayda komorbiditesi bulunan hastaların böbrek fonksiyonlarında düzelme olmadığını aksine ek hastalığı olmayan hastalara göre anlamlı derecede kreatinin değerlerinde artma ve GFR değerinde düşme olduğunu göstermektedir. Diğer komorbidite durumlarının aksine işlem öncesi kronik böbrek hastalığı olanlarda ise 1. ayda kreatinin değerlerinde anlamlı bir artış saptanmamıştır.

**Sonuç:** Çalışmamızda işlem öncesi kronik böbrek hastalığı olan hastalarda böbrek koruması açısından daha titiz olduğunu ve bu hastalarda kronik böbrek hastalığına sebep olan majör etkenin ciddi AD olması sebebiyle ciddi AD'nin ortadan kalkması ve buna bağlı artan kardiyak debinin böbrek fonksiyonları üzerine olumlu etki yaratarak denge sağladığını düşünüyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** TAVI; aort darlığı; transfemoral kateterizasyon.

Sorumlu Yazar\*: Gülsüm BİNGÖL, Bahçelievler Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul / TÜRKİYE

E-posta: bulut\_gulsum@hotmail.com

ORCID: 0000-0001-5879-7866

Gönderim: 10.11.2021 kabul: 02.02.2022

Doi: 10.18663/tjcl.1021303

## ABSTRACT

**Aim:** In patients with severe aortic stenosis (AS), TAVI increases cardiac output by eliminating aortic valve obstruction. Improvement of the outflow from the left ventricle increases renal perfusion by increasing blood flow to the kidneys and may improve impaired renal function. In addition, acute renal failure may develop due to lower extremity or renal artery embolization due to the use of contrast material during TAVI or as a result of scattering of atheroma plaques and cholesterol crystals during transfemoral catheterization. The aim of this study was to determine the effect of TAVI on kidney functions at 1 month and to determine whether comorbidities of the patients had an effect on the outcome.

**Material-methods:** A total of 68 patients who were followed up with severe aortic stenosis and underwent TAVI between 2015 and 2019 were included in this study. The creatinine and GFR values measured before and 1 month after the procedure in all patients were determined retrospectively according to gender and concomitant diseases, and the evaluations were made on this basis.

**Results:** The mean age of the patients was 78.6±7.86 years and the mean left ventricular ejection fraction (LVEF) was 56.1±7.82. Current results show that patients with comorbidity do not improve their renal function in the 1st month after AS correction, on the contrary, there is a significant increase in creatinine values and a decrease in GFR values compared to patients without comorbidity. Contrary to other comorbidities, there was no significant increase in creatinine values in the 1st month in patients with chronic kidney disease before the procedure.

**Conclusion:** In our study, it was observed that patients with chronic kidney disease were more meticulous in terms of kidney protection before the procedure, and we think that the elimination of severe AS and the increased cardiac output due to the fact that the major factor causing chronic kidney disease in these patients was severe AS, creating a positive effect on kidney functions and providing a balance.

**Keywords:** TAVI; aortic stenosis; transfemoral catheterization.

## Giriş

Yaşam süresinin uzamasıyla, ileri yaş hastalarda daha fazla görülen aort darlığı (AD) başta olmak üzere tüm kapak hastalıklarının prevalansı artmıştır. Bu durum girişim gereken hastaların yaşının daha ileri olması ve komorbiditelerinin daha fazla olması sonucunu da beraberinde getirmektedir. Cerrahi girişim halen çok etkili bir tedavi seçeneği olsa da; transkateter aort kapak implantasyonu (TAVI) giderek yaygınlaşmaktadır.

Teorik olarak; ciddi AD olan hastalarda TAVI, aort kapak obstrüksiyonunu ortadan kaldırarak kardiyak outputu artırır. Sol ventrikülden çıkan akımın iyileşmesi, böbreklerin kan akımını artırarak renal perfüzyonu artırır ve bozulmuş renal fonksiyonun düzelmesini sağlayabilir [1,2]. Bunun yanında, TAVI sırasında kontrast madde kullanımı renal medullaya zarar verebilir ve renal fonksiyon bozulabilir [3]. Ayrıca, transfemoral kateterizasyon ateroskleroz plaklarının ve kolesterol kristallerinin saçılmasıyla, alt ekstremiteler veya renal arter embolizasyonuna neden olabilir [4]. Bu durumlar, TAVI sonrası akut böbrek yetersizliği ile sonuçlanabilir ve bu durum artmış mortalite ve uzun dönem takipte kötü klinik sonuçlar ile ilişkilidir [5]. Bu çalışmanın amacı; TAVI'nın böbrek fonksiyonları üzerine 1. aydaki etkisini belirlemek ve hastaların eşlik eden hastalıklarının sonuca etkisi olup olmadığını saptamaktır.

## Gereç ve yöntemler

### Hastalar

Bu çalışmaya, 2015-2019 yılları arasında ciddi aort darlığı ile takip edilip TAVI yapılan toplam 68 hasta dahil edildi. Hastaların 46'sı (%68) kadın, 22'si (%32) erkek idi. Tüm hastalara, yüksek Society of Thoracic Surgeons (STS) skoru nedeni ile kalp takımı tarafından TAVI kararı alındı. Kalp takımında girişimsel kardiyolog, klinik kardiyologlar, ekokardiyografi uzmanı, anestezi uzmanı ve kalp damar cerrahı mevcut idi. Preoperatif değerlendirmede tüm hastalara transtorasik ekokardiyografi, görüntülemenin yetersiz olduğu ve ileri incelemenin gerektiği hastalara transözofageal ekokardiyografi yapıldı. Aort kökü ölçümleri ve değerlendirmesi için TAVI protokolünde kardiyak bilgisayarlı tomografi (BT) kullanıldı. Ciddi AD için kriterler aort kapak alanının <1 cm<sup>2</sup>, kapak üzerindeki ortalama gradyanın >40 mmHg ve kapak üzerindeki Vmax'ın >4 m/sn olması olarak kabul edildi. Kapak alanı <1 cm<sup>2</sup> olan, ortalama gradyanı <40 mmHg olan ve ejeksiyon fraksiyonu <%50 olup, stroke volüm indeksi 35 ml/m<sup>2</sup>'nin altında olan hastalar düşük akım düşük gradiyentli aort darlığı olarak kabul edilip, dobutamin stres ekokardiyografi ile gerçek ciddi aort darlığı olup olmadığı araştırıldı. Kapak alanı <1 cm<sup>2</sup> olan, ortalama gradyanı <40 mmHg olan ve ejeksiyon fraksiyonu > %50 olup,

stroke volüm indeksi 35 ml/m<sup>2</sup>'nin altında olan hastalar ise; paradoks düşük akım düşük gradiyentli aort darlığı kabul edilerek kardiyak BT 'de kalsiyum skoruna göre ciddi aort darlığı olup olmadığına karar verildi. Non-parametrik bir test olan Friedman testi ile, tüm hastalarda işlem öncesi ve işlemden 1 ay sonra bakılan kreatinin ve glomerüler filtrasyon oranı (GFR) değerleri cinsiyete ve eşlik eden hastalıklara göre retrospektif olarak belirlendi ve değerlendirmeler bu temelde yapıldı. GFR ölçümleri Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formülü kullanılarak belirlendi. TAVI öncesi ve sonrası renal fonksiyonlar, bu formüle göre belirlenen GFR değerleri (mL/dk/1,73 m<sup>2</sup>) kullanılarak 5 evreye ayrıldı. Buna göre; GFR  $\geq$  90 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> (Evre 1), GFR = 60-89 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> (Evre 2), GFR = 30-59 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> (Evre 3), GFR = 15-29 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> (Evre 4) ve GFR <15 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> (Evre 5) olarak kaydedildi [6] ve klinik pratikte kullandığımız şekilde işlem öncesi GFR değeri <60 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> olan hastalar kronik renal böbrek yetersizlikli grup olarak değerlendirildi.

### İstatistiksel analiz

İstatistik analizler SPSS 24 [7] kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov/ Shapiro-Wilk testleri ile belirlendi. Değişkenlerin normal dağılıma uymadıkları görüldüğü için ortanca (median) ve çeyreklerarası (quartile) aralıklar kullanıldı. Bağımsız değişkenler cinsiyet, hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM), iskemik kalp hastalığı (İKH), konjestif kalp yetersizliği (KKY), kronik böbrek yetersizliği (KBY), koroner arter bypass greft (KABG) olarak sunuldu. Normal dağılıma uymayan zamanla değişen (işlem öncesi/sonrası) bağımlı değişkenler (kreatinin ve GFR) ile bağımsız değişkenler arasındaki ilişkiler Friedman testi kullanılarak incelendi. Hastaların TAVI sonrası evrelerinin sabit kalması veya düşmesi durumları ile yükselmesi durumlarını etkileyen faktörlerin anlaşılması

için lojistik regresyon analizi kullanıldı. Testler için  $p \leq 0,05$  olan durumlar istatistiksel anlamlı olarak değerlendirildi. İkişerli karşılaştırmalar Wilcoxon testi ile değerlendirilmiş ve Bonferroni düzeltmesi kullanılmıştır. Testler için  $p \leq 0,05$  olan durumlar istatistiksel anlamlı olarak değerlendirildi.

### Bulgular

Çalışmaya TAVI yapılan 68 ciddi aort darlığı hastası dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 78,6 $\pm$ 7,86, ortalama sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ise (LVEF) %56,1 $\pm$ 7,82 idi.

**Tablo 1:** Tüm Hastaların Klinik ve Demografik Dağılım Yüzdeleri

		N	%
Cinsiyet	K	46	67,6
	E	22	32,4
Hipertansiyon (HT)	+	59	86,8
	-	9	13,2
Diabetes Mellitus (DM)	+	50	73,5
	-	18	26,5
İskemik Kalp Hastalığı (İKH)	+	36	52,9
	-	32	47,1
Kronik Kalp Yetmezliği (KKY)	+	6	8,8
	-	62	91,2
Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY)	+	24	35,3
	-	44	64,7
Koroner Arter Bypass Grefti (KABG)	+	13	19,1
	-	54	73,4

İşlem yapılan kadınların kreatinin ve GFR değerlerinde işlem sonrası takipte anlamlı bir değişiklik görülmez iken ( $p = 0,170$ ); erkek hastaların işlem sonrası değerlerinde anlamlı bir değişiklik görülmüştür ( $p = 0,088$ ). Bu sonuçlara göre yapılan işlemin erkek hastalarda kreatinin değerlerini anlamlı düzeyde yükselttiği, GFR değerini ise düşürdüğü ( $x$  işlem öncesi = 69,12  $\pm$  23,95;  $x$  işlem sonrası = 65,68  $\pm$  25,30;  $p = 0,88$ ) söylenebilir (Tablo 2).

**Tablo 2:** İşlem Önce ve Sonrası Kreatinin ve GFR Değerlerinin Hastalıklara Göre Farkları

		N	Kreatinin		GFR		p
			İşlem Öncesi ort $\pm$ s.d.	İşlem Sonrası ort $\pm$ s.d.	İşlem Öncesi ort $\pm$ s.d.	İşlem Sonrası ort $\pm$ s.d.	
KBY	+	24	n.a.				1,000
	-	43	0,84 $\pm$ 0,2	0,93 $\pm$ 0,24	82,06 $\pm$ 27,37	73,92 $\pm$ 25,02	0,008
DM	+	49	1,04 $\pm$ 0,43	1,19 $\pm$ 0,4	69,43 $\pm$ 26,47	63,31 $\pm$ 26,70	0,006
	-	18	n.a.				0,637
HT	+	58	1,09 $\pm$ 0,44	1,22 $\pm$ 0,69	65,25 $\pm$ 25,04	60,94 $\pm$ 25,72	0,047
	-	9	n.a.				0,480
IKH	+	36	1,05 $\pm$ 0,44	1,19 $\pm$ 0,75	71,46 $\pm$ 30,18	63,4 $\pm$ 21,97	0,011
	-	31	n.a.				0,715
KABG	+	13	1,20 $\pm$ 0,6	1,4 $\pm$ 0,16	65,53 $\pm$ 23,82	61,33 $\pm$ 21,75	0,052
	-	53	n.a.				0,123

İşlem öncesi ve sonrası kreatinin ve GFR değerlerinin KBY tanısına sahip olan/olmayan hastalara göre dağılımlarına bakıldığında; işleme alınan KBY olan hastaların kreatinin ve GFR değerlerinde anlamlı bir değişiklik görülmez iken ( $p = 1,000$ ), KBY olmayan hastalarda işlem sonrası değerlerde anlamlı düzeyde bir değişiklik görülmüştür ( $p = 0,008$ ). Bu sonuçlara göre; yapılan işlemin KBY' si olmayan hastalarda kreatinin değerlerini sınırlı düzeyde arttırdığı, GFR değerlerini işlem sonrasında işlem öncesine göre yüksek düzeyde azalttığı ( $x$  işlem öncesi =  $82,06 \pm 27,37$ ;  $x$  işlem sonrası =  $73,92 \pm 25,02$ ;  $p = 0,008$ ) söylenebilir (Tablo 2).

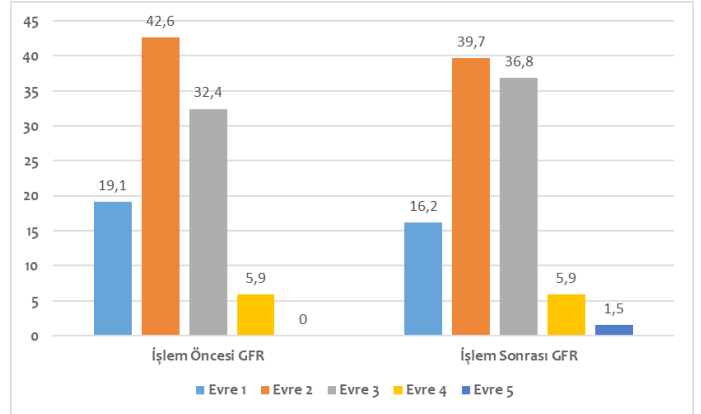
Ayrıca işlem öncesi DM, HT ve İKH olan hastalarda işlem sonrası GFR düzeyinde anlamlı azalma gözlenirken, bu hastalıkları olmayan hastalarda bu değerlerde anlamlı değişiklik izlenmemiştir (Tablo 2).

Ayrıca, kreatinin ve GFR değerlerinin KABG'li olan ve olmayan hastalara göre dağılımları Tablo 2'de verilmiştir. Bu sonuçlara göre; işleme alınan KABG'li olmayan hastaların, kreatinin ve GFR değerlerinde anlamlı bir değişiklik görülmez iken ( $p = 0,123$ ), KABG'li olan hastalarda işlem sonrası değerlerde trend düzeyde anlamlı bir değişiklik görülmüştür ( $p = 0,052$ ). Bu sonuçlara göre yapılan işlemin KABG'li olmayan hastalarda kreatinin değerleri sınırlı düzeyde arttığı, GFR değerlerinin işlem sonrasında işlem öncesine göre yüksek düzeyde azalttığı ( $x$  işlem öncesi =  $65,53 \pm 23,82$ ;  $x$  işlem sonrası =  $61,33 \pm 21,75$ ;  $p = 0,008$ ) söylenebilir.

Hastaların TAVİ işlemi öncesi ve sonrası GFR evrelerinin dağılımı Şekil 1'de verilmiştir. İşlem sonrası GFR evresinin sabit kaldığı veya azaldığı durumlar ile GFR evresinin arttığı durumları etkileyen olası faktörler (yaş, cinsiyet, EF değeri, HT, DM, İKH, KKY, KBY ve KABG) değerlendirilmiştir. Tablo 3'de görüldüğü gibi; TAVİ işlemini; hastanın yaşı ( $p=0,024$ ), cinsiyeti ( $p=0,030$ ), EF değeri ( $p=0,021$ ) ve KKY olup olmaması ( $p=0,031$ ) etkilemektedir.

**Tablo 3:** İşlem Önce ve Sonrası GFR Evre Değişimini Etkileyen Faktörler

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Yaş	0,150	0,067	5,073	1	0,024	1,162
Cinsiyet	-1,893	0,873	4,707	1	0,030	0,151
DM	1,149	1,172	0,961	1	0,327	3,156
HT	-2,982	1,728	2,978	1	0,084	0,051
İKH	-0,551	0,837	0,433	1	0,510	0,576
CABG	0,546	0,963	0,321	1	0,571	1,726
KKY	-9,892	4,592	4,641	1	0,031	0,000
KBY	1,271	0,825	2,372	1	0,123	3,563
EF	-0,454	0,198	5,291	1	0,021	0,635
Sabit (GFR Evre Değişimi)	12,383	8,926	1,925	1	0,165	238592,409



**Şekil 1:** Hastaların İşlem Öncesi/Sonrasına Göre Glomerüler Filtrasyon Oranı (GFR) Evreleri Dağılımı

## Tartışma

Bu çalışmada, ciddi aort darlığı hastalarında TAVİ işleminin böbrek fonksiyonları üzerine 1. aydaki etkisini belirlemeyi ve hastaların eşlik eden hastalıklarının sonuca etkisi olup olmadığını saptamayı amaçladık.

Bu analiz, 2015-2019 yılları arasında tek bir merkezde TAVİ uygulanan hastalardan elde edilen verileri içermektedir. Mevcut sonuçlar, AD'nin düzeltilmesinden sonra 1. ayda komorbiditesi bulunan hastaların böbrek fonksiyonlarında düzelme olmadığını aksine ek hastalığı olmayan hastalara göre anlamlı derecede kreatinin değerlerinde artma ve GFR değerinde düşme olduğunu göstermektedir. Diğer komorbidite durumlarının aksine işlem öncesi kronik böbrek hastalığı olanlarda ise 1. ayda kreatinin değerlerinde anlamlı bir artış saptanmamıştır.

TAVİ öncesi KBY olmasının mortalite üzerine olumsuz etkileri ile çalışmalar olmakla beraber, TAVİ işleminin böbrek fonksiyonlarına etkisi ile ilgili sınırlı sayıda ve farklı sonuçlar içeren çalışmalar bulunmaktadır [5].

TAVİ yapılan hasta popülasyonu yaş ve ek hastalıklar nedeniyle orta veya daha ciddi derecede bozulmuş böbrek fonksiyonu olan hasta grubu ile karakterizedir ve bu durum TAVİ sonrası artmış mortalite ile ilişkilidir [8]. TAVİ'nin böbrek fonksiyonları üzerine olumsuz etkilerinden birden fazla mekanizma sorumlu olup bunlardan prosedüre bağlı faktörler (kontrast maruziyeti, ateroembolik olaylar, hipotansif epizodlar, kanama) hastalarda akut böbrek yetersizliği ile de sonuçlanabilir [9].

Yapılan çalışmalarda TAVİ işlemi yapılan hastaların %12-57'sinde akut böbrek yetersizliği geliştiği rapor edilmiş olup özellikle bazalde bozulmuş renal fonksiyonu olanlarda bu risk daha fazladır. Bu durum kısa ve uzun dönemde 2-6 kat artmış mortalite riski ile ilişkilidir [1].

TAVI işlemi sonrası AD'nin ortadan kalkmasıyla kardiyak output artar. Bu durum işlem sonrası renal perfüzyonun artması, renal venöz basıncın azalması ve sağ ventrikül fonksiyonlarının düzelmesi gibi etkilerle postoperatif renal fonksiyonları düzeltebilir. Ancak prosedürün kendisi yukarıda bahsedilen nedenlerin de etkisiyle işlem sonrası böbrek fonksiyonlarının bozulmasına yol açabilir [1].

PARTNER 1 çalışmasından elde edilen veriler, başlangıçta tahmini glomerüler filtrasyon hızı [eGFR] ≤60 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> olan hastalar için TAVI'de baloon-expandable bir kapak kullanılmasının, tedavi edilen hastaların %42'sinde işlemden 30 gün sonra eGFR'de %10 veya daha fazla iyileşme ve hastaların %24'ünde %10 veya daha fazla bozulma ile ilişkilendirilmiştir. Böbrek fonksiyonlarında bozulma olanlarda 1 yıllık mortalitede %50 daha yüksek risk gösterilmiştir [1].

Bir hipotez, TAVI'den tüm hastaların hemodinamik düzelme açısından fayda göremeyeceğidir. Voigtlander ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada; TAVI sonrası eGFR'de artış olan hastalarda kardiyak debide bir iyileşme gösterirken, eGFR'de azalma olan hastalarda bunu gösterememişlerdir [10].

Bununla birlikte, renal perfüzyon indeksi ve sol ventrikül sistolik fonksiyonu arasında bir ilişki de daha önce gösterilmiştir [11].

Bunun yanında; daha önce yapılan çalışmalarda; hem renal, hem kardiyak fibrozisin kronik kardiyorenal sendrom zemininde gelişebileceği ve TAVI sonrası hemodinamik düzelme olmasının, yapısal kronik böbrek hastalığı gelişimini yavaşlatabileceği gösterilmiştir [12].

İşlem öncesi ve sonrası kreatinin ve GFR değerlerinin KBY tanısına sahip olan/olmayan hastalara göre dağılımlarına bakıldığında; işleme alınan KBY olan hastaların kreatinin ve GFR değerlerinde anlamlı bir değişiklik görülmez iken, KBY olmayan hastalarda işlem sonrası değerlerde anlamlı düzeyde bir değişiklik görülmesi ilginç bir bulgudur. Bu konu, işlem öncesi KBY'si olan hastalarda işlem öncesi-sırası ve sonrasında alınan önlemlerin diğer gruba göre çok daha üst düzeyde olması ile açıklanabilir. İkinci bir etken de kronik renal yetersizliğe sebep olan majör etkenin ciddi aort darlığı olduğu hasta grubunda; TAVI sonrası ciddi AD'nin ortadan kalkması ve buna bağlı artan kardiyak debi ile böbrek fonksiyonlarında düzelme olması olabilir.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları da mevcuttur. Öncelikle çalışmamız tek merkezli idi ve göreceli olarak az sayıda hasta içeriyordu. Ayrıca hastaların takip süresi de kısıtlı idi ve uzun

dönem sonuçları araştırılmadı. Bununla birlikte, TAVI öncesi ve sonrası renal arterler kan akımının değerlendirilmesi için doppler ultrasonografi ile değerlendirilmedi. Bir diğer kısıtlılık da hastalarda erken dönem kontrast nefropatiyi değerlendirmek için 48-72. saat kreatinin değerlerinin kayıtlı olmaması idi.

## Sonuç

Preoperatif BT, koroner anjiyografi ve TAVI'nin kendisi dahil, TAVI ilişkili prosedürlere bağlı kötüleşen böbrek fonksiyonu nadir değildir. Çalışmamızda; TAVI işlemi sonrası, öncesinde KBY olan hastalarının kreatinin ve GFR değerlerinde anlamlı bir değişiklik görülmez iken, öncesinde KBY olmayan hastalarda işlem sonrası değerlerde anlamlı düzeyde bir değişiklik görülmesinin nedeni olarak; işlem öncesi KBY'si olan hastalarda böbrek koruması açısından daha titiz olunması ve KBY'ye sebep olan majör etkenin ciddi AD olduğu hasta grubunda; TAVI sonrası ciddi AD'nin ortadan kalkması ve buna bağlı artan kardiyak debi ile böbrek fonksiyonlarında düzelme olması olarak açıklanabilir.

## Çıkar çatışması/finansal destek beyanı

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

## Kaynaklar

1. Beohar N, Doshi D, Thourani V et al. Association of transcatheter aortic valve replacement with 30-day renal function and 1-year outcomes among patients presenting with compromised baseline renal function: experience from the PARTNER 1 trial and registry. *JAMA Cardiol* 2017; 2: 742-9.
2. Okoh AK, Kambiz K, Unnikrishnan D et al. Effect of transcatheter aortic valve implantation on renal function in patients with previous renal dysfunction. *Am J Cardiol* 2019; 124: 85-9.
3. Khawaja MZ, Thomas M, Joshi A et al. The effects of VARCdefined acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation (TAVI) using the Edwards bioprosthesis. *EuroIntervention* 2012; 8: 563-70
4. Saia F, Ciuca C, Taglieri N et al. Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: incidence, predictors and clinical outcome. *Int J Cardiol* 2013; 168: 1034-40.
5. Calça R, Teles RC, Branco P et al. Impact of Transcatheter Aortic Valve Implantation on Kidney Function. *Arq Bras Cardiol* 2019;113: 1104-11.
6. IBM Corp. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, 2016. NY: IBM Corp.



7. Eckardt KU, Berns JS, Rocco MV, et al. Definition and classification of CKD: the debate should be about patient prognosis—a position statement from KDOQI and KDIGO. *American journal of kidney diseases*, 2009; 53: 915–20
8. Gargiulo G, Capodanno D, Sannino A et al. Moderate and severe preoperative chronic kidney disease worsen clinical outcomes after transcatheter aortic valve implantation: meta-analysis of 4992 patients. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015; 8: 002220.
9. Elhmidi Y, Bleiziffer S, Deutsch MA et al. Acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation: incidence, predictors and impact on mortality. *Arch Cardiovasc Dis*. 2014; 107: 133–9.
10. Voigtlander L, Schewel J, Martin J, et al. Impact of kidney function on mortality after transcatheter valve implantation in patients with severe aortic valvular stenosis. *Int J Cardiol*. 2015; 178: 275–81.
11. Lubas A, Ryczek R, Kade G, et al. Renal perfusion index reflects cardiac systolic function in chronic cardio-renal syndrome. *Med Sci Monit*. 2015; 21: 1089–96.
12. Hundae A, McCullough PA. Cardiac and renal fibrosis in chronic cardiorenal syndromes. *Nephron Clin Pract*. 2014; 127: 106–12.

To cite this article: Dinc Asarcikli L, Kafes H, Acar B, Inan D, Genc D, Unal S. High-Sensitivity Modified Glasgow Prognostic Score For Predicting In-Hospital Mortality In Elderly Patients With Non-ST Elevation Myocardial Infarction. Turk J Clin Lab 2022; 1: 35-41.

## ■ Original Article

# High-Sensitivity Modified Glasgow Prognostic Score For Predicting In-Hospital Mortality In Elderly Patients With Non-ST Elevation Myocardial Infarction

## *ST Yükselmeziz Miyokard Enfarktöslü Yaşlı Hastalarda Hastane İçi Mortaliteyi Öngörmek İçin Yüksek Duyarlıklı Modifiye Glasgow Prognostik Skoru*

Lale Dinc Asarcikli\*<sup>1</sup> , Habibe Kafes<sup>2</sup> , Burak Acar<sup>3</sup> , Duygu Inan<sup>4</sup> , Duygu Genc<sup>4</sup> , Sennur Unal<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Dr. Siyami Ersek Cardiovascular and Thoracic Surgery Research and Training Hospital, Department of Cardiology, Istanbul, Turkey.

<sup>2</sup>University of Health Sciences, Ankara City Hospital, Department of Cardiology, Ankara, Turkey

<sup>3</sup>Kocaeli University Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Kocaeli, Turkey

<sup>4</sup>Basakşehir Cam and Sakura City Hospital, Department of Cardiology, Istanbul, Turkey

### Abstract

**Aim:** Inflammation and malnutrition are poor prognostic markers in acute coronary syndromes. In this study, we aimed to investigate the association between high-sensitivity modified Glasgow prognostic score (HS-mGPS), derived from C-reactive protein and serum albumin levels, and in-hospital mortality of elderly patients with non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI).

**Material and Methods:** Included subjects were recruited from three different tertiary health centers. Totally, 282 eligible patients aged >65 years with diagnosis of NSTEMI were retrospectively enrolled. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score for in-hospital mortality and HS-mGPS was calculated for each patient. Subjects were categorized according to their inflammation-based scores ((high HS-mGPS group (HS-mGPS  $\geq$  1, n=124) vs. low HS-mGPS group (HS-mGPS =0, n=158)).

**Results:** Both groups were similar regarding admission blood pressure levels, coronary angiography findings, treatment modalities and GRACE scores. Patients with high HS-mGPS had higher admission heart rate and longer hospitalization duration compared to low HS-mGPS group. In-hospital mortality rates were higher in high HS-mGPS group compared to low HS-mGPS group (21.8% (n=27) vs. 3.2% (n=5), respectively,  $P < 0.001$ ). GRACE risk score (HR:1.037, 95% CI: 1.009-1.065,  $P=0.008$ ) and HS-mGPS  $\geq$  1 (HR:4.602, 95% CI: 1.581-13.391,  $P=0.005$ ) were independent predictors of in-hospital mortality. Furthermore, in hospital mortality in HS-mGPS group was significantly higher than low HS-mGPS group in the Kaplan–Meier curve analysis (log rank  $P < 0.001$ ).

**Conclusion:** High HS-mGPS is independently associated with in-hospital mortality in elderly patients with NSTEMI. Using this inflammation-based simple score could help in more precise risk estimation of elderly patients in daily practice.

**Keywords:** acute coronary syndrome; albumin; C-reactive protein; elderly patients; Glasgow prognostic score; myocardial infarction.

Corresponding Author\*: Lale Dinc Asarcikli, Dr. 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: 15.11.2021 Accepted: 08.02.2022

Doi: 10.18663/tjcl.1023517



## Öz

**Amaç:** Akut koroner sendromlarda inflamasyon ve malnütrisyon kötü prognostik belirteçlerdir. Bu çalışmada, ST yükselmesiz miyokard enfarktüsü (STYsizME) yaşlı hastalarda C-reaktif protein ve serum albümin düzeylerinden elde edilen yüksek duyarlıklı modifiye Glasgow prognostik skoru (HS-mGPS) ile hastane içi mortalite arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya dahil edilen hastalar üç farklı üçüncü basamak sağlık merkezinden alındı. 65 yaş üstü STYsizME tanısı almış 282 uygun hasta geriye dönük olarak kaydedildi. Hastane içi ölüm için GRACE risk skoru ve HS-mGPS her hasta için hesaplandı. Hastalar, inflamasyona dayalı skorlarına göre kategorize edildi (yüksek HS-mGPS grubu (HS-mGPS  $\geq 1$ , n=124)' e karşın düşük HS-mGPS grubu (HS-mGPS =0, n=158).

**Bulgular:** Çalışma grupları arasında hastaneye yatış kan basıncı düzeyleri, koroner anjiyografi bulguları, tedavi modaliteleri ve GRACE skorları arasında fark yoktu. Yüksek HS-mGPS'li hastalar, düşük HS-mGPS grubuna kıyasla daha yüksek başvuru kalp hızına ve daha uzun hastanede kalış süresine sahipti. Hastane içi ölüm oranları yüksek HS-mGPS grubunda, düşük HS-mGPS grubuna kıyasla daha yüksekti (sırasıyla %21,8 (n=27)' e karşın %3,2 (n=5), P<0.001). GRACE risk skoru (HR:1,037, %95 GA: 1,009-1,065, P=0,008) ve HS-mGPS  $\geq 1$  (HR:4,602, %95 GA: 1,581-13,391, P=0,005) hastane içi mortalitenin bağımsız öngörücüleriydi. Bununla beraber Kaplan Meier analizinde HS-mGPS  $\geq 1$  grubunda hastane içi mortalite HS-mGPS =0 grubuna göre beirgin olarak daha yüksekti (long rank testinde P<0,001).

**Sonuç:** Yüksek HS-mGPS, STYsizME' lü yaşlı hastalarda hastane mortalitesi ile bağımsız olarak ilişkilidir. Hesaplaması basit olan bu inflamasyona dayalı skoru kullanmak, yaşlı hastalarda daha kesin risk tahminine yardımcı olabilir.

**Anahtar kelimeler:** akut koroner sendrom; albümin; C-reaktif protein; Glasgow Prognostik Skoru; miyokard enfarktüsü; yaşlı hastalar.

## Introduction

The term "acute coronary syndrome" (ACS) refers to a wide range of cardiac entities, considering unstable angina pectoris, non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI), and ST elevation myocardial infarction (STEMI). Recently, incidence of ACS demonstrates a shift toward elder population [1]. Elder patients present unfavorable outcomes, due to several comorbidities, including chronic kidney disease, hypertension, anemia, cognitive impairment and frailty, [2]. Early risk stratification and prompt treatment are essential to prevent morbidity and mortality in ACS. Risk stratification strategies including Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) [3] and Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) scores, have been found to be associated with in-hospital mortality and major adverse cardiac events (MACE) [4]. Although these scores were well studied, they did not include inflammatory markers in scoring system.

The atherosclerotic process starts with infiltration of lipid-loaded macrophages and microinflammation in the arterial wall. More than half of patients with ACS have increased high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) [5]. Inflammation plays a major role particular with plaque rupture in ACS pathophysiology. Inflammatory biomarkers such as fibrinogen, hs-CRP, [6]. CRP to albumin ratio, prognostic nutritional index was investigated in severity and risk stratification of patients

with ACS [7, 8]. Serum CRP levels correlate with the degree of inflammation, which is associated with atherosclerotic plaque burden, endothelial dysfunction and prognosis of cardiovascular diseases [5]. Serum albumin levels represent both degree of nutritional status and inflammation as it has been known as negative acute phase reactant. On the other hand, albumin has a protective effect by anti-oxidant property, and has an antiplatelet effect by modulating arachidonic acid metabolism [9]. Modified Glasgow Prognostic Score (mGPS) is a simple inflammation-based risk score derived from albumin and CRP, that provides prognostic value in patients with malignancy [10], heart failure [11] and patients hospitalized in the coronary care unit [12]. High-sensitivity mGPS (HS-mGPS) is more sensitive than mGPS on the basis of prediction of prognosis in cancer patients [13].

Patients aged >65 years are characterized by calcific complex coronary anatomy and multiple comorbidities including frailty, which increases periprocedural complications. In elderly patients with acute MI, GPS has recently been found to be a good predictor of in-hospital mortality and MACE [7]. However, there is no evidence of an association between HS-mGPS and in-hospital mortality in elderly patients, particularly those with NSTEMI.

The study aims to determine whether HS-mGPS is a predictor for the determination of major in-hospital adverse cardiac events in elderly patients hospitalized with NSTEMI.

## Material and Methods

### Study Population:

The present study was multi-center, retrospectively designed to evaluate the prognostic role of HS-mGPS in elderly hospitalized patients with NSTEMI. Patients were recruited from three tertiary hospitals (Dr. Siyami Ersek Cardiovascular Surgery Center, Kocaeli University Faculty of Medicine Hospital, Turkiye Yuksek Ihtisas Hospital) between January 2018 and January 2019. Hospitalized patients aged >65 years with NSTEMI according to standard definitions by European Society of Cardiology [14] were retrospectively screened. Of all screened elderly 628 consecutive patients, 346 patients (history of active malignancy and acute infection (n=52), connective tissue disorders, proteinuria, protein losing enteropathy (n=18), those not performed coronary angiography (n=142), those treated with emergency coronary artery bypass graft surgery (n=12), and patients with incomplete data in the hospital records (n=122)) were excluded from the study as presented with details in Figure 1. In total, eligible consecutive 282 elderly NSTEMI patients enrolled in the study.

### Data collection:

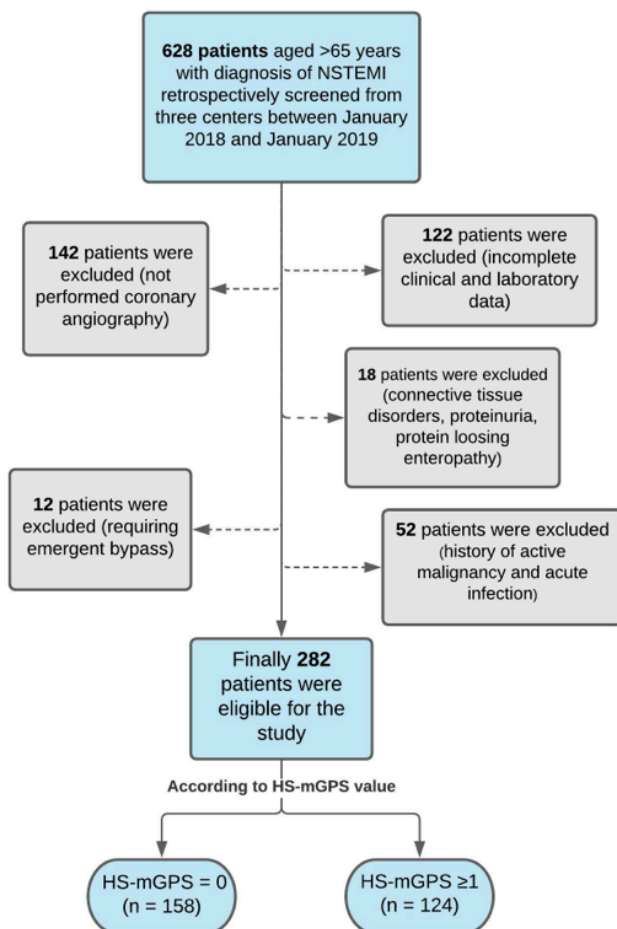
Patients' demographic characteristics and related clinical information regarding laboratory values, medications, clinical follow-up data and in-hospital MACE (including cardiovascular death, ischemic cerebrovascular accident, and reinfarction) were obtained from the hospital's electronic database. The patient's laboratory data, left ventricular ejection fraction (LVEF), heart rate, and blood pressure were measured at the time of admission. All laboratory analyses were conducted using standard validated methods in each center's laboratory department. All blood tests, including lipid parameters, albumin and hs-CRP levels, were collected within the first 24 h of admission.

GRACE risk score for in-hospital mortality [4] and high-sensitivity modified Glasgow prognostic scores (HS-mGPS) [15] were calculated (0 points if  $CRP \leq 0.3g/dl$ , 1 point if  $CRP > 0.3g/dl$  and  $Alb \geq 3.5g/dl$ , 2 points if  $CRP > 0.3g/dl$  and  $Alb < 3.5g/dl$ ) for each patient and the relationship between scores and in-hospital MACEs were analyzed. According to current guidelines, all patients were treated with standard care [14].

Institutional local ethics committee approved the study protocol (05.07.2021, HNEAH-KAEK 2021/KK/191) in accordance with the principle of the Declaration of Helsinki.

### Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS software version 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). To determine normality, the Kolmogorov-Smirnov test was used. Non-normally distributed continuous variables were reported as median (interquartile range), normally distributed continuous data were reported as mean  $\pm$  standard deviation. The numbers and percentages were used for categorical data. The student's t-test was used to analyze normally distributed continuous variables, while the Mann-Whitney-U test was used to analyze non-normally distributed and ordinal variables. A chi-square test was used to analyze categorical data. Cox proportional hazards regression models were used to estimate the univariate and multivariate associations between possible factors and in-hospital mortality. Variables that had  $P < 0.05$  in the univariate analysis were further analyzed with multivariate Cox regression model to identify significant variables ( $P < 0.05$ ) predictors of mortality. Kaplan-Meier survival analysis was used to calculate cumulative survival of MGPS and survival curves were compared using log-rank tests. A p value of 0.05 was considered statistically significant.



**Figure 1:** Flow chart of study population allocation. NSTEMI, non-ST elevation myocardial infarction; HS-mGPS, high-sensitivity modified Glasgow Prognostic Score.

**Table 1:** Demographic, clinical and laboratory parameters of the study subjects according to HS-mGPS.

Characteristics	HS-mGPS =0 (n=158)	HS-mGPS ≥1 (n=124)	P value
Age, years	72.2 ± 4.5	71.9 ± 4.7	0.604
Male gender, n	102 (64.6%)	65 (57.5%)	0.240
Diabetes mellitus, n	60 (38.0%)	51 (41.1%)	0.590
Hypertension, n	115 (72.8%)	91 (73.4%)	0.910
Chronic renal disease, n	8 (5.1%)	5(4.5%)	0.833
COPD, n	8 (5.1%)	11 (8.9%)	0.199
Smoking, n	none	79 (50.0%)	0.083
	active	22 (13.9%)	
	quitting	57 (36.1%)	
Peripheral arterial disease, n	2 (1.3%)	4 (3.5%)	0.210
Hemoglobin, g/dL	13.2 ± 1.8	13.2 ± 1.6	0.873
WBC, ×103 µl	8.2 (9.7-6.9)	9.0 (10.6-7.3)	0.027
eGFR, ml/min/1.73m2,	71.7 (78.3-58.0)	70.8 (83.1-52.3)	0.646
LDL, mg/dL	115.1 ± 40.2	119.0 ± 35.9	0.438
Admission troponin, ng/ml	3.97 (5.0-0.5)	4.3 (9.3-2.0)	0.001

Continuous variables are either given as mean +/- SD or as median and IQR. SD, standard deviation; IQR, interquartile range; HS-mGPS, high-sensitivity modified Glasgow Prognostic Score; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; WBC, white blood cell; eGFR, estimated glomerular filtration rate; LDL, low-density lipoprotein

## Results

The baseline demographic, clinical, and laboratory parameters of the study are summarized in Table 1. The subjects were categorized according to the HS-mGPS: HS-mGPS = 0 (n = 158, 56.0%) and HS-mGPS ≥1 (n = 124, 44.0%). Both groups were similar in terms of age, gender and comorbidities such as diabetes mellitus, hypertension, chronic renal disease and smoking status. Patients with high HS-mGPS had higher white

blood cell (WBC) count, and higher admission troponin levels. Clinical findings and in-hospital outcomes of study subjects were presented in Table 2. Admission blood pressure levels, coronary angiography findings, treatment modalities and in-hospital GRACE scores were not different between study groups. Patients with high HS-mGPS had higher admission heart rate and longer hospitalization duration compared to the low HS-mGPS group.

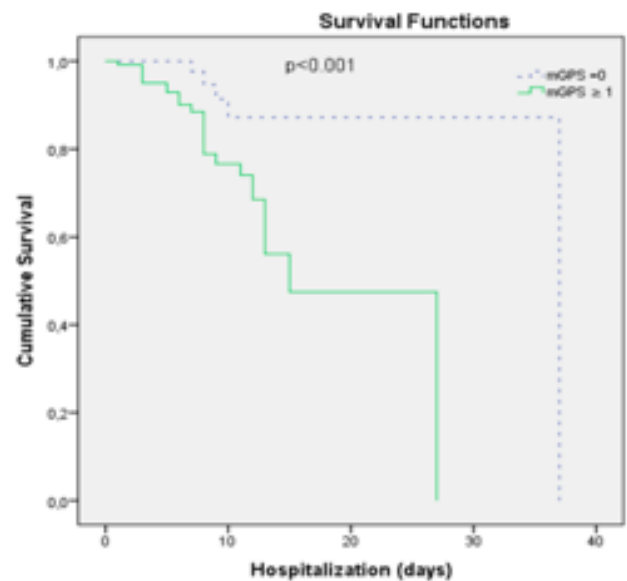
**Table 2:** Clinical characteristics and in-hospital outcomes of the patients.

Characteristics	HS-mGPS =0 (n=158)	HS-mGPS ≥1 (n=124)	P value
In-hospital mortality, n	5 (3.2%)	27 (21.8%)	<0.001
Ischemic cerebrovascular accident, n	0 (0.0%)	2 (1.6%)	-
Reinfarction, n	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
Hospitalization time, days	5 (7-3)	6 (10-4)	<0.001
Diastolic blood pressure, mmHg	88 (96-78)	86 (97-78)	0.731
Systolic blood pressure, mmHg	156 ± 27	153.1 ± 27.8	0.266
Heart rate, beat per minute	80 (93-66)	86.5 (101.5-72)	0.048
In hospital GRACE risk score	116 (133-106)	123 (143-109)	0.053
Left ventricular ejection fraction, %	45.9 ± 10.0	46.4 ± 8.5	0.674
Treatment, n	Medical	46 (29.1%)	0.080
	PCI	86(54.4%)	
	CABG	26 (16.5%)	
Three vessel diseases, n	33 (20.9)	34 (30.1%)	0.083
Left main disease, n	7 (4.4%)	7 (5.6%)	0.641

Continuous variables are either given as mean +/- SD or as median and IQR. HS-mGPS, high-sensitivity modified Glasgow Prognostic Score; GRACE, Global Registry of Acute Coronary Events; PCI, percutaneous coronary intervention; CABG, coronary artery bypass grafting

A total of 34 (12.0%) patients had in-hospital MACE, and 32 (11.4%) patients died during hospitalization. In-hospital mortality rates were 21.8% (n=27) in the high HS-mGPS group, whereas in-hospital mortality rates were 3.2% (n=5) in the low HS-mGPS group. Cerebrovascular accident was observed only in two patients (1.6%) with high HS-mGPS while no event was observed in the low HS-mGPS group. No reinfarction was observed in both groups.

Clinical parameters that reached clinical significance (P<0.05) at the univariate analysis were included in multivariate analysis, as shown in Table 3. The HS-mGPS≥1 (HR:4.602, 95% CI: 1.581-13.391, P=0.005) and GRACE risk score (HR:1.037, 95% CI: 1.009-1.065, P=0.008) were found to be independent predictors of in-hospital mortality in multivariate regression analysis. In hospital mortality in HS-mGPS group was significantly higher than low HS-mGPS group in the Kaplan–Meier curve analysis (log rank p < 0.001) (Figure 2).



**Figure 2:** Kaplan–Meier curve analysis showed that in-hospital mortality in HS-mGPS group was significantly higher than low HS-mGPS (log rank P < 0.001).

**Table 3:** Cox regression analysis of mortality in hospital setting.

Variables	Univariate			Multivariate		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
Age	1.009	0.933-1.090	0.831			
LVEF	0.952	0.905-1.001	0.053			
HS-mGPS ≥1	5.434	1.891-15.618	0.002*	4.602	1.581-13.391	0.005
GRACE risk score	1.042	1.023-1.062	<0.001*	1.037	1.009-1.065	0.008
Male gender	3.308	0.966-11.332	0.057			
Systolic blood pressure	0.981	0.968-0.995	0.008*	0.993	0.976-1.009	0.378
Heart rate	1.016	1.003-1.028	0.012*	0.998	0.983-1.014	0.836
Treatment modality	0.827	0.445-1.539	0.550			
White blood cells	1.143	0.992-1.316	0.064			
Admission troponin	1.048	0.976-1.125	0.198			
eGFR	0.982	0.963-1.002	0.071			
LDL	1.014	0.999-1.029	0.072			

\*All clinically relevant parameters were included in the model. Only parameters that reached statistical significance at univariable analysis were included in multivariate analysis. CI, confidence interval; HR, hazard ratio; LVEF, left ventricular ejection fraction; HS-mGPS, high-sensitivity modified Glasgow Prognostic Score; GRACE, Global Registry of Acute Coronary Events; eGFR, estimated glomerular filtration rate; LDL, low-density lipoprotein.

## Discussion

This is the first study to examine the value of HS-mGPS, which reflects inflammation and nutritional status of the subject, for predicting in-hospital mortality of elderly patients with NSTEMI. In this study, we found that those with a higher HS-mGPS at admission had a higher rate of in-hospital mortality. Multivariate Cox regression analysis revealed that GRACE risk score and HS-mGPS ≥1 on admission were found to be independent predictors of in-hospital mortality.

As the population becomes aging, physicians are confronted with the growing number of elderly patients presenting with ACS. Atypical presentation and prehospital delay contribute late diagnosis of ACS in elderly population. Despite having more severe calcific coronary artery lesions than their younger counterparts, elderly patients are less likely to be treated with invasive strategies, and experience more adverse outcomes [15]. Frailty and malnutrition are prevalent in patients older than 65 years. Previous data have reported that frailty and



malnutrition was related to increased inflammatory markers like CRP and interleukin-6 (IL-6) as well as decreased serum albumin levels [16]. With these findings, we can speculate that elder subjects might have higher HS-mGPS. In individuals with ACS, both systemic inflammatory response and malnutrition are useful predictors of prognosis [17].

CRP, an acute phase protein, is the most preferred biomarker for inflammation and current findings have presented the relation of high CRP levels with poor outcomes in patients with ACS [18, 19]. Systemic inflammation contributes to the stability of atherosclerotic plaques and is a risk factor for atherosclerosis. Thrombotic products increase the production of IL-6 and CRP, which result in thrombosis and inflammation in ACS [20]. Additionally, serum albumin plays an antiaggregatory role by increasing prostaglandins. As a result, a decrease in albumin may result in an increase in blood viscosity [21]. For this reason, combination of CRP and serum albumin levels to compose the HS-mGPS may be able to predict the nutritional and inflammatory condition of a patient with ACS, which has already been known as prognostic marker for patients with ACS [22-24]. HS-mGPS is easier to calculate than GRACE and SYNTAX scores. Because the HS-mGPS depends on the levels of CRP and albumin in the peripheral blood. Although aforementioned scores were well studied, they did not consider the nutritional status of included individuals. To combine HS-mGPS with GRACE or SYNTAX scores will be useful for comprehensive evaluation of elderly patients with NSTEMI.

In elderly patients with NSTEMI, inflammatory response and inadequate protein or caloric intake results in hypoalbuminemia. A decrease in serum albumin levels has been linked to a poor prognosis in ACS in recent studies [25]. Serum albumin is an important parameter of the HS-mGPS, which is a marker of inflammation and nutrition status, which has been associated with prognosis of patients with ACS [24]. In a study, it was reported that there is a substantial link between having a higher GPS and having a higher mortality rate for patients with STEMI [23].

This study has a number of significant limitations. It was conducted retrospectively, and we solely assessed the patients' in-hospital outcomes. Long-term monitoring studies could provide a more comprehensive interpretation of the inflammation-based prognostic score's predictive value. In addition, only admission levels of CRP and serum albumin were assessed, although serial assessments of these parameters

could give additional prognostic value. Finally, laboratory analyses were not performed in the core laboratory, they were performed in the laboratory of each center.

## Conclusion

High HS-mGPS is independently associated with in-hospital mortality in elderly patients with NSTEMI. As a result, assessing patients' nutritional-inflammatory profile at the time of admission to the hospital can better determine in-hospital mortality in elderly patients with NSTEMI.

## 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. Roger VL, Jacobsen SJ, Weston SA, et al. Trends in the incidence and survival of patients with hospitalized myocardial infarction, Olmsted County, Minnesota, 1979 to 1994. *Ann Intern Med.* 2002; 136: 341-8
2. DeGare VS, Stone GW, Grines L, et al. Angiographic and clinical characteristics associated with increased in-hospital mortality in elderly patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous intervention (a pooled analysis of the primary angioplasty in myocardial infarction trials). *Am J Cardiol.* 2000; 86: 30-4
3. Antman EM. TIMI 11B. Enoxaparin versus unfractionated heparin for unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter trial. Rationale, study design, and methods. *Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11B Trial Investigators. Am Heart J.* 1998; 135: 353-60
4. Elbarouni B, Goodman SG, Yan RT, et al. Validation of the Global Registry of Acute Coronary Event (GRACE) risk score for in-hospital mortality in patients with acute coronary syndrome in Canada. *Am Heart J.* 2009; 158: 392-9
5. Lawler PR, Bhatt DL, Godoy LC, et al. Targeting cardiovascular inflammation: next steps in clinical translation. *Eur Heart J.* 2021; 42: 113-31
6. Raposeiras-Roubin S, Barreiro Pardal C, Rodino Janeiro B, et al. High-sensitivity C-reactive protein is a predictor of in-hospital cardiac events in acute myocardial infarction independently of GRACE risk score. *Angiology.* 2012; 63: 30-4
7. Wang R, Wen X, Huang C, et al. Association between inflammation-based prognostic scores and in-hospital outcomes in elderly patients with acute myocardial infarction. *Clin Interv Aging.* 2019; 14: 1199-206

8. Cinar T, Cagdas M, Rencuzogullari I, et al. Prognostic efficacy of C-reactive protein/albumin ratio in ST elevation myocardial infarction. *Scand Cardiovasc J*. 2019; 53: 83-90
9. Purdon AD, Rao AK. Interaction of albumin, arachidonic acid and prostanoids in platelets. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1989; 35: 213-8
10. Lindenmann J, Fink-Neuboeck N, Avian A, et al. Preoperative Glasgow Prognostic Score as additional independent prognostic parameter for patients with esophageal cancer after curative esophagectomy. *Eur J Surg Oncol*. 2017; 43: 445-53
11. Cho A, Arfsten H, Goliasch G, et al. The inflammation-based modified Glasgow prognostic score is associated with survival in stable heart failure patients. *ESC Heart Fail*. 2020; 7: 654-62
12. Altay S, Gurdogan M, Keskin M, et al. The Inflammation-Based Glasgow Prognostic Score as a Prognostic Factor in Patients with Intensive Cardiovascular Care Unit. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55 .
13. Hanai N, Sawabe M, Kimura T, et al. The high-sensitivity modified Glasgow prognostic score is superior to the modified Glasgow prognostic score as a prognostic predictor for head and neck cancer. *Oncotarget*. 2018; 9: 37008-16
14. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016; 37: 267-315
15. Stone PH, Thompson B, Anderson HV, et al. Influence of race, sex, and age on management of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: The TIMI III registry. *JAMA*. 1996; 275: 1104-12.
16. Soysal P, Stubbs B, Lucato P, et al. Inflammation and frailty in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2016; 31: 1-8
17. Oduncu V, Erkol A, Karabay CY, et al. The prognostic value of serum albumin levels on admission in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing a primary percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis*. 2013; 24: 88-94
18. Brunetti ND, Troccoli R, Correale M, et al. C-reactive protein in patients with acute coronary syndrome: correlation with diagnosis, myocardial damage, ejection fraction and angiographic findings. *Int J Cardiol*. 2006; 109: 248-56 .
19. Shitara J, Ogita M, Wada H, et al. Clinical impact of high-sensitivity C-reactive protein during follow-up on long-term adverse clinical outcomes in patients with coronary artery disease treated with percutaneous coronary intervention. *J Cardiol*. 2019; 73: 45-50 .
20. Kennon S, Timmis AD, Whitbourn R, et al. C reactive protein for risk stratification in acute coronary syndromes? Verdict: unproven. *Heart*. 2003; 89: 1288-90 .
21. Joles JA, Willekes-Koolschijn N, Koomans HA. Hypoalbuminemia causes high blood viscosity by increasing red cell lysophosphatidylcholine. *Kidney Int*. 1997; 52: 761-70 .
22. Lee SN, Moon D, Moon KW, et al. The Glasgow prognostic score as a significant predictor of clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome. *J Cardiol*. 2019; 74: 130-5 .
23. Jia Y, Li D, Cao Y, et al. Inflammation-based Glasgow Prognostic Score in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: A prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97: 13615 .
24. Gonzalez-Pacheco H, Bojalil R, Amezcua-Guerra LM, et al. Derivation and validation of a simple inflammation-based risk score system for predicting in-hospital mortality in acute coronary syndrome patients. *J Cardiol*. 2019; 73: 416-24 .
25. Gonzalez-Pacheco H, Amezcua-Guerra LM, Sandoval J, et al. Prognostic Implications of Serum Albumin Levels in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Am J Cardiol*. 2017; 119: 951-8 .

To cite this article: Kasimzade F, Deniz G, Aytekin B. AV Fistül Oluşturulması Sırasında Heparin ve Antibiyotik Kullanımı Gerekli mi Değil mi?. Turk J Clin Lab 2022; 1: 42-46.

## ■ Orjinal Makale

# AV Fistül Oluşturulması Sırasında Heparin ve Antibiyotik Kullanımı Gerekli mi Değil mi?

## *Is Heparin and Antibiotic Use Necessary or Not Necessary During AV Fistula Creation?*

Ferit Kasimzade\* , Gökay Deniz , Bahadır Aytekin 

Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, Ankara/TÜRKİYE

### ÖZ

**Amaç:** Hemodiyaliz amaçlı Arteriovenöz (AV) fistül oluşturulmasında enfeksiyon ve erken trombozdan korunmak için heparin ve antibiyotiklerin preoperatif kullanım gerekliliği halen tartışılmaktadır. Bu yazıda, iki farklı nosyon retrospektif olarak karşılaştırıp bu gerekliliği tartışmaktayız.

**Gereç ve Yöntemler:** 2015-2020 yılları arasında hemodiyaliz amaçlı tüm AV fistül ameliyatlarını inceledik. 456 hastanın 242'sine herhangi bir premedikasyon uygulanmazken, diğer 214 hastaya işlem öncesi 80-100 mg/kg heparin ve 1 gr sefazolin iv verildi ve taburcu olduktan sonra antibiyotik tedavisi 1 haftaya tamamlandı. Bu iki farklı yöntemin enfeksiyon ve erken dönem açıklık oranlarını karşılaştırdık.

**Bulgular:** Ön kol AV fistül oluşturulan hastalar heparin ve antibiyotik kullanan premedikasyon grubu ile kontrol grubu olarak gruplandırıldı. Gruplar arasında komorbid hastalıklar ve demografik veriler açısından fark yoktu. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da premedikasyon grubunda hematoma oranları yüksek saptandı (%2, %0,9, p=0,45). Postoperatif ilk kontrolde erken açık kalma oranları ve 3 ayda diyalize ulaşan fistül oranları açısından anlamlı bir fark yoktu. Her iki grupta da fistül enfeksiyonu gözlenmedi.

**Sonuç:** Premedikasyon olarak heparin ve antibiyotikler damar yolu girişimlerinde enfeksiyonun önlenmesine veya erken trombozu önlenmesine katkı sağlamamaktadır. AV fistül oluşturma herhangi bir antibiyotik ve heparin olmadan güvenle yapılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Premedikasyon; Heparin; Antibiyotik; Arteriovenöz fistül.

Sorumlu Yazar\*: Ferit Kasimzade, Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, Ankara/TÜRKİYE

feritkasimzade@gmail.com

ORCID: 0000-0003-3646-3181

Gönderim:18.12.2021 kabul: 16.02.2022

Doi: 10.18663/tjcl.1025705

## ABSTRACT

**Aim:** The necessity of heparin and antibiotics for prevention from infection and early thrombosis in vascular access attempts for hemodialysis is still under discussion. In this article, we investigate this requirement by comparing two different notions retrospectively.

**Material and Methods:** In this paper, we investigated all Arteriovenous (AV) fistula operations for hemodialysis between 2015-2019. While 242 of 456 patients did not have any premedication, the other 214 patients received 80-100 mg / kg heparin and 1 gr cefazolin iv before the procedure, and they completed antibiotic treatment for 1 week after discharge. We compared the differences of these two different methods in terms of infection and thrombosis.

**Results:** Compared the premedication group using heparin and antibiotics with the control group, fistula locations are similar in terms of localization. There was no difference between the groups in terms of comorbid diseases and demographical data. The hematoma rates detected high at premedication group despite of not statistically significant (2%, 0.9%, p = 0.45). There is no significant difference in terms of early patency rates and fistula reaching dialysis in 3 months. No fistula infection was observed in both groups.

**Conclusion:** As premedication, heparin and antibiotics does not contribute to the prevention of infection nor early thrombosis in vascular access interventions. AV fistül creation can be performed safely without any antibiotics and heparin.

**Keywords:** Premedication; Heparin; Antibiotics; Arteriovenous fistula.

## Giriş

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastaların sayısı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de artmaktadır[1]. Böbrek nakli sayısının yetersiz olması, kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda arteriovenöz (AV) fistül ihtiyacını arttırmaktadır. Hemodiyaliz için yeterli, kolay ulaşılabilen, uzun ömürlü bir AV fistül hastanın yaşam kalitesini arttırmaktadır [1, 2]. Birçok merkezde güvenle uygulanmasına rağmen çeşitli cerrahi teknikler tercih edilmektedir. Enfeksiyon, fistül trombozu, hematoma gibi erken postoperatif komplikasyonlar işlem başarısını sınırlamaktadır[3]. İşlem üzerine risk faktörleri araştırılmış olsa da perioperatif heparin ve antibiyotik kullanımı güncel tartışma popülaritesini korumaktadır. Erken greft açıklığı ve postoperatif hematoma gelişimi açısından heparin kullanımı araştırılmış çelişkili sonuçlar bulunmuştur[4-6]. Genel vasküler girişimlerin hepsinde kullanmış olduğumuz heparinin özellikle AV fistül oluşturulmasında standart tedavi olarak pratikte kullanılmaması sadece bazı kliniklerce kabul görmüştür[5]. Bununla birlikte heparin kullanımı sonrasında protamin gerekliliği de ayrı bir tartışma konusudur[7].

Fistül operasyonu sonrasında gelişen enfeksiyon greft kaybına, revizyona hatta septik embolilere sebep olabilmektedir. Profilaktik antibiyotik kullanımının yara yeri enfeksiyonunu azalttığını gösteren yayınlar mevcuttur[8]. Olası katastrofik komplikasyonlar "temiz alan cerrahisi" sınıfındaki AV fistül operasyonlarında da preoperatif antibiyotik kullanımını teşvik etmektedir[9, 10]. Preoperatif antibiyotik kullanımı gerekliliği tartışmalıdır ve bu konuda yeterli kanıt yoktur[2, 11].

Retrospektif olarak düzenlenen çalışmamızda, kliniğimizde uygulanan bu iki yaklaşım enfeksiyon, tromboz, hematoma gibi postoperatif komplikasyonlar açısından karşılaştırmıştır.

## Gereç ve Yöntemler

2015-2020 yılları arasında yaptığımız üst ekstremitte AV fistül operasyonları tarandı. Sentetik greft kullanılan ve ön kol dışında yapılan girişimler dışlandı. Pediyatrik grup çalışma dışında tutuldu. Mevcutta kalan 456 hastanın verileri incelendi. Tüm hastaların yaş, cinsiyet, Diyabetes Mellitus (DM), Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), hipertansiyon (HT), sigara öyküsü, fistül uygulanacak lokasyon, daha önce AV fistül cerrahisi geçirip geçirmediği demografik veriler ve komorbid durumlar olarak kaydedildi.

Tüm AV fistül operasyonların lokal anestezi altında yapıldı. Premedikasyon yapılan hastalarda antikoagülasyon rejimi olarak heparin 80-100 Ü/kg iv bolus olarak ven grefti hazırlanırken hastalara uygulandı. Operasyon sonrası hiçbirine protamin verilmedi. Heparin uygulanan tüm hastalara aynı zamanda profilaktik antibiyotik tedavisi de uygulandı. Hastalara preoperatif sefazolin 1 gr iv ve 1 haftalık amoksisilin klavilunat 1 gr 2x1 PO verildi. Penisilin allerjisi olan 6 hastaya ise klindamisin iv ve PO ile medikasyon uygulandı. Kontrol grubu olarak gördüğümüz diğer hastalara ise herhangi bir premedikasyon uygulanmadı.

Postoperatif (PO)1. hafta sonrasında dikiş alınmasındaki ve diyaliz olmadan önce postoperatif 1. Ay kontrollerindeki poliklinik notları tarandı. Hastaların muayene notlarında trill alınmamış ve doppler Ultrasonografi (USG) raporlarında akım saptanmış fistüller tromboze kabul edildi. Bu sürede antibiyotik alsın veya almasın fistül yerinde enflamasyon bulguları (ateş, kızarıklık, kabarıklık, vb.) olması ve bunun antibiyoterapi, hastaneye yatış gerektirmesi durumunda cerrahi alan enfeksiyonu olarak kabul edildi. Kanama sebebi ile revizyona gitmesi, hematoma USG de fistül konfigürasyonunu bozması, akımı



engellemesi postoperatif hematoma olarak değerlendirildi. Hastalar rutin kontrolde postoperatif dikiş aldırılmaya geldikleri 1 hafta ve diyalize girmeden önce yapılan 1 aylık kontrollerinde bu kriterlere göre kayıtlardan analiz edildi.

Kategorik veriler, demografik özellikler fisher exact ki kare, ki kare ve tek yönlü anova analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılıkta  $p < 0,05$  sınır olarak kabul edildi.

Retrospektif çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan verilerin kullanılması yönünde bilgilendirilerek onam alınmış ve çalışma Helsinki İlkeler Deklarasyonuna uyularak gerçekleştirilmiştir. Tüm istatistiksel analizlerde SPSS 20 kullanıldı.

## Bulgular

Araştırmaya konu olan 456 hasta 2015-2020 yılları arasında üst ekstremitte AV fistül için opere edilen hastalardı. 339 hasta ilk defa diyalize girecek ve ilk fistül denemesi olan hastalardı. Kalan hastalar daha önce fistül operasyonu geçirmiş olan redo-AV fistül açılacak hastalardı. Premedikasyon uygulanmayan hasta sayısı çalışmamızda daha fazlaydı. Hastalar AV fistül lokalizasyonuna göre sınıflandırıldı. Anatomik yerleşimlerine göre radiosefalik (RS) (%81), brakiosefalik (BS) (%12), brakiobasilik (BB) (%7) AV fistüller bulunmaktaydı. Her iki grupta radiosefalik fistüller çoğunlukta idi. Genellikle sol

kol tercih edilmişti. Premedikasyon yapılan hastalar ile medikasyon uygulanmayan hastaların anatomik fistül çeşitleri arasında fark bulunmadı ( $p=0,363$ ).

Demografik olarak bakıldığında yaş ortalaması  $49,12 \pm 11,29$  idi. Bu ortalama premedikasyon grubunda  $47,97 \pm 10,63$ , kontrol grubunda  $50,14 \pm 11,78$  saptandı. Kontrol grubu daha yaşlı olsa da istatistiksel anlamlılık yoktu ( $p=0,096$ ). Hastaların %59 erkekti. Her iki gruptaki erkek ve kadın oranlarında benzerlik mevcuttu ( $p=0,275$ ). Toplamda 158 hastada DM, 49 hastada KOAH, 131 hastada HT saptandı. 121 hastada 5 paket/yıl üzerinde sigara içme öyküsü mevcuttu. DM hastaların %35'inde bulunmakta ve en fazla saptanan komorbid faktördü. HT'da hastaların yaklaşık olarak hastaların 3'te 1'inde bulunmaktaydı. Hastaların yaklaşık olarak 3'te 1'i sigara içicisiydi. İki grup arasında komorbid faktörler açısından anlamlı fark saptanmadı. Postoperatif takiplerinde 17 hastada fistül trombozu saptandı. Her iki grupta da benzer tromboz oranları mevcuttu ( $p=0,805$ ). Hematom premedikasyon grubunda 5 hastada görülürken kontrol grubunda 2 hastada görüldü. İstatistiksel açıdan anlamlı olmasa da heparin alan grupta daha fazla hematoma görüldü ( $p=0,45$ ). Her iki grupta da yatış gerektirecek, antibiyoterapi ihtiyacı olan postoperatif enfeksiyon görülmedi (Tablo 1).

**Tablo 1** Hastaların demografik dağılımı ve klinik bulgular.

Lokalizasyon	Premedikasyon		Kontrol		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
RS	180	84	191	79	371	81	0,363
Sol	126	59	140	58	266	58	
Sağ	54	25	51	21	105	23	
BS	21	10	31	13	52	12	
Sol	8	4	22	9	30	7	
Sağ	3	1	9	4	12	3	
BB	13	6	20	8	33	7	
Sol	9	4	14	6	23	5	
Sağ	4	2	6	2	10	2	
Demografik Veriler							
Erkek	127	57	149	62	270	59	0,275
Yaş	$47,97 \pm 10,63$	$50,14 \pm 11,78$	$49,12 \pm 11,29$	0,096			
Komorbid Faktörler							
DM	81	38	77	32	158	35	0,176
KOAH	22	10	27	11	49	11	0,762
HT	60	28	71	29	131	29	0,759
Sigara	58	27	63	26	121	27	0,796
Komplikasyonlar							
Tromboz	7	3	10	4	17	4	0,805
Enfeksiyon	0	0	0	0	0	0	0
Hematoma	5	2	2	1	13	3	0,45
İlk girişim	162	76	177	73	339	74	0,532

## Tartışma

Diyaliz makinası insanlık tarihinin ilk yapay organlarından. Tarihte ileri böbrek yetmezliğinin Kolff tarafından yapay organla tedavisinin gösterilmesi yeni bir dönem başlatmıştır. Cimino ve Brescia'nın ilk fistül cerrahisini tanımlanması için bu yenilikten 6 yıl geçmesi yeterli olmuştur. Birçok teknik ve yöntem denenmiş olsa da AV fistül oluşturulması, vasküler girişim yolu sağlanması ve efektif diyaliz yapılması için en başarılı ve en kabul gören yöntem olmuştur[12]. Başarılı bir AV fistül cerrahisi hemodiyaliz tedavisinin uzun süreli devam etmesinin yanında yaşam kalitesini de arttırmaktadır[1, 11]. Cerrahi tekniğin yanında premedikasyonun da fistül operasyonlarının başarısını etkileyebileceği düşünülmüştür. Özellikle heparinin komplikasyonları önleyeceğini işlem başarısını arttıracak benimsenen ekoller mevcuttur. Heparinsiz fistül hazırlanmasının tromboza ve açıklık oranlarına etki etmeyeceğini söyleyen yayınlar da vardır[5]. Heparin yapılmamasının tromboz riskini arttırmadığını görmemiz, AV fistül cerrahisinde heparin kullanmama yönündeki eğilimimizi arttırmıştır. Greftle oluşturulan AV fistüllerde bile heparin kullanmayan ekoller bulunmaktadır[13]. Son klavuzlarda da benzer eğilim mevcuttur[11]. İntraoperatif heparin kullanımı sonrasında hematoma oluşumu riski istatistiksel olarak artmasa da heparin kullanan grupta hematoma ve revizyon fazla görülmüştür. Her ne kadar hematoma gelişimi açısından belirgin fark görülmemiş olsa da heparin kullanımı kanama ve hematoma açısından risk barındırabilir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastaların 1,5 kat artmış kanama riskleri bulunduğunu gösteren yayınlar mevcuttur. Özellikle bu risk hipalbuminemi olan hastalarda artmakta, heparin yapılan hastalarda kanama bozukluğu öne çıkabilmektedir[14]. Tecrübelerimize dayanarak hematoma sebep olan kanamalar genellikle anastomozdan değil çevre dokulardan kaynaklanan sebebi bulunamayan kanamalar olmuştur. Bazı vakalarda bu kanamalar fistül konfigürasyonunu bozup tromboza da sebep olmaktadır. Sonuçlar heparin kullanımının gerekliliğini sorgulatmıştır.

Cerrahi alan enfeksiyonları açısından bakıldığında sterilizasyon koşullarına dikkat edildikten sonra AV fistül operasyonları temiz alan cerrahisidir, antibiyotik kullanımı gerektirmez. Benzer çalışmalar göstermektedir ki cerrahi sonrasında gereksiz antibiyotik kullanımı postoperatif maliyeti artırdığı gibi, dirençli enfeksiyon gelişmesi gibi yan etkileri de beraberinde getirmektedir[15].

Çalışmamızda minimal hematoma ve bazı trombozlar

retrospektif taramada saptanamadığından dolayı düşük saptanmış olabilir. Çalışma için bir diğer kısıtlayıcı ise iki gruptaki operasyonu gerçekleştiren cerrahların farklı ekolü takip etmeleri ve kendi kabul ettikleri nosyon ile operasyonu yapmalarıdır. Bu sebeple anastomoz kalitesi açısından homojenite görecelidir ve tartışmaya açıktır.

## Sonuç

İlk tercih olarak AV fistül operasyonlarında kullanılan üst ekstremité vasküler yol oluşturulmasında heparin ve antibiyotik kullanımı enfeksiyon ve tromboz gibi fistül komplikasyonlarını önlemede iyileştirme sağlamamıştır. Heparin ve antibiyotik kullanımı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hematoma ve yeniden girişim ve revizyona bağlı komplikasyonları arttırabileceğini düşündürmektedir.

## Çıkar çatışması/finansal destek beyanı

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur.

## Kaynaklar

1. Xi, W., et al., Patient attitudes towards the arteriovenous fistula: a qualitative study on vascular access decision making. *Nephrol Dial Transplant*, 2011; 26: 3302-8.
2. Schmidli, J., et al., Editor's Choice - Vascular Access: 2018 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2018. 55(6): p. 757-818.
3. Schinstock, C.A., et al., Outcomes of arteriovenous fistula creation after the Fistula First Initiative. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011; 6: 1996-2002.
4. Bhomi, K.K., S. Shrestha, and C.L. Bhattachan, Role of systemic anticoagulation in patients undergoing vascular access surgery. *Nepal Med Coll J*, 2008; 10: 222-4.
5. Wang, B.R., et al., A prospective clinical evaluation of the effects of intraoperative systemic anticoagulation in patients undergoing arteriovenous fistula surgery. *Am Surg*, 2010; 76: 1112-4.
6. Ravari H, K.G., Sarookhani A, Khashayar p. effect of heparin on the patency of arteriovenous fistula. *Acta Med Iran*. 1;4: 379-82.
7. Farber, A., et al., Multiple preoperative and intraoperative factors predict early fistula thrombosis in the Hemodialysis Fistula Maturation Study. *J Vasc Surg*, 2016; 63: 163-70
8. Stewart, A.H., P.S. Evers, and J.J. Earnshaw, Prevention of infection in peripheral arterial reconstruction: a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg*, 2007; 46: 148-55.
9. Guideline for prevention of surgical site infection. *Bull Am Coll Surg*, 2000; 85: 23-9.




10. Bergamini, T.M. and H.C. Polk, Jr., The importance of tissue antibiotic activity in the prevention of operative wound infection. *J Antimicrob Chemother*, 1989; 23: 301-13.
11. Trerotola, S.O., KDOQI Clinical Practice Guideline for Vascular Access 2019 Update: Kinder, Gentler, and More Important Than Ever. *J Vasc Interv Radiol*, 2020; 31: 1156-7.
12. Konner, K., History of vascular access for haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 2005; 20: 2629-35.
13. Tümer, N.B., Tekeli Kunt, A. , Günertem, O. E. , et al. Treatment for venous aneurysm: A salvage technique of AVF with an early cannulation prosthetic graft. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory*, 2019; 10: 74-8.
14. Ocak, G., et al., Chronic kidney disease and bleeding risk in patients at high cardiovascular risk: a cohort study. *J Thromb Haemost*, 2018; 16: 65-73.
15. Gray, K., et al., Preoperative Antibiotics for Dialysis Access Surgery: Are They Necessary? *Ann Vasc Surg*, 2018; 49: 277-80.

To cite this article: Turhan VB, Topcu R, Yildiz A. Surgical site infection outcomes of 2 different regimens for preoperative skin antisepsis: single layer with povidone-iodine versus double layer with povidone-iodine/ octenidine dihydrochloride. Turk J Clin Lab 2022; 1: 47-51.

## ■ Original Article

# Surgical site infection outcomes of 2 different regimens for preoperative skin antisepsis: single layer with povidone-iodine versus double layer with povidone-iodine/ octenidine dihydrochloride

*Preoperatif cilt antisepsisi için 2 farklı rejimin cerrahi alan enfeksiyon sonuçları: povidon-iyot ile tek katmana karşı povidon-iyot / oktenidin dihidroklorür ile çift katman*

Veysel Barış Turhan\*<sup>1</sup> , Ramazan Topcu<sup>1</sup> , Alp Yildiz<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Hitit University Erol Olçok Training and Research Hospital, Department of General Surgery, Çorum/TURKEY

<sup>2</sup>Yenimahalle Training and Research Hospital, Department of General Surgery, Ankara/TURKEY

### Abstract

**Aim:** Surgical site infection (SSI) is a frequent complication following any surgery. SSI still one of the main causes of elongated hospitalization, morbidity, and cost charges despite the development of new techniques, new materials, and new procedures. This study aims to compare the postoperative outcomes concerning single or double-layer or disinfectant application.

**Material and Methods:** This is a retrospective study aiming to inference the results of 2 different methods of preoperative skin disinfection after Lichtenstein tension-free open hernia repair with prolene mesh. A total of 298 patients enrolled in this study. This is a retrospective study comparing the outcomes of SSI open herniorrhaphy with prolene mesh.

**Results:** Wound infection has occurred in 13 patients from Group-1 (6.80%) versus 3 patients on Group-2 (2.80%) respectively, which is statistically significantly lower than Group-1 ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** As our results showed, we suggest that octenidine dihydrochloride could be considered a powerful alternative to conventional disinfectant solutions, but further investigations with a single application of octenidine dihydrochloride are needed.

**Keywords:** Herniorrhaphy; skin preparation; skin antisepsis

Corresponding Author\*: Veysel Barış Turhan, Hitit University Erol Olçok Training and Research Hospital, Department of General Surgery, Çorum/TURKEY

E-mail: drbaristurhan@hotmail.com

ORCID: 0000-0001-5093-4993

Received: 19.11.2021 accepted: 24.12.2021

Doi: 10.18663/tjcl.1025960

## Öz

**Amaç:** Cerrahi alan enfeksiyonu (SSI), herhangi bir ameliyattan sonra sık görülen bir komplikasyondur. SSI, yeni teknikler, yeni malzemeler ve yeni prosedürlerin geliştirilmesine rağmen, uzun süreli hastanede yatış, morbidite ve maliyet ücretlerinin ana nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Bu çalışma, tek veya çift katmanlı dezenfektan uygulamasına ilişkin postoperatif sonuçları karşılaştırmayı amaçlamaktadır.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu retrospektif bir çalışmadır. Prolen mesh ile Lichtenstein gerilimsiz açık fıtık onarımı sonrası 2 farklı preoperatif cilt dezenfeksiyon yönteminin sonuçlarını çıkarmayı amaçlayan geriye dönük bir çalışmadır. Bu çalışmaya toplam 298 hasta katılmıştır. Bu, SSI açık herniorafi sonuçlarını prolen mesh ile karşılaştıran retrospektif bir çalışmadır.

**Bulgular:** Grup-1'de 13 hastada (%6.80), Grup-2'de ise 3 hastada (%2.80) yara enfeksiyonu meydana geldi ve bu Grup-1'den istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ( $p<0.05$ ).

Grup-1'den 1 hasta hariç tüm hastaların yüzeysel yara enfeksiyonu temel antibiyotik tedavisi ile çözüldü. Bu hastada parenteral antibiyoterapi gerektiren yara enfeksiyonu gelişti ve 10 günlük tedaviden sonra çözüldü.

**Sonuç:** Sonuçlarımızın gösterdiği gibi, oktenidin dihidroklorürün geleneksel dezenfektan solüsyonlarına güçlü bir alternatif olarak düşünülebileceğini, ancak tek bir oktenidin dihidroklorür uygulamasıyla daha ileri araştırmalara ihtiyaç olduğunu öne sürüyoruz.

**Anahtar kelimeler:** Herniorrhaphy; cilt hazırlığı; cilt antisepsisi

## Introduction

Surgical site infection (SSI) is a frequent complication following any surgery. SSI still one of the main causes of elongated hospitalization, morbidity, and cost charges despite the development of new techniques, new materials, and new procedures [1].

To avoid SSI, the algorithm consists of three stages; preoperative, intraoperative, and postoperative prevention. One of the most significant stage to avoid SSI is the preoperative stage of skin preparation of the surgical site [1,2].

Povidone-iodine is an antiseptic solution made up of polyvinylpyrrolidone, water, iodide, and 1% accessible iodine having bactericidal properties against a wide range of microorganisms [5]. Although there is a lot of research on its usage as a topical antibacterial agent in surgery, it hasn't been studied as much as its use as a prophylactic irrigation solution to prevent surgical site infection.

Octenidine is a very efficient drug with limited absorption and toxicity [6-8]. Because of these qualities, octenidine-containing skin antisepsis solutions may have a better impact than SSI.

The aim of this study is to compare the postoperative outcomes with respect to single or double-layer or disinfection applications.

## Materials and methods

Ethical approval was obtained from the Ethics Committee of Hitit University Non-interventional Research (Year:2021,

Decision number: 2021-81) in accordance with the Declaration of Helsinki Principles. This is a retrospective study aiming to inference the results of 2 different methods of preoperative skin disinfection after Lichtenstein tension-free open hernia repair with prolene mesh. A total of 298 patients enrolled in this study. This is a retrospective study comparing the outcomes of SSI open herniorrhaphy with prolene mesh. 298 patients enrolled in this study were male aged between 18 and 65, who were admitted to the outpatient clinic with unilateral inguinal hernia and were eligible for Lichtenstein tension-free open hernia repair using mesh.

Patients excluded from the study who had scrotal, incarcerated ischemic or necrotic bowel tissue, perforation/infection, or femoral hernia; and prior laparoscopic/open inguinal hernia repair. The local ethics committee approval has been taken for this study, and all patients have signed written informed consent.

## Preoperative skin disinfection

Group-1: Regular skin preparation with scrubbing povidone-iodine on-table immediately before surgery starts by the chief surgeon who had his/her hands scrubbed.

Group-2: Octenidine dihydrochloride sprayed directly to the skin at a distance of 10-15 cm and scrubbed with sterile gauzes by the chief surgeon before the surgeon's hands scrubbed, let dry while the surgeon getting ready for the procedure, afterward povidone-iodine applied same as Group-1.

After prophylactic antibiotherapy was applied, the incision

has started centering 1 cm upper and latitude of the inguinal ligament, originated from the pubic bone and reaching out 4-5 cm upper of the midinguinal line. Subcutaneous tissue has passed through pudendalis superficialis and epigastrica superficialis branches of these vessels. The Scarpa fascia is dissected to the external oblique muscle's aponeurosis, then exposure of the external inguinal ring and inguinal ligament is completed. The external oblique aponeurosis incised from external inguinal ring to upper-lateral for 5-6 cm. Nervus ilioinguinalis has been secured from secondary trauma. Skin flaps prepared and context of spermatic cord with cremaster muscles hanged up to ensure the security of these structures and help expose the area of herniation. Polypropylene mesh has augmented for herniorrhaphy. The patchy edges of the mesh rasped to maintain the optimal adaptation to the prepared area. The mesh has been fixed with 3.0 polypropylene stitches. Hemostasis secured and spermatic cord layers and other anatomical structures have closed concordantly with the anatomic plane.

The patients have been assessed in respect of early and late postoperative complications and hernia recurrence. The Ki-square test used for statistical analysis was performed using the software package SPSS 17.0 (IBM Corp. Armonk, NY). A difference with  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

### Results

A total of 298 patients diagnosed with a unilateral primary inguinal hernia were included and evaluated retrospectively by the patient records. Of 298 patients which enrolled in this study were all male aged between 18 and 65 (mean 54.4), 191 patients were used single layer disinfection (Group-1), and 107 were used double-layer disinfection (Group-2).

Demographic parameters evaluated the two groups consisted of all male patients (mean age: 54.4 years  $\pm$  6.3 vs. 51.2 years  $\pm$  7.8 for Group-1 and Group-2, respectively ( $p > 0.05$ ) (Table 1). The median duration of operation was 55.1 min  $\pm$  9.1 on Group-1, and the median duration of operation was 59.6 min  $\pm$  10.4 on Group-2 ( $p > 0.05$ ).

**Table 1:** Patient demographic characteristic and outcome of comparison between groups

	<b>Total, n:298</b>	<b>Group-1, n:191</b>	<b>Group-2, n:107</b>	<b>p value</b>
<b>Age, years, mean <math>\pm</math> SD</b>	53.2 $\pm$ 5.4	54.4 $\pm$ 6.3	51.2 $\pm$ 7.8	>0.05
<b>Duration of operation, minute, mean <math>\pm</math> SD</b>	57.7 $\pm$ 5.4	55.1 $\pm$ 9.1	59.6 $\pm$ 10.4	>0.05
<b>Hospital stay, day</b>	1	1	1	>0.05
<b>Complication</b>	none	none	none	
<b>Wound infection, n(%)</b>	16(5.3)	13(6.8)	3(2.8%)	<0.05
<b>Recurrence</b>	none	none	none	>0.05

Statistically significant results in bold

Mean hospital stay for all patients was 1 day, and no statistically significant difference has detected between groups.

None patients participating in this study suffered any intraoperative or postoperative major complication.

Wound infection has occurred in 13 patients from Group-1 (6.80%) versus 3 patients on Group-2 (2.80%) respectively, which is statistically significantly lower than Group-1 ( $p < 0.05$ ).

Superficial wound infection dissolved with basic antibiotherapy of all patients except 1 patient from Group-1. The patient had developed wound infection requiring parenteral antibiotherapy, which dissolved after 10 days of treatment.

The rate of patients in need of analgesics during the follow-up did not differ significantly ( $p > 0.05$ ).

No recurrence has detected in both groups after 11.2 months of follow-up.

### Discussion

The extent of mindfulness and implementation of suggested

parameters of avoidance of SSI are considered to have an important value. The application and standardization of skin preparation still consist a huge part of preoperative measures to avoid SSI after surgery[3]. Many studies with various methods had run to propound the ideal parameters of preoperative preparation, but the optimal approach still stays controversial. Additively the new materials keeps to be discovered for example antibacterial sutures, very new kind of disinfectants and surgical masks/gloves with special aspects makes the pursuit more complicated [3,4].

Despite these huge amounts of several different studies, many centers seemed to stay conservative and conformist, which may be failed to enhance the optimal level of skin preparation [9-11]. Our study demonstrated not only the different techniques of skin antisepsis but also a very significant attempt to digress the comfort zone of conventional disinfection techniques.

Upon the skin is a strict substantial border that doesn't allow nearly no microorganisms to pass and develop any kind of



infestation. On the other hand, SSI could originate from any kind of surface in the surgical site, including surgeons' skin, circulating air, or even the instruments besides the skin of the patient but with no doubt, in our surgical units' facilities rarely allow the colonization from surgical instruments, etc.[12]. So the skin antisepsis continues to be one of the major concerns of SSI development after surgery [13].

Our study was designed in order to demonstrate the outcomes of 2 different regimens of disinfectant application, and our thought is this demonstration has the potential to add a new approach as double-layered antisepsis of the surgical area in pursuant of results showed above.

Antiseptics which are being used for preoperative skin preparation has several "must have"s according to Dumville JC et al. [14], described exactly as;

- "kill all bacteria, fungi, viruses, protozoa, tubercle bacilli and spores
- be nontoxic
- be hypoallergenic
- be safe to use in all body regions
- not be absorbed
- have residual activity
- be safe for repetitive use" [14,15].

Iodine solutions have a strong efficacy on several types of microorganisms, including Gram-positive and Gram-negative bacteria, fungi, and viruses as an agent that used to be applied for several decades conventionally [14-16]. On the other hand, the octenidine dihydrochloride has strong both bactericidal and fungicidal effects, and it has very spectacular efficacy on Gram-positive and Gram-negative bacterias[17,18]. Additionally not absorbable and safe on high amounts of application [19,20].

Our study has limitations. Although being retrospective is the most important limitation, the short follow-up period can also be counted as a limitation. It was from a single center and was overwhelmingly white. We did not collect data about patient feedback or any adverse events that may have been related to study group assignments other than SSIs. The fact that it is a big, contemporaneous, and properly implemented clinical trial is one of the study's merits. The study's pragmatic design and implementation closely resemble real-world practice, making it more generalizable to various surgical populations.

## Conclusion

While we know SSI are one of the most debilitating complications of all types of surgery, we believe that it is very important to maintain new studies to enhance the optimal results of preventive techniques in respect of surgical site infection. This study aimed to assess the impact on SSI of two different techniques of skin disinfection to serve the search of optimal "on-table" technique for surgical site disinfection. Thus we believe one of the the major component of SSI path is skin disinfection; due to our results, we suggest that octenidine dihydrochloride could be considered as a powerful alternative to conventional disinfectant solutions on preventing SSI.

## Declaration of conflict of interest

There is no person/organization that financially supports the work and the authors have no conflict of interest.

## Author Contributions

All of the authors declare that they have all participated in the design, execution, and analysis of the paper, and that they have approved the final version.

## References

1. Yasuda T, Hasegawa T, Yamato Y, et al. Optimal Timing of Preoperative Skin Preparation with Povidone-Iodine for Spine Surgery: A Prospective, Randomized Controlled Study. *Asian Spine J* 2015; 9: 423-26.
2. Charehbili A, Swijnenburg RJ, van de Velde C, et al. A retrospective analysis of surgical site infections after chlorhexidine-alcohol versus iodine-alcohol for pre-operative antisepsis. *Surg Infect* 2014; 15: 310-3.
3. Badia JM, Casey AL, Rubio-Pérez I, et al. A survey to identify the breach between evidence and practice in the prevention of surgical infection: Time to take action. *Int J Surg* 2018; 54: 290-97.
4. Markel TA, Gormley T, Greeley D, et al. Hats off: a study of different operating room headgear assessed by environmental quality indicators. *J Am Coll Surg* 2017; 225: 573-81
5. Zamora JL. Chemical and microbiologic characteristics and toxicity of povidone-iodine solutions. *Am J Surg* 1986; 151: 400-6.
6. Michel D, Zach GA. Antiseptic efficacy of disinfecting solutions in suspension test in vitro against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli* in pressure sore wounds after spinal cord injury. *Dermatol* 1997; 195: 36-41
7. Goroncy-Bermes P. Investigation of the efficacy of disinfectants against MRSA and vancomycin-resistant enterococci. *Zentralbl Hyg Umweltmed* 1998; 201: 297-309.

8. Harke HP. Octenidine dihydrochloride, properties of a new antimicrobial agent. *Zentralbl Hyg Umweltmed* 1989; 188: 188–93
9. Badia JM, Rubio-Pérez I, López-Menéndez J, et al. Spanish Observatory of Surgical Infection. The persistent breach between evidence and practice in the prevention of surgical site infection. Qualitative study. *Int J Surg*. 2020; 82: 231-9.
10. Badia JM, Casey AL, Rubio-Pérez I, et al. Awareness of practice and comparison with best evidence in surgical site infection prevention in colorectal surgery, *Surg Infect* 2020; 21: 218–26.
11. Allegranzi B, Bischoff P, de Jonge S, et al, WHO Guidelines Development Group. New WHO recommendations on preoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective, *Lancet Infect. Dis* 2016;16: 276–87.
12. Jolivet S, Lucet JC. Surgical field and skin preparation. *Orthop Traumatol Surg Res* 2019; 105: 1-6.
13. Blonna D, Allizond V, Bellato E, et al. Single versus Double Skin Preparation for Infection Prevention in Proximal Humeral Fracture Surgery. *Biomed Res Int* 2018; 14; 2018: 8509527.
14. Dumville JC, McFarlane E, Edwards P, et al. Preoperative skin antiseptics for preventing surgical wound infections after clean surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015: 003949.
15. Leclair J. A review of antiseptics. Cleansing agents. *Today's OR Nurse* 1990; 12: 25-8.
16. Tubre DJ, Schroeder AD, Estes J, et al. (2018). Surgical site infection: the “Achilles Heel” of all types of abdominal wall hernia reconstruction. *Hernia* 2018; 22: 1003-13.
17. Müller G, Langer J, Siebert J, Kramer A. Residual antimicrobial effect of chlorhexidine digluconate and octenidine dihydrochloride on reconstructed human epidermis. *Skin pharmacology and physiology* 2014; 27(1): 1-8.
18. Dettenkofer M, Wilson C, Gratwohl, A, et al. (2010). Skin disinfection with octenidine dihydrochloride for central venous catheter site care: a double-blind, randomized, controlled trial. *Clin Microbiol* 2010; 16: 600-6.
19. Larson E. APIC guideline for handwashing and hand antisepsis in health-care settings. *Am J Infect Control* 1995; 23: 251-69.
20. Ciftci IH, Esme H, Sahin DA, et al. Effect of octenidine dihydrochloride on viability of protoscolecetes in hepatic and pulmonary hydatid diseases. *J Natl Med Assoc* 2007; 99: 674-7.



■ Original Article

## Correlation of Cancer Status and Brown Adipose Tissue Activity on 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography

### *18F-Fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi'de kahverengi yağ dokusu aktivitesi ve kanser durumunun korelasyonu*

Mine Araz\*<sup>1</sup> , Cigdem Soydal<sup>1</sup> , Basak Gulpinar<sup>2</sup> , Pinar Gunduz<sup>1</sup> , Elgin Ozkan<sup>1</sup> , Mustafa Sahin<sup>3</sup> 

<sup>1</sup>Ankara University Medical School, Department of Nuclear Medicine, Ankara/ TURKEY

<sup>2</sup>Ankara University Medical School, Department of Radiology, Ankara/ TURKEY

<sup>3</sup>Ankara University Medical School, Department of Endocrinology and Metabolism, Ankara/ TURKEY

#### ABSTRACT

**Aim:** In this study, we aimed to compare brown adipose tissue (BAT) activity on 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography (PET)/Computed Tomography(CT) in patients with and without active cancer.

**Material and Methods:** Results of the patients who underwent 18F-FDG PET/CT between January 2014 and February 2018 in Nuclear Medicine Department were evaluated retrospectively. Age, gender, body mass index (BMI), serum levels of glucose, bilirubin, total cholesterol (T-chol), low-density lipoprotein (LDL) and triglyceride (TG) of the patients were noted from the hospital database. Mean outdoor temperature of the day during PET/CT imaging was searched from National Weather Service archives. Diagnosis and disease activity status on PET/CT imaging were evaluated retrospectively. Standardized uptake value (SUV) and brown adipose tissue volume (BAV) were calculated on PET/CT images. Additionally, hepatic attenuation index and subcutaneous adipose tissue thickness (SCATT) were calculated from CT images. Difference between median SUV and BAV among groups with and without active cancer was analyzed.

**Results:** Totally 78 (54 F; 24 M; mean age 34.4±15.6) patients who underwent 18F-FDG PET/CT for different oncological indications were included in the analysis. All the patients had different degrees of BAT uptake on PET/CT images. Median (min-max) values for SUV, BAV and SCATT were found as 8.0 (2.7-37.0), 26.9 (2.1- 116.0) cm<sup>3</sup> and 15.0 (3.0- 46.0) mm, respectively. Hepatic attenuation index was 0-5%, 6-30% and >30% in 56 (71%), 20 (26%) and 2 (3%) patients, respectively. Active disease was observed in 26 (33%) patients during PET/CT imaging. In the evaluation of the distribution of the adipose tissue parameters, median SUV (p=0.008) and BAV (p=0.008) of groups with and without active cancer were found statistically significant.

**Conclusion:** BAT activity in patients with active cancer seems to be higher than that in patients without active disease, supporting the possible role of adipose tissue activation on cancer development and progression.

**Keywords:** Brown adipose tissue; positron emission tomography; Fluorodeoxyglucose F18.

Corresponding Author\*: Mine Araz, Ankara University Medical School, Department of Nuclear Medicine, Ankara/ TURKEY

e-mail: minesoylu@yahoo.com.

ORCID: 0000-0001-6467-618X

Received: 19.12.2021 accepted: 21.02.2022

Doi: 10.18663/tjcl.1026201

## ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada 18F-Fluorodeksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografi/ bilgisayarlı tomografi (BT)'de aktif kanseri olan ve olmayan hastalarda kahverengi yağ dokusu (KYD) aktivitesinin kıyaslanmasını amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Ocak 2014-Şubat 2018 tarihleri arasında kliniğimizde tüm vücut 18F-FDG PET/BT çekilen hastaların raporları hastane kayıtlarından araştırıldı. Yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), kan glukoz, bilirubin, total kolesterol (T-kol), düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve trigliserit (TG) düzeyleri not edildi. PET/BT görüntülemesi sırasında ortalama dış mekan hava sıcaklığı internetten araştırıldı. Tanı ve PET/BT sırasında hastalık aktivitesi hastane kayıtlarından araştırıldı. Standardize uptake değeri (SUV) ve kahverengi yağ dokusu volümü (KYV) PET/BT görüntülerinden hesaplandı. Ek olarak hepatic atenüasyon indeksi ve subkutan yağ dokusu kalınlığı (SKYDK) BT görüntülerinden hesaplandı. Aktif kanseri olan ve olmayan gruplar arasında median SUV ve KYV farkları analiz edildi.

**Bulgular:** Çeşitli onkolojik endikasyonlarla 18F-FDG PET/BT çekilen toplam 78 hasta (54 K; 24 E; ortalama yaş 34.4±15.6) çalışmaya dahil edildi. Her hastanın PET/BT görüntülerinde farklı KYD tutulumu vardı. SUV, KYV ve SKYDK için median değerleri sırasıyla 8.0 (2.7-37.0), 26.9 (2.1- 116) cm<sup>3</sup> and 15.0 (3.0- 46.0) mm olarak bulundu. Hepatosteatoz indeksi 56 hastada (%71) %0-5, 20 hastada (26%) %6-30 ve 2 hastada (3%) >%30 idi. 26 hastada (33%) PET/BT görüntüleme sırasında aktif hastalık mevcuttu. Kahverengi yağ dokusu parametrelerinin gruplar arasında dağılımının incelemesinde, aktif kanseri olan ve olmayan hastalarda median SUV (p=0.008) ve KYV (p=0.008) değerleri arasında anlamlı farklılık bulundu.

**Sonuç:** Kanser gelişimi ve progresyonunda kahverengi yağ dokusu aktivasyonunun muhtemel rolünü destekler nitelikte olmak üzere, aktif kanseri olan hastalarda, olmayanlara göre KYD aktivitesi daha yüksek görünmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** kahverengi yağ dokusu; pozitron emisyon tomografi; florodeksiglukoz F-18.

## Introduction

Brown adipose tissue is primarily responsible for the protection of the body temperature of mammals and is activated by sympathetic nervous system [1]. Cold exposure increases BAT activity [2]. BAT consumes high amounts of glucose and fatty acid [3, 4]. It is known that BAT mass has a negative association with total fat mass, visceral adipose tissue (VAT) and subcutaneous adipose tissue [5-8]. Moreover, high levels of BAT are associated with cancer related cachexia [9].

Adipocyte-derived factors have been demonstrated to stimulate or inhibit cell growth [12]. For this reason, the link between obesity and cancer has been a subject of interest. Recently BAT has gained interest in the development of cancer [13-15]. Animal studies have shown that activation of BAT has a role in the synthesis and activation of angiogenic and growth factors [16-17]. Moreover, recent studies have shown that BAT may play a role in the development and progression of cancer [10-11].

18F- FDG PET/CT is a widely used modality in staging and restaging of various types of cancers [18, 19]. Because of its high glucose consumption, BAT might be quantified by 18F-FDG PET/CT imaging [20]. In the literature, limited number of studies have been reported in the evaluation of BAT by 18F FDG PET/CT and cancer activity [21-23].

In this study, we aimed to compare the degree of BAT activity

on 18F-FDG PET/CT in patients with and without active cancer detected by 18F-FDG PET/CT.

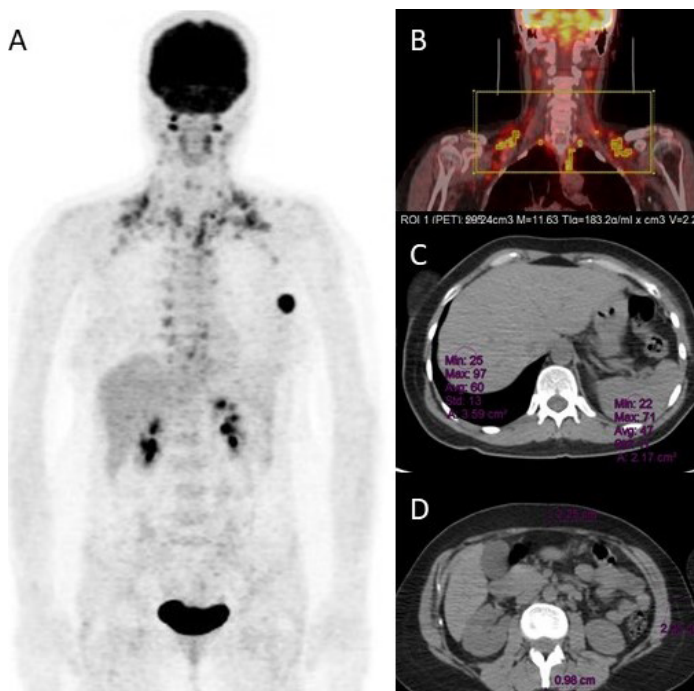
## Material and Methods

### Patients

Following ethics committee approval (2021/103), 18F-FDG PET/CT reports of patients who underwent whole body PET/CT between the dates of January 2014 and February 2018 were collected from the hospital database. The indications for PET/CT study were either staging, restaging or assessment of treatment response. Only patients with visually evident and measurable BAT uptake were included in the study. BAT uptake was reported in a total of 121 patients. Forty patients were excluded from analysis because their blood test results or PET/CT images were not available and three hyperthyroid patients were excluded because of the possible effect of thyroid hormones on BAT activity. Age, gender, body mass index (BMI), serum levels of glucose, bilirubin, T-chol, LDL and TG levels of patients were noted for analysis. Mean outdoor temperature of the day during PET/CT imaging was acquired from the National Weather Service archives. Diagnosis and disease activity during PET/CT imaging were searched from hospital database. Findings of 18F-FDG PET/CT, other imaging modalities and serum tumor marker measurements were used to confirm disease activity.

### 18F-FDG PET/CT imaging

Whole-body PET/CT images were acquired with a Discovery PET/CT 710 series scanner (General Electric, Milwaukee, USA) 60 minutes after injection of 8-10 mCi 18F-FDG. Serum glucose levels were confirmed to be <150mg/dL following 6 hours fasting, before radiopharmaceutical injection. Images from the vertex to the proximal femur were obtained while patients were in the supine position. PET images were acquired for 2 min per bed position. PET images were reconstructed with non-contrast low-dose CT images that were obtained with the use of a standardized protocol of 120 kV, 70 mA, tube rotation time of 0.5 s per rotation, a pitch of 1.375, and a slice thickness of 3.3 mm. Patients were allowed to breathe normally during the procedure. Standardized uptake value (SUV) and BAV were calculated by using VCAR software of Advanced Workstation (General Electric, Milwaukee, USA) (Figure 1).



**Figure 1:** Maximum intensity projection image of whole body 18F-FDG PET study with an intense 18F-FDG uptake in the neck and supraclavicular region symmetrically (A). Coronal PET/CT fusion image of the neck and upper thorax demonstrating the region of interest drawn over the 18F-FDG avid brown adipose tissue with the given threshold and automatically calculated quantitative indices (B). Regions of interests drawn to calculate hepatic and splenic attenuation index (C) and subcutaneous adipose tissue thickness at L3 vertebra level (D). Additionally, hepatic attenuation index and SCATT were calculated from CT images. A blinded reviewer studied non-contrast PET-CT scans to determine the amount of SCATT. The

SCATT was measured at L3 level which included an anterior (distance from linea alba to skin), posterior (distance from tip of spinous process of vertebrae to skin), and lateral (external oblique or serratus anterior fascia to skin) measurement and mean abdominal adipose tissue thickness was calculated from these three measurements (Figure 1).

Hepatic attenuation index was calculated in order to determine the degree of hepatic steatosis. Mean hepatic and splenic attenuation was calculated by averaging 25 region-of-interest (ROI) measurements on five sections (five ROIs per section). Hepatic attenuation index (HAI) was derived and defined as the difference between mean hepatic and mean splenic attenuation. HAI greater than 5 Hounsfield Unit (HU) correlated with macrovesicular steatosis of <5%. The HAI between -10 and 5 HU correlated well with macrovesicular steatosis in the mild-to-moderate range of 6%–30%. The HAI of less than -10 HU correctly predicted steatosis greater than 30% (Figure 1).

### Data and Statistical Analyses

Patient grouping was made according to existence of active cancer disease on PET/CT. Thus, patients were divided into two groups as PET positive (patients with active cancer disease according to pathological findings on PET/CT) and PET negative patients (patients with no pathological uptake indicative of active cancer disease on PET/CT). Median values of SUV, BAV, SCATT and Hepatic attenuation index were compared between these two groups: Patients with active cancer disease on 18F-FDG PET/CT and patients with no signs of active cancer disease on 18F-FDG PET/CT.

Differences of continuous parameters between groups were evaluated by using independent samples T test. Significance levels was set as a P value <0.05. SPSS 21 (IBM Corporation, Armonk, North Castle, NY) was used for statistical analysis.

### Results

Totally 78 (54 F; 24 M; mean age 34.4±15.6) patients who underwent 18F-FDG PET/CT for different oncological indications were included in the analysis. All patients had different degrees of BAT uptake on PET/CT images. BMI of patients ranged between 14 and 34 with a median value of 22. Median (min-max) values for outdoor temperature, blood glucose, T-chol, LDL, TG, TSH levels were calculated as 2 (-10-24)°C, 87 (79-145) mg/dL, 175 (118-331) mg/dL, 104 (56-244) mg/dL, 105 (38-598) mg/dL, 2.0 (1-4) mIU/L. Details of patient characteristics are given in Table 1.

**Table 1:** Details of patient group.

	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Age (years)	outdoor temperature (°C)	Fasting glucose level (mg/dl)	T-chol (mg/dl)	TG(mg/dl)	LDL (mg/dl)	TSH level (mIU/L)	SUV	BAV (cm <sup>3</sup> )	SCAT thickness (mm)
Mean	22.7	34.42	4	89	183.39	134.98	111.62	3.9	10	34	17.4
Median	22.5	33.5	2	87	175	105	104	2.1	8	26.9	15
Std. Deviation	4.3	15.56	8.3	14.1	41.7	99.9	36.28	11.24	6.3	24.3	10.2
Minimum	14	9	-10	79	118	38	56	0.4	2.7	2.1	3
Maximum	34	81	24	145	331	598	244	100	37	116	46

BMI:Body mass index, T-chol: total cholesterol, TG: triglyceride, LDL: low density lipoprotein, TSH: thyrotropin releasing hormone, SUV: standardized uptake value, BAV: brown adipose tissue volume, SCAT: subcutaneous adipose tissue.

Median (min-max) values for SUV, MTV and SCATT were found as 8.0 (2.7-37.0), 26.9 (2.1- 116) cm<sup>3</sup> and 15.0 (3.0- 46.0) mm, respectively. Hepatic attenuation index was 0-5%, 6-30% and >30% in 56 (71%), 20 (26%) and 2 (3%) patients, respectively. Active disease was observed in 26 (33%) of patients during PET/CT imaging. Details of the active disease rates based on the diagnosis were given in Table 2. There was no significant difference between clinical characteristics of patient groups with or without active cancer. Summary of the data of clinical characteristics of patient groups were given in Table 3.

In the evaluation of the distribution of adipose tissue parameters between groups, the difference between median values of SUV and BAV of groups with and without active cancer was found statistically significant. Difference of median values of SCATT and hepatic attenuation index between groups was not significant. Summary of the distribution of adipose tissue parameters of groups with and without active cancer is given in Table 4.

**Table 2:** Patients with and without active cancer according to diagnosis.

Cancer type	No active cancer n=52	Active cancer n=26	Total n=78
Hematological malignancies	25	7	32
Gynecological malignancies	3	1	4
Sarcoma	11	3	14
Head and neck cancers	3	2	5
Lung	0	4	4
Primary unknown tumor	1	0	1
Urological tumors	2	1	3
Gastrointestinal tumors	2	1	3
Breast	5	7	12

**Table 3:** Clinical characteristics of patients.

Variable	No active cancer (n=52)	Active cancer (n= 26)	p value
Age (years)	31.0	38.0	0.9
F/M	35/17	19/7	0.6
Outside temperature (°C)	1.0	4.0	0.7
Fasting glucose level (mg/dl)	87.0	89.0	0.6
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.0	24.0	0.6
TSH (mIU/L)	2.4	1.7	0.9

F: female, M: male, BMI:Body mass index, TSH: thyrotropin releasing hormone.

\*Data are presented as median values for continuous variables.

**Table 4:** Distribution of adipose tissue parameters of groups with and without active cancer.

Variable	No active cancer (n=52)	Active cancer (n= 26)	p
SUV	7.1	12.2	0.008
BAV (cm <sup>3</sup> )	21.0	44.1	0.008
SCAT thickness (mm)	15.0	17.0	0.80
Hepatosteatosi s index	1.0	1.0	0.60

SUV: standardized uptake value, BAV: brown adipose tissue volume, SCAT: subcutaneous adipose tissue.

\*Data are presented as median values for continuous variables.

## Discussion

Relationship between adipose tissue and development of cancer has been an emerging topic in recent years. It is known that obesity is linked to an increased risk of cancer [24-26]. However, association between BAT and cancer is not proven clearly. Two types of BAT are classified. The first one arises from muscular lineage stem cells and called as "classical brown adipocytes". The second type derives from white adipose stem



cell lineage and known as “beige adipose cells”. Beige cells can transform within the white adipose tissue and this process is known as browning [27, 28]. Normally in adults, BAT is located in the neck, supraclavicular and paravertebral regions and has a mixture of brown and beige adipocytes [29, 30].

Uncoupling protein 1 (UCP-1) is responsible for the browning of white adipose tissue [31]. In a mice model, UCP-1 mRNA levels in the BRCA1 mutant mice have been found 50-fold elevated in the comparison of wild-type mice. In a similar model, increased vascularity and angiogenesis was demonstrated. Authors concluded that there might be a relationship between BAT activity and tumor angiogenesis [32]. To support the possible role of BAT activity in the development of breast cancer, Cao et al searched the link between BAT and breast cancer in 96 breast cancer patients. They found a higher prevalence of BAT compared to the other malignancies [21]. In this study, no comparison of prevalence of BAT on the malignancies was made, since only BAT positive patients were included in the evaluation. However, distributions of SUV and BAV between patients with breast cancer and other malignancies was not different.

In a large series, Haug et al examined the relationship between BAT activity and neoplastic status. They evaluated 1740 patients and compared the patients with and without activated BAT. In their analysis, wider BAT distribution and total metabolic activity was found in patients with a cancer history [23]. Recently, Bos et al reported their series of 142 patients with BAT uptake on PET/CT and cancer activity. BAT activity was found greater in patients with active cancer compared to those without [22]. In our analysis, similarly we found higher SUV and BAV in patients with active cancer compared to BMI, gender, age, matched BAT positive patients without active cancer. It is well known that cachexia is common in advanced stage cancer patients and related is related with poor prognosis (REF1-3). The transformation of white adipose tissue to BAT and BAT activation due inflammation is suggested a reason for cancer related cachexia [33-37]. Confirming this hypothesis, the prevalence of BAT has been found higher in patients with cachexia than age-matched controls in the light microscopic examination of necropsy specimens of periadrenal tissue [9]. Concerning these evidences, we think that transformation of white adipose tissue to BAT can be proposed as the reason for increased BAV in our patients. This may also explain why SCATT and hepatic attenuation index were not found different among patients with active and non-active cancer status. SCATT is a parameter which was proposed to reflect total

body fat composition and amount of white adipose tissue in the body [38]. It is decreased in cancer associated cachexia in advanced stage patients due to transformation of white adipose tissue to brown adipose tissue. It was also expected to be decreased in patients with active cancer because median BAV and SUV values were increased. However, in this study we didn't find a statistically significant difference between median values of SCATT in patients with and without active cancer. Hepatic attenuation index is a measure of hepatic steatosis which usually takes place in cancer associated cachexia [39,40]. Hepatic attenuation index can be increased in patients with advanced stage disease, but it was not found increased in patients with active cancer. Thus, only the volume and metabolic activity status of brown adipose tissue was found higher in existence of active cancer. None of the CT parameters were associated with activity of disease.

It is obvious that various complicated reasons contribute to active disease status in cancer. Although in this study BAT activity is found to be higher in active cancer disease, no direct causal relationship can be put forward relying on the existing data. Further preclinical and clinical investigations are needed to prove this possible molecular pathway triggering cancer activation. Different parameters can affect BAT activity. Beta adrenergic activation due to stress or low blood sugar can be a reason for browning white adipose tissue [41]. Other physical and chemical stressors such as cold, heat, radiation might cause sympathetic activation [42]. BAT activity also has been shown significantly higher in younger, leaner, in female patients [23]. For this reason our patient groups were evaluated in terms of these parameters, in order to avoid a bias for BAT activity but no significant differences were detected between the two groups. We showed that the patient groups with and without active cancer are similar for these factors.

The major limitations of our study are the retrospective study design and inclusion of limited number of patients. Heterogeneity of the types of cancer can be considered as another limitation. Despite these limitations, our results might be important regarding the growing interest in BAT activity and cancer development and the limited number of studies under this topic. Further clinical studies including biochemical and genetic investigations in large series are needed to achieve a definite conclusion.

## **Conclusion**

Supporting the possible role of the adipose tissue activation on the cancer development, BAT activity in patients with

active cancer seems to be higher than those without. The transformation of white adipose tissue to brown adipose tissue may play a role in increased BAT activity and BAV.

### 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. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev* 2004; 84: 277–359.
2. Cypess AM, Lehman S, Williams G, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med* 2009; 360: 1509–7.
3. Kajimura S, Saito M. A new era in brown adipose tissue biology: molecular control of brown fat development and energy homeostasis. *Annu Rev Physiol* 2014; 76: 225–49.
4. Ouellet V, Routhier-Labadie A, Bellemare W, et al. Outdoor temperature, age, sex, body mass index, and diabetic status determine the prevalence, mass, and glucose-uptake activity of 18F-FDG-detected BAT in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 192–9.
5. PfannenberG C, Werner MK, Ripkens S, et al. Impact of age on the relationships of brown adipose tissue with sex and adiposity in humans. *Diabetes* 2010; 59: 1789–93.
6. van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommerig JW, Smulders NM, et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med* 2009; 360: 1500–8.
7. Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, et al. Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N Engl J Med* 2009; 360: 1518–25.
8. Saito M, Okamatsu-Ogura Y, Matsushita M, et al. High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity. *Diabetes* 2009; 58: 1526–31.
9. Shellock FG, Riedinger MS, Fishbein MC. Brown adipose tissue in cancer patients: possible cause of cancer-induced cachexia. *J Cancer Res Clin Oncol* 1986; 111: 82–5.
10. Dirat B, Bochet L, Dabek M, et al. Cancer-associated adipocytes exhibit an activated phenotype and contribute to breast cancer invasion. *Cancer Res* 2011; 71: 2455–65.
11. Martinez-Outschoorn UE, Sotgia F, Lisanti MP. Power surge: supporting cells "fuel" cancer cell mitochondria. *Cell Metab* 2012; 15: 4–5.
12. Smorlesi A, Frontini A, Giordano A, et al. The adipose organ: white-brown adipocyte plasticity and metabolic inflammation. *Obes Rev* 2012; 2: 83–96.
13. Wu J, Cohen P, Spiegelman BM. Adaptive thermogenesis in adipocytes: is beige the new brown. *Genes Dev* 2013; 27: 234–50.
14. Berstein LM. Cancer and heterogeneity of obesity: a potential contribution of brown fat. *Future Oncol* 2012; 8: 1537–48.
15. Sinha G. Homing in on the fat and cancer connection. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 966–7.
16. Cinti S, Cancellato R, Zingaretti MC, et al. CL316,243 and cold stress induce heterogeneous expression of UCP1 mRNA and protein in rodent brown adipocytes. *J Histochem Cytochem* 2002; 50: 21–31.
17. Lim S, Honek J, Xue Y, Seki T, et al. Cold-induced activation of brown adipose tissue and adipose angiogenesis in mice. *Nat Protoc* 2012; 7: 606–15.
18. Yeung HW, Grewal RK, Gonen M, et al. Patterns of 18 F-FDG uptake in adipose tissue and muscle: a potential source of false-positives for PET. *J Nucl Med* 2003; 44: 1789–96.
19. Cook GJ, Fogelman I, Maisey MN. Normal physiological and benign pathological variants of 18-fluoro-2-deoxyglucose positron-emission tomography scanning: potential for error in interpretation. *Semin Nucl Med* 1996; 26: 308–14.
20. Chen KY, Cypess AM, Laughlin MR, et al. Brown adipose reporting criteria in imaging studies (BARCIST 1.0): recommendations for standardized FDG-PET/CT experiments in humans. *Cell Metab* 2016; 24: 210–22.
21. Cao Q, Hersi J, La H, Smith M, et al. BMC Cancer. A pilot study of FDG PET/CT detects a link between brown adipose tissue and breast cancer. 2014; 14: 126
22. Bos SA, Gill CM, Martinez-Salazar EL, et al. Preliminary investigation of brown adipose tissue assessed by PET/CT and cancer activity. *Skeletal Radiol* 2019; 48: 413–9.
23. Huang YC, Chen TB, Hsu CC, et al. The relationship between brown adipose tissue activity and neoplastic status: an (18)F-FDG PET/CT study in the tropics. *Lipids Health Dis* 2011; 10: 238
24. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1625–38.
25. Chen J. Multiple signal pathways in obesity-associated cancer. *Obes Rev* 2011; 12: 1063–70.



26. Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body- mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta- analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008; 371: 569–78.
27. Barbatelli G, Murano I, Madsen L, et al. The emergence of cold-induced brown adipocytes in mouse white fat depots is determined predominantly by white to brown adipocyte transdifferentiation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010; 298: 1244–53.
28. Walden TB, Hansen IR, Timmons JA, et al. Recruited vs. nonrecruited molecular signatures of brown, "brite," and white adipose tissues. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012; 302: 19–31.
29. Cypess AM, White AP, Vernochet C, et al. Anatomical localization, gene expression profiling and functional characterization of adult human neck brown fat. *Nat Med*. 2013; 19: 635–9.
30. Wu J, Bostrom P, Sparks LM, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*. 2012; 150: 366–76.
31. Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, et al. A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012; 481: 463–8.
32. Jones LP, Buelto D, Tago E, et al. Abnormal mammary adipose tissue environment of brca1 mutant mice show a persistent deposition of highly vascularized multilocular adipocytes. *J Cancer Sci Ther*. 2011(Suppl 2).
33. Tsoi M, Moore M, Burg D, et al. Activation of thermogenesis in brown adipose tissue and dysregulated lipid metabolism associated with cancer cachexia in mice. *Cancer Res*. 2012; 72: 4372–82.
34. Brooks SL, Neville AM, Rothwell NJ, et al. Sympathetic activation of brown-adipose-tissue thermogenesis in cachexia. *Biosci Rep* 1981; 1: 509-17.
35. Bing C, Brown M, King P, et al. Increased gene expression of brown fat uncoupling protein (UCP)1 and skeletal muscle UCP2 and UCP3 in MAC16-induced cancer cachexia. *Cancer Res* 2000; 60: 2405-10.
36. Dahlman I, Mejhert N, Linder K, et al. Adipose tissue pathways involved in weight loss of cancer cachexia. *Br J Cancer* 2010; 102: 1541–8
37. Ryden M, Agustsson T, Laurencikiene J, et al. Lipolysis—not inflammation, cell death, or lipogenesis—is involved in adipose tissue loss in cancer cachexia. *Cancer* 2008; 113: 1695–1704.
38. Özcan-Ekşi EE, Kara M, Berikol G, et al. A new radiological index for the assessment of higher body fat status and lumbar spine degeneration. *Skeletal Radiol*. 2021 Nov 18.
39. Teli MR, James OF, Burt AD, Bennett MK, Day CP. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology*. 1995; 22: 1714-9.
40. Lee SS, Park SH, Kim HJ, et al. Non-invasive assessment of hepatic steatosis: prospective comparison of the accuracy of imaging examinations. *J Hepatol*. 2010; 52: 579-85
41. Lazar MA. Developmental biology. How now, brown fat? *Science* 2008, 321:1048-1049.
42. Kvetnansky R, Sabban EL, Palkovits M. Catecholaminergic systems in stress: structural and molecular genetic approaches. *Physiol Rev* 2009; 89: 535-606.

■ Orijinal Makale

## Can Systemic Inflammatory Index (SII) and MELD Score Predict Survival in Liver Metastatic Colorectal Cancer?

### *Sistemik İnflamatuar İndex (SII) ve MELD Skoru Karaciğer Metastatik Kolorektal Kanserde Sağ Kalımı Öngörebilir mi ?*

İbrahim KARADAG\*<sup>1</sup> , Serdar KARAKAYA<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Hittite University Erol Olcok Education and Research Hospital, Department of Oncology, Çorum /TURKEY

<sup>2</sup>Sanatorium Atatürk Chest Diseases and Thoracic Surgery Education and Research Hospital, Department of Medical Oncology, Ankara/TURKEY

#### ABSTRACT

**Aim:** In this study, it was aimed to investigate whether the blood neutrophil lymphocyte ratio (NLR), platelet lymphocyte ratio (PLR) and model for end-stage liver disease (MELD) score at the time of liver metastasis in colorectal cancers (CRC) predict overall survival (OS) and their prognostic roles.

**Materials and Methods:** 1250 colorectal cancer patients followed up in our oncology center between 2015-2020 were retrospectively screened and 203 patients with liver metastatic colorectal cancer (LMCRC) were included in the study. Blood NLR, PLR and MELD scores at the time of liver metastasis were calculated retrospectively .

**Results:** Liver specific OS (LSOS) was 22 months (95% CI: 16.82-27.18) in patients with an NLR ratio of 2.5 or less, while it was 10 months (95% CI: 6.59-13.41) in patients with an NLR rate above 2.5 (p=0.004). LSOS was 19 months (95% CI: 14.33-23.36) in patients with a PLR rate of 150 or less, and 10 months (95% CI: 5.52-14.47) in patients with a PLR rate above 150 (p=0.0042). There was a negative correlation between MELD score and LSOS (r=-0.152, p=0.031). In the multivariate regression analysis, high NLR rate was found to be an independent prognostic factor for LSOS (HR:95% CI:1.08-1.98).

**Conclusion:** In this study, it was shown that higher NLR, PLR and MELD scores are associated with worse survival in LMCRC. NLR was revealed to be an independent prognostic factor for LSOS. Closer follow-up may be an option in patients with high SII and MELD scores when liver metastasis develops.

**Keywords:** NLR; PLR; MELD Score; Liver Metastatic Colorectal Cancer; Overall Survival.

Corresponding Author\*: İbrahim KARADAG, Hittite University Erol Olcok Education and Research Hospital, Department of Oncology, Çorum /TURKEY

E-mail: ikaradag58@gmail.com

ORCID: 0000-0002-2356-6790

Received: 14.12.2021 accepted: 21.12.2021

Doi: 10.18663/tjcl.1036672



## ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada kolorektal kanserlerde (CRC) karaciğer metastazı geliştiği andaki kan nötrofil lenfosit oranı (NLR), platelet lenfosit oranı (PLR) ve model for end-stage liver disease (MELD) skorunun genel sağ kalımı (OS) predikte edip etmediği ve prognostik rollerinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Onkoloji merkezimizde 2015-2020 yılları arasında takip edilen 1250 kolorektal kanser tanılı hasta retrospektif olarak tarandı ve 203 karaciğer metastatic kolorektal kanserli (LMCRC) hasta çalışmaya dahil edildi. Karaciğer metastazı geliştiği andaki kan NLR, PLR ve MELD skorları retrospektif olarak hesaplandı.

**Bulgular:** NLR oranı 2.5 ve altında olan hastalarda liver specific OS (LSOS) 22 ay (95% C.I: 16.82-27.18) iken, 2.5 üzerinde olanlarda ise 10 ay idi (95% C.I:6.59-13.41) ( $p=0.004$ ). PLR oranı 150 ve altında olan hastalarda LSOS 19 ay (95% C.I: 14.33-23.36), 150'nin üzerinde olanlarda ise 10 ay idi (95% C.I:5.52-14.47) ( $p=0.0042$ ). MELD skoru ile LSOS arasında negatif bir korelasyon vardı ( $r=-0.152$ ,  $p=0.031$ ). Multivariate regresyon analizinde yüksek NLR oranı LSOS açısından bağımsız prognostic faktör olarak saptandı (HR:95% CI:1.08-1.98).

**Sonuç:** Bu çalışmada yüksek NLR, PLR ve MELD skorunun LMCRC'de daha kötü bir sağ kalımla ilişkili olduğu gösterildi. NLR'nin LSOS için bağımsız prognostik bir faktör olduğu ortaya konuldu. Karaciğer metastazı geliştiği anda bakılan SII ve MELD skoru yüksek olan hastalarda daha yakın bir takip seçeneği olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** NLR; PLR; MELD Skoru; Karaciğer Metastatik Kolorektal Kanser; Genel Sağ Kalım.

## Introduction

Colorectal cancers (CRC) are one of the most common malignancies among all. The liver is the most common area of metastasis, with 40% of the patients present as de-novo metastatic, while synchronous and metachronous liver metastases can be seen in approximately 20% of each [1,2]. Despite all the advances in treatment approaches, long-term overall survival (OS) results in liver metastatic colorectal cancer (LMCRC) patients are not satisfactory enough yet, and non-invasive markers that predict survival in these patients are gaining even more importance.

In recent years, there have been many studies showing that inflammation-based blood parameters predict survival in patients with CRC [3,4,5]. The roles of systemic inflammatory response in tumor progression and metastasis steps are known [6]. The host immune response to malignancy is a critical tool, causing systemic inflammation associated with altered blood markers due to overexpression of proinflammatory cytokines and signaling molecules [7]. Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-lymphocyte ratio (PLR), which are the most frequently used systemic inflammatory blood markers in clinical practice, are easily applicable and inexpensive parameters that show this systemic inflammation. It has been shown that high NLR and PLR values are associated with tumor aggressiveness and poor prognosis [8,9].

The Model for end-stage liver disease (MELD) score is essentially a chronic liver disease severity scoring system that uses a patient's laboratory values such as serum bilirubin, serum creatinine, and international normalized ratio (INR) to predict 90-day survival [10]. The MELD score has also proven useful in other clinical situations and is most commonly used to prioritize candidates awaiting liver transplantation [11,12]. Previous studies have shown that MELD has a good predictive value, especially in hepatocellular cancer (HCC) or in patients with primary or secondary liver tumors scheduled for surgery [13,14]. Data on the prognostic and predictive use of the MELD score in LMCRC patients are limited. Therefore, this study aimed to investigate the prognostic significance of systemic inflammatory indexes (SII) and MELD score for OS after liver metastasis in LMCRC.

## Materials and Methods

### Patients

In this study, 1250 colorectal cancer patients followed in our oncology center between 2015 and 2020 were retrospectively screened. Of these patients, 203 patients who met the inclusion criteria were included in the study. Patients over the age of 18 who were diagnosed with LMCRC were included in the study. Patients with secondary malignancy, patients under 18 years of age, patients with additional comorbidities and conditions that may affect systemic inflammatory markers such as active

infection and steroid use were excluded from the study. In addition to demographic data of all patients, complete blood count and biochemistry parameters at the time of diagnosis of liver metastasis were recorded.

### Blood Parameters

NLR and PLR were calculated with the formula: Neutrophil count ( $\mu\text{L}$ ) / Lymphocyte count ( $\mu\text{L}$ ) and Platelet count (109/L) / Lymphocyte count ( $\mu\text{L}$ ). The cut-off values for NLR and PLR were taken as 2.5 and 150, respectively (3,15). MELD score is calculated using the patient's serum bilirubin, serum creatinine and PT/INR. It is calculated according to the following formula:  $\text{MELD} = 3.78 \times \ln [\text{serum bilirubin (mg/dL)}] + 11.2 \times \ln [\text{INR}] + 9.57 \times \ln [\text{serum creatinine (mg/dL)}] + 6.43$ . When using the MELD score, the cut-off value was taken as 10 (16).

### Statistical Method

Statistical analyzes were performed with SPSS 25.0 software (SPSS, Chicago, IL, USA). Mann Whitney U test for comparison of non-parametric data and Student T test was used to compare parametric data. Chi-square or Fisher's Exact test was used to compare categorical data. Kaplan–Meier method was used for survival analysis and Log-Rank test was performed for comparisons between groups. Predictive factors affecting overall survival were determined by multivariate analysis with the Cox proportional hazards model. p value  $<0.05$  was considered as statistically significant. The primary endpoint was LSOS.

### Results

Of the 203 patients included in the study, 132 (65%) were male, with a median age at diagnosis of 60 (IQR 52-68). Patients' demographic data are summarized in Table-1. The overall survival of the patients was 18 months (95% CI: 9-30), while the OS (liver-specific OS) after development of liver metastasis was 15 months (95% CI: 6-28). Liver specific OS (LSOS) was 22 months (95% CI: 16.82-27.18) in patients with an NLR ratio of 2.5 and below, while it was 10 months (95% CI: 6.59-13.41) in patients with an NLR above 2.5, which was statistically significant ( $p=0.004$ ). LSOS was 19 months (95% CI: 14.33-23.36) in patients with a PLR ratio of 150 and below, and 10 months (95% CI: 5.52-14.47) in patients with a PLR ratio above 150, which was statistically significant ( $p=0.0042$ ). There was a negative correlation between MELD score and LSOS ( $r=0.152$ ,  $p=0.031$ ). LSOS was 16 months (95% CI: 12.94-19.05) in patients with a MELD score of 10 and below, and 4 months (95% CI: 0-12.76) in those with a MELD score of 10, although there was a numerical difference, it did not reach

statistical significance ( $p=0.24$ ). When multivariate regression analysis was performed, high NLR rate was found to be an independent prognostic factor for LSOS (HR:95% CI:1.08-1.98).

**Table 1:** Baseline Characteristics of the Patients

Variables	N	Percent %
Age (years)	60 ( IQR 52-68)	
Gender		
Male	132	65%
Female	71	35%
Location		
Right sided colon	33	16.3%
Left sided colon and rectum	162	79.8%
Transvers colon	8	3.9%

### Discussion

In this presented study, the relationship between survival after liver metastasis development and SII and MELD scores in patients with CRC was examined. A negative correlation was found between LSOS and NLR, PLR and MELD scores, and NLR was shown to be an independent prognostic factor.

Although there are many studies showing that NLR is a predictive marker in CRC, data on its prognostic significance are more limited [3]. In this presented study, it has been shown that survival is much lower in LMCRC with an NLR cut-off above 2.5. (22 months vs 10 months). In a meta-analysis of 8 studies including 1685 patients in total, it was shown that high NLR rates in LMCRC were associated with worse long-term survival [3]. In another study conducted in resectable LMCRC, high NLR levels were found to be associated with poor survival [4]. Although the reasons for the correlation of high NLR with low survival cannot be clearly revealed, it is known that NLR reflects systemic inflammation [5]. Many studies have revealed the affiliation of NLR with cytokines that play an important role in carcinogenesis, such as interleukin 6, interleukin 8, and vascular epidermal growth factor [17,18]. It is also known that the inflammatory response by promoting angiogenesis and suppressing the immune response will create a favorable microenvironment that will facilitate the survival of pre-malignant cells [19]. An elevated NLR presents with high neutrophils and/or low lymphocytes. Studies have proven that lymphocytes induce tumor cell apoptosis and are inversely proportional to tumor proliferation and invasiveness [15,20]. Therefore, decreased lymphocytes may facilitate the tumor dissemination potential by causing a decrease in antitumor response [21]. In the present study, NLR was shown to be an independent prognostic factor for LSOS, in line with the data in the literature.

In the study, it was found that LSOS was lower in patients with PLR above 150 and there was a negative correlation between PLR and survival. Although not as many as NLR, there are also publications about the relationship between PLR and CRC in the literature. In a meta-analysis performed in CRC, which included non-metastatic patients, it was found that high PLR showed a worse prognosis [15]. In another study by Baranyai et al., in which patients from all stages were included and their platelet and PLR levels were examined, it was found that high platelet was an independent prognostic factor in the metastatic group, and although high PLR was negatively correlated with survival, similar to the presented study, it was an independent prognostic factor in multivariate analysis. It has been reported that it is not a factor [22]. High PLR occurs with high platelet and/or low lymphocyte levels. Platelets contribute to the development of tumor and metastasis [22]. It supports the growth of tumor cells and angiogenesis by secreting various angiogenic and tumor growth factors such as thrombospondin, platelet factor 4 (PF4), transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ) and vascular endothelial growth factor (VEGF) [23,24,25].

The MELD score, which is a chronic liver disease severity score, reflects 3-month mortality quite well. Although statistical significance could not be reached due to the small number of patients in the present study, a negative correlation was found between the MELD score and LSOS, and numerically lower survival was observed in those with a cut-off above 10. Studies that directly reflect the relationship of MELD score with CRC and LMCRM are very limited. MELD score has been investigated oncologically, especially in HCC. In a study investigating the prognostic models of scoring systems in patients with HCC, it was shown that MELD reflects the prognosis well [26]. In another study in which approximately 15000 liver metastatic cancer patients were examined, it was reported that MELD is a predictive score that reflects mortality well after metastasectomy [11]. Studies have shown that as the severity of chronic liver disease increases or hepatic fibrosis increases, there is an increase in the development of metastases in this setting. In a study by Kondo et al., liver fibrosis was shown to be a valuable prognostic factor for hepatic recurrence after curative surgical resection of CRC (27). In previous studies, suppression of hepatic fibrosis has been shown to reduce the development of metastasis. Cytokines such as TGF- $\beta$  and hepatocyte growth factor are involved in the formation of fibrosis [28]. These cytokines may also increase the invasion of cancer cells and create an easier environment for metastasis

[29]. Since the MELD score also indirectly reflects the severity of chronic liver disease and fibrosis, a worse prognosis occurred and LSOS decreased as the MELD score increased, which was consistent with the literature.

This study has some limitations. It was retrospective, and a prospective multicenter study would be much better in terms of evaluating inflammatory parameters and scores. Also there is a risk of bias in some results due to the small number of patients, lack of invasive methods confirming fibrosis and missing data.

## Conclusion

In this study, higher SII (NLR, PLR) and MELD scores were shown to be associated with poorer survival in LMCRM. It was also revealed that NLR is an independent prognostic factor for LSOS. Closer follow-up and aggressive treatment may be an option for patients with high SII and MELD scores at the time of liver metastasis. Large prospective studies on this subject will provide better information and could reduce the possibility of bias.

## 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. Cummings LC, Payes JD, Cooper GS. Survival after hepatic resection in metastatic colorectal cancer: a population-based study. *Cancer*. 2007; 109: 718–26
2. de Jong MC, Pulitano C, Ribero D, et al. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 1669 patients. *Ann Surg*. 2009; 250: 440-8.
3. Tang H, Li B, Zhang A, et al. J. Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Colorectal Liver Metastasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016; 11: 0159447.
4. Erstad DJ, Taylor MS, Qadan M, et al. Platelet and neutrophil to lymphocyte ratios predict survival in patients with resectable colorectal liver metastases. *Am J Surg*. 2020; 220: 1579-85.
5. Wu Y, Li C, Zhao J, et al. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios predict chemotherapy outcomes and prognosis in patients with colorectal cancer and synchronous liver metastasis. *World J Surg Oncol*. 2016; 14: 289.
6. Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature*. 2017; 541: 321-30.
7. Laviano A, Meguid MM, Inui A, et al. Therapy insight: cancer anorexia-cachexia syndrome—when all you can eat is yourself. *Nat Clin Pract Oncol*. 2005; 2: 158-65.









8. Lu C, Gao P, Yang Y, et al. Prognostic evaluation of platelet to lymphocyte ratio in patients with colorectal cancer. *Oncotarget* 2017; 8: 86287–95.
9. Kim IY, You SH, Kim YW. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts pathologic tumor response and survival after preoperative chemoradiation for rectal cancer. *BMC Surg*. 2014; 14: 94.
10. Salerno F, Merli M, Cazzaniga M, et al. MELD score is better than Child Pugh score in predicting 3-month survival of patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *J Hepatol* 2002; 36: 494–500.
11. Fromer MW, Aloia TA, Gaughan JP, et al. The utility of the MELD score in predicting mortality following liver resection for metastasis. *Eur J Surg Oncol*. 2016 ; 42: 1568-75.
12. Lau T, Ahmad J. Clinical applications of the model for end-stage liver disease (MELD) in hepatic medicine. *Hepat Med* 2013; 5: 1–10.
13. Cescon M, Cucchetti A, Grazi GL, et al. Indication of the extent of hepatectomy for hepatocellular carcinoma on cirrhosis by a simple algorithm based on preoperative variables. *Arch Surg* 2009; 144: 57–63.
14. Simons JP, Hill JS, Ng SC, et al. Perioperative mortality for management of hepatic neoplasm: a simple risk score. *Ann Surg* 2009; 250: 929–34.
15. Huang XZ, Chen WJ, Zhang X, et al. An elevated platelet-to-lymphocyte ratio predicts poor prognosis and clinicopathological characteristics in patients with colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Markers*. 2017; 2017: 1053125.
16. Sucandy I, Giovannetti A, Spence J, Ross S, Rosemurgy A. Does preoperative MELD score affect outcomes following robotic hepatectomy for liver tumors? *J Robot Surg*. 2020; 14: 725-31.
17. Kim YW, Kim SK, Kim CS, et al. Association of serum and intratumoral cytokine profiles with tumor stage and neutrophil lymphocyte ratio in colorectal cancer. *Anticancer Res*. 2014; 34: 3481–7.
18. Chen ZY, Raghav K, Lieu CH, et al. Cytokine profile and prognostic significance of high neutrophil-lymphocyte ratio in colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2015; 112: 1088–97.
19. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 2010; 140: 883–99.
20. L. Liang, J. Zhu, H. Jia et al., “Predictive value of pretreatment lymphocyte count in stage II colorectal cancer and in high-risk patients treated with adjuvant chemotherapy,” *Oncotarget*, 2016; 1014–28
21. G. P. Dunn, L. J. Old, and R. D. Schreiber, “The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting,” *Immunity*, 2004; 137–48.
22. Baranyai Z, Krzystanek M, Jóna V, et al. The comparison of thrombocytosis and platelet-lymphocyte ratio as potential prognostic markers in colorectal cancer. *Thromb Haemost*. 2014; 111: 483-90.
23. Ikeda M, Furukawa H, Imamura H, et al. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 287-91.
24. Verheul HM, Hoekman K, Lupu F, et al. Platelet and coagulation activation with vascular endothelial growth factor generation in soft tissue sarcomas. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 166-71.
25. Tsuruo T, Fujita N. Platelet aggregation in the formation of tumour metastasis. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2008; 84: 189-98.
26. Huo TI, Hsia CY, Huang YH et al. Selecting a short-term prognostic model for hepatocellular carcinoma: comparison between the model for end-stage liver disease (MELD), MELD-sodium, and five cancer staging systems. *J Clin Gastroenterol*. 2009; 43: 773-81.
27. Kondo T, Okabayashi K, Hasegawa H, Tsuruta M, Shigeta K, Kitagawa Y. The impact of hepatic fibrosis on the incidence of liver metastasis from colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2016; 115: 34-9.
28. Matsusue R, Kubo H, Hisamori S, et al. Hepatic stellate cells promote liver metastasis of colon cancer cells by the action of SDF-1/CXCR4 axis. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 2645–53.
29. Shen A, Chen H, Chen Y, et al. Pien Tze Huang overcomes multidrug resistance and epithelial mesenchymal transition in human colorectal carcinoma cells via suppression of TGF-beta pathway. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014: 679436.

Original Article

# The Invisible Part of "ICEBERG": Extraintestinal Findings and Celiac Disease

## Buzdağının Görünmeyen Yüzü: Ekstraintestinal Bulgular ve Çölyak Hastalığı

Serdar Karakaya\*<sup>1</sup> , İbrahim Karadag<sup>2</sup> , Aslihan Mete Yıldırım<sup>3</sup> , Oktay Bulur<sup>4</sup> , Metin Uzman<sup>5</sup> ,  
Esin Beyan<sup>6</sup> 

<sup>1</sup>Sanatorium Atatürk Chest Disease and Thoracic Surgery Education and Research Hospital, Department of Medical Oncology, Ankara/ TURKEY

<sup>2</sup>Hittite University Erol Olcok Education and Research Hospital, Department of Oncology, Çorum /TURKEY

<sup>3</sup>Malatya Education and Research Hospital, Department of Internal Medicine, Malatya/TURKEY

<sup>4</sup>Cumhuriyet University Faculty of Medicine, Department of Gastroenterology, Sivas/ TURKEY

<sup>5</sup>Kecioren Education and Research Hospital, Department of Gastroenterology, Ankara/ TURKEY

<sup>6</sup>Kecioren Education and Research Hospital, Department of Internal Medicine, Ankara/ TURKEY

### ABSTRACT

**Aim:** Clinical manifestations of celiac disease (CD) can be quite different and varying. The number of CDs presenting with atypical symptoms is increasing day by day. Hence, we aimed to determine how many patients with CD were atypical celiac through examining their admission complaints, clinical characteristics, laboratory results, endoscopic findings, and pathological findings.

**Material and Methods:** Eighty-nine patients with CD aged over 18 years who were followed-up in Ankara Kecioren Training and Research Hospital Internal Medicine Clinic between 2007 and 2014 were included in the study. The files of the patients were reviewed retrospectively. Sex, age, hospital admission complaints, clinical characteristics, laboratory results, endoscopy findings, and pathology results of the patients were recorded.

**Results:** The median age of the patients in the study was 36, and 68.5% of them were female. The most common symptoms of the patients were fatigue (49.4%), anorexia (33.7%), and dyspepsia (22.5%), while diarrhea (19.1%), which is among the classical symptoms, was less common. 7.8% of the patients had no complaints at the time of admission, whereas 47.1% of them had only extraintestinal symptoms. At admission, 47% of the patients had anemia, 73.4% had iron deficiency, and 55.4% of them had vitamin B12 deficiency. When hemoglobin, ferritin, and vitamin B12 levels were compared before and after a gluten-free diet, a significant increase was determined. Transaminase elevation was detected in 25.3% of our patients at the time of diagnosis. When pre-treatment and post-treatment values were compared, a significant decrease was determined in those with high transaminase levels. In the pre-treatment serological test results of the patients, Ig A EMA positivity was the most common finding with a rate of 90.2%, followed by IgG EMA with 88.9%. In terms of pre-treatment endoscopy findings, 50.2% of our patients had normal appearance, 25.4% had a mosaic pattern, 12.6% had effacement of the duodenal folds, 12.6% had a nodular appearance, and 9.5% had a scalloping of the duodenal folds. When the pathology results of our patients were examined, 83.4% of them were at the advanced stage and with Marsh Type 3.

**Conclusion:** CD may present with atypical complaints such as extraintestinal findings, as in more than half of the patients in this study. Celiac disease should be taken into consideration, particularly in conditions such as iron deficiency, osteoporosis, and transaminase elevations, which are prevalent in the community. The prevalence of CD in our country is estimated to be around 1-2%; however, it is considered that there are more asymptomatic patients with atypical celiac disease. When diagnosing CD, the most crucial step is to consider the potential presence of CD during pre-diagnoses. Thus, CD should be included in the differential diagnosis, specifically in patients presenting with atypical symptoms.

**Keywords:** celiac disease; diagnosis; anemia.

Corresponding Author\*: Serdar Karakaya, Sanatorium Atatürk Chest Disease and Thoracic Surgery Education and Research Hospital, Department of Medical Oncology, Ankara/ TURKEY

E-mail: drserdarkarakaya@gmail.com

ORCID: 0000-0002-2111-7131

Received: 21.12.2021 accepted: 24.12.2021

Doi: 10.18663/tjcl.1039075

## ÖZ

**Amaç:** Çölyak hastalığı (ÇH) kliniği oldukça farklı ve değişken olabilir. Atipik semptomlarla başvuran ÇH sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Bu nedenle ÇH tanısı alan bireylerin hastaneye başvuru şikayetleri, klinik özellikleri, laboratuvar bulguları, endoskopik bulguları, patolojik bulguları inceleyerek hastaların ne kadarının atipik çölyak olduğunu saptamayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları kliniğine 2007-2014 tarihleri arasında takip edilen 18 yaş üstü tüm ÇH tanısı alan 89 hasta dahil edildi. Hastaların dosyaları retrospektif tarandı. Hastaların cinsiyetleri, yaşları, hastaneye başvuru şikayetleri, klinik özellikleri, laboratuvar tetkikleri, endoskopi bulguları, patoloji sonuçları kaydedildi.

**Bulgular:** Çalışmadaki hastaların median yaşı 36 ve % 68.5'i kadındı. Hastalarda en sık halsizlik (%49.4), iştahsızlık (%33.7) ve dispepsi (%22.5) görülürken klasik semptomlardan diare (%19.1) daha az sıklıkla görüldü. Hastaların %7.8'inde başvuru anında herhangi bir şikayeti yokken %47.1'inde yalnızca ekstraintestinal semptomlar mevcuttu. Başvuruda hastaların %47'sinde anemi, %73.4'ünde demir eksikliği, %55.4'ünde vitamin B12 eksikliği vardı. Glutensiz diyet öncesi ve sonrası hemoglobin, ferritin, vitamin B12 değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı artış saptandı. Hastalarımızın tanı anında %25.3'ünde transaminaz yüksekliği saptandı. Tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında transaminaz seviyesi yüksek olanlarda istatistiksel anlamlı düşüş gözlemlendi. Hastaların tedavi öncesi serolojik testlerinde en sık Ig A EMA %90.2, Ig G EMA %88.9 pozitifliği vardı. Hastalarımızın tedavi öncesi endoskopi bulguları %50.2 normal görünüm, %25.4'ünde mozaik patern, %12.6'sında foldlarda silinme, %12.6'sında nodüler görünüm ve %9.5'inde tarak sırtı görünümü mevcuttu. Hastalarımızın patoloji raporları incelendiğinde %83.4'ü ileri evre olup Marsh Tip 3'tü.

**Sonuç:** Sonuç olarak ÇH bu çalışmadaki hastaların yarısından fazlasında olduğu gibi extraintestinal bulgular gibi atipik şikayetlerle başvurabilir. Özellikle toplumda sık görülen demir eksikliği, osteoporoz, transaminaz yükseklikleri gibi durumlarda çölyak hastalığı göz önünde bulundurulmalıdır. Ülkemizde ÇH prevalansının %1-2 civarında olduğu tahmin edilmekte ancak bundan daha fazla atipik çölyak hastalığı asemptomatik hastaların olduğu düşünülmektedir. ÇH tanı koyarken en önemli aşama ön tanılarda akılda bulundurmalıdır. Bu yüzden özellikle atipik semptomlarla başvuran hastalarda ÇH ayırıcı tanılar arasında bulundurulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** çölyak hastalığı; teşhis; anemi.

## Introduction

Celiac disease (CD) is a chronic inflammatory illness of the small bowel that can progress with gastrointestinal and/or extra-gastrointestinal symptoms and occur in genetically predisposed individuals with the impact of environmental factors [1]. It can occur at any age, from early childhood to adulthood. The gold standard in the diagnosis of the disease is small bowel biopsy. It is diagnosed with intraepithelial lymphocyte increase, crypt hyperplasia, and villous atrophy findings in the small intestine (SI) mucosa [2]. Yet, before having SI biopsy, antigliadin antibody (AGA), anti-tissue transglutaminase antibody (anti-tTG), and/or anti-endomysium antibody determination, which is the first step in the diagnosis, is of great importance [3]. After diagnosis, these antibody levels are expected to decrease or disappear completely with a strict gluten-free diet, which is crucial for follow-up.

The clinical manifestation of CD may be remarkably diverse and

variable. The disease is categorized as classic celiac, atypical celiac, silent celiac, and latent celiac. In classical celiac disease, findings related to malabsorption are prominent. Atypical CD includes only minor gastrointestinal symptoms. These patients may have symptoms such as anemia, dental enamel dysplasia, osteoporosis, arthritis, elevated transaminases, neurological symptoms, and infertility [4,5]. Albeit sometimes minor symptoms such as fatigue occur in silent celiac disease, no major symptoms occur. In latent celiac disease, there is normally small intestinal mucosa and no symptoms. In recent years, it has been understood that types other than classical celiac disease are much more common than previously thought.

It is well-documented that CD, which was previously considered to be a rare disease of north-western Europe, is very common across the world, and occurs in various societies at an average prevalence of 0.3-1% [6,7].

Although population-based screening is conducted in limited groups of adults in our country, there is no comprehensive study. The prevalence of CD has ranged from 1% to 2% in studies [8]. The majority of the studies rather reflect classical celiac outcomes. Hence, we aimed to analyze the admission complaints, clinical characteristics laboratory findings requested during routine examinations, endoscopic findings, and pathological findings of patients diagnosed with CD who presented to our clinic with different complaints and to find out how much of the patients had atypical celiac disease.

### Materials and Methods

Of the 145 patients over the age of 18 who were followed up in Ankara Kecioren Training and Research Hospital between 2007 and 2014 with a diagnosis of CD, 89 patients whose data could be accessed were included in this retrospective study. To carry out the study, ethical approval was obtained from the Ankara Kecioren Training and Research Hospital Ethics Committee with the decision numbered B.10.4.ISM.4.06.68.49 on April 08th, 2015. Patients with positive serology and pathology were considered celiac. In addition to that, patients whose diagnoses were supported serologically and pathologically in external centers and followed up in our hospital were included in our study. The files of the patients were reviewed retrospectively. Demographic data, hospital admission complaints, clinical characteristics, laboratory tests, endoscopy findings, and pathology results of the patients were noted down. Pathology reports were classified based on the Modified Marsh staging. The collected data were analyzed by frequency analysis. Statistical analysis was conducted via the software of SPSS 15.0.

### Results

The median age of the patients in the study was 36 (18-85 years) and 68.5% (n=61) were female. The complaints of the patients are summarized in Table 1, and the most common symptoms were fatigue with 49.4% (n=44), anorexia with 33.7% (n=30), dyspepsia with 23.6% (n=21), and nausea with 22.5% (n=20). 15.7% (n=14) of the patients were diagnosed with celiac disease when investigating the etiology of osteoporosis, 2.2% (n=2) of the patients were diagnosed with celiac disease when investigating the etiology of growth and developmental retardation, and 15.7% (n=14) when investigating the etiology of elevated transaminases. Only extraintestinal symptoms were present in 47.1% (n=42) of the patients.

**Table 1.** Hospital admission complaints

Complaints	Percent (%)
Weakness	49.4 (n=44)
Decreased appetite	33.7 (n=30)
Dyspepsia	23.6 (n=21)
Nausea	22.5 (n=20)
Diarrhea	19.1 (n=17)
Transaminase Elevation	15.7 (n=14)
Constipation	12.4 (n=11)
Vomiting	10.1 (n=10)
Muscle Weakness	1.1 (n=1)
Patients With Only Extraintestinal Symptoms	47.1 (n=42)

Anemia was present in 47% of the patients at the time of admission (n=42). Anemia was detected in 20% of the 70 patients whose follow-up hemoglobin values could be reached after their treatment was regulated and dietary recommendations were made (n=14). When 70 patients with pre-treatment and post-treatment hemoglobin values were compared, a significant increase was determined in hemoglobin level ( $p < 0.0001$ ). Thrombocytosis was detected in 14.6% (n=13) of the patients before the gluten-free diet, while thrombocytopenia was found in 4.5% (n=4). After the treatment, thrombocytosis was detected in 4.5% (n=4) of the patients, whereas thrombocytopenia was not detected. When the pre-treatment and post-treatment values were compared, a significant decrease was observed in high platelet levels ( $p = 0.04$ ).

Ferritin level was found to be lower in 73.4% (n=58) of 79 patients who had ferritin values before the gluten-free diet, and when 49 patients with post-gluten-free diet data were analyzed, ferritin levels were found to be lower in 28.6% (n=14). A significant increase was determined in ferritin level after a gluten-free diet ( $p < 0.0001$ ). When 74 patients with vitamin B12 levels at the time of admission were analyzed, vitamin B12 deficiency was detected in 55.4% (n=41) of them. Besides, when 56 patients who had a folate level at the time of admission were analyzed, folate deficiency was found in 8.9% (n=5) of the patients. Vitamin D levels were found to be lower in 96.1% (n=49) of the 51 patients whose pre-gluten-free diet data were available. When 24 patients with vitamin D data before and after the gluten-free diet were evaluated, an increase was observed in vitamin D levels of all patients ( $p < 0.0001$ ). Moreover, osteoporosis was detected in 15.7% (n=14) of 89 patients included in the study. Pre gluten-free diet coagulation parameters of the patients were reviewed. INR (international normalized ratio  $> 1.2$ ) was found to be higher in 16.2% (n=6) of 37 patients whose data could be accessed from their files.

Corrected calcium levels of the patients before gluten-free diet were analyzed. Hypocalcemia (Ca<8.8 mg/dl) was detected in 22.7% (n=15) of the 66 patients whose data were available before the diet. Hypocalcemia was detected in only 3.1% (n=1) of 32 patients whose follow-up calcium value was reached after a gluten-free diet. When 32 patients with pre-and post-treatment data were compared, an increase in calcium levels in 26 patients, a decrease in calcium levels in 4 patients, and no change in 2 patients were found (p<0.0001). The pre-treatment albumin levels of the patients were analyzed. Hypoalbuminemia (albumin<3.5 g/dl) was detected in 15.1% (n=11) of 73 patients whose data could be accessed. On the other hand, after the gluten-free diet, it was observed that the hypoalbuminemia status of these patients completely improved.

The pre-gluten-free diet transaminase levels of the patients were analyzed. Of these patients, 25.3% (n=22) had elevated AST (>35 U/L), while 26.1% (n=23) had elevated ALT (>35 U/L) and 25.3% had elevated ALT and AST values together. Of the patients whose data could be accessed after a gluten-free diet, 12.3% (n=8) had elevated AST, 9.2% had elevated ALT, and 9.2% (n=6) had elevated ALT and AST values together. A significant decrease was observed after a gluten-free diet in patients with elevated ALT and AST levels (p < 0.0001) (Table 2). When the serological tests performed for the diagnosis before the gluten-free diet were analyzed, IgA AGA was studied in 76 patients and it was positive in 81.6% (n=62). IgG AGA was studied in 76 patients and it was positive in 83% (n=63). IgA EMA was studied in 82 patients and it was positive in 90.2% (n=74). IgG EMA was studied in 81 patients and IgG EMA was positive in 88.9% (n=72). IgA tTG was studied in 75 patients and it was detected to be positive in 72% (n=54) of the patients. IgG tTG was studied in 75 patients, and it was detected to be positive in 82.7% (n=62) of the patients.

**Table 2:** Transaminase levels before and after treatment

	Before Treatment Number of patients	After treatment Number of patients	P value
Elevated ALT	23(26.1)	6(9.2)	<0.0001
Elevated AST	22(25.3)	8(12.3)	<0.0001
Elevated both ALT+AST	22(25.3)	6(9.2)	<0.0001

Abbreviations: ALT: Alanine transaminase AST: Aspartate transaminase

Endoscopy findings before the gluten-free diet were analyzed. On endoscopy, 50.8% of the patients had normal appearance, 25.4% had mosaic pattern appearance, 12.6% had nodular

appearance, 12.6% had effacement in folds, and 9.5% had ridge appearance. Pathology reports of 78 patients were reached. Median 4 biopsies had been taken from the patients. According to the Modified Marsh staging, 16.6% (n=13) of the patients were type 1, 28.2% (n=22) type 3a, 21.8% (n=17) type 3b, and 33.3% (n=26) type 3c, type 0, type 2 whereas type 4 were absent. In other words, 83.4% (n=65) of the patients were advanced stage type 3 (Table 3). Celiac patients who had been stained for Helicobacter pylori were evaluated. Of 63 patients with data, 50.8% (n=32) had negative H.pylori, 27% (n=17) had weakly positive(+) H.pylori, 17.5% (n=11) had moderately positive (++) H.pylori and 4.8% (n=3) of them had strongly positive(+++) H.pylori. Put it differently, the presence of H.pylori was detected in 49.2% (n=31) of the patients (Table 4). Moreover, atrophy and metaplasia were detected in 1.6% (n=1) of the patients who underwent biopsy.

**Table 3:** Distribution of patients according to Modified Marsh Staging

Stage	N	%
Type 0	0	0
Type 1	13	16.6
Type 2	0	0
Type 3a	22	28.2
Type 3b	17	21.8
Type 3c	26	33.3
Type 4	0	0
Total	78	100

**Table 4.** The frequency of H.pylori in our patients

H.pylori	N	%
Negative	32	50.8
+	17	2.7
++	11	17.5
+++	3	4.8
Total	63	100

## Discussion

In this study, the median age was 36 years and the female to male ratio was 2.1/1. In a study carried out in the USA on 1032 celiac patients, the mean age was determined to be 55 in males and 50 in females [9]. In a study in which 59 celiac patients were analyzed in our country, the mean age was determined to be 40, and in another study, it was determined to be 39 [10,11]. These studies indicate that celiac disease occurs at an earlier age in our country. It can be predicted that this situation might have been caused by environmental,





dietary, and racial differences. In a study conducted in our country, female predominance was found with a female-male ratio of 3.2/1 [11]. Similar to other studies, there was a female predominance in our study.

The most common complaints of our patients at the time of admission were fatigue, anorexia, and dyspeptic complaints. While diarrhea, one of the classic symptoms of celiac disease, was present in 19.1% of the cases, interestingly, constipation was present in 12.4%. In a study conducted in the USA, fatigue was the most common complaint, similar to our study [9]. Again, in the same study, abdominal pain was the second most common complaint with 77%, while dyspeptic complaints were observed in 37% of the patients, and constipation was observed in 7% [9]. Likewise, in our study, similar rates of dyspeptic complaints and constipation were determined. 7.8% of our patients were asymptomatic. Similarly, in another study conducted in our country, the rate of asymptomatic patients was found to be similar (11%) [11]. In our study, celiac patients with only extraintestinal symptoms comprised 47.1% of our patients. In addition to that, when our asymptomatic patients are included, it is noticed that more than half of our patients actually present with atypical symptoms. In fact, it was revealed in this study that there were more patients presenting with atypical symptoms than expected. The less frequent occurrence of classical symptoms may be due to the increasing incidence of atypical celiac disease and increasing awareness of a wide spectrum for the clinical manifestation of celiac.

15.7% of our patients were diagnosed with the disease while investigating the etiology of elevated transaminases. At the time of admission, 25.3% of our patients had elevated transaminase levels. In another study, transaminase elevation was reported at the rate of 42% at the time of admission [12]. As in our study, improvement in transaminase levels was observed in the patients in this study after the gluten-free diet. Moreover, elevated creatine phosphokinase is also a condition that can be seen in these patients. While elevated creatine phosphokinase is often seen together with elevated transaminases, it was revealed in a study that it was elevated alone at a rate of 7.1% [13]. In one of our patients who presented with the complaint of generalized muscle pain, celiac disease was detected while investigating the etiology of isolated creatine phosphokinase elevation.

Anemia is very common at presentation in celiac disease. The duodenum, which is the part most affected by mucosal injury, is the place where iron absorption is highest. Thus, it is well-known

that these patients are prone to iron deficiency. Vitamin B12 deficiency may develop due to impaired absorption of vitamin B12, particularly in severe cases with ileal involvement. For these reasons, anemia is common in celiac disease. In previous studies, the prevalence of anemia at the time of diagnosis in celiac patients was reported to be 12-69% [14]. Similarly, in a study conducted in our country, the prevalence of anemia was determined to be 46% [15]. In our patient group, the frequency of anemia at the time of diagnosis was 47%, which is consistent with the literature. In a study, vitamin D deficiency was detected in 54% of celiac patients [16]. In studies conducted in our country, vitamin D deficiency was determined to be 69-84% [10,11]. However, in our study, vitamin D deficiency was found with a rate of 96.1%. This difference may be due to the difference in the exposure of our patients to sunlight, geographical conditions, the way they dress, and the low consumption of milk and dairy products. Hypocalcemia due to malabsorption and vitamin D deficiency is seen in celiac patients before treatment. In a study of 42 patients, hypocalcemia was detected in 10% of celiac patients [17]. In our study, hypocalcemia was detected in 22.7% of the patients. This might have been caused by the dietary patterns, the inclusion of only symptomatic hypocalcemia in the other study, and the difference in the number of patients. Hence, it is necessary to evaluate hypocalcemia and symptoms of celiac patients at the time of admission. Osteoporosis is a common condition in celiac patients. While osteoporosis was found at a rate of 40% in a study conducted in our country, it was found at a rate of 44% in another study [10,11]. On the other hand, in our study, osteoporosis was detected in 15.7% of the patients. Detecting less osteoporosis than expected may be due to the difficulty in reaching the bone mineral density measurement data of our patients as well as due to the measurement methods.

Serology has a very important place in the diagnosis and screening of celiac disease. The serological parameters with the highest sensitivity and specificity have been reported to be IgA tTG and IgA EMA [18-20]. Yet, the most sensitive parameter was IgA EMA in our patients, whereas IgA tTG was found to be the least sensitive parameter on the contrary. One of the reasons for the low IgA tTG sensitivity may be that there is no study in our hospital in some periods as well as because of the kit differences. However, in our patient population, consistent with the literature, the use of IgA EMA suggests that it may be more helpful in diagnosis.

In a study conducted in our country, abnormal findings were

detected in 73.3% of celiac patients who underwent endoscopy before diagnosis [21]. In this study, it was reported that 28% of the patients' endoscopies had a mosaic appearance, 24% were characterized by fold deletion, 20% had a comb-back appearance, and 11% had a nodular appearance [21]. In this study, abnormal findings were detected in 49.2% of the patients. Similar to this study, the most common endoscopic finding in our patients was the mosaic pattern and fold deletion. The presence of endoscopic abnormal findings is a situation that brings the diagnosis closer; however, the absence of these abnormal findings does not indicate that there will be no celiac disease. As in 50.8% of the patients in our study, it has been reported that there may be varying rates of endoscopically normal patients in other studies in the literature [22,23].

As it is well-known, the gold standard in the diagnosis of celiac disease is pathological examination via biopsy. In the study, 83.4% of the patients were Marsh Type 3 and advanced stage. On the other hand, 16.6% of the patients were Marsh Type 1 and were low-stage. In studies conducted in our country, the majority of patients, with a rate of 76.3% and 87.8%, were detected to be in advanced stages [10,11]. Furthermore, in a study conducted in the USA, findings compatible with advanced celiac disease were found in 98% of adult patients, and in this study, it was demonstrated that there is a relationship between advanced histopathological changes and increased IgA tTG (24). Similar to the literature, the pathology of the patients was predominantly Marsh Type 3. However, a definite relationship could not be found between this staging and the severity of the disease.

During the analysis of the biopsies of celiac patients, *Helicobacter pylori* positivity was also examined, and *Helicobacter pylori* positivity was detected in 49.2% of the patients. In a study, *Helicobacter pylori* positivity was found to be 12.5%-36% in celiac patients [25-26]. This difference may be due to environmental, racial, and regional differences. In addition, the higher prevalence of *Helicobacter pylori* in our country may have caused this.

The limitations of our study are that it is a retrospective study and it reflects the data of a single center. Thus, further comprehensive studies are needed on this issue.

In conclusion, celiac patients may present with a great variety of complaints. In particular, celiac disease should be considered in cases such as iron deficiency, osteoporosis, and transaminase elevations, which are common in the population.

The prevalence of the celiac disease is predicted to be around 1-2% in our country, but it is considered that there are more asymptomatic patients with atypical celiac disease. The most important step in diagnosing celiac disease is to keep the celiac disease in mind in the preliminary diagnosis. Hence, celiac disease should be included in the differential diagnosis, especially in patients presenting with atypical symptoms. After the diagnosis, all signs and symptoms improve with a gluten-free diet, as in our study. The prognosis for patients on a lifetime gluten-free diet is quite favorable. However, in cases of dietary non-compliance, the prognosis is variable.

## References

1. Rubin CE, Branborg LL, Phelps PC, et al. Apparent identical and specific nature of the duodenal and proximal jejunal lesion in celiac disease and idiopathic sprue. *Gastroenterology* 1960; 38: 28-49.
2. Arranz E, Ferguson A. Intestinal antibody pattern of celiac disease: occurrence in patients with normal jejunal biopsy histology. *Gastroenterology*. 1993; 104: 1263-72.
3. Sulkanen S, Halttunen T, Laurila K, et al. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease. *Gastroenterology* 1998; 115: 1322-8.
4. Sanders DS, Carter MJ, Hurlstone DP, et al. Association of adult coeliac disease with irritable bowel syndrome: a case-control study in patients fulfilling ROME II criteria referred to secondary care. *Lancet*. 2001; 358: 1504-8.
5. Corazza GR, Di Sario A, Cecchetti L, et al. Bone mass and metabolism in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1995; 109: 122-8.
6. West J, Logan RF, Hill PG, et al. Seroprevalence, correlates and characteristics of undetected coeliac disease in England. *Gut* 2003; 52: 960-5.
7. Fasano A, Berti I, Gerrarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 286-92.
8. Ertekin V, Selimoglu MA, Kardas F, et al. Prevalence of celiac disease in Turkish children. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 689-91.
9. Reilly NR, Fasano A, Green PH. Presentation of celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2012; 22: 613-21
10. Harmancı Ö. Erişkin yaş grubunda çölyak hastalığının klinik özellikleri (Yan dal uzmanlık tezi). Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2008.
11. Merter M. Erişkin çölyak hastalarının klinik ve laboratuvar özellikleri ( uzmanlık tezi). Bursa: Uludağ Üniversitesi ; 2013.






12. Bardella MT, Fraquelli M, Quatrini M. Prevalence of hypertransaminasaemia in adult coeliac patients and effect of gluten-free diet. *Hepatology* 1995; 22: 833-6.
13. Selimoglu MA, Ertekin V, Altinkaynak S, Hyper-CK-emia in pediatric celiac disease: prevalence and clinical importance. *J Clin Gastroenterol.* 2007; 41: 667-70
14. Harper JW, Holleran SF, Ramakrishnan R, et al. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. *American Journal of Hematology.*2007; 82: 996-1000.
15. Keskin Ç. Çölyak hastalarında anemi parametrelerinin değerlendirilmesi ve serum hepsidin düzeyleri ile ilişkisi ( uzmanlık tezi). Ankara: Gazi Üniversitesi ; 2013.
16. Kempainen T, Corazza GR, Di Sario A, et al. Osteoporosis in adult patients with celiac disease. *Bone* 1999; 24: 249-55
17. Ross JR, Gibb SP, Hoffman DE, et al. Gluten enteropathy and skeletal disease. *JAMA* 1966; 196: 270-4
18. Sulkanen S, Halttunen T, Laurila K, et al. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease. *Gastroenterology* 1998; 115: 1322-8.
19. Stern M. Comparative evaluation of serologic tests for celiac disease: A European initiative toward standardization. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 513-9.
20. Dieterich W, Laag E, Schopper H, et al. Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of celiac disease. *Gastroenterology* 1998; 115: 1317-21.
21. Savas N, Akbulut S, Saritas U, Koseoglu T, . Correlation of clinical and histopathological with endoscopic findings of celiac disease in the turkish population.2007; 52: 1299-1303
22. Bardella MT, Minoli G, Radaelli F, Quatrini M, et al. Reevaluation of duodenal endoscopic markers in the diagnosis of celiac disease. *Gastrointest Endosc* 51: 717-720
23. Magazzu G, Bottari M, Tuccari G, et al. Upper gastrointestinal endoscopy can be a reliable tool for celiac sprue in adults. *J Clin Gastroenterol.* 1994; 19: 255-9.
24. Donaldson MR, Book LS, Leiferman KM. Strongly positive tissue transglutaminase antibodies are associated with Marsh 3 histopathology in adult and pediatric celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 256-60.
25. Simondi D, Ribaldone DG, Bonagura GA, et al. Helicobacter pylori in celiac disease and in duodenal intraepithelial lymphocytosis: Active protagonist or innocent bystander? *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2015; 2270-7401
26. Lasa J, Zubiaurre I, Dima G, et al. Helicobacter pylori prevalence in patients with celiac disease: results from a cross sectional study. *Arq. Gastroenterol.* 2015; 52: 1678-4219

To cite this article: Okkaoğlu MC, Evren AT, Demirkale İ, Yaradılmış YU, Altay M. Adölesan İdiopatik Skolyozlu Hastalarda Uygulanan Eş Zamanlı Çift Rod Rotasyon Tekniğinin Torakal Kifoza Etkisi. Turk J Clin Lab 2022; 1: 71-75.

## ■ Orjinal Makale

# Adölesan İdiopatik Skolyozlu Hastalarda Uygulanan Eş Zamanlı Çift Rod Rotasyon Tekniğinin Torakal Kifoza Etkisi

## *The Effect Of Simultaneous Dual-Rod Derotation Technique On Thoracal Kyphosis In Patients With Adolescent Idiopathic Scoliosis*

Mustafa Caner OKKAOĞLU\*<sup>1</sup> , Ali Teoman EVREN<sup>2</sup> , İsmail DEMİRKALE<sup>1</sup> , Yüksel Uğur YARADILMIŞ<sup>1</sup> ,  
Murat ALTAY<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Keçiören Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü, Ankara

<sup>2</sup>Ömer Halisdemir Üniversitesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü, Niğde

### Öz

**Amaç:** Skolyoz, da koronal plan deformitesinin düzeltilmesi kadar, torakal kifozun sağlanması da önemlidir. Çalışmamızın amacı, kliniğimizde uygulanan eş zamanlı dual-rod rotasyon tekniğinin (EDRT), torakal kifoz üzerine etkisinin tespit edilmesidir.

**Gereç ve Yöntemler:** Kliniğimizde, Ağustos 2011-Eylül 2017 arasında EDRT ile düzeltme uygulanan ve posterior spinal füzyon yapılan 23 Adölesan İdiopatik Skolyoz (AİS) hastası çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik bilgileri, Lenke sınıflaması, ameliyat öncesi, 2. yıl ve son kontrol Cobb açıları (PT, MT, T/L), torakal kifozu (T5-T12), apikal vertebral rotasyon derecesi, C7 translasyonu (koronal denge parametresi) ve sagittal vertikal aksı (SVA) ölçüldü.

**Bulgular:** Hastaların ortalama yaşı 14.4, Kadın:Erkek oranı 2.8:1, ortalama takip süresi 4.24 yıl (4-10 yıl) olarak bulundu. Hastaların %47'si (n=10) Lenke tip 1, %26'sı (n=6) tip 5, %17'si (n=4) tip 3, %13'ü (n=3) tip 6 eğriliğe sahipti. MT eğrilik ameliyat öncesi ortalama 44.3±3,2 derece, ameliyat sonrası ikinci yıl 9.5±2,3 derece ve son kontrolde 12.3±3,6 dereceydi. TL eğrilik ise ameliyat öncesi ortalama 54.3±2,9 derece, ameliyat sonrası ikinci yıl 7,4±5,1 derece ve son kontrolde 10,2±5,6 dereceydi. Torakal kifoz ameliyat öncesi ortalama 29.6±4,8 derece, ameliyat sonrası ikinci yıl 26.4±4,3 derece ve son kontrolde 28.4±4,5 dereceydi ve anlamlı değişiklik saptanmadı (p>0.05). C7 translasyonunun preop ortanca değeri 2,24 mm'yken, ikinci yıl ve son kontrolde sırasıyla 2,83 mm ve 1,32 mm; SVA'nın preop ortalama değeri -1,93 mm iken, ikinci yıl ve son kontrolde sırasıyla -2,81 mm ve -3,82 mm olarak bulundu. Apikal rotasyondaki değişim ise ameliyat öncesi 1,8 iken sonrası 1,6 olarak sabit kaldı.

**Sonuç:** EDRT koronal planda yeterince düzelmeye sağlamaktadır ancak torakal kifoza anlamlı etkisi yoktur.

**Anahtar kelimeler:** Skolyoz; idiyopatik; adölesan, dual-rod derotasyon; kifoz

## Abstract

**Aim:** When correcting the coronal plane deformity, providing thoracic kyphosis is also very important in scoliosis. The aim of our study is to determine the effect of the simultaneous dual-rod rotation technique (SDRT) on thoracic kyphosis of patients.

**Material and Methods:** 23 patients with Adolescent Idiopathic Scoliosis (AIS) who underwent posterior spinal fusion and correction with the SDRT method in our clinic between August 2011 and September 2017 were included in the study. Demographic information of patients, Lenke classification, preoperative, second year and last follow up Cobb angles (PT, MT, T/L), apical vertebral rotation, thoracic kyphosis (T5-T12), C7 translation (coronal balance parameter) and sagittal vertical axis (SVA) measured.

**Results:** The mean age of the patients was 14.4 years, the Female:Male ratio was 2.8:1, and the mean follow-up period was 4.24 (4-10) years. Of them, 47% (n=10) of the patients had Lenke type 1, 26% (n=6) type 5, 17% (n=4) type 3, 13% (n=3) had type 6 curve. The mean MT major curve was 44.3±3.2 degrees preoperatively, and 9.5±2.3 degrees and 12.3±3.6 degrees at the second year and last follow up. The mean major TL curvature was 54.3±2.9 degrees preoperatively, 7.4±5.1 degrees in the second year postoperatively, and 10.2±5.6 degrees at the last follow-up. The mean thoracic kyphosis was 29.6±4.8 degrees preoperatively, 26.4±4.3 degrees in the second year postoperatively, and 28.4±4.5 degrees at the last follow-up, while no statistically significant change was detected (p>0.05). The preoperative median value of C7 translation was 2.24 mm, 2.83 mm and 1.32 mm at the second year and at the last follow-up, respectively. While the mean preoperative value of SVA was -1.93 mm, it was -2.81 mm and -3.82 mm at the second year and at the last follow-up, respectively. The change in apical rotation was 1.8 before surgery and 1.6 there after.

**Conclusion:** SDRT provides adequate improvement in the coronal plane, but has no significant corrective effect on thoracic kyphosis.

**Keywords:** Scoliosis; idiopathic; adolescent, dual-rod derotation; kyphosis.

## Giriş

Skolyoz, üç boyutlu bir deformite olup frontal düzlemde 10°'den fazla yan eğrilik ile birlikte her bir omurda kendi eksenini etrafında dönme ve yan planda doğal torakal kifozun azalması olarak tanımlanır [1]. Güncel araştırmalara rağmen, AIS'nin etyopatogenezi için önerilen teoriler konusunda karar birliği yoktur. Etiyolojik faktörler arasında genetik yatkınlık, göreceli anterior spinal aşırı büyüme, biyomekanik büyüme modülasyonu, dorsal makaslama kuvvetleri ve aksel rotasyon dengesizliği, bağlanmamış spinal nöro-osseöz büyüme, postural anomaliler ve arka beyin disfonksiyonu, motor kontrol sorunu, nöro-gelişimsel kavram, sistemik melatonin-sinyal yolu eksikliği ve sistemik trombosit kalmodulin disfonksiyonu sayılabilir [2].

Posterior elemanları nispi büyüme yetersizliğine bağlı olarak lordozla sonuçlanan nispi anterior spinal aşırı büyüme, birçok yazar tarafından AIS'nin gelişiminde ana başlatıcı faktörlerden biri olarak kabul edilmiştir. Sabit lordotik alan ve konkav peri-apikal kotlar üzerinde büyüme, eğrinin ilerlemesi için biyomekanik bir risk oluşturur. Sagittal düzlemde omurların geriye doğru eğilmesi ve dorsal makaslama kuvvetlerindeki artış aksel düzlem kararsızlığı ile Hueter-Volkman etkisine göre nöro-merkezi sinkondrozu içeren pediküllerde, vertebra gövdelerinde ve arklarda asimetrik büyümeye yol açan omurun arka kısmının asimetrik yüklenmesini arttırır [3].

Ciddi eğriliklerde skolyozun düzeltilmesi ve omurganın düzeltilmiş pozisyonda stabilize edilmesi adolesan idiyopatik skolyo-

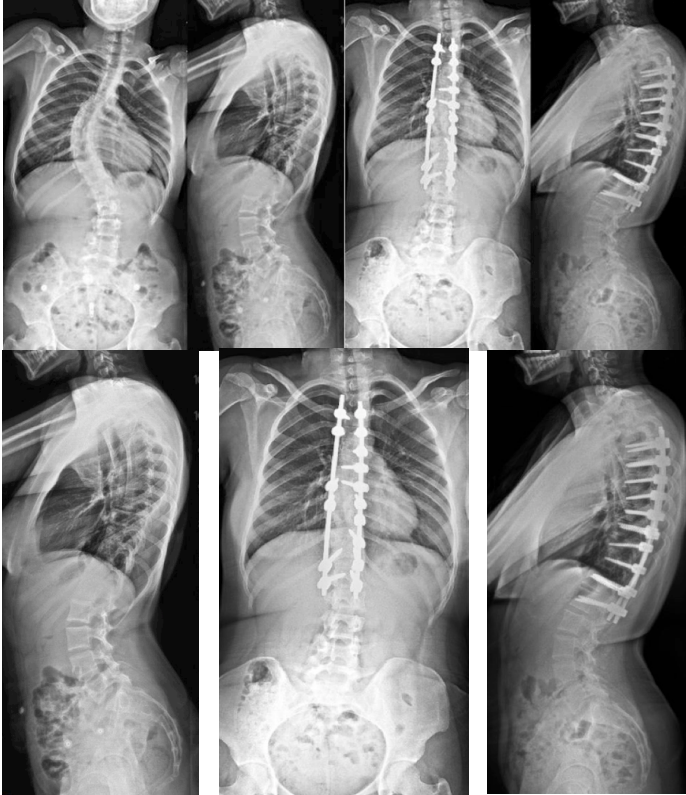
zun (AIS) tedavisinin temelidir. Spinal enstrümantasyon ve derotasyon, herhangi bir AIS tipi için cerrahinin temel adımlarıdır. Derotasyon manevraları, konkav rod derotasyonu, konveks rod derotasyonu ve eş zamanlı dual-rod derotasyon tekniklerini içerir. Konkav derotasyon manevrasının kullanımı bu manevranın öncüsü olsa da, implant teknolojisindeki son gelişmeler ile pedikül vidalarını dışbükey tarafa uygulamak daha kolay, güvenli ve daha güvenli olduğu için konveks rod derotasyon metodu bir olasılık haline geldi. Böylece konveks derotasyon pedikül üzerine fazla yük bindirmez [4]. Yine de bu tartışmalı bir konu olmaya devam etmektedir. Bu çalışmanın amacı, kliniğimizde uygulanan eş zamanlı dual-rod rotasyon tekniğinin (EDRT), hastaların torakal kifozu üzerine etkisinin tespit edilmesidir.

## Gereç ve Yöntemler

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Keçiören Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurul Komitesi tarafından onaylanmıştır. Çalışma, Helsinki İlkeler Deklarasyonuna ([www.wma.net/e/policy/b3.htm](http://www.wma.net/e/policy/b3.htm)) uyularak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar bilgilendirilmiş onam formunu imzalamıştır.

Bu retrospektif ancak prospektif düzenlenen verilerden oluşan çalışmaya Ağustos 2011 ile Eylül 2017 arasında kliniğimizde EDRT yöntemiyle düzeltme uygulanan ve posterior spinal füzyon yapılan 23 AIS hastası çalışmaya dahil edildi. Özel redüksiyon manevraları, kompresyon-distaksiyon ile translasyon uygulanan Lenke tip 2 eğrilikler hariç diğer tüm idiyopatik eğrilikler ile en az 4 yıl takibi olanlar dahil edildi.

Tüm hastalar iki omurga cerrahisi (ID ve MA) tarafından opere edildi. Ameliyat öncesi eğilme grafileri ile üst ve alt füzyon seviyeleri belirlendikten ve intraoperatif nöromonitorizasyon (IONM) başlatıldıktan sonra orta hat yaklaşım ile paravertebral sketilizasyon uygulandı. Standard fasetektomiler sonrası bilateral pedikül vidaları Kim ve ark.'nın tekniğine göre posterior kemik elemanları temelinde serbest el tekniği ile yerleştirildi [5]. Konveks tarafta apikal vertebra ve proksimal ve distal en az ikişer seviye olmak üzere konkav tarafa nazaran daha az vida yoğunluğu olacak şekilde pedikül vidaları yerleştirildi. Her hastada apikal üç seviye Smith Petersen osteotomileri yapıldıktan sonra konkav tarafta torakal kifozu daha fazla olacak şekilde 6 mm çapında prebend titanyum rodlar hem konkav hem de konveks tarafa yerleştirildi. Konkav taraf güçlü rod tutucular konveks taraf ise altıgen anahtar ile distalden roda yerleştirilip aynı anda derotasyon manevrası yapıldı (Şekil 1). L3'e uzatılan füzyon gereken çift majör eğriliklerde önce sol konveks lomber eğrilik geçici rod ile düzeltildikten sonra torakal eğrilik aynı yöntem kullanılarak düzeltildi. Redüksiyon sonrası konveks kompresyon ile konkav distraksiyon manevraları ile balans sağlanmaya çalışıldı. 'In-situ bending' ile nazikçe ek torakal kifoz elde edilmeye çalışılmıştır. Hastalarda füzyon için lokal elde edilen otojen greft kullanılmıştır. Postop bir hasta hariç hiçbirisine brace verilmedi.



Şekil 1. 16 yaş 9 ay kadın hastanın ameliyat öncesi ve son kontrol grafileri. Ameliyat öncesi 58 derece MT eğriliğe ve 34 derece torakal kifoza sahip Lenke tip 1BN hastanın aynı zamanda kozmetik olarak kabul edilmeyen ciddi omuz imbalansı ve sol gövde shift'i mevcuttu. Hastaya EDRT düzeltme tekniği uygulandıktan sonraki son kontrol grafisinde MT eğrilik 12 derece iken torakal kifozda ciddi bir değişim olmamış. Ancak omuz dengesi sağlanıp gövde shift'i düzeltilmiş.

Hastaların demografik bilgileri, Lenke sınıflaması, ameliyat öncesi, ameliyat sonrası ikinci yıl ve son takip Cobb açıları (PT, MT, T/L), apikal vertebra Nash-Moe rotasyon derecesi, torakal kifozu (T5-T12), C7 translasyonu (koronal denge parametresi), sagittal vertikal aksı (SVA) ölçüldü. Tüm ölçümler dijital olarak PACS sisteminde iki farklı cerrah tarafından üçer hafta arayla ölçüldü. Ölçümler arası ve ölçenler arası değerler Cohen's kappa istatistiği ile kontrol edildi ve tüm ölçümlerde gözlemler arası ilişkinin >0.80 olduğu tespit edildi. İstatistiksel analiz için ortalama değerler kullanıldı.

### İstatistiksel analiz

Karşılaştırmalar SPSS Statistics 17.0 yazılımı (IBM, Armonk, New York) kullanılarak yapılmıştır. Tüm radyografik parametreler ve düzeltme oranları ortalama ve standart sapma olarak tanımlandı. Ancak hastaların ikinci yıl ve son kontroldeki açısal değerleri arasındaki karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Farklılıklar P <.05 ise anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Hastaların ortalama yaşı 14.4, Kadın:Erkek oranı 2.8/1, ortalama takip süresi 4.24 yıl (4-10 yıl) idi. Hastaların %47'si (n=10) Lenke tip 1, %26'sı (n=6) tip 5, %17'si (n=4) tip3, %13'ü (n=3) tip 6'ydı. Lenke tip 1 eğriliğe sahip hastaların üçü Lomber modifier tip A, birisi tip B ve ikisi tip C eğriliğe sahipti. Hastaların ortalama Risser skoru 2,8±2,4 idi. Süpin eğilme grafilerinde ortalama fleksibilite %28,6 idi.

MT eğrilik ameliyat öncesi ortalama 44.3±3,2 derecedeydi. Ameliyat sonrası MT eğrilik ikinci yıl 9.5±2,3 derece ve son kontrolde 12.3±3,6 derecedeydi (p>0.05). Düzeltme oranları ise ikinci yıl sonunda %78,1 iken son kontrolde %71,6 olarak bulundu. Torakal kifoz ameliyat öncesi ortalama 29.6±4,8 derece, ameliyat sonrası ikinci yıl 26.4±4,3 derece ve son kontrolde 28.4±4,5 derecedeydi (p>0.05). Apikal vertebral rotasyonda preop ve postop fark gözlenmedi (p>0.05). C7 translasyonunun ortanca değeri 2,24 mm'ken (2,1-3,2 mm), ikinci yıl 2,83 mm (2,4-3,1 mm) ve son kontrolde 1,32 mm (0,8-1,7 mm) olarak tespit edildi. SVA'nın ortalama değeri ameliyat öncesi -1,93 mm iken, ikinci yıl -2,81 mm ve son kontrolde -3,82 mm olarak bulundu (Tablo 1).

**Tablo 1.** Hastaların radyolojik ölçümleri (Ortalama ± Standart Sapma)

Değişkenler	Preop	2. Yıl	Son kontrol	p
MT Cobb açısı	44.3±3,2	9.5±2,3	12.3±3,6	=0.071
TL Cobb açısı	54.3±2,9	7,4±5,1	10,2±5,6	=0.062
Düzelme oranı		%78,1	%71,6	=0.067
Torakal kifoz açısı	29.6±4,8	26.4±4,3	28.4±4,5	=0.063
Apikal rotasyon	1,8 mm	1,6 mm	1,6 mm	=0.08
C7 translasyon	2,24 mm	2,83 mm	1,32 mm	=0.09
SVA	-1,93 mm	-2,81 mm	-3,82 mm	>0.05

Onbeş ve 16 yaşında iki erkek hastada düzeltme aşaması sırasında İONM'da motor amplitüdüde  $>50\%$  düşüş gözlemlendi. Bunun üzerine ortalama arteriyel basınçlar 85 mmHg üzerine çıkartıldı ve sinyaller normale döndüğü için cerrahiye devam edildi. Bu iki hastada ve diğerlerinde postop nörolojik komplikasyon gözlenmedi. Hastaların hiçbirisinde enfeksiyon gözlenmedi. Bir hastada postop ilk ay takibinde 4 cm kadar gövde deviasyonu gözlemlendi ve geçici brace ile takip edildi ve düzeltildi. Hastalarda psödoartroz ya da komşu segment dejenerasyonu ile adding-on gözlenmedi.

### Tartışma

Yanal eğriliği tranlasyon ile orta hatta getiren ve bunu başlatırken skolyozu kifoza dönüştüren ve böylece sagittal profilin normale getirilmesini sağlayan prebend konkav rodun derotasyonu, skolyoz cerrahisi sırasında deformitenin düzeltilmesi için temel adımdır. Bununla birlikte, önce konveks rodun derotasyonu, insitu bending, vertebral eş düzlemsel hizalama, kantilever düzeltme, direkt translasyon ve sublaminar telleme gibi çeşitli teknikler bireysel tercihlere ve koşullara göre implant biyomekaniğindeki ilerleme sayesinde farklı düzeltme imkanı da sağlamaktadır. Bununla birlikte konkav derotasyon manevrası esas olarak, aynı anda konveks tarafın beraber döndürülmesi ile sağlanan düzelmenin incelendiği bu çalışmada yukarıdaki tekniklerden farklı olarak enblok total vertebral derotasyon ile torakal kifozda hedeflenen düzelmenin derecesi araştırılmıştır. Omurga cerrahileri arasında Lenke sınıflamasında örneklenen üst ve alt segment füzyon seviyelerine rağmen bu seviyeler konusunda tam görüş birliği olmadığı gibi vida yoğunluğu, düzeltme miktarı ve düzeltme yöntemlerinde de ortak görüş sağlanamamıştır. Bu çalışmada konkav taraftan birincil ama aynı anda konveks taraftan da düzeltme yapıldı ama konveks taraf vida yoğunluğu konkav tarafa göre daha azdı. Hedeflediğimiz düzeltme konkav rodu daha fazla eğerek sagittal balansı sağlarken her iki rodu eş zamanlı derotate ederek koronal balansı da sağlamaktı. Bu kullandığımız yöntem koronal düzeltmeyi fleksibilitenin ötesinde düzeltilmiş ancak torakal kifozda istenilen düzeyde iyileşme sağlanamamıştır.

Pedikül vidaları kullanılarak yapılan derotasyon manevrası translasyon ile eğriliği orta hatta getirirken torasik kifozu düzleştirme eğilimine sahiptir ki ancak son zamanlarda direkt vertebral rotasyon (DVR) ile bu istenmeyen etki azaltılmaya çalışılmıştır. Aksine son çalışmalar DVR'siz yöntemlere kıyasla daha fazla artırmadığını göstermektedir [6]. Delikaris A ve ark. nın her seviyeye uygulanan vida yöntemi ile daha az vida yoğunluğunun sağlandığı ve DVR ile kombine ettikleri yöntemi

karşılaştırdıkları çalışmalarında artan vida yoğunluğunun MT Cobb açısı düzeltme oranında ciddi etkisi olduğu tespit edilmiş ancak T4-T12 torakal kifoza total, konkav ya da konveks ve apikal vida yoğunluklarının etkisinin olmadığı görülmüştür [7]. Torasik skolyozun üç boyutlu düzeltilmesi sırasında ortaya çıkabilecek bir fenomen olan hipokifoza konveks rod derotasyon tekniğine nazaran konkav rod derotasyonunun daha az agresif şekilde engelleyebileceğini Cotrel ve ark. iddia etmiştir [8]. Bununla birlikte skolyoz hastalarında konveks taraftaki pedikül çapı hem ön-arka hem de sagittal planda daha büyüktür; çoğu serbest-el vida yerleştiren omurga cerrahinin daha güvenli olan konveks rod derotasyon yöntemini tercihi bu sebeptendir [9,10]. Ayrıca, konkav vida yerleştirme ve rod derotasyonu, skolyoz eğrisinin konkav tarafındaki pediküller, dışbükey taraftakilere göre daha küçük ve omuriliğe ve torasik büyük damarlara daha yakın olduğundan, içe doğru döndüğünden, konkav tarafta derotasyon omuriliği uzatma eğilimine neden olduğundan ve son olarak konkav vidalar aorta daha yakın olduğundan aort ve nörolojik yaralanma riski teorik olarak konveks tarafa nazaran daha yüksektir. Zifang H ve ark. konveks ve konkav rod derotasyon tekniklerini karşılaştırdıkları çalışmalarında dokuz radyografik parametrenin karşılaştırılmasında, vida yanlış yerleşim insidansı, ameliyat sonrası ana eğri açısı ve düzeltme oranında gruplar arasında anlamlı farklılıklar bulmuşlardır [11]. Tüm hastaların konveks ve konkav taraftaki yanlış vida yerleşimi insidansı sırasıyla  $1.8\%$  ve  $3.7\%$  ( $P=0.047$ ) olarak tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada bildirilen düzeltme miktarları ise konveks ve konkav rod derotasyon gruplarındaki major Cobb açıları ameliyat öncesi  $54.0^\circ \pm 10.6^\circ$  ve  $53.0^\circ \pm 11.1^\circ$  iken ameliyat sonrası  $8.5^\circ \pm 6.9^\circ$  ve  $12.9^\circ \pm 6.8^\circ$  ve sırasıyla düzeltme oranları  $85.3\%$  ve  $76.0\%$  olarak bildirilmiştir. Bizim uyguladığımız eş zamanlı derotasyon tekniği nihayetinde  $70\%$ 'in üzerinde koronal düzeltme sağlamış ancak sagittal balansı istenilen düzeyde normalleştirmemiştir. Üstteki çalışmada konveks ve konkav-rod derotasyon gruplarının torasik kifozu son kontrolde  $21,1^\circ \pm 8,5^\circ$  olarak ölçülmüş ve erken postop ve son kontrol arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir.

Bu çalışmada sunulan yöntem, AIS düzeltmesine uygulanan yöntemlerden birisidir ve düzeltme oranları ve nörovasküler risk incelendiğinde başarılı bir yöntem olarak kabul edilebilir. Ancak, bu çalışmanın sonuçları yorumlanırken çeşitli sınırlamalar göz önünde bulundurulmalıdır. Birincisi, her ne kadar prospektif dizayn edilmiş veri toplama yöntemi kullanılsa da tek bir merkezde geriye dönük bir vaka serisi araştırmasıdır. İkincisi, nispeten küçük bir örneklem büyüklüğüne sahiptir. Üçüncüsü ve belki de en önemlisi vakalarda Titanyum rod kul-

lanılmasıdır. En azından konkav tarafta CoCr rodların kullanıldığı vakalarla yapılacak karşılaştırmanın daha değerli veriler sunacağı aşikardır.

### Sonuç

Bu retrospektif olgu serisi çalışmasında AIS hastalarının cerrahi tedavisinde uyguladığımız EDRT'nin sonuçlarını değerlendirdik. Kozmetik olarak frontal ve sagittal plan ile omuz ve gövde dengesinde ciddi kazanım elde edilse de ameliyat öncesi torakal kifozda belirgin değişikliğe neden olmamıştır. DVR gibi güncel tekniklerle yapılacak teknik modifikasyonlar EDRT yönteminin değerini arttırabilir.

### Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur.

### Referanslar

1. Cobb JR. American Academy of Orthopaedic Surgeons, ed Instructional Course Lectures. Vol. 5. Ann Arbor, MI: JW Edwards; 1948. Outline for the study of scoliosis; pp. 261–75
2. Burwell RG. Aetiology of idiopathic scoliosis: Current concepts. *Pediatr Rehabil.* 2003; 6: 137–70.
3. Castelein RM, van Dieen JH, Smit TH. The role of dorsal shear forces in the pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis—a hypothesis. *Med Hypotheses.* 2005; 65: 501–8.
4. Anekstein Y, Mirovsky Y, Arnabitsky V, et al. Reversing the concept: Correction of adolescent idiopathic scoliosis using the convex rod de-rotation maneuver. *Eur Spine J* 2012; 21: 1942–9.
5. Kim YJ, Lenke LG, Bridwell KH, et al. Free hand pedicle screw placement in the thoracic spine. Is it safe? *Spine* 2004; 29: 333–42.
6. Hwang SW, Samdani AF, Gressot LV, et al. Effect of direct vertebral body derotation on the sagittal profile in adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Spine J* 2012; 21: 31–9.
7. Delikaris A, Wang X, Boyer L, et al. Implant Density at the Apex Is More Important Than Overall Implant Density for 3D Correction in Thoracic Adolescent Idiopathic Scoliosis Using Rod Derotation and En Bloc Vertebral Derotation Technique. *Spine* 2018; 43: 639–47.
8. Cotrel Y, Dubousset J, Guillaumat M. New universal instrumentation in spinal surgery. *Clin Orthop.* 1988; 227: 10–23.
9. Liljenqvist UR, Halm HF, Link TM. Pedicle screw instrumentation of the thoracic spine in idiopathic scoliosis. *Spine.* 1997; 22: 2239–45
10. Xiong B, Sevastik B, Willers U, et al. Structural vertebral changes in the horizontal plane in idiopathic scoliosis and the long-term corrective effect of spine instrumentation. *Eur Spine J.* 1995; 4: 11–4.
11. Zifang H, Hengwei F, Yaolong D, et al. Convex-Rod Derotation Maneuver on Lenke Type I Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Neurosurgery.* 2017; 81: 844–51.



■ Orjinal Makale

## Erken evre mide kanserli hastalarda iskelet kas dansitesinin sağkalım üzerine etkisi

### *The effect of skeletal muscle density on survival in patients with early stage gastric cancer*

Hayriye Şahinli<sup>1</sup> , Özlem DOĞAN\*<sup>1</sup> , Yeliz Aktürk<sup>2</sup> , Doğan Yazılıtaş<sup>1</sup> , Gökşen İnanç İmamoğlu<sup>1</sup> , Mustafa Altınbaş<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi onkoloji kliniği, Ankara / TÜRKİYE

<sup>2</sup>Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji kliniği, Ankara / TÜRKİYE

#### ÖZ

**Amaç:** İskelet kas kaybı mide kanseri tanısı almış hastaların prognozu ile yakın koreledir. Çalışmamızda iskelet kas dansitesinin bilgisayarlı tomografi ile ölçümünün sağkalım üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve yöntemler:** Çalışmaya toplam 62 hasta dahil edildi. İskelet kas dansitesi (HUAC) ölçümü yapıldı. Sağkalım üzerine etki eden faktörleri saptamak için ünivariate ve multivariate cox regresyon analizi yapıldı.

**Bulgular:** Evre, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon ve adjuvan tedavi alıp almama durumu ile sağkalım arasında anlamlı ilişki saptandı. HUAC değeri düşük olan erkek ve kadın hastaların sağkalımları hem ünivariate hem de multivariate analizde anlamlı olarak kötü tesbit edildi.

**Sonuç:** Çalışmamızda erken evre mide kanserli hastalarda operasyon öncesi HUAC ölçümünün sağkalım ile bağımsız olarak ilişkisini gösterdik. İskelet kas dansitesi düşük olan hastalarda sağkalımlar anlamlı olarak düşük saptandı.

**Anahtar kelimeler:** Mide kanseri; sarkopeni; iskelet kas dansitesi.

#### Abstract

**Aim:** Skeletal muscle wasting is closely correlated with the prognosis of patients diagnosed with gastric cancer. In our study, we aimed to investigate the effect of measuring skeletal muscle density with computed tomography on survival.

**Materials and Methods:** A total of 62 patients were included in the study. Skeletal muscle density (HUAC) was measured. Univariate and multivariate cox regression analyzes were performed to determine the factors affecting survival.

**Results:** A significant correlation was found between survival and stage, lymphovascular invasion, perineural invasion, and whether or not to receive adjuvant therapy. The survival of male and female patients with low HUAC values was significantly worse in both univariate and multivariate analysis.

**Conclusion:** In our study, we demonstrated the independent association of preoperative HUAC measurement with survival in patients with early stage gastric cancer. Survival rates were found to be significantly lower in patients with low skeletal muscle density.

**Keywords:** Gastric cancer; sarcopenia; skeletal muscle density.

Sorumlu Yazar\*: Özlem DOĞAN, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi onkoloji kliniği, Ankara / TÜRKİYE

E-posta: drozlemdogan@hotmail.com

ORCID: 0000-0003-1023-8410

Gönderim: 24.02.2022 kabul: 01.03.2022

Doi: 10.18663/tjcl.1078240

## Giriş

Mide kanseri en sık görülen kanserler arasında 4. Sırada yer alırken , kanserden ölüm nedenleri arasında ise 2. Sırada yer almaktadır [1]. Erken mide kanseri cerrahi rezeksiyon ile kür olabilir[2]. Ancak erken evre mide kanseri çoğunlukla asemptomatik seyrettiği için tanıda gecikmeler yaşanmakta ve ne yazıkki hastaların yarısı tanı anında inoperabl veya metastatik aşamada tanı almaktadırlar. Tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen prognoz hala kötüdür[3]. Mide kanserinde sağkalımı belirleyen en önemli faktör hastalığın evresidir. Ancak aynı evredeki hastalarda bile sağkalımlar arasında farklılıklar tesbit edilmiştir. Bu nedenle başka önemli prognostik faktörlerin belirlenmesine ihtiyaç vardır.

Mide kanserli hastalarda çok sık malnutrisyon gelişmektedir. Hastaların çoğunda erken doyma ve iştah azalması, yetersiz besin alımıyla sonuçlanmaktadır [4]. Erken evre mide kanserinde ise cerrahi, mide kapasitesini azalttığı için besin alımı azalmakta ve bunun sonucu olarak hasta kilo kaybetmektedir. Kilo kaybı kanser kaşeksinin en belirgin özelliğidir. Birçok farklı tümör kanser kaşeksisine neden olmaktadır. Kanser hastalarında kilo kaybının en önemli nedenlerinden birisi gıda alımında azalma ve iştah kaybıdır. Kanser hastalarında klinik bulgu varlığında kaşeksi sendromu düşünülmeli ve erken tedavi edilmelidir.

Sarkopeni iskelet kas kitlesinin ve gücünün azalması olarak tanımlanır. Sarkopeni gelişmesinde yaş, inaktivite, inflamatuvar hastalıklar ve tümör yükü gibi bir çok faktör rol oynamaktadır [5]. Sarkopeninin mide kanseri gibi bir çok kanserde önemli prognostik faktör olduğu tesbit edilmiştir [6]. Biz bu retrospektif çalışmada opere olmuş erken evre mide kanseri hastalarında CT bazlı iskelet kas ölçümü ile elde edilen modelin (HUAC) sağkalım üzerine etkisini araştırdık.

## Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif çalışmada 2014-2020 tarihleri arasında küratif amaçlı opere edilen 100 mide kanserli hasta tarandı. Bazal BT' si olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Toplam 62 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların operasyon öncesi BT' leri değerlendirildi. Hastaların klinikopatolojik bilgileri bilgisayar kayıtlarından ve hasta dosyalarından elde edildi.

Bu çalışma için Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırması hastanesi etik kurulundan onay alınmıştır.

Operasyon öncesi abdomen BT sonuçlarıyla psoas kas kitle ve dansite ölçümleri yapıldı. Cinsiyete özel olarak değerlendirilen Hounsfield Ünite Ortalama Hesaplaması (HÜAC) sonucu elde edilen değerlerin en alt %25' lik bölümünde yer alanlar sarkopenik olarak değerlendirildi. HÜAC Operasyon öncesi çekilen BT' de L3 vertebra düzeyindeki her iki psoas kasının kas dansitesi ve yağlı infiltrasyon durumu analiz edilerek elde edilen

bir ölçümdür [7]. Sağ ve sol psoas kası için ayrı ayrı hounsfield ünite bulunması ve toplam psoas kas alanı ile HÜAC değeri hesaplandı. Kadın hastalarda HUAC cut-off değeri 17.37 olarak kabul edilirken, erkek hastalarda 21.6 olarak alındı.

## İstatistiksel analiz

İstatistik analizi SPSS 22.0 kullanılarak yapıldı. Prognostik faktörler ünivariate ve multivariate cox regresyon analizi ile yapıldı. Ünivariate analizde anlamlı saptanan faktörler ile multivariate analiz yapıldı. Hastalıksız sağkalım (EFS) ve genel sağkalımda (OS) zaman- olay analizi için kaplan-meier analizi kullanıldı. Genel sağkalım, tanı anından ölüme kadar geçen süre veya son visit tarihi olarak tanımlandı. P değeri <0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Merkezimizde toplam 100 hasta incelendi, ancak 62 hastanın verileri tam olduğu için çalışmaya 62 hasta dahil edildi. Kalan hastaların tanı anındaki bazal BT'leri hastanemizde yapılmamıştı.

Median izlem 24 ay (3-78 ay) idi. Takip sırasında 39 (%30.9) hastada nüks gelişti. 43 (%67.2) hasta öldü. Median sağkalım 25 aydı. Median yaş 63 (38-87) idi. 47 hasta erkek idi. 26 hasta evre 1-2 iken, 38 hasta evre 3 idi. 41 (%67.2) hastanın tümör çapı 5 cm ve altı, 5 cm üstü hasta sayısı 20 (37.8) idi. 35 (%54.7) hastada lenfovasküler invazyon vardı , 29 (%45.3) hastada lenfovasküler invazyon yoktu. 37 (%57.8) hastada perinöral invazyon vardı, 27 (%42.2) hastada perinöral invazyon yoktu. 50 (%78.1) hastaya adjuvan kemoterapi verildi, 14 (%21.9) hastanın adjuvan kemoterapi ihtiyacı olmaması nedeniyle verilmedi (Tablo 1).

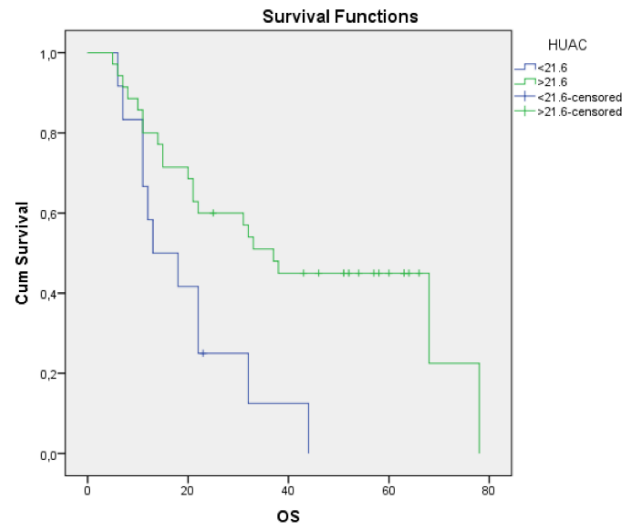
**Tablo 1:** Mide kanserli hastaların klinikopatolojik özellikleri

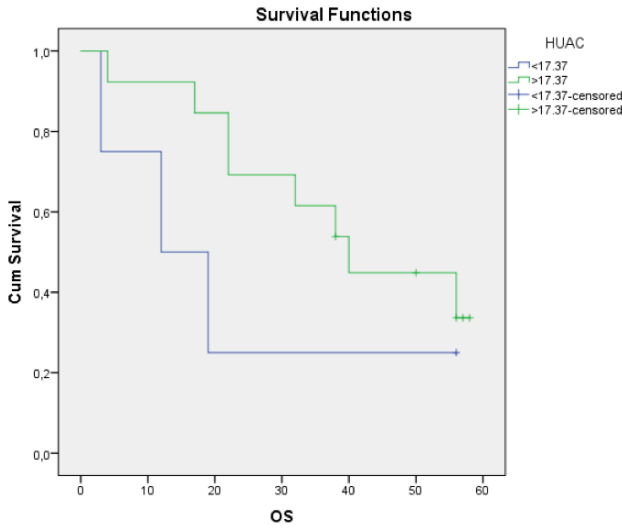
Yaş, n(%)	
≤65	38(59.4)
>65	26(40.6)
Cinsiyet, n(%)	
Kadın	17(26.6)
Erkek	47(73.4)
Evre , n(%)	
1-2	26(40.6)
3	38(59.4)
Grade, n(%)	
1-2	26(40.6)
3	38(59.4)
Lenfovasküler invazyon, n(%)	
Var	35(54.7)
Yok	29(45.3)
Perinöral invazyon, n(%)	
Var	37(57.8)
Yok	27(42.2)
Adjuvan tedavi, n(%)	
Var	50(78.1)
Yok	14(21.9)

**Tablo 2:** klinikopatolojik ve HUAC için OS de univariate ve multivariate analiz

	Univariate analiz		Multivariate analiz	
	CI%95	p value	CI%95	p value
Cinsiyet Kadın vs erkek	1.211 (0.60-2.41)	0.587		
Yaş ≤65 vs >65	0.802 (0.429-1.499)	0.489		
Evre Evre1-2 vs 3	3.786 (1.873-7.652)	0.000	1.798 (0.760-4.252)	0.181
Grade Grade1-2 vs 3	1.436 (0.763-2.705)	0.262		
Lenfovasküler invazyon Var vs yok	2.633 (1.380-5.024)	0.003	0.688 (0.509-2.872)	1.209
Perinöral invazyon Var vs yok	2.483 (1.278-4.824)	0.007	0.840 (0.438-2.757)	1.099
Adjuvan tedavi Var vs yok	6.958 (2.135-22.673)	0.001	4.774 (1.247-18.276)	0.022
HUAC Bayan	0.871 (0.771-0.984)	0.027	0.877 (0.769-1.00)	0.049
Erkek	0.371 (0.173-0.797)	0.011	0.330 (0.127-0.857)	0.023

Univariate analizde kadın vs erkek hastalar arasında ( $p=0.587$ ), 65 yaş altı ve 65 yaş üstü hastalar arasında ( $p=0.489$ ), grade 1-2 vs grade 3 hastalar arasında ( $p=0.262$ ) OS’da istatistiksel olarak anlamlı farklılık tesbit edilmedi. Evre 1-2 vs evre 3 hastalar arasında ( $p=0.000$ ), lenfovasküler invazyon olan vs olmayan hastalar arasında ( $p=0.003$ ), perinöral invazyon olan vs olmayan hastalar arasında ( $p=0.007$ ), adjuvan tedavi alan vs almayan hastalar arasında ( $p=0.013$ ), OS da anlamlı olarak fark saptandı. HUAC 21.6 altı olan 12 hastadan 11 hasta exitus oldu. 21.6 nın üstünde olan 35 erkek hastadan 21 hasta exitus oldu. 21.6 olan hastalarda median sağkalım 13 ay iken, 21.6 üstü olan hastalarda median sağkalım 37 ay idi. Erkek hastalarda huac genel sağkalımda belirgin olarak anlamlı farklılık saptandı ( $P=0.011$ ) (Figure 1). Bayan hastalarda HUAC 17.37’nin altında olan 4 hastadan 3’ü öldü. HUAC değeri 17.37’nin üstünde olan 13 hastadan 8 hasta öldü. HUAC değeri düşük bayan hastalarda median sağkalım 12 ay iken, yüksek olan hastalarda median sağkalım 40 ay olarak tesbit edildi. Bayan hastalarda HUAC değeri düşük ve yüksek hastalarda genel sağkalım istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $P=0.027$ ) (Figure 2). Multivariate analiz yapıldığında adjuvan tedavi alan vs almayan hastalar ( $p=0.023$ ) ve bayan hastalar için HUAC ( $p=0.049$ ) değeri OS için anlamlı olarak saptandı. Her iki psoas kas dansitesi yüksek olan bayan ve erkek hastalarda genel sağkalımlar anlamlı olarak iyi saptandı. HUAC değeri bayan ve erkek hastalar için bağımsız bir prognostik faktör olarak saptandı.

**Figure 1:** Erkek hastalarda HUAC değerinin sağkalım eğrisi



**Figure 2:** Kadın hastalarda HUAC değerinin sağkalım eğrisi

## Tartışma

Biz bu retrospektif tek merkezli çalışmada opere olmuş erken evre mide kanserli hastalarda düşük kas dansitesinin genel sağkalım üzerine olumsuz etkisi olduğunu tesbit ettik. HUAC spinal kas kitlesinin ve yağ infiltrasyonunun hastaya özel bir ölçümüdür ve hastanın sarkopeni derecesini yansıtır. HUAC ölçümü kolay tekrarlanabilir ve ölçümü yalnızca birkaç saniye sürmektedir. Sarkopeni, ilerleyici iskelet kas kitlesi ve kuvvet kaybıyla karakterize kompleks bir sendromdur. Sarkopeninin rektum, karaciğer, özofagus, mide veya böbrek kanserli hastaların prognozu üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olduğu bilinmektedir [8-10]. Sarkopeni cerrahi ve medikal tedavilerde başarısızlığa neden olabilmektedir. Mide kanserli hastalarda sarkopeninin erken tesbit edilmesi ve tedavi edilmesi cerrahi ve medikal tedavi başarısını artıracak, mortalite ve morbitide oranlarının azalmasını sağlayacaktır. Bu nedenle klinisyenlerin sarkopeniyi erken tesbit etmeleri ve tedavi etmeleri gerekmektedir.

Abdominal BT ile ölçülen kas kitlesinin total kas kitlesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir [7, 11]. BT sarkopeni değerlendirmesi için kullanılabilecek uygun bir yöntemdir. Total ve yağsız kas kütlesini küçük bir hata marjı ile değerlendirebilmesi ve kas kütlesi içerisindeki küçük değişimlere çok daha duyarlı olması nedeniyle de kullanışlıdır. Ayrıca preoperatif olarak tüm mide kanserli hastalarda evreleme amaçlı BT görüntülemesi yapıldığından ek bir maliyete neden olmamaktadır.

Kanserli hastalarda iskelet kas dansite ölçümünün (HUAC), kısa dönem sonuçları üzerine etkisi bir çok araştırmacı tarafından doğrulanmıştır. Bizim çalışmamızda da hem univariate hem de multivariate analizde düşük kas dansitesine sahip ka-

dın ve erkek hastalarda sağkalım anlamlı olarak düşük tesbit edildi. Pérez Camargo DA ve ark. tarafından %39.5' ini mide kanseri olan hastaların oluşturduğu 628 gastrointestinal maligniteli hastada yapılan çalışmada sarkopenili hastaların, sarkopeni olmayan hastalarla karşılaştırıldığında önemli bir sağkalım dezavantajı gösterdiği izlenmiştir [12].

Çalışmamızın limitasyonları; hasta sayısının az olması ve tek merkezli bir çalışma olmasıdır.

Sonuç bu çalışmada erken evre mide kanserli hastalarda operasyon öncesi HUAC ölçümünün sağkalım ile bağımsız olarak ilişkisini gösterdik. Erken evre mide kanserli hastalarda hem kadınlarda hem de erkeklerde düşük kas dansitesinin varlığı kötü sağkalımı predikte eden önemli bir faktör olarak bulundu. HUAC ölçümü ile sarkopeninin tesbit edilmesi basit, ucuz ve kolay bir yöntemdir. Bu yöntem ile sarkopeninin erken tesbit edilmesi ve tedavi edilmesi mide kanserli hastaların yaşam kalitesini ve yaşam süresini artıracaktır.

## Çıkar çatışması/finansal destek beyanı

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

## Kaynaklar

1. Bray, F., et al., Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030): a population-based study. *Lancet Oncol*, 2012; 13: 790-801.
2. Thrumurthy, S.G., et al., The diagnosis and management of gastric cancer. *BMJ*, 2013; 347: 6367.
3. Kim, Y., et al., Conditional survival after surgical resection of gastric cancer: a multi-institutional analysis of the us gastric cancer collaborative. *Ann Surg Oncol*, 2015; 22: 557-64.
4. Esfahani, A., et al., A new score for screening of malnutrition in patients with inoperable gastric adenocarcinoma. *Jpn J Clin Oncol*, 2017; 47: 475-9.
5. Morley, J.E., et al., Sarcopenia. *J Lab Clin Med*, 2001; 137: 231-43.
6. Kuwada, K., et al., Sarcopenia and Comorbidity in Gastric Cancer Surgery as a Useful Combined Factor to Predict Eventual Death from Other Causes. *Ann Surg Oncol*, 2018; 25: 1160-6.
7. Munoz-Rodriguez, J., et al., Effect of muscle density in patients with metastatic prostate cancer administered androgen deprivation therapy. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*, 2021; 68: 92-8.
8. Harada, K., et al., Prognostic and clinical impact of sarcopenia in esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus*, 2016; 29: 627-33.



9. Prado, C.M., et al., Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol*, 2008; 9: 629-35.
10. Fukushima, H., et al., Prognostic Significance of Sarcopenia in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Urol*, 2016; 195: 26-32.
11. Shen, W., et al., Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J Appl Physiol* (1985), 2004; 97: 2333-8.
12. Perez Camargo, D.A., et al., Assessment and Impact of Phase Angle and Sarcopenia in Palliative Cancer Patients. *Nutr Cancer*, 2017; 69: 1227-33.

■ Original Article

## The relationship between red cell distribution width and resistant hypertension

### *Kırmızı hücre dağılım genişliği ile dirençli hipertansiyon arasındaki ilişki*

Onder Bilge\*<sup>1</sup>, Ercan TASTAN<sup>1</sup>, Murat CAP<sup>1</sup>, Ferhat ISIK<sup>1</sup>, Yusuf Ziya SENER<sup>2</sup>, Metin OKSUL<sup>1</sup>

<sup>1</sup> University of Health Sciences, Diyarbakır Gazi Yaşargil Training and Research Hospital, Department of Cardiology, Diyarbakır/TURKEY

<sup>2</sup> Beypazarı State Hospital, Cardiology Clinic, Ankara/TURKEY

#### Abstract

**Aim:** Erythrocyte distribution width (RDW) is known to be associated with cardiovascular diseases. Patients with resistant hypertension (RHT) have a higher risk of cardiovascular events. In this study, we aimed to evaluate the relationship between RDW and resistant hypertension.

**Material and Methods:** A total of 157 patients, 69 (43%) of them being resistant hypertension, who had 24-hour ambulatory blood pressure measurement (ABPM) were included in this study. RDW and other laboratory parameters were measured after ABPM.

**Results:** The average age in the study population was  $57 \pm 11$ , and 77% (121) of the patients were female. Patients were divided into two groups as controlled and RHT. The RDW was significantly higher in the RHT group ( $14.8 \pm 1.4$ ) compared to the CHT group ( $14.1 \pm 1.2$ ); ( $p=0,02$ ). RDW by multivariable logistic regression analysis (odds ratio [OR]: 1.684, 95% confidence Interval [CI]: 1.250-2.201  $p < 0.001$ ), diabetes mellitus (OR: 3.459, 95% CI: 1.095-10.930  $p = 0.035$ ) and Body Mass Index (BMI) (OR: 1.085, 95% CI: 1.013-1.163  $p = 0.02$ ) was found to be an independent predictor of RHT. In the ROC analysis performed of RDW in predicting RHT, the optimal predictive value for RDW was % 14.65 with 62.5% sensitivity and 65.2% specificity. RDW's Area Under Curve (AUC) value was 0.63 (95%CI: 0.551-0.726).

**Conclusion:** RDW, which was found to be associated with high mortality in cardiovascular diseases, was significantly higher in the RHT patient group compared to the CHT patient group, and RDW was found to be an independent predictor of resistant hypertension.

**Keywords:** Red blood cell width; hypertension; resistant hypertension; controlled hypertension; ambulatory blood pressure measurement

Corresponding author\*: Önder Bilge, University of Health Sciences, Diyarbakır Gazi Yaşargil Training and Research Hospital, Department of Cardiology, Diyarbakır/TURKEY

E-mail: onder-bilge@hotmail.com

Received: 17.02.2022 accepted: 02.03.2022

Doi: 10.18663/tjcl.1074938

## Öz

**Amaç:** Eritrosit dağılım genişliğinin (RDW) kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Dirençli hipertansiyonu (DHT) olan hastalarda kardiyovasküler olay riski daha yüksektir. Bu çalışmada RDW ile dirençli hipertansiyon arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmaya 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçümü (AKBÖ) yapılan 69 (%43) dirençli hipertansiyon olmak üzere toplam 157 hasta dahil edildi. AK-BÖ'den sonra RDW ve diğer laboratuvar parametreleri ölçüldü.

**Bulgular:** Çalışma popülasyonundaki ortalama yaş  $57 \pm 11$  idi ve hastaların %77'si (121) kadındı. Hastalar kontrollü HT (KHT) ve DHT olarak iki gruba ayrıldı. RDW, KHT grubuna ( $14.1 \pm 1.2$ ) kıyasla DHT grubunda ( $14.8 \pm 1.4$ ) anlamlı olarak daha yüksekti; ( $p=0,002$ ). Çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile RDW (olasılık oranı [OR]: 1.684, %95 Güven Aralığı [GA]: 1.250-2.201  $p < 0.001$ ), diabetes mellitus (OR: 3.459, %95 GA: 1.095-10.930  $p = 0.035$ ) ve Vücut Kitle İndeksi (VKI) (OR: 1.085, %95 GA: 1.013-1.163  $p = 0.02$ ), RHT'nin bağımsız bir belirleyicisi olarak bulundu. RDW'nin RHT'yi öngörmede yaptığımız ROC ana-lizinde, RDW için optimal prediktif değer %62,5 duyarlılık ve %65,2 özgüllük ile %14.65 idi. RDW'nin Eğri Altındaki Alan (AUC) değeri 0,63 (%95CI: 0,551-0,726) idi.

**Sonuç:** Kardiyovasküler hastalıklarda yüksek mortalite ile ilişkili bulunan RDW, DHT hasta grubunda KHT hasta grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ve RDW dirençli hipertansiyonun bağımsız bir öngördürücüsü olarak bulundu.

**Anahtar Kelimeler:** Kırmızı kan hücresi genişliği; hipertansiyon; dirençli hipertansiyon; kontrollü hipertansiyon; ayaktan kan basıncı ölçümü

## Introduction

Resistant hypertension is defined as inability to control blood pressure with 3 or more drugs despite appropriate lifestyle changes and optimal medical treatment or reaching the target blood pressure with 4 or more drugs [1,2]. Although the exact prevalence of resistant hyper-tension (RHT) is not known, it is estimated that this rate is <10% in treated hypertensive patients [3]. Risk factors for resistant hypertension include advanced age, obesity, chronic kidney disease, black race, and diabetes mellitus [4]. Adverse cardiovascular events are more common in patients with resistant hypertension than patients with controlled hypertension [5].

The red cell distribution width (RDW) is an index that is examined in the complete blood count showing the distribution of the size of the circulating erythrocytes. The erythrocyte distribution width is used in the diagnosis of anemia, and its increase is observed in hemolysis and production disorders of erythrocytes [6]. Erythrocyte distribution height is observed not only in hematological diseases, but also as a result of chronic inflammation and ineffective erythropoiesis due to activation of the neurohumoral system [7-9].

Studies have reported that high RDW is associated with cardiovascular diseases, and the RDW level is also high in hypertensive and prehypertensive patients [10]. Although the RDW level has been evaluated in different hypertensive patient groups, there are no studies evaluating the RDW

level in patients with resistant hypertension. So, we aimed to examine the relationship between resistant hypertension and RDW in patients with essential hypertension in this study.

## Material and Methods

### Study population

Patients who applied to the cardiology outpatient clinic and had 24-hour ambulatory blood pressure measurement (ABP) were included in the study. Those with secondary HT, heart failure, coronary artery disease, moderate and severe valvular heart disease, peripheral artery disease, stroke, chronic renal failure, liver disease, hematological diseases, clinical evidence of infection and thyroid function tests were not included in the study group. After the above-mentioned exclusion criteria, a total of 157 patients were included in the study, 69 (44%) of them being resistant HT and 88 (56%) being controlled HT according to ABPM. The study was approved by the local institutional ethics committee. Our study protocol complies with the Helsinki Declaration.

### Ambulatory Blood Pressure Measurement

For 24-hour ABP, with a commercially approved, non-invasive device (Schiller BR-102 plus, Germany), 15-minute intervals during the day (from 6:00 to 22:00) and at night, (from 22:00 to 06:00) measurements were made at 30-minute intervals. The cuff was attached to the patient's passive arm. All patients were instructed to continue their daily activities during ABS, avoid excessive exercise, and remain still during the

measurement. The sleeping and waking times of the patients were recorded according to their own reports. Computer software was used during the analysis of the records. Patients whose blood pressure (BP) measurement failed 20% or more were excluded from the study. For each patient, the 24-hour ABP mean value was calculated according to the hourly averages of daytime and nighttime SBP and DBP.

Including appropriate lifestyle changes, at least one of which is a diuretic, an angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI), or angiotensin receptor blocker (ARB) and a long-acting calcium channel blocker are also given to target blood pressure with 3 or more drugs at the maximum tolerable dose. Failure to reach (systolic blood pressure <140 mmHg and / or diastolic blood pressure <90 mmHg) or reaching the target blood pressure value with at least 4 drugs was defined as Resistant Hypertension [1,2].

### Laboratory Evaluation

Blood samples were taken from an antecubital vein by atraumatic venipuncture after 12 hours of fasting. Biochemical parameters such as serum total cholesterol, low density lipoprotein-cholesterol, high density lipoprotein-cholesterol, triglycerides, glucose, and creatinine were measured in abbot ARCHITECT c8000 device. Hemoglobin (Hb), RDW and white blood cell (WBC) counts were performed on the MINDRAY BC-6800 automatic blood count device.

### Statistical Analysis

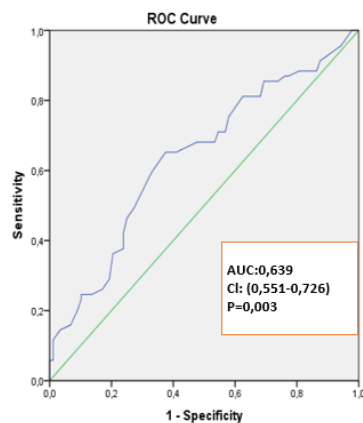
Continuous variables were given as mean±standard deviations (SD or as median (interquartile range (IQR)). The Kolmogorov-Smirnov test was used to determine the distribution of the data. Category variables were expressed as percentages. Continuous variables were compared to the student-t test if they were distributed normally, otherwise compared to the Mann Whitney U test. Categorical variables were compared to the chi-square test or the Fisher exact test. In order to determine the effect of RDW on resistant hypertension, multivariate logistic regression analysis was performed by adjusting with age, gender, DM, BMI, total cholesterol, and creatinine. A p value of < 0.05 was considered statistically

significant for all statistical analyses. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to obtain area under curve (AUC) of the RDW for predicting RH. Analysis of the data was done using SPSS-24(Statistical Package for Social Science for Windows).

### Results

The average age in the study population was  $57 \pm 11$ , and 121 (77%) of the patients were followed by female gender. The patients were divided into two groups as controlled (n = 88) and resistant hypertension (n = 69). The clinical, laboratory and demographic characteristics of the patients were compared in Table 1. The average 24-hour systolic blood pressure was 141 mmHg (140-146) in the RHT group, 122 mmHg (118-125) in the CHT group, the average 24-hour diastolic blood pressure was 89 mmHg (84-93) in the RHT group and 78 mmHg (74-81) in the CHT group. The ratio of patients with RDW level, BMI value and DM was significantly higher in the RHT group compared to the CHT group (p = 0.02, p = 0.005, p = 0.001, respectively). RDW by multivariable logistic regression analysis (odds ratio [OR]: 1.684, 95% confidence Interval [CI]: 1.250-2.201 p <0.001), diabetes mellitus (OR: 3.459, 95% CI: 1.095-10.930 p = 0.035) and Body Mass Index (BMI) (OR: 1.085, 95% CI: 1.013-1.163 p = 0.02) was found to be an independent predictor of resistant hypertension (Table 2). In the ROC analysis performed of RDW in predicting RHT, the optimal predictive value for RDW was % 14.65 with 62.5% sensitivity and 65.2% specificity. RDW's Area Under Curve (AUC) value was 0.63 (95%CI: 0.551-0.726) (Figure 1 and Table 3).

**Figure 1:** ROC curve analysis for RDW level to predict resistant hypertension with 65,2% sensitivity and 62,5% specificity.





**Table 1:** Comparison of the clinical, laboratory and demographic data of the Controlled and Resistant Hypertension groups

	Controlled Hypertension (n = 88)	Resistant Hypertension (n = 69)	p value
Age (years)	56±10	59±12	0.122
Gender (female%)	71 (%80)	50 (%72)	0.224
<b>DM (%)</b>	5 (%5)	14 (%20)	0.01
Smoking (%)	12 (%13)	10 (%14)	0.878
ACEI/ARB (%)	82 (%93)	69 (%100)	<0.001
Diuretic (%)	61 (%70)	69 (%100)	<0.001
Ca Channel Blocker (%)	55 (%62)	56 (%81)	<0.001
Beta Blockers (%)	15 (%17)	39 (56)	<0.001
Hemoglobin (gr/dl)	13.7±1.3	13.8±1.5	0.965
Leukocyte (103)	7.9±1.4	8.3±1.3	0.114
Creatinine (mg / dl)	0.78 (0.6-0.9)	0.80 (0.64-0.98)	0.170
Total Cholesterol (mg / dl)	195±35	201±31	0.281
Triglyceride (mg / dl)	189±93	178±75	0.857
LDL (mg/dl)	107±32	114±32	0.180
HDL (mg/dl)	49±10	50±11	0.481
RDW (%)	14.1±1.2	14.8±1.4	0.02
BMI (kg/m2)	29.6±4.8	31.3±5.7	0.05
SBP 24 hours average (mmHg)	122 (118-125)	141 (140-146)	<0.001
DBP 24 hours average (mmHg)	78 (74-81)	89 (84-93)	<0.001

Note: Normally distributed numerical parameters were given as average ± standard deviation, numerical parameters not showing normal distribution were given as median value and 25-75%. Categorical variables were expressed as numbers (percentages). ACEI: Angiotensin converting enzyme inhibitor, ARB: Angiotensin receptor blocker, LDL: Low density lipoprotein, HDL: High density lipoprotein, RDW: erythrocyte distribution width, SBP: Systolic blood pressure, DBP: Diastolic blood pressure

**Table 2.** Multivariable logistic regression analysis to determine predictors of resistant hyper-tension

Variables	OR	CI 95%	P value
Gender (female)	2.170	0.864-5.452	0.099
Age (years)	1.027	0.994-1.060	0.105
Diabetes mellitus	3.459	1.095-10.930	0.035
Total cholesterol (mg / dl)	1.005	0.995-1.016	0.308
Creatine (mg / dl)	1.825	0.297-11.228	0.516
BMI (kg/m2)	1.085	1.013-1.163	0.02
RDW	1.684	1.250-2.201	<0.001

Note: CI=confidence interval; OR=odds ratio; RDW=Red cell distribution width, BMI: Body mass index

**Table 3.** Receiver operating characteristic (ROC) curve comparison of RDW level in predict-ing resistans hypertension and controlled hypertension

RISK FACTOR	AUC (95%)	Cut off	p	Sensitivity (%)	Spesifty (%)
Resistant Hypertension	0.639 (0.551-0.726)	14.65	0.003	65.2	62.5

Area Under the ROC curve (AUC), sensitivity and specificity by the optimized Cutoff points for RDW level in predicting resistant hypertension



## Discussion

According to the results of our study, RDW level was found to be significantly higher in the RHT group compared to the CHT group. In multivariable logistic regression analysis, RDW level was monitored as an independent predictor of RHT.

RHT is associated with an increased risk of major adverse cardiovascular events and death. Studies have reported that cardiovascular diseases such as myocardial infarction, congestive heart failure and stroke are more common in RHT patients [11]. In prospective studies comparing RHT and HRT, it was found that the frequency of cardiovascular events was nearly twice as high [12-15]. Risk factors for RHT include advanced age, obesity, chronic kidney disease, black race, and diabetes mellitus [4]. In previous studies, MPV values, which are among the hemogram parameters, have been shown to predict adverse cardiovascular events in RHT patients [16]. In our study, the rate of diabetic patients ( $p = 0.01$ ) and BMI ( $p = 0.05$ ) were higher in the RHT group. Again, in multivariable regression analysis, BMI and DM resistant hypertension were found to be independent predictors.

The erythrocyte distribution width is a parameter showing the distribution of the size of erythrocytes and is analysed in routine complete blood count. During inflammation, inflammatory cytokines suppress erythrocyte maturation and increase erythrocyte heterogeneity by causing juvenile erythrocyte entry into the circulation [7-9]. Lippi et al. showed that RDW is associated with inflammatory markers hs-CRP and erythrocyte sedimentation rate [17]. It has been suggested that the possible mechanism of the relationship between RDW, which is considered an inflammatory marker, and cardiovascular diseases, is chronic inflammation [18].

Studies have shown that RDW level increases like other inflammatory markers in acute myocardial infarction, coronary artery disease, and heart failure [19-23]. The erythrocyte distribution width is a strong and independent predictor of mortality in cardiovascular diseases [24]. Oxidative stress has been shown to play an important role in the increase of RDW in patients with cardiovascular disease. Oxidative stress increases the RDW level by causing endothelial dysfunction and changes in the skeletal structure of the cell [25]. Tonelli M et al. found that high RDW levels were independently associated with cardiovascular events and mortality in patients with HT [26]. Tanindi et al. found higher RDW levels in prehypertensive and hypertensive patients than healthy individuals. They mentioned 2 possible mechanisms for RDW height. The first

of these was the activation of the renin angiotensin system in which angiotensin II caused increased erythropoietin and early proliferation of erythroid progenitors. The second mechanism is that the activation of the adrenergic system increases the activation of the sympathetic nervous system, and this increases the RDW level by causing an increase in erythropoietin production [10]. In a different study, it was observed that RDW was higher in the patient group with non-dipper pattern in patients with hypertension compared to the patient group with dipper pattern [27]. In our study, it was found that the RDW level was higher in the RHT group and that the RDW level in the hypertensive patient population was an independent predictor of resistant hypertension.

The high RDW value in hypertension patients can be used as an early warning system in identifying RHT patients. Early detection and treatment of RHT can reduce the risk of cardiovascular events. In our study, we determined that patients with a RDW of less than % 14.65 would have RHT with 62,5% specificity and 65,2 % sensitivity

Conclusion: RDW, which was found to be associated with high mortality in cardiovascular diseases, was significantly higher in the RHT patient group compared to the CHT patient group, and RDW was found to be an independent predictor of resistant hypertension.

## 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. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Blood Pressure* 2018; 27: 314-40.
2. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL et al. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* 2018; 72: 53-90.
3. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ et al. Incidence and Prognosis of Resistant Hypertension in Hypertensive Patients. *Circulation* 2012; 125: 1635-42.
4. Calhoun DA, Jones D, Textor S et al. Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment. *Hypertension* 2008; 51: 1403-19.
5. Hiremath S, Sapir-Pichhadze R, Nakhla M et al. Hypertension Canada's 2020 Evidence Review and Guidelines for the Management of Resistant Hypertension. *Can J Cardiol* 2020; 36: 625-34.

6. Bessman JD, Gilmer PR, Jr., Gardner FH: Improved classification of anemias by MCV and RDW. *Am J ClinPathol* 1983; 80: 322-6.
7. Pierce CN, Larson DF. Inflammatory cytokine inhibition of erythropoiesis in patient implanted with a mechanical circulatory assist device. *Perfusion* 2005; 20: 83-90.
8. Kato H, Ishida J, Imagawa S et al. Enhanced erythropoiesis mediated by activation of the renin-angiotensin system via angiotensin II type 1a receptor. *FASEB j* 2005; 19: 2023-5.
9. Biaggioni I, Robertson D, Krantz S et al. The anemia of primary autonomic failure and its reversal with recombinant erythropoietin. *Ann Intern Med* 1994; 121: 181-6.
10. Tanindi A, Topal FE, Topal F, Celik B. Red cell distribution width in patients with prehypertension and hypertension. *Blood Press* 2012; 21: 177-81.
11. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 2012; 125: 1635-42.
12. Tsioufis C, Kasiakogias A, Kordalis A et al. Dynamic resistant hypertension patterns as predictors of cardiovascular morbidity: a 4-year prospective study. *J Hypertens* 2014; 32: 415-22.
13. Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A et al. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2005; 18: 1422-8.
14. Salles GF, Cardoso CR, Muxfeldt ES. Prognostic influence of office and ambulatory blood pressures in resistant hypertension. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2340-6.
15. Muxfeldt ES, Cardoso CR, Salles GF. Prognostic value of nocturnal blood pressure reduction in resistant hypertension. *Arch Intern Med* 2009; 169: 874-80.
16. Akın H, Bilge Ö, Yavuz B, Özkan S, Işık F. The relationship between mean platelet volume and resistant hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2022; 3: 1-5.
17. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 628-32.
18. Lappé JM, Horne BD, Shah SH et al. Red cell distribution width, C-reactive protein, the complete blood count, and mortality in patients with coronary disease and a normal comparison population. *Clin Chim Acta* 2011; 412: 2094-9.
19. Fukuta H, Ohte N, Mukai S et al. Elevated plasma levels of B-type natriuretic Peptide but not C-reactive protein are associated with higher red cell distribution width in patients with coronary artery disease. *Int Heart J* 2009; 50: 301-12.
20. Isik T, Uyarel H, Tanboga IH et al. Relation of red cell distribution width with the presence, severity, and complexity of coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2012; 23: 51-6.
21. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 40-7.
22. Uyarel H, Ergelen M, Cicek G et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2011; 22: 138-44.
23. Dabbah S, Hammerman H, Markiewicz W, Aronson D. Relation between red cell distribution width and clinical outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2010; 105: 312-7.
24. Ye Z, Smith C, Kullo IJ. Usefulness of red cell distribution width to predict mortality in patients with peripheral artery disease. *Am J Cardiol* 2011; 107: 1241-5.
25. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1011-23.
26. Tonelli M, Sacks F, Arnold M, Moye L, Davis B, Pfeffer M. Relation Between Red Blood Cell Distribution Width and Cardiovascular Event Rate in People With Coronary Disease. *Circulation*. 2008; 117: 163-8.
27. Ozcan F, Turak O, Durak A et al. Redcell distribution width and inflammation in patients with non-dipper hypertension. *Blood Press* 2013; 22: 80-5.

To cite this article: Erkent M, Karakaya E, Haberal E, Simsek EK, Haberal B. Identification of risk factors for ileus after orthopedic surgery: A comparative study. Turk J Clin Lab 2022; 1: 87-92.

## ■ Original Article

# Identification of risk factors for ileus after orthopedic surgery: A comparative study

## *Ortopedik cerrahiler sonrası görülen ileus için risk faktörlerinin araştırılması: Karşılaştırılmalı çalışma*

Murathan ERKENT<sup>1</sup> , Emre KARAKAYA<sup>1</sup> , Elifcan HABERAL<sup>2</sup> , Ekin Kaya SİMSEK<sup>3</sup> , Bahtiyar HABERAL\*<sup>3</sup> 

<sup>1</sup>Baskent University, Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Ankara/TURKEY

<sup>2</sup>University of Medical Sciences, Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital, Department of General Surgery, Ankara/TURKEY

<sup>3</sup>Baskent University, Faculty of Medicine, Department of Orthopedic & Traumatology, Medical School, Ankara/TURKEY

### ABSTRACT

**Aim:** To examine the risk factors for postoperative ileus (POI) encountered after orthopedic surgery.

**Material and Methods:** A total of 53 patients who were operated on by orthopedics clinic and consulted to general surgery department during the postoperative period. . Considering the etiology of the consultation, the patients were divided into two groups: ileus (n: 34) and non-ileus (n: 19).

**Results:** The median age of the patients in the ileus group was 75.5 (26-95). Hypertension (HT) was the most common comorbid disease in patients in the ileus group (p=.001). Combined anesthesia was frequently preferred in the ileus group (p=.022). Lower extremity surgeries were performed more frequently in the ileus group (p=.007). The length of hospital stay was higher in the ileus group (p=.040). In terms of complications, according to the Clavien Dindo classification, grade 3b was more common in the ileus group (p=.039). As a result of the binary regression analysis performed to determine the risk factors for ileus; age (odds ratio (OR) ) = 1.034,; 95% CI (1.004-1.065); p=.027), day 5 consultation ( (OR) = 0.073; 95% CI (0.014-0.368); p=.002), and HT ( (OR) = 7.042; 95% CI (2.017-24.589); p=.002).

**Conclusion:** If lower extremity surgery is to be performed, geriatric and HT patients should be alert for ileus.

**Keywords:** Ileus; postoperative period; orthopedics

Corresponding Author\*: Bahtiyar HABERAL, Baskent University, Faculty of Medicine, Department of Orthopedic & Traumatology, Medical School, Ankara/TURKEY

E-mail: bhaberal@gmail.com

Received:30.12.2021 accepted: 11.01.2022

Doi: 10.18663/tjcl.1051122

## Öz

**Amaç:** Ortopedik cerrahi sonrası karşılaşılabilen post operatif ileusun risk faktörlerini incelemek.

**Gereç ve Yöntemler:** Ortopedi kliniği tarafından ameliyat edilen ve ameliyat sonrası dönemde genel cerrahi bölümüne konsülte edilen toplam 53 hasta çalışmaya dahil edildi. Konsültasyonun etiyojisine göre hastalar ileus (n:34) ve ileus dışı (n:19) olarak 2 gruba ayrıldı.

**Bulgular:** İleus grubundaki hastaların ortanca yaşı 75,5 (26-95) idi. İleus grubundaki hastalarda en sık eşlik eden hastalık hipertansiyon olarak saptandı (HT) (p=.001). İleus grubunda kombine anestezi sıklıkla tercih edilmiş idi, (p=.022). Alt ekstremitte cerrahileri ileus grubunda daha sık yapılmıştı (p=.007). Hastanede kalış süresi ileus grubunda daha yüksek bulundu (p=.040). Clavien dindo sınıflamasına göre komplikasyonlar açısından ileus grubunda grade 3b daha sıkı (p=.039). İleus için risk faktörlerini belirlemek için yapılan ikili regresyon analizi sonucunda; yaş (odss oranı (OR) ) = 1.034; %95 GA (1.004-1.065); p=.027), 5. gün konsültasyonu ( (OR) = 0.073; %95 GA (0.014-0.368); p=.002) ve HT ( (OR) = 7.042; %95 GA (2.017-24.589); p =0,002) olarak hesaplandı.

**Sonuç:** Alt ekstremitte cerrahisi yapılacaksa geriatrik ve HT olan hastalar da ileus açısından hazırlıklı olunmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** İleus, postoperatif zaman, ortopedik cerrahi

## Introduction

Postoperative ileus (POI) can be roughly defined as slowing or stopping gastrointestinal motility. POI can be complicated or non-complicated. If the ileus persists for less than three days, it is considered non-complicated, and if intestinal motility is inhibited for more than three days, it is considered complicated ileus.[1] It can cause various uncomfortable symptoms in patients such as nausea, vomiting, bloating, and abdominal pain. While POI is mainly seen after major abdominal surgery, it can also be seen after orthopedic surgery. Mainly because of the development of the health system, the fact that elderly patients can be operated on today causes us to encounter POI more frequently in these patient groups. It has been shown in some studies that it can be seen in the range of 0.3%-5.6% [1-4]. Colonic dysfunction has been identified as an essential risk factor for POI. Especially in the geriatric patient group, POI can seriously increase the length of stay and morbidity after surgeries performed because of severe slowing of bowel motility due to colonic dysfunction. In this context, laxatives or prokinetic drugs are given, although this has not been proven as a treatment in clinical use. However, if some potential risk factors for POI can be identified preoperatively in patients undergoing orthopedic surgery, and if some precautions and treatments for constipation can be given before surgery, it can be thought that the incidence of POI may decrease after orthopedic surgery. Therefore, our study investigated the risk factors for POI after orthopedic surgery.

## Material and Methods

Among the 5462 patients operated on by the orthopedics clinic between 2015 and 2020, 53 patients who have consulted the general surgery department during the postoperative period were retrospectively scanned and included in the study. Considering the etiology of the consultation, the patients were divided into two groups: ileus (n: 34) and non-ileus (n: 19). In terms of demographic data of the patients, orthopedic surgical procedures applied, co-morbidities, ASA scores, type of anesthesia used, previous abdominal surgery history, length of hospitalization, day of hospitalization consulted, additional invasive or noninvasive procedures performed, and complications with Clavien- Dindo scores were compared between groups.

This study was approved by the local ethics committee and procedures were carried out in accordance with the 2013 Helsinki Declaration. Informed consents were obtained from all participants.

## Statistical analysis

The Statistical Package for the Social Sciences for Windows version 24 software (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) was used for statistical analysis purposes during the evaluation of the study results.

Descriptive statistics were expressed as numbers and percentages for categorical variables and mean  $\pm$  standard deviation values for quantitative variables if the data were suitable for normal distribution or median values if they were not suitable for normal distribution, respectively. The normality

distribution of the data was evaluated using the Shapiro–Wilk test. In comparing quantitative measurements according to sociodemographic characteristics and study groups, the Mann Whitney-U test was used for evaluating two independent groups with data non-suitable for normal distribution. The comparison of proportions according to a study group and the evaluation of correlations were conducted using the chi-square test or Fisher's exact test.

Receiver-operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to determine cutoff values for consultation time and age for ileus. Binary logistic regression analysis was performed to evaluate risk factors that may result in POI. During analysis,  $P < .05$  was considered statistically significant.

## Results

A total of 53 patients who were operated on by the orthopedics clinic between 2015 and 2020 and who were consulted by the general surgery department during the postoperative period were retrospectively scanned and included in the study. Of the patients, 64.1% (n: 34) were consulted for ileus, and 35.8% (n: 19) for reasons other than ileus. When we look at all orthopedic surgeries (n: 5462/34), we calculated the POI rate as 0.62%. The median age of the patients in the ileus group was 75.5 (26–95), while the non-ileus group was younger (70 (25–100),  $p=.041$ ). While the ileus group was predominantly female (58.8%), the non-ileus group was mostly male (57.9%),  $p=.242$ . Demographic data and clinical results of the 53 patients included in the study are summarized in Table 1.

The most common comorbidity in patients was hypertension, which was more common in the ileus group (76.5%–31.6%, respectively,  $p=.001$ ). Additionally, coronary artery disease was more common in the ileus group (23.5%  $p=.002$ ). In both groups, patients were most frequently evaluated as ASA 2 in the preoperative evaluation (44.1%–47.4%, respectively,  $p=.093$ ). While combined anesthesia was commonly preferred in the ileus group, general anesthesia was used more frequently in the non-ileus group (58.8%–57.9%, respectively,  $p=.022$ ). There was a history of previous surgery in both groups, but it was found that this situation did not differ between the groups in terms of ileus (35.3%–47.4%, respectively,  $p=.389$ ). In the ileus group, the median consultation time was 3 days, and in the non-ileus group, this time was determined as ten days ( $p<.001$ ). In the non-ileus group, the most common reason for consultation was acute cholecystitis (52.6%), followed by abdominal pain due to urinary tract infection (26.3%). ROC analysis was performed to find a cut-off value for ileus

for consultation time. The ROC analysis curve revealed that consultation time was distinctive for ileus ( $p=.000$ ). The area under the ROC curve (AUC) was found to be 0.825. This value indicates a high level of distinctiveness. The 95% confidence interval (CI) for the AUC was 0.701–0.949. Accordingly, the cut-off value separating the ileus group from the non-ileus group as consultation timing was found on the 5th day, the sensitivity was 89.5%, and the specificity was 63%.

Considering the surgeries performed, it is seen that lower extremity surgeries were performed more frequently in the ileus group ( $p=.007$ ). The length of hospital stay was higher in the ileus group (respectively, 13–7,  $p=.040$ ). In terms of complications, grade 1 was more common in the non-ileus group compared to the ileus group according to the Clavien Dindo classification (29.4%–52.6%,  $p=.039$ ). In contrast, grade 3b was more common in the ileus group (respectively, 26.5%–10.5%,  $p=.039$ ). Because the binary regression analysis was performed to determine the risk factors for ileus, age, consultation time, and HT were significant. It was determined that the other parameters examined were not determinative as risk factors (such as gender, previous surgery history, other comorbidities and anesthesia type, and preoperative ASA score). Because of regression analysis, age (odds ratio (OR) = 1.034, respectively, as risk factors for ileus; 95% CI (1.004–1.065);  $p=.027$ ), day 5 consultation (OR) = 0.073; 95% CI (0.014–0.368);  $p=.002$ ), and HT (OR) = 7.042; 95% CI (2.017–24.589);  $p=.002$ ). Additionally, ROC analysis was performed to find a cut-off value for ileus for age. The ROC analysis curve revealed that age was discriminatory for ileus ( $p=.041$ ). The area under the ROC curve (AUC) was 0.67. This value indicates moderate discrimination. The 95% confidence interval (CI) for the AUC was 0.513–0.827. Accordingly, the cut-off value that separates the ileus group from the non-ileus group based on age was 71.5 years, the sensitivity was 67.6%, and the specificity was 57.9%.

## Discussion

POI can usually be detected after major abdominal surgeries. This may increase the length of hospital stay, the development of complications, morbidity, and ultimately the cost [5,6]. However, POI can be seen not only after abdominal surgeries but also after lower extremity surgeries [7]. In our study, we determined the risk factors that will enable us to predict the POIs that can be seen after orthopedic surgeries and take the necessary precautions. According to our study, we had some significant results.

We encountered more ileus in those who had lower extremity surgery and those who preferred combined anesthesia. As



<b>Table 1: Demographic Data of Study Groups</b>				
		Ileus (n:34)	Non- Ileus (n:19)	p value
Age		75.50 (26-95)	70 (25-100)	.041†
Sex	Female	20 (58.8%)	8 (42.1%)	.242*
	Male	14 (41.2%)	11 (57.9%)	
Clavien Dindo	Grade 1	10 (29.4%)	10 (52.6%)	.039*
	Grade 2	4 (11.8%)	6 (31.6%)	
	Grade 3A	6 (17.6%)	0	
	Grade 3B	9 (26.5%)	2 (10.5%)	
	Grade 4A	5 (14.7%)	1 (5.3%)	
	Grade 4B	0	0	
	Grade 5	0	0	
Consultation time		3th day (1-55)	10th day (2-115)	<.001†
LOS		13 (4-77)	7 (2-36)	.040†
Comorbidities	HT	26 (76.5%)	6 (31.6%)	.001*
	CRF	5 (14.7%)	0	.079*
	DM	8 (23.5%)	4 (21.1%)	.836*
	CAD	8 (23.5%)	0	.022*
	PAF	4 (11.8%)	0	.120*
	Asthma	2 (5.9%)	0	.281*
	COPD	1 (2.9%)	0	.450*
	AF	2 (5.9%)	0	.281*
	CHF	2 (5.9%)	1 (5.3%)	.925*
ASA	ASA I	3 (8.8%)	5 (26.3%)	.093*
	ASA II	15 (44.1%)	9 (47.4%)	
	ASA III	9 (26.5%)	5 (26.3%)	
	ASA IV	7 (20.6%)	0	
	ASA V	0	0	
Type of Anesthesia	General	8 (23.5%)	11 (57.9%)	.022*
	Spinal	6 (17.6%)	3 (15.8%)	
	Combine	20 (58.8%)	4 (21.1%)	
	Bloc	0	1 (5.3%)	
Previous Abdominal Surgery		12 (35.3%)	9 (47.4%)	.389*
Etiology	Femoral neck fracture	12 (35.3)	5 (26.3%)	.874*
	Gonarthrosis	3 (8.8%)	2 (10.5%)	
	Coxarthrosis	1 (2.9%)	0	
	Lower extremity fractures	11 (32.4%)	8 (42.1%)	
	Others	7 (20.6%)	4 (21.1%)	
Surgery	Partial hip replacement	11 (32.4%)	2 (10.5%)	.007*
	Total knee replacement	3 (8.8%)	2 (10.5%)	
	Total hip replacement	4 (11.8%)	0	
	KR + PFNA	6 (17.6%)	1 (5.3%)	
	Debridmant	3 (8.8%)	0	
	External fixator	3 (8.8%)	1 (5.3%)	
	Amputation	2 (5.9%)	2 (10.5%)	
	ARIF	1 (2.9%)	3 (15.8%)	
	Closed reduction	0	1 (5.3%)	
	IMN	0	5 (26.3%)	
	Partial shoulder prosthesis	1 (2.9%)	0	
	Tumor excision	0	2 (10.5%)	

\* Chi-squared test, † Mann Whitney-U test

a result, patients with ileus are hospitalized more often and experience more complications related to it. (According to the Clavien Dindo classification, grade 3b was more common in the ileus group). Additionally, after the age of 71.5, each 1 year increases the probability of ileus by 1.034 times, and we found that the risk of ileus increases 7.042 times in patients with HT. We think that the increase of HT in the risk of POI is a coincidental situation rather than a pathophysiological effect. If we look at the literature, it has been mentioned that opioid use and advanced age in the pre-operative and post-operative period may cause a slowdown on the gastrointestinal system [8]. Parvizi et al. also mentioned that especially regional anesthesia poses a risk in terms of POI after orthopedic surgeries [9]. According to Cha YH et al., they found a high rate (65%) of POI, especially after lower extremity surgery. For this reason, they mentioned that chewing gum can prevent POI [10]. However, also studies found POI at a lower rate after orthopedic surgery [9,11,12]. In our study, we found that POI was detected more frequently in patients who preferred combined anesthesia and in elderly patients. We found a lower rate of POI compared with the literature [9,11,12]. We think that the reason for this is that the use of opioids in patients undergoing combined anesthesia adversely affects intestinal peristalsis. Similarly, slowdowns in intestinal peristalsis due to advancing age in elderly patients may explain the POI rates in our study.

In the literature, different complications such as pneumonia, urinary tract infection and cholecystitis have been mentioned after orthopedic surgical procedures [13,14]. In the group that constituted the non-ileus group of our study, patients were mostly consulted to us because of acute cholecystitis. However, other complications may have seemed to be less frequent because general surgery was not consulted directly. In addition, when the complications related to POI in the ileus group were evaluated according to the Clavien Dindo classification, grade 3b was found to be high, which was also considered as an important finding.

In different studies, some recommendations have been made for preventing POI. These can be listed as supportive treatments such as appropriate intravenous (i.v.) fluid replacement, prevention of electrolyte imbalance, early initiation of oral intake and mobilization, and administration of prokinetic agents. In our clinic, we apply and recommend such supportive treatments, especially in patients who have undergone lower extremity surgery. In patients who we think may pose a risk of POI, especially in immobile elderly patients

who are planned for lower extremity surgery, we recommend a diet 2, liquid-weighted pulp-free food and chewing gum, 2 days before the surgery and up to 1 week after the surgery.

There are some limitations of our study. There may have been some bias regarding the study design, since it was primarily a retrospective study and was selective in determining the study groups. Additionally, the reason why our POI rate is lower according to the literature is; We assume that among the total surgeries performed, some POI patients with ileus who were not consulted general surgery could be missed. For this reason, we think that a multicenter study, which is prospectively designed and subgroup surgeries are separated in detail, will determine more clear and accurate results in terms of POI after orthopedic surgery.

## Conclusions

If lower extremity surgery is to be performed in geriatric, HT and patients with CAD, they should be prepared for ileus and it can be recommended to use laxatives that will not cause electrolyte imbalance, liquid-weighted fiber-free diet, prokinetic drug use and early mobilization to prevent dysmolytis before and after surgery.

## 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. Bederman SS, Betsy M, Winiarsky R, Seldes RM, Sharrock NE, Sculco TP. Postoperative ileus in the lower extremity arthroplasty patient. *J Arthroplasty* 2001; 16: 1066-70.
2. Pavone V, Johnson T, Saulog PS, Sculco TP, Bottner F. Perioperative morbidity in bilateral one-stage total knee replacements. *Clin Orthop Relat Res* 2004;155-61.
3. Nelson JD, Urban JA, Salsbury TL, Lowry JK, Garvin KL. Acute colonic pseudo-obstruction (Ogilvie syndrome) after arthroplasty in the lower extremity. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88: 604-10.
4. Berend KR, Lombardi AV, Jr., Mallory TH, Dodds KL, Adams JB. Ileus following total hip or knee arthroplasty is associated with increased risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *J Arthroplasty* 2004; 19: 82-6.
5. Venara A, Slim K, Regimbeau JM et al. Proposal of a new classification of postoperative ileus based on its clinical impact—results of a global survey and preliminary evaluation in colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis* 2017; 32: 797-803.















6. Gero D, Gie O, Hubner M, Demartines N, Hahnloser D. Postoperative ileus: in search of an international consensus on definition, diagnosis, and treatment. *Langenbecks Arch Surg* 2017; 402: 149-58.
7. Mandl LA, Sasaki M, Yang J, Choi S, Cummings K, Goodman SM. Incidence and Risk of Severe Ileus After Orthopedic Surgery: A Case-Control Study. *HSS J* 2020; 16: 272-9.
8. Venara A, Neunlist M, Slim K et al. Postoperative ileus: Pathophysiology, incidence, and prevention. *J Visc Surg* 2016; 153: 439-46.
9. Parvizi J, Han SB, Tarity TD, Pulido L, Weinstein M, Rothman RH. Postoperative ileus after total joint arthroplasty. *J Arthroplasty* 2008; 23: 360-5.
10. Cha YH, Nam DC, Song SY, Yoo JI. A prospective randomized controlled trial to evaluate effect of chewing gum on postoperative ileus in elderly patient after hip fracture. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100: 25321.
11. Al Maaieh MA, Du JY, Aichmair A et al. Multivariate analysis on risk factors for postoperative ileus after lateral lumbar interbody fusion. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014; 39: 688-94.
12. Lee TH, Lee JS, Hong SJ et al. Risk factors for postoperative ileus following orthopedic surgery: the role of chronic constipation. *J Neurogastroenterol Motil*. 2015; 21: 121-5.
13. Jang SY, Cha YH, Mun YS, Kim SH, Kim HY, Choy WS. Acute Cholecystitis in Elderly Patients after Hip Fracture: a Nationwide Cohort Study. *J Korean Med Sci* 2019; 34: 36.
14. Jang SY, Cha Y, Yoo JI et al. Effect of Pneumonia on All-cause Mortality after Elderly Hip Fracture: a Korean Nationwide Cohort Study. *J Korean Med Sci* 2020; 35: 9.

To cite this article: Ceylan G, Topal S, Atakul G, Colak M, Soydan E, Sandal O, Hepduman P, Sari F, Karaslan U, Agin H. Assessment of asynchronies on pressure time product (PTP) in active pediatric patient. Turk J Clin Lab 2022; 1: 93-96.

## Original Article

# Assessment of asynchronies on pressure time product (PTP) in active pediatric patients

## *Pediatric aktif hastalarda asenkroninin basınç zaman ürününe etkisinin (PTP) değerlendirmesi*

Gokhan CEYLAN\*<sup>1,2</sup> , Sevgi TOPAL<sup>1</sup> , Gulhan ATAKUL<sup>1</sup> , Mustafa COLAK<sup>1</sup> , Ekin SOYDAN<sup>1</sup> , Ozlem SANDAL<sup>1</sup> , Pinar HEPDUMAN<sup>1</sup> , Ferhat SARI<sup>1</sup> , Utku KARASLAN<sup>1</sup> , Hasan AGIN<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>University of Health Sciences, Dr Behcet Uz Children's Disease and Surgery Training and Research Hospital, Department of Pediatric Intensive Care Unit, Izmir/TURKEY

<sup>2</sup>Hamilton Medical AG, Department of Medical Research, Bonaduz/SWITZERLAND

### ABSTRACT

**Aim:** To reveal the effect of synchronous or asynchronous patients on these values by examining the esophageal pressure (Pes), transpulmonary pressure (PL), and time-pressure-product (PTP) in active patients who are planned to be weaned from the mechanical ventilator and can trigger their own respiration.

**Material and Methods:** Patients who are monitored on a mechanical ventilator and who can trigger their own respiration, and who are planned to be separated from the mechanical ventilator in the near future, were taken and an esophageal catheter was inserted, then the catheter filling volume was first optimized and then validated, and PL was started to be recorded by removing Pes from the airway pressure. With the recording devices on the ventilator, the mechanical ventilation parameters of the patients were recorded as both monitoring values and waveforms. Then, the mechanical ventilation settings were rearranged by the clinician at the bedside with reference to the esophageal waveform. Then, the waveforms of these patients have examined on the Matlab E2019a (Mathworks, USA) software, and each breath was marked as synchronous-asynchronous and the asynchrony index (AI) was calculated. Accordingly, the asynchronous and synchronous periods of the patient were defined, and the values of  $\Delta$ Pes,  $\Delta$ PL, PTP-Pes, PTP-PL, PTP-Pes-minutes, PTP-PL-minutes between the synchronous and asynchronous periods of the same patient were calculated on Matlab software, and synchronous and The changes in these values between asynchronous periods were analyzed with the SPSS statistical program. After examining the distribution of the variables by visual and analytical methods (Shapiro-Wilk), the statistical difference between the groups was examined.

**Results:** When the synchronous and asynchronous periods of all patients were compared, the following differences were found between the synchronous and asynchronous groups in favor of the synchronous group.  $\Delta$ Pes [3.6 (2.9-4.2)] cmH<sub>2</sub>O,  $\Delta$ Pes [3.1 (2.5-4)] cmH<sub>2</sub>O,  $\Delta$ PTP-Peso [3.6 (2.8-4.6)] cmH<sub>2</sub>O\*s,  $\Delta$ PTP-PL [5.1 (3.6-7.7)] cmH<sub>2</sub>O\*s,  $\Delta$ PTP-Peso/min [1.8 (1.3-2.5)] cmH<sub>2</sub>O\*min,  $\Delta$ PTP-PL/min [1.3 (0.4-2.3)] cmH<sub>2</sub>O\*min.

**Conclusion:** It has also been shown by statistical analyzes that the synchronization of active patients who are planned to be weaned from mechanical ventilator and who can trigger their own respiration causes a decrease in the values of  $\Delta$ Peso,  $\Delta$ Ptranspulmonary, PTP-Peso, PTP-Ptranspulmonary, PTP-Peso-minute, PTP-Ptranspulmonary-minute. When this information about synchronization is correlated with the literature, Pes monitoring in patients and synchronization of patients prevent mechanical ventilation-related lung damage that may occur in these patients, and thus the duration of hospital stay due to asynchrony, failure to wean from the ventilator, and the consequences that may occur. It may be a method that can be useful in reducing mortality and morbidity.

**Keywords:** esophageal pressure (PES); transpulmonary pressure (PL); pressure time product (PTP)

Corresponding author\*: Gokhan Ceylan, University of Health Sciences, Dr Behcet Uz Children's Disease and Surgery Training and Research Hospital, Department of Pediatric Intensive Care Unit, Izmir/TURKEY - E-mail: drgokhanceylan@gmail.com

ORCID: 0000-0002-1730-6968

Received: 05.11.2021 accepted: 08.03.2022

Doi: 10.18663/tjcl.1019503

\*This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors. Gokhan Ceylan is the only author with a conflict of interest, he is employed by Hamilton Medical AG in the Department of Medical Research. None of the other authors have a conflict of interest. The manuscript has not been previously published elsewhere and is not currently under consideration for publication elsewhere, including online.

## Öz

**Amaç:** Mekanik ventilatörden ayrılması planlanan ve kendi solunumlarını tetikleyebilen aktif hastalarda özefageal basınç (Pes), transpulmoner basınç (PL) ve zaman-basınç-ürünü (PTP) inceleyerek hastaların senkron veya asenkron oluşunun bu değerlere etkisini ortaya koymak.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamıza mekanik ventilatörde izlenen ve kendi solunumunu tetikleyebilen, yakın zamanda mekanik ventilatörden ayrılması planlanan hastalar alınarak özefageal kateter yerleştirilmiş, ardından kateter dolmuş hacmi önce optimize ardından valide edilerek önce Pes ardından havayolu basıncından Pes'in çıkarılmasıyla PL kayıtları edilmeye başlanmıştır. Ventilatör üzerindeki kayıt cihazlarıyla hastaların mekanik ventilasyon parametreleri hem monitörizasyon değerleri hem de dalga formları olmak üzere kayıt altına alınmıştır. Daha sonra hasta başında klinisyen tarafından mekanik ventilasyon ayarları özefageal dalga formu referans alınarak yeniden düzenlenmiştir. Ardından bu hastaların dalga formları Matlab E2019a (Mathworks, USA) yazılımı üzerinde incelenerek her soluk senkron-asekron olarak işaretlenmiş ve asenkroni indeksi (AI) çıkarılmıştır. Buna göre hastanın asenkron ve senkron dönemleri tanımlanmış, aynı hastanın senkron ve asenkron dönemleri arasında  $\Delta$ Pes,  $\Delta$ PL, PTP-Pes, PTP-PL, PTP-Pes-dakika, PTP-PL-dakika değerleri yine Matlab yazılımı üzerinde hesaplanarak, senkron ve asenkron dönemler arasında bu değerlerin değişimleri SPSS istatistik programı ile incelenmiştir. Değişkenlerin dağılımının görsel ve analitik yöntemlerle (Shapiro-Wilk) incelenmesinin ardından istatistiksel olarak gruplar arası farka bakılmıştır.

**Bulgular:** Tüm hastaların senkron ve asenkron dönemleri kıyaslandığında senkron ve asenkron gruplar arasında, senkron grup lehine şu farklar bulunmuştur.  $\Delta$ Pes [3.6 (2.9-4.2)] cmH<sub>2</sub>O,  $\Delta$ PL [3.1 (2.5-4)]cmH<sub>2</sub>O,  $\Delta$ PTP-Peso [3.6 (2.8-4.6)] cmH<sub>2</sub>O\*s,  $\Delta$ PTP-PL [5.1 (3.6-7.7)]cmH<sub>2</sub>O\*s,  $\Delta$ PTP-Peso/d [1.8 (1.3-2.5)]cmH<sub>2</sub>O\*d,  $\Delta$ PTP-PL/d [1.3 (0.4-2.3)]cmH<sub>2</sub>O\*d

**Sonuç:** Mekanik ventilatörden ayrılması planlanan ve kendi solunumunu tetikleyebilen aktif hastaların senkronizasyonunun hastaların  $\Delta$ Peso,  $\Delta$ Ptranspulmoner,PTP-Peso,PTP-Ptranspulmoner,PTP-Peso-dakika, PTP-Ptranspulmoner-dakika değerlerinde düşüşe yol açtığı yapılan istatistiksel analizlerle de gösterilmiştir. Senkronizasyona dair bu bilgi literatürle korele edildiğinde, hastalarda Pes monitörizasyonu ve hastaların senkronizasyonu sözkonusu hastalarda oluşabilecek olan mekanik ventilasyon ilişkili akciğer hasarını önlemede ve dolayısıyla asenkroniye bağlı hastanede kalış süresi, ventilatörden ayırma başarısızlığı ve bunların sonucunda gelişebilecek olan mortalite ve morbiditeyi azaltmada faydalı olabilecek bir yöntemdir.

**Anahtar Kelimeler:** özefageal basınç; transpulmoner basınç; basınç zaman ürünü

## Introduction

In order to understand the lung mechanics in a mechanically ventilated patient, esophageal pressure measurement is the gold standard[1]. However, this method has been accepted since 1949[2] because of difficulties at bedside, the number of centers using this method are limited [3]. Additionally, considering that this method is the gold standard in showing the patient-diaphragm-ventilator relationship and the asynchronies that occur during mechanical ventilation might increase the mortality of patients, it is inevitable to use this method for the examination of both asynchrony and lung mechanics[4-6]. In our study, our aim was to examine the esophageal pressure (Pes), transpulmonary pressure (PL) and time-pressure-product (PTP) in active patients who are planned to be weaned from mechanical ventilator and who can trigger their own respiration, to reveal the effect of synchronous or asynchronous periods on these values.

## Material and Methods

Our study was carried out in İzmir Dr. Behçet Uz Children's Hospital Pediatric Intensive Care Clinic. This center, which has 24 tertiary level intensive care beds, is the reference children's hospital for the province and its surroundings. In order to conduct this study, necessary ethical approval was obtained from the relevant institutions. Informed consent documents were obtained from the patients participating in the study, and the study was conducted in accordance with the Helsinki declaration and good clinical practices. Our study included patients between the ages of 1 month and 18 years, whose breathing was supported by mechanical ventilation and who could trigger their own breaths between November and December 2020. All the patients were ventilated with Hamilton-G5 mechanical ventilators. Airway pressure and flow were measured by the ventilator's proximal pneumotachograph (single-use flow sensor,

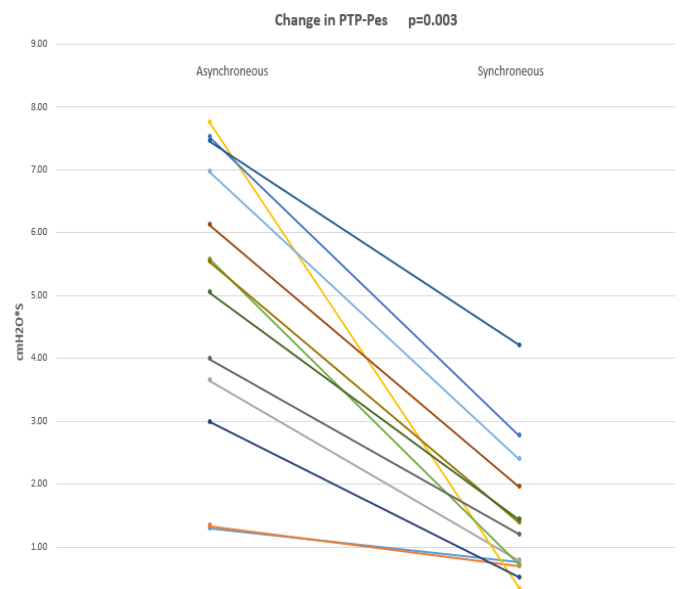
PN281637, Hamilton Medical AG, Bonaduz, Switzerland, linear between -180 and +180 l/min with a +15% error of measure) inserted between the endotracheal tube and the Y-piece[7]. Volume was obtained by integration of the flow signal. CO<sub>2</sub> was measured with the ventilator's mainstream CO<sub>2</sub> sensor (Capnostat5, PN281718) using the adult/pediatric airway adapter with a dead-space volume of 5 ml [8].

Esophageal catheter was placed in 13 patients who were planned to be weaned from the mechanical ventilator in the foreseeable future [9-10]. After this procedure, the catheter filling volume was first optimized. Subsequently, the catheter location was also validated [4]. Pes values were recorded first. transpulmonary pressure (PL) was started to be recorded by subtracting the Pes from the airway pressure [11-12]. With the recording devices on the ventilator, the mechanical ventilation parameters of the patients were recorded as both monitor values and waveforms. Then, the mechanical ventilation settings were rearranged by the clinician at the bedside with reference to the esophageal waveform. Then, the waveforms of these patients were examined on the Matlab E2019a (Mathwoks, USA) software, and each breath was marked as synchronous-asynchronous and the asynchrony index (AI) was calculated. Accordingly, the asynchronous and synchronous periods of the patient were defined, and the values of  $\Delta$ Pes,  $\Delta$ PL, PTP-Pes, PTP-PL, PTP-Pes-minutes, PTP-PL-minutes between the synchronous and asynchronous periods of the same patient were calculated on Matlab software. The changes in these values between synchronous and asynchronous periods were analyzed with the SPSS statistical program. After examining the distribution of the variables by visual (histogram) and analytical methods (Shapiro-Wilk), the statistical difference between the groups was again examined. In addition, these values were compared with the Wilcoxon-Rank test. A p value of < 0.005 was accepted as statistically significant.

## Results

13 patients were included in our study. The ratio of female cases to all cases in the study was 46%. When the mechanical ventilation reasons of the patients were examined, it was determined that 3 of them were hospitalized for respiratory reasons, 3 of them were hospitalized in the pediatric intensive care ward for cardiovascular reasons, 2 of them for renal metabolic reasons, and the rest for other reasons. The mean PLIS scores of the patients were found to be 2.6. Again, the PIM3 scores of these patients indicated a predicted mortality of 46%. The synchronous and asynchronous periods of the

patients were compared and the analyzes showed that there was a significant decrease in all parameters ( $\Delta$ Pes,  $\Delta$ PL, PTP-Pes, PTP-PL, PTP-Pes-minutes, PTP-PL-minutes) in the synchronous group compared to the asynchronous group. (Figure 1). When the synchronous and asynchronous periods of all patients were compared, the following differences were found between the synchronous and asynchronous groups in favor of the synchronous group.  $\Delta$ Pes [3.6 (2.9-4.2)] cmH<sub>2</sub>O,  $\Delta$ PL [3.1 (2.5-4)]cmH<sub>2</sub>O,  $\Delta$ PTP-Peso [3.6 (2.8-4.6)] cmH<sub>2</sub>O\*s,  $\Delta$ PTP-PL [5.1 (3.6-7.7)]cmH<sub>2</sub>O\*s,  $\Delta$ PTP-Peso/min [1.8 (1.3-2.5)]cmH<sub>2</sub>O\*min ,  $\Delta$ PTP-PL/min [1.3 (0.4-2.3)]cmH<sub>2</sub>O\*min. In addition, these values were compared with the Wilcoxon-Rank test and all of them were statistically significant



**Figure 1.** Esophageal pressure – pressure time product (PTP-Pes) changes during asynchronous and synchronous periods of invasive mechanical ventilation in pediatric patients.

## Discussion

It has been shown that the synchronization of active patients who are planned to be weaned from mechanical ventilators and who can trigger their own respiration, leads to a decrease in  $\Delta$ Pes,  $\Delta$  PL, PTP-Pes, PTP- PL, PTP-Pes-minutes, PTP-PL-minutes of patients. This information suggests that some of the mechanical ventilation-related lung and diaphragm damage in the literature can be prevented by patient synchronization. The troublesome and expensive nature of the application of this method precluded the increase in the number of samples in the study. It may be useful to repeat the study with more cases. Apart from this, the fact that the study was conducted in a single center is another limitation.

## Conclusion

In patients who may potentially develop respiratory system damage due to mechanical ventilators, firstly, synchronization and the use of esophageal pressure monitoring in necessary cases may increase the rates of weaning from the ventilator and shorten the hospital stay. As a result of these improvements, it may also be beneficial to reduce mortality and morbidity.

## Declaration of conflict of interest

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors. Gokhan Ceylan is the only author with a conflict of interest, he is employed by Hamilton Medical AG in the Department of Medical Research. None of the other authors have a conflict of interest.

## References





1. Akoumianaki E, Maggiore SM, Valenza F et al. The Application of Esophageal Pressure Measurement in Patients with Respiratory Failure. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2014; 189: 520-31.
2. Buytendijk HL. Intraesophageal pressure and lung elasticity, Thesis, University of Groningen 1949.
3. Pham T, Telias I, Beitler JR. Esophageal Manometry. *Respiratory Care* 2020; 65: 772-92.
4. Baydur A, Behrakis PK, Zin WA, Jaeger M, Milic-Emili J. A Simple Method for Assessing the Validity of the Esophageal Balloon Technique. *American Review of Respiratory Disease* 1982; 126: 788-91.
5. Talmor D, Sarge T, Malhotra A, et al. Mechanical Ventilation Guided by Esophageal Pressure in Acute Lung Injury. *New England Journal of Medicine* 2008; 359: 2095-104.
6. Hedenstierna G. Esophageal pressure: benefit and limitations. *Minerva Anestesiologica* 2012; 78: 959-66.
7. Hamilton-Medical. Proximal flow sensor technical specifications 2021; <https://www.hamilton-medical.com/dam/jcr:b8ef47c8-c2fa-47d5-8378-7fb9198ff7fc/Flow-sensor-tech-specs-EN-689568.00.pdf>. Accessed 28 April 2021.
8. Respirationics. Capnostat mainstream CO2 sensor technical specifications. <https://www.philips.com/static/oem-respirationics/capnostatMainstreamCO2sensor.html>. Accessed 28 April 2021.
9. Byrne WJ, Euler AR, Campbell M. Body position and esophageal sphincter pressure in infants. *American Journal of Diseases of Children* 1982; 136: 523-5.
10. Beckstrand J, Cirgin Ellett ML, McDaniel A. Predicting internal distance to the stomach for positioning nasogastric and orogastric feeding tubes in children. *Journal of advanced nursing* 2007; 59: 274-89.
11. Bertoni M, Telias I, Urner M et al. A novel non-invasive method to detect excessively high respiratory effort and dynamic transpulmonary driving pressure during mechanical ventilation. *Critical Care* 2019; 23: 346.
12. Mojoli F, Torriglia F, Orlando A, Bianchi I, Arisi E, Pozzi M. Technical aspects of bedside respiratory monitoring of transpulmonary pressure. *Annals of Translational Medicine* 2018; 6-19.

To cite this article: Erol T, Süer S, Oruç M, Yorgancı K.Kanser nedeni ile yapılan sağ hemikolektomi sonrası anastomoz kaçağına etki eden faktörler: Tek merkez deneyimi. Turk J Clin Lab 2022; 1: 97-102.

## ■ Original Article

# Kanser nedeni ile yapılan sağ hemikolektomi sonrası anastomoz kaçağına etki eden faktörler: Tek merkez deneyimi

## *Factors affecting anastomotic leakage after right hemicolectomy for cancer: a single center experience*

Timuçin EROL\* , Salih SÜER , Mustafa ORUÇ , Kaya YORGANCI 

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara/TÜRKİYE

### ÖZ

**Amaç:** Sağ hemikolektomi sonrasında anastomoz kaçağı diğer gastrointestinal sistem anastomozlarına oranla göreceli olarak daha az olsa da hayatı tehdit edici önemli bir komplikasyondur. Bu çalışmanın amacı sağ hemikolektomi sonrasında anastomoz kaçağına ve mortaliteye etki eden faktörleri araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntemler:** 1-1-2016 / 31-12-2020 tarihleri arasında sağ kolon tümörü ön tanısı ile ameliyat edilen 18 yaş üzerindeki tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik verileri, eşlik eden hastalıkları, ameliyat öncesi laboratuvar tetkikleri, perioperatif transfüzyon durumu, ameliyatı yapan sorumlu cerrah, ameliyat zamanlaması, anastomoz tekniği ve tümör evresi değişkenleri retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Toplam 141 hasta çalışmaya dahil edildi. Ortanca yaş 62 ( min 30—max 92) idi. Anastomoz kaçağı oranı % 9.2 ( n= 13 ) , mortalite oranı % 5 ( n=7) idi. Anastomoz kaçağına etki eden başlıca faktörün ameliyat zamanlaması olduğu ve acil şartlarda ameliyat edilen hastalarda anastomoz kaçağı riskinin anlamlı şekilde arttığı tespit edildi. İleri yaş ve düşük albümin düzeyi anastomoz kaçağı ve mortalite üzerine etki eden diğer risk faktörleri olarak tespit edildi.

**Sonuç:** Bu çalışma sonucunda ameliyat zamanlaması, hasta yaşı ve düşük albümin düzeyi sağ hemikolektomi sonrasında anastomoz kaçağına etki eden faktörler olarak tespit edilmiştir. Acil ameliyat gerektiren ileri yaştaki, beslenme bozukluğu olan hastalarda sağ hemikolektomi sonrası anastomoz yapılması yerine diversiyonun tercih edilmesi uygun bir yaklaşım olacaktır.

**Anahtar kelimeler :** Anastomoz kaçağı; kolon kanseri; sağ hemikolektomi

Sorumlu Yazar\*: Timuçin EROL, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara/TÜRKİYE

E-posta: timucinerol@hacettepe.edu.tr, timucinerol@yahoo.com

ORCID: 0000- 0002-3475-3639

Gönderim: 3.2.2022 kabul: 28.2.2022

Doi: 10.18663/tjcl.1066555

Bu çalışma I. Uluslararası ve XVIII. Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Kongresinde Sözlü sunum olarak sunulmuş ve İngilizce Özeti seçilmiş sözlü bildiriler arasında European Surgery ACA Acta Chirurgica Austriaca dergisinin ekinde yayınlanmıştır.

## Abstract

**Aim:** Although anastomotic leakage after right hemicolectomy is relatively low, it is the most important life threatening complication. Aim of this study is to investigate the factors affecting anastomotic leakage and mortality after right hemicolectomy.

**Material and Methods:** All patients  $\geq 18$  years of age, undergoing right hemicolectomy for a diagnosis of adenocarcinoma in the right colon between 2016 and 2020 included to study. Patient demographics, comorbidities, preoperative laboratory tests, perioperative transfusion status, performing surgeon, anastomotic technique, tumor stage, and timing of surgery (elective v.s emergent) are the variables investigated retrospectively.

**Results:** Total 141 patient included to study. Mean age was 62 (min 30—max 92). Total anastomotic leakage rate was % 9.2 (n = 13) and overall mortality rate was % 5 (n = 7). Timing of the surgery found to be the major determinant of anastomotic leakage and emergent surgery significantly increased the leakage risk. Advanced age and low albumin levels were the other factors which affect on anastomotic leakage and mortality rate.

**Conclusion:** Age of the patient, low albumin levels and timing of the operation are found to be the risk factors affecting anastomotic leakage after right hemicolectomy. Diversion can be a feasible option after right hemicolectomy for the elderly patients' with malnutrition who necessitates emergent operation.

**Keywords:** Anastomotic leakage; colon cancer ;right hemicolectomy

## Giriş

Kolorektal kanserler en sık rastlanan kanserler arasında hem erkeklerde (prostat ve akciğer kanserinden sonra) hem de kadınlarda (meme ve akciğer kanserinden sonra) üçüncü sırada yer almaktadır [1,2]. Kolon kanseri tedavisinde cerrahi, tedavi sürecinin ana basamaklarından birisidir ve sağ kolon yerleşimli kanserlerin cerrahi tedavisinde standart yaklaşım sağ ya da genişletilmiş hemikolektomidir. Sağ hemikolektomi sonrasında gastrointestinal sistem devamlığı ileum ile transvers kolon arasında farklı teknikler ile yapılabilen bir anastomoz ile sağlanır. Lüminal içeriğin cerrahi anastomozdan iki boş organ arasına kaçıışı olarak tanımlanan anastomoz kaçağı ise kolorektal cerrahinin en korkulan komplikasyonlarından birisidir. Bilindiği üzere anastomoz kaçağı, kısa dönemde mortalite ve morbiditede artışa, hastanede yatış süresinde uzamaya uzun dönemde ise daha kötü onkolojik sonuçlara yol açmaktadır[3,4].

Anastomoz kaçağı riskine hastanın ameliyat öncesi genel durumu (yaş, Amerika Anestezitler Derneği (ASA) skoru, beslenme durumu, anemi varlığı, perioperatif transfüzyon, immunsupresyon, kemoterapi/ radyoterapi öyküsü v.s), yapılan anastomozun yeri, anastomoz tekniği, cerrahin tecrübesi ve hastanenin hasta yükü gibi birçok değiştirilebilen ve değiştirilemeyen faktörler etki etmektedir[5].

Bu çalışmanın amacı kolon kanseri ön tanısı ile kliniğimizde sağ hemikolektomi uygulanan hastalarda anastomoz kaçağına etki eden faktörleri değerlendirmek ve anastomoz kaçağının klinik sonuçlara yansımalarını araştırmaktır.

## Gereç ve Yöntemler

1-1-2016 / 31-12-2020 yılları arasında XXX Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı bünyesinde sağ kolon tümörü ön tanısı ile sağ hemikolektomi yapılan tüm erişkin hastalar çalışmaya dahil edildi. Benign nedenler( inflamatuvar barsak hastalığı, apandisit v.b) ile yapılan sağ hemikolektomi olguları çalışma dışında bırakıldı.

Hasta demografik bilgileri, eşlik eden komorbiditeleri, preoperatif laboratuvar testleri, perioperatif transfüzyon durumu, ameliyatı yapan cerrah ( öğretim üyesi / asistan), anastomoz tekniği, tümör evresi ve cerrahinin zamanlaması (elektif ve acil) faktörleri retrospektif olarak değerlendirildi.

Ameliyat sonrası 60 gün içerisinde, radyolojik olarak kontrast kaçağı yada anastomoz komşuluğunda koleksiyon saptanması, klinik olarak dren veya yaradan barsak içeriği / gaz deşarjı saptanması, endoskopik olarak veya intraoperatif olarak kaçak saptanması anastomoz kaçağı olarak kabul edildi.

Çalışmaya dahil olan hastalara aydınlatılmış onam belgeleri imzalatıldı. Çalışma Helsinki bildirgesine uygun olarak yapıldı ve yerel etik kurul tarafından onaylandı

## İstatistiksel analiz

Kategorik değişkenler için Ki kare ( $\chi^2$ ) normal dağılımı olan değişkenler için Student t testi, normal dağılıma uymayan değişkenler için Mann Withney U testi kullanıldı.  $p < 0.05$

olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tekli varyans analizinde istatistiksel olarak anlamlı bulunan faktörler lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi.

## Bulgular

Toplam 141 ( 61 = Kadın, 80 = Erkek) hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik verileri Tablo 1 de verilmiştir.

Değişken	Değer	Oran (%)
Cinsiyet	Kadın	61 ( % 43.3)
	Erkek	80 ( % 56.7)
Yaş		62 ( min 30-max92)
ASA * Skoru	I-II	127 ( % 90.1)
	≥ III	14 ( % 9.9)
VKİ kg/ m2		26,4 ± 3.74
Preoperatif Albumin (g/dl)		3.8 g/dl (min 2.08-max 4.5)
Preoperatif hemoglobin (g/dl)		11.1 g/dl (min 7.4-max 16)

\*Amerika Anesteziyologlar Derneği skoru

Hastaların % 4'ü ( n=6 ) acil , % 96'sı ( n=135) ise elektif şartlarda ameliyat edildi. Hastaların % 35'inin (n= 50) ameliyatı öğretim üyesi gözetiminde asistan tarafından % 65' inin ( n= 91) ameliyatı ise öğretim üyesi tarafından yapıldı. Toplam 48 anastomoz ( % 34 ) el ile, 93 ( % 66) anastomoz ise stapler ile yapıldı. Hastaların nihai patoloji raporlarına göre hastalık

evreleri değerlendirildiğinde 138 hastaya kolon kanseri 3 hastaya ise kolon kanseri dışında kanser tanıları (lenfoma, endometrium kanseri metastazı) konuldu. Kolon kanseri tanısı konulan 138 hastanın evrelere göre dağılımı tablo 2 'de verilmiştir. Ortalama 23 ( min.6- max.62 ) lenf nodu çıkarıldı.

Evre	N ( %)
I	17 ( %12)
II	51 ( %37)
III	49 ( %36)
IV	21 ( %15)

Çalışma süresinde toplam 13 hastada anastomoz kaçağı tespit edildi( % 9.2) . Bu hastaların 5'i tekrar ameliyata alınarak stoma açıldı diğer hastalar ise konservatif olarak takip edildi. Anastomoz kaçağı tespit edilen hastalardan 5'i acil kalan 8 hasta elektif olarak ameliyat edilen hastalardı.

Değerlendirilen parametreler arasında hastalık evresi ASA skoru, vücut kitle indeksi, perioperatif kan transfüzyonu, diyabet varlığı, sorumlu cerrah, anastomozun el ile veya stapler ile yapılması arasında anastomoz kaçağı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Anastomoz kaçağına etki eden faktörlerin ameliyat zamanlaması, yaş ve albümin düzeyi olduğu tespit edildi( Tablo 3) .

**Tablo 3.** Anastomoz kaçağına etki eden faktörler.

Faktör	Anastomoz kaçağı (+)	Anastomoz kaçağı (-)	Univariate analysis	Multivariate analysis	
			p	OR (95% CI)	p value
Yaş (ortanca)	75 (IQR 61-76)	62 (IQR 54-70)	0.014	1,088 (1,011-1,171)	0,025
Vücut Kitle indeksi kg/m2 (ortanca)	21,48 (IQR 21,48-21,75)	26,49 (IQR 25,71-27,59)	0.180		
Hemoglobin gr/dl (ortanca)	11.10 (IQR 9,6-12,80)	11.15 (IQR 10-12,7)	0.856		
Albumin g/ dl (ortanca)	3.62 (IQR 2.97-3.9)	3.84 (IQR 3.50-4.18)	0.049	1,363 (0,256-7,248)	0,717
ASA Skoru					
1-2	10 (%7.9)	117 (% 92.19)	0.944		
≥3	3 ( %21.4)	11 ( % 78.60)			
Perioperatif kan transfüzyonu			0,243		
Yok	5 (%38.5)	74 (%57.8)			
Var	8 (%61.5)	54 (%42.2)			
Zamanlama			0,0001	11,110 (0,000-0,114)	0.001
Acil	5 ( % 83)	1 ( % 17)			
Elektif	8 ( % 5.9)	127 ( % 94.1)			
Diyabetes mellitus			0.748		
Yok	9 (%69.2)	94 (%73.4)			
Var	4 (%30.8)	34 (%26.6)			
Sorumlu cerrah			0.255		
Asistan	3 ( %23.1)	47(%36.7)			
Öğretim üyesi	10 (%76.9)	81(%63.3)			
Anastomoz tipi			0.763		
El ile	5 (%38.5)	47(%36.7)			
Stapler ile	8 (%61.5)	81(%63.3)			



Elektif sağ hemikolektomi sonrası kaçak oranı 8/135( % 5.9) iken bu oran acil şartlarda yapılan ameliyatlarda sonrası 5/6 ( % 83.3) idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p= 0.000$ ). Anastomoz kaçacağı gelişen hastaların ortalama yaşı 75 ( min.- max 52-87) kaçak gelişmeyen hastaların ise 62 ( min.- max 30-92) ve aradaki fark yine istatistiksel olarak anlamlıydı(  $p= 0.014$ ). Anastomoz kaçacağı gelişen hastaların gelişmeyenlere göre albumin düzeyleri daha düşüktü (  $p= 0.049$ ). Çoklu varyans analizi sonrasında ise acil cerrahi ( OR : 11.1 ) ve ileri yaşın ( OR : 1.088) anastomoz kaçacağı açısından bağımsız risk faktörleri olduğu saptandı.

Anastomoz kaçacağı gelişen hastalarda beklenildiği üzere mortalite oranları yüksekti. Çalışma süresinde toplam 7 hastada mortalite gelişmiş ( % 4.9) olup, bu hastaların 4'ünde

anastomoz kaçacağı tespit edilirken diğer 3 hastada mortalite nedeni anastomoz kaçacağı dışında (pulmoner emboli, hepatik yetmezlik, kanama) nedenlerdi. Mortalite ile seyreden hastaların 3'ü acil şartlarda ameliyat edilen hastalar olup bu hastaların tamamında mortalite nedeni anastomoz kaçacağı ve buna bağlı gelişen komplikasyonlardı. Anastomoz kaçacağı olmayan 128 hastada mortalite oranı % 2.3 (3/ 128) iken anastomoz kaçacağı gelişen 13 hastada bu oran % 30 (4/ 13) idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (  $p = 0.001$ ).

Mortaliteye etki eden faktörler değerlendirildiğinde yaş, albümin düzeyi ve ASA skorunun 3 ve üzerinde olmasının mortaliteye etki eden diğer faktörler olduğu tespit edildi. Çoklu varyans analizi sonrasında ise mortalite açısından bağımsız risk faktörü saptanmadı( Tablo 4).

**Tablo 4.** Mortaliteye etki eden faktörler.

	Mortalite (+)	Mortalite (-)	Univariate analysis	Multivariate analysis	
			p	OR (95% CI)	p value
	N=	N=			
Yaş (ortalama)	81 (IQR 61-85)	62 (IQR 54-71)	0.007	0.99-1.20	0.69
Hemoglobin gr/dl (ortalama)	10.0 IQR 9.4-11.2	11.2 IQR 10.0-12.5	0.290		
Albumin g/ dl (ortalama)	3.27 IQR 2.82-3.70	3.84 IQR 3.49-4.16	0.004	0.50-3.20	0.47
ASA					
1-2	4 (%3.1)	123( %96.9)	0.003	0.43	
≥3	3(% 21.4)	11( % 78.6)			
Perioperatif kan transfüzyonu					
Yok	3(% 3.8)	76(%96.2)	0.69		
Var	4(% 6.5)	58( %93.5)			
Zamanlama					
Acil	3 (%50)	3( %50)	0.001	0,79-263.5	0.71
Elektif	4 ( %3)	131( % 97)			
Diyabetes mellitus					
Yok	5	98	0.9		
Var	2	36			
Sorumlu cerrah					
Asistan	3 (% 6)	47 ( %94)	0.69		
Öğretim üyesi	4 (%4.4)	87 ( % 95.6)			
Anastomoz tipi					
El ile	3( % 6.2)	45( %93.8)	0.69		
Stapler ile	4 (%4.3)	89 (%95.7)			

## Tartışma

Kolorektal kanserlerin yaklaşık 1/3'ü sağ taraf yerleşimli olup sağ hemikolektomi, genel cerrahi pratiğinde oldukça sık uygulanan bir girişimdir. Birçok çalışmada sağ hemikolektomi sonrasında görülen anastomoz kaçacağı sıklığının diğer kolonik anastomozlar ile karşılaştırıldığında daha az olduğu

gösterilmiştir[6-10]. Ancak sağ hemikolektomi sonrasında anastomoz kaçacağı oranları hakkında literatürde sınırlı çalışma ve farklı sonuçlar mevcuttur. İleokolik anastomoz sonrası kaçak oranı güncel serilerde % 1,3 ile % 8.8 arasında değişmektedir [11-13]. Bizim çalışmamızda bulunan % 9.2 oranı bu çalışmalara göre daha yüksektir ancak bu sonuca neden olan başlıca

faktör acil cerrahi sonrası % 83( 5/ 6) gibi yüksek bir oranda kaçak tespit edilmiş olmasıdır. Yine acil cerrahi uygulanan hastalarda % 50 mortalite oranı literatürdeki diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında oldukça yüksektir ancak çalışmada acil ameliyat edilen hasta sayısının az olması bu sonuca etki eden başlıca faktördür. Ayrıca mortalite ile seyreden acil olguların ortanca yaşının 85 ve ASA skorlarının 3 ve üzerinde olması nedeni ile bu gruptaki hastalarda beklenen mortalite oranlarının oldukça yüksek olacağı ön görülebilir [14,15]. Elektif sağ hemikolektomi sonrası anastomoz kaçağı oranımız % 5.9, mortalite oranımız ise % 3 olarak saptanmıştır. Bu bulgular ise güncel çalışmalar ile benzerdir[16]. Yine anastomoz kaçağı tanımı ve takip süresine bağlı olarak sonuçlar değişkenlik gösterebilmektedir. Bilindiği üzere anastomoz kaçaklarının bir kısmı taburculuk sonrasında saptanmakta bu nedenle sonlanım süresi taburculuk ya da post operatif 30 gün ile sınırlı çalışmalarda bu oran daha düşük olarak saptanmaktadır[17]. Bizim çalışmamızın ameliyat sonrası ilk 60 günü kapsamı ve anastomoz çevresinde saptanan tüm kolleksiyonların anastomoz kaçağı olarak kabul edilmesinin bu yüksekliğe katkıda bulunan faktörler olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda yaş hem anastomoz kaçağı hem de mortalite üzerine etkili bir diğer faktör olarak tespit edilmiştir. Bu bulgu da literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumludur[14,18]. Kolorektal cerrahide kullanılan birçok risk skorlama sisteminde ileri yaş önemli bir prognostik kriter olarak kabul edilmekte ve ileri yaşlı hastalarda beklenen mortalite ve morbidite oranlarının daha yüksek olacağı öngörülmektedir[19].

Çalışmamızda anastomoz kaçağı üzerine etkili olan bir diğer faktör ise düşük albümin düzeyi olarak tespit edilmiştir. Benzer şekilde Frasson ve arkadaşlarının yaptığı 52 merkez ve 1102 hastayı kapsayan prospektif çalışmada serum total protein ve albümin düzeylerinin düşüklüğünün anastomoz kaçağına etki eden faktörler arasında olduğu gösterilmiştir. Yine Dana ve arkadaşlarının çalışmasında ameliyat öncesi albümin düzeyinin 3.5 gr/ dl altında olması anastomoz kaçağı riskini arttırdığı gösterilmiştir[20]. Bilindiği üzere beslenme bozukluğu anastomoz kaçağı için önemli bir risk faktörüdür[7,21]. Bu nedenle güncel kılavuzlarda elektif major cerrahi öncesi ve sonrasında hastaların beslenme durumunun değerlendirilerek risk altındaki hastalara beslenme tedavisi başlanması önerilmektedir[22].

Çalışmamızda anastomoz tekniğinin kaçak üzerine etkisi olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Literatürde bu konuda çelişkili bilgiler mevcuttur. Örneğin Choy ve arkadaşlarının 6

randomize kontrollü çalışmanın irdelenmesi ile yaptığı sistemik derleme sonucunda stapler ile yapılan anastomozlarda kaçak oranının el ile yapılanlara göre daha az olduğu (% 1.4 & % 6 p= 0.02) sonucu ortaya konulmuştur[23]. Ancak el ile anastomozun üstün olduğu ya da her iki anastomoz tekniği arasında fark olmadığını gösteren yakın zamanlı çalışmalar da mevcuttur[9,16,24,25]. Bu nedenle hangi hastalarda hangi tekniğin kullanılmasının güvenli olduğuna dair prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kolorektal cerrahide cerrahin tecrübesi konusunda yapılan çalışmalarda cerrahin vaka sayısı arttıkça kaçak ve mortalite oranlarının düştüğü gösterilmiştir[26]. Bununla birlikte Avrupa Koloproktoloji Derneği tarafından 1334 hastayı içeren çok merkezli çalışmada deneyimli bir konsültan gözetiminde asistanlar tarafından yapılan sağ hemikolektomi sonrası anastomoz kaçağı oranlarında artış saptanmamıştır [27]. Bizim çalışmamızda da ameliyatın birincil cerrahinin asistan ya da öğretim üyesi olması arasında anastomoz kaçağı açısından bir fark saptanmamıştır. Bu nedenle deneyimli bir cerrah gözetiminde yapılan sağ hemikolektomi sonrasında anastomozlarda kaçak riski açısından bir artış söz konusu olmadığı söylenebilir.

Bu çalışmanın zayıf yönleri retrospektif olması, nispeten düşük sayıda hasta içermesi, sadece açık cerrahi yapılan hastaları içermesi ve anastomoz kaçağı ve mortaliteye etki edebilecek diğer faktörlerin (örneğin ameliyat süresi, intraoperatif komplikasyonlar v.b.) araştırmaya dahil edilmemesi olarak sayılabilir.

## Sonuç

Bu çalışma sonucunda acil cerrahi, ileri yaş ve albümin düşüklüğünün anastomoz kaçağı riskini arttırdığı gösterilmiştir. Anastomoz kaçağına ve mortaliteye etki eden faktörler göz önüne alındığında acil cerrahi yapılan ileri yaşta ve albümin düşüklüğü olan hastalarda sağ hemikolektomi sonrası diversiyon uygun bir seçenek olacaktır.

## Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

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

## Kaynaklar

1. Marley AR, Nan H. Epidemiology of colorectal cancer. Int J Mol Epidemiol Genet 2016; 7: 105-14.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2021; 71: 209-49.



3. van Westreenen HL, Ijpmma FF, Wevers KP et al. Reoperation after colorectal surgery is an independent predictor of the 1-year mortality rate. *Diseases of the colon and rectum*. 2011; 54: 1438-42.
4. Turrentine FE, Denlinger CE, Simpson VB et al. Morbidity, Mortality, Cost, and Survival Estimates of Gastrointestinal Anastomotic Leaks. *Journal of the American College of Surgeons* 2015; 220: 195-206.
5. Suding P, Jensen E, Abramson MA et al. Definitive Risk Factors for Anastomotic Leaks in Elective Open Colorectal Resection. *Archives of Surgery* 2008; 143: 907-12.
6. Krarup PM, Jorgensen LN, Andreassen AH et al. A nationwide study on anastomotic leakage after colonic cancer surgery. *Colorectal Dis* 2012; 14: 661-7.
7. Golub R, Golub RW, Cantu R et al. A multivariate analysis of factors contributing to leakage of intestinal anastomoses. *J Am Coll Surg* 1997; 184:364-72.
8. Masoomi H, Buchberg B, Dang P et al. Outcomes of right vs. left colectomy for colon cancer. *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 2023-8.
9. Élthes E, Sala D, Neagoe RM et al. Safety of anastomotic techniques and consequences of anastomotic leakage in patients with colorectal cancer: a single surgeon experience. *Med Pharm Rep* 2020; 93: 384-9.
10. Veyrie N, Ata T, Muscari F et al. Anastomotic Leakage after Elective Right Versus Left Colectomy for Cancer: Prevalence and Independent Risk Factors. *Journal of the American College of Surgeons* 2007; 205: 785-93.
11. Jessen M, Nerstrøm M, Wilbek TE et al. Risk factors for clinical anastomotic leakage after right hemicolectomy. *Int J Colorectal Dis* 2016; 31: 1619-24.
12. Group\* ESoCC. Predictors for Anastomotic Leak, Postoperative Complications, and Mortality After Right Colectomy for Cancer: Results From an International Snapshot Audit. *Diseases of the Colon & Rectum* 2020; 63: 606-18.
13. Sánchez-Guillén L, Frasson M, García-Granero Á et al. Risk factors for leak, complications and mortality after ileocolic anastomosis: comparison of two anastomotic techniques. *Ann R Coll Surg Engl* 2019; 101: 571-8.
14. Kolfschoten NE, Wouters MWJM, Gooiker GA et al. Nonelective Colon Cancer Resections in Elderly Patients: Results from the Dutch Surgical Colorectal Audit. *Digestive Surgery* 2012; 29: 412-9.
15. Choi HK, Law WL, Ho JW. Leakage after resection and intraperitoneal anastomosis for colorectal malignancy: analysis of risk factors. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 1719-25.
16. Frasson M, Granero-Castro P, Ramos Rodríguez JL et al. Risk factors for anastomotic leak and postoperative morbidity and mortality after elective right colectomy for cancer: results from a prospective, multicentric study of 1102 patients. *International Journal of Colorectal Disease* 2016; 31: 105-14.
17. Hyman N, Manchester TL, Osler T et al. Anastomotic leaks after intestinal anastomosis: it's later than you think. *Annals of surgery* 2007; 245: 254-8.
18. Sjo OH, Larsen S, Lunde OC et al. Short term outcome after emergency and elective surgery for colon cancer. *Colorectal Dis* 2009; 11: 733-9.
19. Leung E, McArdle K, Wong LS. Risk-adjusted scoring systems in colorectal surgery. *Int J Surg* 2011; 9: 130-5.
20. Telem DA, Chin EH, Nguyen SQ et al. Risk Factors for Anastomotic Leak Following Colorectal Surgery: A Case-Control Study. *Archives of Surgery* 2010; 145: 371-6.
21. Kingham TP, Pachter HL. Colonic anastomotic leak: risk factors, diagnosis, and treatment. *J Am Coll Surg* 2009; 208: 269-78.
22. Weimann A, Braga M, Carli F et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clinical Nutrition*. 2021; 40: 4745-61.
23. Choy PY, Bissett IP, Docherty JG et al. Stapled versus handsewn methods for ileocolic anastomoses. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: 4320.
24. Nordholm-Carstensen A, Schnack Rasmussen M, Krarup P-M. Increased Leak Rates Following Stapled Versus Handsewn Ileocolic Anastomosis in Patients with Right-Sided Colon Cancer: A Nationwide Cohort Study. *Diseases of the Colon & Rectum* 2019; 62.
25. The relationship between method of anastomosis and anastomotic failure after right hemicolectomy and ileo-caecal resection: an international snapshot audit. *Colorectal Dis* 2017
26. Borowski DW, Bradburn DM, Mills SJ et al. Volume–outcome analysis of colorectal cancer-related outcomes. *British Journal of Surgery* 2010; 97: 1416-30.
27. Group tESoCC. The impact of stapling technique and surgeon specialism on anastomotic failure after right-sided colorectal resection: an international multicentre, prospective audit. *Colorectal Disease*. 2018; 20: 1028-40.

To cite this article: Gayretli Yayla K, Ozbay MB, Yakut I, Ozen Y, Kuyumcu MS, Karanfil M, Ertem AG, Yayla C. Frank sign may predict more advanced coronary artery disease in patients admitted with a first time acute coronary syndrome. Turk J Clin Lab 2022; 1:103-109.

## ■ Original Article

# Frank sign may predict more advanced coronary artery disease in patients admitted with a first time acute coronary syndrome

## *Frank sign ilk kez akut koroner sendromla başvuran hastalarda daha ileri koroner arter hastalığını öngörebilir*

Kadriye GAYRETLİ YAYLA\*<sup>1</sup> , Mustafa Bilal OZBAY<sup>2</sup> , Idris YAKUT<sup>2</sup> , Yasin OZEN<sup>2</sup>   
Mevlut Serdar KUYUMCU<sup>3</sup> , Mustafa KARANFIL<sup>2</sup> , Ahmet Goktug ERTEM<sup>2</sup> , Cagri YAYLA<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>University of Health Sciences, Department of Cardiology, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Education and Research Hospital, Ankara/TURKEY

<sup>2</sup>University of Health Sciences, Ankara City Hospital, Department of Cardiology, Ankara/TURKEY

<sup>3</sup>Suleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Isparta/TURKEY

### ABSTRACT

**Aim:** Diagonal ear lobe crease (DELC), also called as Frank's sign, is a diagonal fold or wrinkle-like line in the skin of the earlobe. This sign detected on the physical examination was proposed as a surrogate marker for individuals at high risk of cardiovascular disease. The aim of our study was to assess the relationship between presence of DELC and the severity of coronary artery disease according to the SYNTAX score in patients with firstly diagnosed acute coronary syndrome (ACS).

**Material and Methods:** 356 patients admitted to the emergency department with the diagnosis of ACS from November 2015 to December 2016 were enrolled into the study. Patients were stratified into 3 groups: low SYNTAX score (< 23), high SYNTAX score (≥23) and patients with normal coronary.

**Results:** Patients with DELC as percentage were statistically significantly different between all groups ( $p < 0.001$ ). Higher number of DELC (OR = 0.497; 95% CI: 0.246-1.001;  $p = 0.043$ ) was an independent predictor for a high SYNTAX score in the ACS patients after multiple linear regression analysis.

**Conclusion:** Frank's sign can help primary practitioners to predict severity of CAD.

**Keywords:** Acute coronary syndrome; Diagonal ear lobe crease; Frank's sign; SYNTAX score.

Corresponding Author\*: Kadriye GAYRETLİ YAYLA, University of Health Sciences, Department of Cardiology, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Education and Research Hospital, Ankara/TURKEY

E-mail: kgyayla@gmail.com

ORCID: 0000-0002-0664-9164

Received: 15.01.2022 accepted: 23.02.2022

Doi: 10.18663/tjcl.1058293

## ÖZ

**Amaç:** Frank Sign olarak da adlandırılan diyagonal kulak memesi kırışıklığı (DELC), kulak memesinin derisinde çapraz kıvrım veya kırışık benzeri bir çizgidir. Fizik muayenede tespit edilen bu işaret, yüksek kardiyovasküler hastalık riski taşıyan bireyler için prognostik bir belirteç olarak önerilmiştir. Çalışmamızın amacı, ilk kez akut koroner sendrom (AKS) tanısı almış hastalarda DELC varlığı ile koroner arter hastalığı şiddeti arasındaki ilişkiyi SYNTAX skoruna göre değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Kasım 2015-Aralık 2016 tarihleri arasında AKS tanısı ile acil servise başvuran 356 hasta çalışmaya alındı. Hastalar 3 gruba ayrıldı: düşük SYNTAX skoru (< 23), yüksek SYNTAX skoru ( $\geq 23$ ) ve normal koroner hastaları.

**Bulgular:** DELC'li hastalar yüzde olarak tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıydı ( $p < 0,001$ ). Daha yüksek DELC sayısı (OR = 0.497; %95 CI: 0.246-1.001;  $p = 0.043$ ), çoklu lineer regresyon analizinden sonra AKS hastalarında yüksek SYNTAX skoru için bağımsız bir öngörücüydü.

**Sonuç:** Frank Sign, birincil uygulayıcıların CAD'nin ciddiyetini tahmin etmelerine yardımcı olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Akut koroner sendrom; Diyagonal kulak memesi kırışıklığı; Frank Sign; SYNTAX skoru.

## Introduction

Diagonal ear lobe crease (DELC), also called as Frank's sign, is a diagonal fold or wrinkle-like line in the skin of the earlobe (Figure 1). This sign detected on the physical examination was proposed as a surrogate marker for individuals at high risk of cardiovascular disease (CVD).[1] In 1973, DELC was firstly reported by Frank to be associated with coronary artery disease.[2] Since then, DELC's association with not only for coronary artery disease has been shown but also for generalized atherosclerosis.[3,4] Various studies have shown no independent relationship of DELC with CVD and mooted that it is basically a marker of senility. But, there is still some controversy that some studies supported Frank's study while some withstood against it.[5,6]



**Figure 1:** Diagonal ear lobe crease (Frank's sign)

SYNTAX [The anatomical synergy between percutaneous coronary intervention (PCI) with taxus and cardiac surgery] score, an angiographic scoring system, shows the grade and complexity of coronary artery disease (CAD). Patients with a relatively high SYNTAX score have worse prognosis and this score system independently predicts major advanced cardiovascular events (MACE) for percutaneous coronary intervention (PCI). [7,8]

The aim of our study was to assess the relationship between presence of DELC and the severity of CAD according to the SYNTAX score in patients with firstly diagnosed acute coronary syndrome (ACS). To our knowledge, no studies have investigated the association between DELC and the severity of CAD in patients with first diagnosis of ACS.

## Material and Methods

Consecutive patients with first-time diagnosis of ACS who underwent urgent coronary angiography (CA) and 120 randomly chosen patients with normal coronary artery detected in CA were enrolled into the study. To have a more homogeneous study group, patients with history of previous myocardial infarction, prior stent implantation or bypass grafting were excluded from the study. The study protocol was approved by Türkiye Yüksek İhtisas Training and Research Hospital Ethics Committee (15/11/2018-29620911-929). Consent form was obtained from all patients. Procedures were carried out in accordance with the 2013 Helsinki Declaration.

469 consecutive patients admitted to the emergency department with the diagnosis of ACS from November 2015

to December 2016 were included into the study. Of these, 236 patients (59%) had an admission for ACS as a first time. Among those cases, 213 patients with previous CAD and coronary angiography and 20 patients with only medical treatment without diagnostic coronary angiography were excluded from the study. Patients with previous coronary artery bypass grafting (CABG) were also excluded from the study because SYNTAX score is suitable only for patients with native coronary artery lesions. Patients were stratified into 3 groups: low SYNTAX score ( $< 23$ ), high SYNTAX score ( $\geq 23$ ) and patients with normal CA. Before discharge of the patients, all patients were examined for DELC by 2 trained physicians. By a consensus, they determined whether unilateral or bilateral DELC were present or not. Observers were blinded to the results of CA and history

Demographic data, procedural details, and CAD severity of patients were analyzed. Other risk factors for CAD and demographic parameters [age, gender, and body mass index (BMI)] at the time of enrollment into the study were evaluated by history-taking and physical examination results. The CAD risk factor profile comprised of history of cigarette smoking, dyslipidemia (low-density lipoprotein cholesterol  $\geq 70$  mg/dL; 1.8 mmol/L), family history of CAD (first degree relatives before the age of 55 years in men and 65 years in women), and hypertension (systolic blood pressure  $\geq 140$  mm Hg, diastolic blood pressure  $\geq 90$  mm Hg, and/or on antihypertensive treatment).

Peripheral venous blood was drawn from an antecubital vein on admission and on the first morning after admission. Admission glucose level, fasting blood glucose, baseline creatinine lipid profile, troponin I, C-reactive protein, and other biochemical parameters were measured using standard methods.

Patients with normal CA were selected from those to whom was performed CA as a result of a positive stress test (exercise stress test or myocardial perfusion scintigraphy test) or clinically high suspicion of CAD (e.g. patients with strong family history of CAD or early death with or without associated risk factors, and patients with unexplained chest pain after careful clinical and laboratory evaluation if there was strong suspicion of ischemic heart disease). Normal coronary arteries were defined as no visible disease or luminal irregularity (less than 50%) by judging visually on CA.

Acute coronary syndrome comprises non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) and ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). After a diagnosis of

ACS, coronary arteries were cannulated on the same day using either standard techniques with femoral or radial approach. During cardiac catheterization, nitroglycerin was used in all patients in case of suspected coronary artery spasm. Each coronary artery was displayed on at least 2 different planes. Images of coronary angiogram were recorded using digital media (DICOM viewer, MedCom GmbH, Darmstadt, Germany). Percutaneous coronary intervention (PCI) procedures were performed using standard techniques. Coronary artery disease was defined on the quantitative coronary angiography as a coronary stenosis  $\geq 50\%$  luminal diameter narrowing. On the ground of CA, two experienced interventional cardiologists unaware of the patients' clinical or laboratory results calculated the SYNTAX score for all patients. SYNTAX score was computed for all coronary lesions with  $> 50\%$  diameter stenosis in a vessel  $> 1.5$  mm based on SYNTAX score calculator 2.1 ([www.syntaxscore.com](http://www.syntaxscore.com)). Patients with ACS were stratified into 2 groups: low SYNTAX score ( $< 23$ ) (129 patients), and high SYNTAX score ( $\geq 23$ ) (107 patients).

To define intra-observer variability, 20 patients were randomly selected from the study group. Measurements were repeated under the same basal conditions, and reproducibility of the SYNTAX score by CA was assessed according to the coefficient of variation between measurements. Intra-observer variability was 5.9 % for SYNTAX score.

### Statistical Analysis

Data were analyzed using SPSS version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Continuous variables were reported as mean  $\pm$  SD, and categorical variables were reported as percentages and counts. The Student's t-test was used for comparisons of normally distributed variables, and the Mann-Whitney U test was used for nonnormally distributed variables if 2 groups existed. Oneway analysis of variance was used to compare normally distributed variables between 3 groups. Tukey's test was used for post-hoc analysis. Categorical variables were compared using the  $\chi^2$  test or Fisher's exact test, as appropriate.

Pearson's correlation coefficients were used to assess the strength of relationship between continuous variables, and Spearman correlation analysis was performed for non-continuous and categorical variables. Major clinical factors and predictors of SYNTAX score  $\geq 23$  as displayed in Table 1 were used in univariate and multiple linear regression analysis. In all analyses, a p value of  $< 0.05$  was considered to be statistically significant and the confidence interval was 95 %.

## Results

Baseline clinical characteristics and laboratory parameters of the study population according to SYNTAX score are demonstrated in Table 1. No significant difference in terms of the age, sex, hyperlipidemia, diabetes mellitus, hypertension, ACS subtype and smoking were detected between the groups (Table 1). Patients with DELC as percentage were statistically significantly different between all groups ( $p < 0.001$ ). The ACS patients with a high SYNTAX score (score  $\geq 23$ ) had more DELC ( $n=60, \%=56.1$ ) compared to the ACS patients with a low SYNTAX score (score  $<$

$23$ ) ( $n=53, \%=41.1$ ) and the control group ( $n=35, \%=29.2$ ). There were also significant differences between the high SYNTAX score group and control group ( $p < 0.001$ ), low SYNTAX score group and control group ( $p=0.049$ ), and high SYNTAX score group and low SYNTAX score group ( $p=0.023$ ). There were significant differences between the patients with DELC and without DELC regarding of age ( $p < 0.001$ ), Body mass index (BMI) ( $p=0.007$ ), multi-vessel disease status ( $p < 0.001$ ), lymphocyte ( $p=0.023$ ) and SYNTAX score ( $p < 0.001$ ) (Table 2).

**Table 1.** Baseline characteristics and laboratory parameters of the study groups ( $n=356$ ).

Variables	ACS SYNTAX score $\geq 23$ (n=107)	ACS SYNTAX score $< 23$ (n=129)	NCA (n=120)	P value*	P value <sup>a</sup>	P value $\square$	P value $\square$
Age, years	61.6 $\pm$ 11.7	60.9 $\pm$ 12.0	61.2 $\pm$ 11.7	0.544	-	-	-
BMI, kg/m <sup>2</sup>	27.7 $\pm$ 3.5	27.4 $\pm$ 3.6	25.4 $\pm$ 2.3	$< 0.001$	0.588	$< 0.001$	$< 0.001$
Male, n(%)	79 (73.8)	64 (49.6)	75 (62.5)	0.110	-	-	-
Hyperlipidemia, n(%)	24 (22.4)	23 (17.8)	19 (15.8)	0.389	-	-	-
Diabetes Mellitus, n(%)	39 (36.4)	39 (30.5)	23 (19.2)	0.013	0.332	0.004	0.040
Hypertension, n(%)	44 (41.1)	57 (44.2)	40 (33.3)	0.201	0.637	0.227	0.080
Smoking, n(%)	41 (38.3)	59 (45.7)	41 (34.2)	0.167	-	-	-
Multi-vessel disease, n (%)	41 (52.6)	16 (14)	0 (0)	-	$< 0.001$	-	-
ACS subtype							
NSTEMI (%)	57 (47.2)	49 (45.8)	0 (0)	-	0.805	-	-
STEMI (%)	58 (54.2)	72 (55.8)	0 (0)	-	0.805	-	-
Stent implantation, n (%)	68 (63.6)	114 (88.4)	0 (0)	-	$< 0.001$	-	-
Decision for CABG, n (%)	38 (35.5)	12 (9.3)	0 (0)	-	$< 0.001$	-	-
Glucose, mg/dL	155.21 $\pm$ 84.9	144.8 $\pm$ 67.4	98.8 $\pm$ 33.3	$< 0.001$	0.319	$< 0.001$	$< 0.001$
Creatinine, mg/dL	1.97 $\pm$ 8.3	1.0 $\pm$ 0.34	0.99 $\pm$ 0.12	0.213	-	-	-
Total cholesterol, mg/dL	203 $\pm$ 42.0	189.5 $\pm$ 50	165.8 $\pm$ 43.1	$< 0.001$	0.030	$< 0.001$	$< 0.001$
LDL-C, mg/dL	131.7 $\pm$ 35.4	123.5 $\pm$ 35.0	100.2 $\pm$ 30.1	$< 0.001$	0.120	$< 0.001$	$< 0.001$
HDL-C, mg/dL	45.1 $\pm$ 10.7	43.4 $\pm$ 10.1	45 $\pm$ 13.7	0.306	-	-	-
Hemoglobin, g/dL	15.2 $\pm$ 1.8	14.8 $\pm$ 1.6	14.4 $\pm$ 1.3	0.71	-	-	-
WBC, 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	11.2 $\pm$ 2.7	11.1 $\pm$ 2.9	10.3 $\pm$ 2.5	0.117	-	-	-
Platelet, 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	236.7 $\pm$ 70.9	238.1 $\pm$ 61.4	238.2 $\pm$ 66.5	0.982	-	-	-
Neutrophil, 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	8.27 $\pm$ 3.5	8.45 $\pm$ 5.5	7.8 $\pm$ 6.6	0.690	-	-	-
Lymphocyte, 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	2.1 $\pm$ 1.2	2.5 $\pm$ 1.3	2.4 $\pm$ 1.1	0.035	0.017	0.043	0.528
CRP, mg/L	19 (12-34)	11 (5-21)	4 (2-9)	$< 0.001$	0.089	$< 0.001$	0.001
LVEF, %	44.6 $\pm$ 10.1	48.9 $\pm$ 8.9	60.6 $\pm$ 6.9	-	0.001	-	-
Peak troponin-T, ng/mL	5.3 (2.4-14.5)	4.6 (1.8-12.3)	-	0.744	-	-	-
SYNTAX score	29.1 $\pm$ 5.39	15.1 $\pm$ 5.1	0 $\pm$ 0	-	$< 0.001$	-	-
Patients with DELC n (%)	60 (56.1)	53 (41.1)	35 (29.2)	$< 0.001$	0.023	$< 0.001$	0.049

Data are given as mean  $\pm$  SD, n (%) or median (lower-upper limit). BMI, body mass index; CABG, coronary artery bypass grafting; CRP, C-reactive protein; DELC, Diagonal earlobe crease; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; LVEF, left ventricular ejection fraction; NCA; normal coronary artery; NSTEMI, Non ST-segment elevation myocardial infarction; MI, myocardial infarction; STEMI, ST-segment elevation myocardial infarction; SYNTAX, The anatomical synergy between percutaneous coronary intervention (PCI) with taxus and cardiac surgery; WBC, white blood cell.

\* p value between all groups

$\square$  p value between NSTEMI SYNTAX score  $\geq 23$  and NSTEMI SYNTAX score  $< 23$  groups

$\square$  p value between NSTEMI SYNTAX score  $\geq 23$  and NCA groups

$\square$  p value between NSTEMI SYNTAX score  $< 23$  groups and NCA groups groups

**Table 2.** Baseline characteristics and laboratory parameters of the study groups according to the diagonal earlobe crease (n=356).

Variables	Patients with DELC (n=148)	Patients without DELC (n=208)	P value
Age, years	(n=148)	51.8 ± 8.6	<0.001
BMI, kg/m <sup>2</sup>	27.4 ± 3.2	26.4 ± 3.5	0.007
Male, n(%)	98 (66.2)	150 (72.1)	0.233
Hyperlipidemia, n(%)	30 (20.3)	37 (17.8)	0.555
Diabetes Mellitus, n(%)	44 (29.9)	57 (27.4)	0.603
Hypertension, n(%)	66 (44.6)	75 (36.1)	0.105
Smoking, n(%)	71 (47.9)	90 (43.2)	0.475
Multi-vessel disease, n (%)	37 (30.1)	20 (11.2)	<0.001
Glucose, mg/dL	127.26 ± 62.1	141.2 ± 73.6.4	0.080
Creatinine, mg/dL	1.4 ± 4.3	1.0 ± 0.3	0.420
Total cholesterol, mg/dL	188.3 ± 46.9	185.4 ± 47.9	0.613
LDL-C, mg/dL	121.8 ± 40.6	117.0 ± 40.5	0.323
HDL-C, mg/dL	45.6 ± 10.7	43.4 ± 10.1	0.07
Hemoglobin, g/dL	14.7 ± 2.1	14.6 ± 1.6	0.508
WBC, 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	10.9 ± 3.5	10.8 ± 3.4	0.615
Platelet, 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	240.8 ± 67.2	236.5 ± 65.4	0.596
Neutrophil, 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	9.1 ± 5.3	7.9 ± 3.3	0.08
Lymphocyte, 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	2.1 ± 1.5	2.4 ± 1.3	0.023
CRP, mg/L	16.4 (7-37)	8.5 (3-20)	0.147
LVEF, %	46.1 ± 9.6	48.3 ± 9.4	0.083
SYNTAX score	17.9 ± 7.3	11.5 ± 6.5	<0.001

Data are given as mean ± SD, n (%) or median (lower-upper limit). BMI, body mass index; CRP, C-reactive protein; DELC, Diagonal earlobe crease; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; LVEF, left ventricular ejection fraction; SYNTAX, The anatomical synergy between percutaneous coronary intervention (PCI) with taxus and cardiac surgery; WBC, white blood cell.

We performed univariate and multiple linear regression analyses for the predictors of SYNTAX ≥ 23 score as depicted in Table 3. In univariate regression analysis, BMI (OR = 1.114; 95% CI: 1.041-1.191; p = 0.050), Diabetes Mellitus (DM) (OR = 0.581; 95% CI: 0.357-0.946; p = 0.029), glucose (OR = 1.007; 95% CI: 1.004-1.011; p = 0.043), C-reactive protein (CRP) (OR = 1.014; 95% CI: 1.004-

1.024; p = 0.049) and patients with DELC (OR = 0.428; 95% CI: 0.270-0.679; p <0.001) were associated with a higher SYNTAX score. Higher number of DELC (OR = 0.497; 95% CI: 0.246-1.001; p = 0.043) was an independent predictor for a high SYNTAX score in the ACS patients after multiple linear regression analysis.

**Table 3.** Multivariate linear regression analysis showing the predictors for the SYNTAX score

Variables	Univariable		Multivariable	
	Beta (95% CI)	P value	Beta (95% CI)	P value
BMI	1.114 (1.041-1.191)	0.050	1.074 (0.991-1.165)	0.212
Diabetes Mellitus	0.581 (0.357-0.946)	0.029	0.933 (0.492-1.652)	0.831
Glucose	1.007 (1.004-1.011)	0.043	1.006 (1.002-1.010)	0.311
Total cholesterol	1.002 (0.997-1.007)	0.420	-	-
LDL-C	1.004 (0.999-1.010)	0.141	-	-
Lymphocyte	0.758 (0.608-0.944)	0.160	-	-
CRP	1.014 (1.004-1.024)	0.049	1.001 (0.991 - 1.011)	0.478
Patients with DELC n (%)	0.428 (0.270-0.679)	<0.001	0.497 (0.246-1.001)	0.043

BMI, body mass index; CRP, C-reactive protein; DELC, Diagonal earlobe crease; LDL, low-density lipoprotein.

## Discussion

According to our best knowledge, this is the first study demonstrating the association of DELC and CAD severity according to SYNTAX score in patients with first diagnosis of ACS. The present study indicated that DELC was independently and significantly associated with extent and severity of CAD in

patients with first diagnosis of ACS. Above all, DELC continued its relation with the extent, and severity of CAD even after adjusting for age, BMI, DM and CRP.

This wrinkle-like line extending diagonally in the skin of the ear-lobe was firstly described by Frank in 1973. Then by, various studies have revealed not only the relation between the





existence of DELC and CAD, but also a significant correlation with the extent and severity of CAD regardless of major risk factors such as hypertension, hyperlipidemia, diabetes or obesity for cardiovascular system. DELC, which is a physical sign, can early detect high risk individuals for atherosclerosis.[9]

But a certain pathophysiologic explanation underlying this association has not been cleared up. It has been proposed that the same genetically originated end-arterioles supply the myocardium and ear lobe and so share a common final pathway. It was assumed that DELC was an external sign of a microangiopathic lesion of terminal vessels in CAD. This was determined in biopsy specimens of earlobe creases which described vasculature morphology as in the coronary bed in patients with CAD.[10,11]

Sapira demonstrated that earlobe collagen was formed by peptide chains with a repeating specific triplet of amino acids similar to those present on the surface of scavenger macrophages at the receptor used for the ingestion of atheromatous cholesterol. This was the most clear explanation which reported the pathophysiologic relation of DELC with CAD by now.[12] According to some studies, DELC was not a predictor of CAD in some ethnicities while some had a significant association with CAD.[13,14] In addition, DELC was independently and significantly associated with increased prevalence, extent, and severity of CAD in patients imaged with computed tomography (CT) coronary angiography.[15] Disruption of collagen to elastin ratio and the degenerative process of elastin fibers may clarify to a degree for the relationship between CAD and DELC.[16] DELC is rare in infants and skin ageing also shows correlation with the ageing process of the coronary arteries; thus, DELC may externalize skin ageing[11,17] Also, DELC was associated with shortened telomere indicating ageing in a study consisting of Japanese male participants with metabolic syndrome.[18]

On the grounds of CA, SYNTAX score is utilized to grade CAD complexity by considering the number of lesions and their functional and anatomic components including location, presence of bifurcations, tortuosity, total occlusions, collaterals, thrombus and calcification. It is helpful for physicians to decide the optimal revascularization strategies especially among patients with complex CAD. A high SYNTAX score indicates a more complex disease and is an indicative of a therapeutic compelling. Patients with a high SYNTAX score have been shown to have more major adverse cardiac or cerebrovascular events.[19-23] There were more DELC

in patients with a high SYNTAX ( $\geq 23$ ) score in this study population than both low SYNTAX ( $< 23$ ) score and normal CA group in this study population.

This is the preliminary study investigating the relationship of DELC and CAD severity according to SYNTAX score in a population consisting of ACS. This physical sign had a strong association with CAD severity. We have revealed that the coronary atherosclerosis burden was more advanced in patients with DELC detected on the physical examination at first presentation of ACS. It is a costless method but, is not used commonly in the daily practice.

Our study should be interpreted with some limitations. The present study is a cross-sectional study with a relatively small sample size. We do not know Frank Sign's association with MACE. Because, we did not have follow-up MACE data. That is why, our study should be proved in multi-center prospective longitudinal studies with a larger sample size. We also did not divide patient population into different groups based on whether they have unilateral or bilateral DELC. So, this may also affect the results of our study. The limitations of this study should be considered when interpreting the results.

## Conclusion

Frank's sign is an easy physical sign to detect. In our study we found an association with Frank's sign and SYNTAX Score. SYNTAX is a scoring system detects the severity of coronary artery disease severity and complexity, but it can be used by expertized clinicians. Frank's sign can help primary practitioners to predict severity of CAD.

## 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. Zapata-Wainberg G, Vivancos J. Images in clinical medicine: Bilateral earlobe creases. *N Engl J Med* 2013; 368: 32.
2. Frank ST. Aural sign of coronary-artery disease. *N Engl J Med* 1973; 289: 327-8.
3. Ishii T, Asuwa N, Masuda S, Ishikawa Y, Shimada K, Takemoto S. Earlobe crease and atherosclerosis. An autopsy study. *J Am Geriatr Soc* 1990; 38: 871-6.
4. Celik S, Erdogan T, Gedikli O, Kiris A, Erem C. Diagonal ear-lobe crease is associated with carotid intima-media thickness in subjects free of clinical cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2007; 192: 428-31.

5. Friedlander AH, Scully C. Diagonal ear lobe crease and atherosclerosis: a review of the medical literature and oral and maxillofacial implications. *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68: 3043-50.
6. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 16-23.
7. Serruys PW, Onuma Y, Garg S et al. Assessment of the SYNTAX score in the Syntax study. *EuroIntervention* 2009; 5: 50-6.
8. Chevalier B, Silber S, Park SJ et al. Randomized comparison of the Nobori Biolimus A9-eluting coronary stent with the Taxus Liberte paclitaxel-eluting coronary stent in patients with stenosis in native coronary arteries: the NOBORI 1 trial--Phase 2. *Circ Cardiovasc Interv* 2009; 2: 188-95.
9. Wang Y, Mao LH, Jia EZ et al. Relationship between diagonal earlobe creases and coronary artery disease as determined via angiography. *BMJ Open* 2016; 6: 8558.
10. Lichtstein E, Chapman I, Gupta PK et al. Letter: Diagonal ear-lobe crease and coronary artery sclerosis. *Ann Intern Med* 1976; 85: 337-8.
11. Shoenfeld Y, Mor R, Weinberger A, Avidor I, Pinkhas J. Diagonal ear lobe crease and coronary risk factors. *J Am Geriatr Soc* 1980; 28: 184-7.
12. Sapira JD. Earlobe creases and macrophage receptors. *South Med J* 1991; 84: 537-8.
13. Elliott WJ. Ear lobe crease and coronary artery disease. 1,000 patients and review of the literature. *Am J Med* 1983; 75: 1024-32.
14. Toyosaki N, Tsuchiya M, Hashimoto T et al. Earlobe crease and coronary heart disease in Japanese. *Heart Vessels* 1986; 2: 161-5.
15. Shmilovich H, Cheng VY, Rajani R et al. Relation of diagonal ear lobe crease to the presence, extent, and severity of coronary artery disease determined by coronary computed tomography angiography. *Am J Cardiol* 2012; 109: 1283-7.
16. Kaukola S. The diagonal ear-lobe crease, a physical sign associated with coronary heart disease. *Acta Med Scand Suppl* 1978; 619: 1-49.
17. Bouissou H, Pieraggi MT, Julian M et al. Value of skin biopsy in coronary insufficiency. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1973; 66: 655-60.
18. Higuchi Y, Maeda T, Guan JZ, Oyama J, Sugano M, Makino N. Diagonal earlobe crease are associated with shorter telomere in male Japanese patients with metabolic syndrome. *Circ J* 2009; 73: 274-9.
19. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 961-72.
20. Farooq V, Serruys PW, Bourantas C et al. Incidence and multivariable correlates of long-term mortality in patients treated with surgical or percutaneous revascularization in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery (SYNTAX) trial. *Eur Heart J* 2012; 33: 3105-13.
21. Garg S, Serruys PW, Silber S et al. The prognostic utility of the SYNTAX score on 1-year outcomes after revascularization with zotarolimus- and everolimus-eluting stents: a substudy of the RESOLUTE All Comers Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4: 432-41.
22. Çelik M, Sokmen E, Erer M et al. Akut st-elevasyonlu miyokart infarktüsü hastalarında 6 aylık mortalite ve thiol / disulfid ilişkisi. *Turk J Clin Lab* 2020; 11: 47-54.
23. Sokmen E, Celik M. Monosit/Yüksek-yoğunluklu lipoprotein kolesterol oranının, perkütan koroner girişim uygulanan akut st-elevasyonlu miyokard enfarktüsü hastalarında 3- aylık mortaliteyi öngördürmede nötrofil/lenfosit oranına üstünlüğü. *Turk J Clin Lab* 2019; 10: 459-66.

To cite this article: Yüksel H, Mungan S. Multipl sklerozlu hastalarda dengenin değerlendirilmesinde Mini-BESTest ve manyetik rezonans görüntülemenin etkinliği. Turk J Clin Lab 2022; 1: 110-115.

## Original Article

# Multipl sklerozlu hastalarda dengenin değerlendirilmesinde Mini-BESTest ve manyetik rezonans görüntülemenin etkinliği

## *The effectiveness of Mini-BESTest and magnetic resonance imaging in the evaluation of balance in patients with multiple sclerosis*

Hatice YÜKSEL\* , Semra MUNGAN 

Ankara Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara/TÜRKİYE

### ÖZ

**Amaç:** Multipl skleroz (MS) santral sinir sisteminin demiyelinizan plaklarla seyreden nörodejeneratif bir hastalıdır. MS'li hastaların önemli bir kısmı denge bozukluğundan şikayet eder. MS'li hastada denge durumunu değerlendirmede kullanılacak pratik ve kolay uygulanabilir testlere ihtiyaç halen devam etmektedir. Bu çalışmamızda MS'de dengeyi değerlendirmede Mini-BESTest'in ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulgularının etkinliğini araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya toplam 80 MS hastası dahil edildi. Hastalar ilk olarak EDSS skoru 2'nin altında (Grup 1), 2-2.5 (Grup 2) ve 3-3.5 olanlar (Grup 3) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Ayrıca hastalar MRG bulgularına göre 1 Bölge, 2 Bölge ve 3 Bölge tutulumu olanlar olmak üzere ikinci kez gruplandırıldı. Hastalara Mini-BESTest ve 6-metre yürüme hızı testi uygulandı. Hastaların demografik ve klinik verileri kaydedildi.

**Bulgular:** EDSS skoruna göre gruplandırıldığında, Mini-BESTest skoru Grup3'de Grup 1 ve Grup 2'den anlamlı derecede daha düşüktü ( $p=0,001$  ve  $p=0,001$ ). Aynı zamanda Mini-BESTest Grup 2'de Grup 1'den anlamlı olarak düşüktü ( $p=0,018$ ). Yürüme hızı Grup 3'de Grup 1 ve Grup 2'den anlamlı derecede yavaştı ( $p=0,001$  ve  $p=0,001$ ). MRG bulgularına göre Mini-BESTest skoru 3 Bölge tutulumunda 1 Bölge ve 2 Bölge tutulumu olanlardan daha düşüktü ( $p=0,001$  ve  $p=0,026$ ). Ancak 1 Bölge ve 2 Bölge tutulumu olanlar arasında Mini-BESTest açısından farklılık yoktu. 3 Bölge tutulumu olanlarda yürüme hızı 1 Bölge tutulumu olanlardan daha yavaştı ( $p=0,004$ ). Mini-BESTest ile EDSS arasında ters yönlü korelasyon ( $r=-0,621$ ,  $p=0,001$ ) varken Mini-BESTest ile yürüme hızı arasında doğru yönlü korelasyon saptandı ( $r=0,774$ ,  $p=0,001$ ).

**Sonuç:** Mini-BESTest MS'li hastalarda denge durumunun belirlenmesini sağlayan basit ve kolay uygulanabilir bir testtir. Mini-BESTest skoru ve MSS lezyon yaygınlığının basit bir MRG bölge sınıflaması sonuçları ile birleştirildiğinde, hastalarda hareket ve denge bozukluklarının erken saptanmasına olanak sağlayabilir.

**Anahtar kelimeler:** Multipl skleroz; Denge bozukluğu; Mini-BESTest; Manyetik rezonans görüntüleme

Sorumlu Yazar\*: Hatice Yüksel, Ankara Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara/TÜRKİYE

E-posta: haticeyukse173@yahoo.com

ORCID: 0000-0001-9259-1925

Gönderim: 07.02.2022 kabul: 02.03.2022

Doi: 10.18663/tjcl.1069550

## Abstract

**Aim:** Multiple sclerosis (MS) is a neurodegenerative disease of the central nervous system. Most MS patients have balance disorders. Simple and easily applicable tests are needed to evaluate balance in patients with MS. In this study, we aimed to investigate the effectiveness of Mini-BESTest and magnetic resonance imaging (MRI) findings in evaluating balance in MS.

**Material and Methods:** Eighty MS patients were included in the study. The patients were divided into three groups as those with an EDSS score below 2 (Group 1), 2-2.5 (Group 2), and 3-3.5 (Group 3). Additionally, patients were grouped according to MRI findings as those with 1 Region, 2 Region and 3 Region involvement. Mini-BESTest and 6-meter gait speed were applied to the patients.

**Results:** The Mini-BESTest score was lower in Group 3 than in Group 1 and Group 2 ( $p=0.001$  and  $p:0.001$ ). Mini-BESTest in Group 2 was lower than Group 1 ( $p=0.018$ ). Gait speed was slower in Group 3 than Group 1 and Group 2 ( $p=0.001$  and  $p=0.001$ ). According to MRI findings, the Mini-BESTest score was lower in 3 Region involvement than in 1 Region and 2 Region involvement ( $p=0.001$  and  $p=0.026$ ). Gait speed was slower in those with 3 Region involvement than in 1 Region involvement ( $p=0.004$ ). While the Mini-BESTest score was negatively correlated with the EDSS score ( $r:-0.621$ ,  $p=0.001$ ), it was positively correlated with gait speed ( $r:0.774$ ,  $p=0.001$ ).

**Conclusion:** Mini-BESTest is a simple and easily applicable test that enables the determination of balance status in patients with MS. Combined with the results of the mini-BESTest score and a simple MRI region classification of CNS lesions, it may allow early detection of gait and balance disorders in MS patients.

**Keywords:** Multiple sclerosis; balance disorder; Mini-BESTest; magnetic resonance imaging

## Giriş

Multipl skleroz (MS) inflamasyon, demiyelinizasyon ve akson hasarı ile karakterize merkezi sinir sisteminin (MSS) immün ilişkili bir hastalıdır [1]. MS'in klinik seyirinde uyumsuzluk, kas güçsüzlüğü, görme problemleri, idrar kaçırma, konuşma, yürüme ve denge bozuklukları gibi çok çeşitli semptomlar gözlemlenir. Beyin, beyinsapı veya medulla spinalis tutulumu nedeniyle denge ve yürüme bozukluğu MS hastalarının %75'inde görülür. Bu sebeple aktif yaşam beklentisindeki genç erişkinlerde en sık dizabilite sebeplerinden biridir [2-4].

Hastalığın erken dönemlerinde bile çoğu MS hastası denge ve yürüme problemleri ile yüzleşir [2,5]. Denge kaybı ve düşme MS'li hastalarda kötü prognostik işaretler olarak değerlendirilebilir [6,7]. Temel nörolojik muayeneden karmaşık bilgisayar programlarına kadar uzanan geniş bir yelpazedeki testler MS'li hastalarda denge durumunun değerlendirilmesi için kullanılmıştır. Fakat Berg Balance Skalası (BBS) dışında genel kabul görmüş bir test klinik pratik uygulamada mevcut değildir [7-10]. Bununla birlikte yüksek tavan etkisi nedeniyle BBS'nin de denge durumunun tespitindeki etkinliği sınırlanmıştır. Günümüzde dikkatleri çeken bir diğer denge testi Mini-BESTest'tir. Mini-BESTest 14 maddelik değerlendirmeyi kapsayan dört ayrı kategoriden oluşur. Uygulanması kolay ve hızlıdır. 10-15 dakikalık bir zaman süresi içerisinde test tamamlanabilmektedir. Çeşitli nörolojik hastalıklarda denge durumunun tespitinde etkin ve güvenilir bir metot olduğu gösterilmiştir [11-14]. Mini-BESTest

MS'li hastaları içeren birkaç çalışmada da kullanılmıştır. İlk çalışmalarda MS'de dengenin değerlendirilmesinde etkin olduğu ileri sürülmüştür [5,15]. Ancak bu konudaki veriler halen yeterli değildir.

MS'li hastalarda dengenin değerlendirilmesinde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları da kullanılmıştır [16]. Bazı çalışmalar denge durumu üzerinde MS plaklarının lokalizasyonunun etkili olduğunu ileri sürerken diğer çalışmalar ise lezyon volümünün veya yükünün daha etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir [17-20]. Bu yöntemlerin bir kısmının karmaşık ekipman ve programlara ihtiyaç duymaları nedeniyle kullanımları oldukça sınırlıdır [16,19]. Bu nedenle, nörologların kolaylıkla uygulayabileceği, MRG bulgularını sınıflayarak lezyonların etkisini öngörebileceği pratik bir yöntem ihtiyacı vardır.

Bu çalışmada, MS hastalarındaki denge durumunu belirlemek için Mini-BESTest ve MSS'deki etkilenen bölge sayısını esas alan basit sınıflamayı değerlendirmeyi amaçladık.

## Gereç ve Yöntemler

Bu kesitsel çalışma, üçüncü basamak akademik merkez olan Ankara Şehir Hastanesi'nde Ocak-Şubat 2022 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmaya Multipl Skleroz polikliniğinde takip edilen 57 (%71,3) kadın ve 23 (%28,7) erkek olmak üzere toplam 80 MS hastası dahil edildi. MS tanısı 2017'de revize edilen McDonald kriterlerine göre deneyimli nörologlar tarafından konulmuştur [21]. MS hastalık süresi 2 yıldan az olan hastalar ve son 6 ay içinde atak geçiren hastalar çalışma dışı bırakıldı (toplam 7 hasta). Ayrıca ciddi görme bozukluğu,

MS ile ilişkisiz vestibüler hastalığı ve kognitif bozukluğu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi (toplam 3 hasta).

Her hastanın Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (EDSS, Expanded Disability Status Scale) skoru belirlendi. Hastalar ilk olarak EDSS skoru 2'nin altında olanlar (Grup 1= dizabilitesi olmayan, 37 hasta), 2-2,5 olanlar (Grup 2= hafif düzeyde dizabilitesi olan, 28 hasta) ve 3-3,5 olanlar (Grup 3= orta düzeyde dizabilitesi olan, 15 hasta) olmak üzere üç gruba ayrıldı.

Ayrıca hastaların son 1 yıl içinde çekilen MRG'lerinde mevcut olan MS plaklarının dağılımı supratentorial, infratentorial ve medulla spinalis bölgeleri esas alınarak kaydedildi. Her bir hasta için kaç bölgenin tutulduğu belirlendikten sonra hastalar 1 bölge tutulumu olanlar, 2 bölge tutulumu olanlar ve 3 bölge tutulumu olanlar olmak üzere ikinci kez gruplandırıldı. Hastaların elektronik tıbbi dokümanları ve takip formları incelendi. Yaş, cinsiyet, hastalık başlama yaşı ve hastalık süresi kaydedildi. Ayrıca vitamin D, vitamin B12, C-reaktif protein ve beyaz küreyi içeren laboratuvar değerleri kaydedildi.

Hastalarda denge değerlendirilmesinde, daha önce dilimize adaptasyon çalışması yapılmış olan Mini-BESTest kullanıldı. Mini-BESTest, dört alt bölüme ayrılmış 14 maddeden oluşur [11].

- Beklenen postüral kontrol ( 3 madde)
- Reaktif postüral kontrol ( 3 madde)
- Duyusal oryantasyon ( 3 madde)
- Dinamik yürüyüş ( 5 madde)

Mini-BESTest değerlendirmesinde her madde üç puanlık bir sıralama ölçeğinde derecelendirilir (0= En düşük fonksiyon seviyesi ile 2= Normal fonksiyon seviyesi arasında değişen). Toplam skor bu maddelerden elde edilen puanların toplamından oluşur ve 0 (en kötü) ile 28 (en iyi) arasında değişir.

Yürüme hızlarını tespit etmek için katılımcılara 6-metre yürüme hızı testi uygulandı. Bu mesafeyi yürüme zamanları saniye olarak tespit edildi. Saptanan bu süre altı metreye bölünerek

hastaların metre/saniye olarak yürüme hızları elde edildi.

Bu kesitsel çalışma yerel etik kurul (Ankara Şehir Hastanesi Etik Kurulu) tarafından onaylandı (Karar tarihi:12.01.2022, Etik kurul no:2294). Çalışmaya dahil olan hastalara aydınlatılmış onam belgesi imzalatıldı. Çalışma Helsinki bildirgesine uygun olarak yapıldı.

Kayıtlardan elde edilen veriler, istatistik paket programı olan IBM SPSS statistic 22.0 (Chicago, IL, USA) kullanılarak analiz edildi. Sayısal değişkenler ortalama ve standart deviasyon şeklinde sunuldu. Sayısal değişkenlerin üçlü grup karşılaştırmalarında uygun olan yerlere göre One-Way ANOVA veya Kruskal-Wallis testleri kullanıldı. Üçlü karşılaştırmada anlamlı sonuçlar bulunması halinde ikili karşılaştırmalar Student's t-test veya Mann Whitney-U test kullanılarak yapıldı. Receiver Operator Characteristic (ROC) eğrisi analizi, orta ve hafif derece dizabilitenin saptanmasında Mini-BESTest skorunun optimal cut-off değerlerini belirlemek için kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler değerlendirirken uygun Ki-Kare testleri kullanıldı.  $p < 0,05$  düzeyi istatistik olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

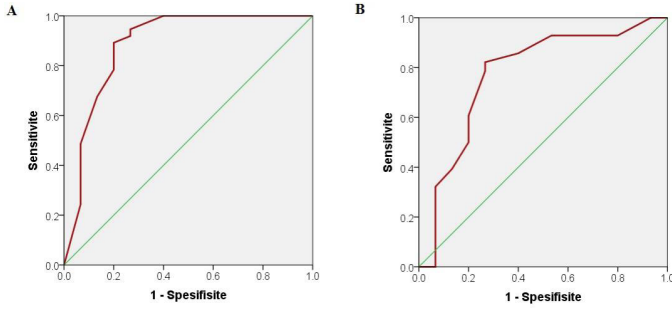
EDSS skoruna göre gruplandırmada, Grup 3'de yaş ve hastalık süresi Grup 1 ve Grup 2'den anlamlı derecede daha yüksekti. Yaş ve hastalık süresi açısından Grup 1 ve Grup 2 arasında anlamlı farklılık yoktu. Gruplar cinsiyet ve hastalık başlangıç yaşı açısından benzerdi (Tablo 1). Mini-BESTest skoru Grup 3'de Grup 1 ve Grup 2'den anlamlı derecede daha düşüktü ( $p=0,001$  ve  $p=0,001$ ). Aynı zamanda Mini-BESTest skoru Grup 2'de Grup 1'den anlamlı derecede daha düşüktü ( $p=0,018$ ). Yürüme hızı Grup 3'de Grup 1 ve Grup 2'den anlamlı derecede daha düşük iken ( $p=0,001$  ve  $p=0,001$ ), Grup 1 ve Grup 2'nin yürüme hızları arasında anlamlı farklılık yoktu ( $p=0,210$ ). Gruplar arasında vitamin B12, vitamin D, beyaz küre ve CRP düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 1).

**Tablo 1:** Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (Expanded Disability Status Scale, EDSS) skorlarının gruplamasına göre hastaların demografik ve klinik verileri

	Grup1 (EDSS<2) n:37	Grup2 (EDSS=2-2.5) n:28	Grup3 (EDSS=3-3.5) n:15	p
Yaş (yıl)	32.78±9.22	36.78±10.22	44.66±5.66	0.001‡*
Cinsiyet Kadın/Erkek	30 / 7	16 / 12	11 / 4	0.106
Hastalık başlama yaşı (yıl)	28.63±7.73	30.14±10.18	33.46±7.72	0.201
Hastalık süresi (yıl)	4.64±3.44	6.82±4.82	10.53±5.92	0.001‡*
Mini-BESTest skor	24.59±2.81	22.14±3.71	17.80±4.49	0.001‡*
Yürüme hızı (m/sn)	1.12±0.11	1.07±0.12	0.93±0.11	0.001‡*
Vitamin B12 (ng/L)	338.48±108.82	360.53±156.05	339.80±79.51	0.760
Vitamin D (nmol/L)	42.10±31.37	46.58±21.57	35.02±21.94	0.425
C-reaktif protein (mg/dL)	0.42±1.37	0.44±1.72	0.11±0.24	0.719
Beyaz Küre (109/L)	6.41±1.74	6.59±1.87	6.12±2.09	0.734

EDSS: Expanded Disability Status Scale, †: Grup1 ve Grup2 arasında anlamlı fark, ‡: Grup1 ve Grup3 arasında anlamlı fark, \*: Grup2 ve Grup3 arasında anlamlı fark.  $P < 0,05$  istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi. Anlamlı p değerleri koyu renkli olarak belirtildi.

Mini-BESTest skoru 21,50 cut-off değeri ile orta derecede dizabilitesi olanları dizabilitesi olmayanlardan %89 sensitivite ve %80 spesifisite ayırt etmektedir (AUC:0,886, p:0,001) (Şekil 1 A). Mini-BESTest skoru 19,00 cut-off değeri ile orta derecede dizabilitesi olanları hafif dizabilitesi olanlardan %82,1 sensitivite ve %73,3 spesifisite ayırt etmektedir (AUC:0,774, p=0,003) (Şekil 1 B).



**Şekil 1:** Mini-BESTest skorunun Receiver Operator Characteristic (ROC) eğrileri **A)** Orta derecede dizabilitesi olan MS hastalarını dizabilitesi olmayanlardan ayırt etmede **B)** Orta derecede dizabilitesi olan MS hastalarını hafif dizabilitesi olanlardan ayırt etmede

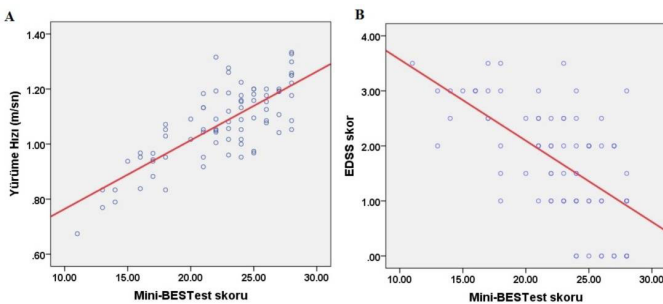
MSS'deki MS plaklarının dağılımına göre değerlendirildiğinde 17 hastada sadece bir bölge (tümü supratentoriyal alanda) tutulmuştu, 27 hastada 2 bölge tutulmuştu (10 hastada supratentoriyal+infratentoriyal tutulumu, 17 hastada ise supratentoriyal+medulla spinalis tutulumu) ve 36 hastada 3 bölge (supratentoriyal+infratentoriyal+medulla spinalis) tutulmuştu. Üç Bölge tutulumu olan grupta yaş, 1 Bölge tutulumu olanlara göre anlamlı derecede yüksekti (p=0,019). İki Bölge tutulumu olanlar ile 1 Bölge ve 3 Bölge tutulumu olanlar arasında yaş açısından anlamlı farklılık yoktu. Gruplar arasında cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı ve hastalık süreleri açısından anlamlı farklılık yoktu (Tablo 2). Mini-BESTest skoru 3 Bölge tutulumu olanlarda 1 Bölge ve 2 Bölge tutulumu olanlardan anlamlı derecede daha düşüktü (p=0,001 ve p=0,026). Ancak 1 Bölge tutulumu olanlar ile 2 Bölge tutulumu olanlara arasında Mini-BESTest skoru açısından anlamlı farklılık yoktu (Tablo 2). Üç Bölge tutulumu olan grupta yürüme hızı 1 Bölge tutulumu olanlara göre anlamlı derecede düşüktü (p=0,004) (Tablo 2).

**Tablo 2:** Merkezi sinir sistemindeki plakların dağılımına göre hastaların demografik ve klinik verileri

	1 Bölge Tutulumu n:17	2 Bölge Tutulumu n:27	3 Bölge Tutulumu n:36	P
Yaş (yıl)	31.00±6.75	36.55±10.61	38.86±9.96	0.025‡
Cinsiyet Kadın/Erkek	13 / 4	23 / 4	21 / 15	0.057
Hastalık başlama yaşı (yıl)	26.23±6.65	30.34±9.41	31.72±8.78	0.101
Hastalık süresi (yıl)	4.88±3.51	6.48±5.43	7.30±5.03	0.250
EDSS skor	1.20±0.63	1.62±1.05	2.05±1.02	0.012‡
Mini-BESTest skor	25.64±1.83	23.07±4.43	20.50±3.96	0.001‡*
Yürüme hızı (m/sn)	1.16±0.08	1.07±0.14	1.03±0.13	0.005‡

EDSS: Expanded Disability Status Scale, †: 1 Bölge ve 2 Bölge Tutulumu olanlar arasında anlamlı fark, ‡: 1 Bölge ve 3 Bölge Tutulumu olanlar arasında anlamlı fark, \*: 2 Bölge ve 3 Bölge Tutulumu olanlar arasında anlamlı fark. P < 0.05 istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi. Anlamlı p değerleri koyu renkli olarak belirtildi.

Mini-BESTest skoru ile yürüme hızı arasında doğru yönlü anlamlı bir korelasyon saptandı (r:0,774, p=0,001). Aynı zamanda Mini-BESTest skoru ile EDSS skoru, yaş ve hastalık süresi arasında ters yönlü anlamlı korelasyonlar saptandı (sırasıyla, r:-0,621, p=0,001; r:-0,570, p=0,001 ve r:-0,389, p=0,001) (Şekil 2).



**Şekil 2:** **A)** Mini-BESTest skoru ile yürüme hızı arasındaki korelasyon **B)** Mini-BESTest skoru ile EDSS skoru arasındaki korelasyon.

## Tartışma

Biz çalışmamızda MS hastalarında EDSS skoru ile Mini-BESTest skoru arasında ters yönlü bir ilişki olduğunu saptadık. Hafif dizabilitesi olan MS hastalarında bile Mini-BESTest skoru dizabilitesi olmayan MS hastalarına göre daha kötüydü. Aynı zamanda Mini-BESTest skoru ile yürüme hızı arasında doğru yönlü bir ilişki mevcuttu. Yürüme hızı orta derecede dizabilitesi olan MS hastalarında hem hafif dizabilitesi olan hem de dizabilitesi olmayan hastalara göre anlamlı derecede yavaşlamıştı. Ayrıca MRG'de supratentoriyal, infratentoriyal ve medulla spinalis olmak üzere MSS'nin üç bölgesinde birden demyelinizan plaklara sahip olan vakalarda Mini-BESTest skoru bu bölgelerinin birinin veya ikisinin tutulduğu vakalara göre anlamlı derecede düşüktü. Bu hastalar aynı zamanda daha yüksek dizabilite seviyesine ve daha düşük yürüme hızına sahiptiler.

MS hastalığı relapslar ile seyreden ve geniş bir semptom yelpazesine sahip olan kronik nörodejeneratif bir süreçtir [22]. MS hastalığının yüksek bir oranda dizabilite ile sonuçlanması onun uygun ve etkin bir şekilde takibini zorunlu kılmaktadır. Hastalığın agresif ilerleyici doğası erken tespit edilebilirse etkin tedavi ve rehabilitasyon metotları ile hastalığın progresyonu yavaşlatılabilir ve hastanın yaşam kalitesi düzeltilebilir [23,24]. Denge bozukluğu MS'nin seyrinde gözlenen önemli sorunlardan birisidir. MS'deki denge bozukluğunun nedenleri tam olarak ortaya konamamıştır. Denge bozukluğu ilerleyen süreç içerisinde hastada düşme korkusuna ve hatta mobilizasyonda azalmaya ve düşmelere neden olabilir [25]. Bu nedenle denge kaybı MS'li hastalarda kötü prognostik işaret olarak değerlendirilebilir [6,26]. MS'de denge durumunu değerlendirmek için birçok yöntem kullanılmasına rağmen BBS test öne çıkan bir ölçme metodu olmuştur [6]. Son zamanlarda nörolojik hastalıklarda dengeyi değerlendirmede kullanılan testlerden bir diğeri de Mini-BESTest'tir. İnme ve Parkinson hastalığında Mini-BESTest'in güvenilir bir test olduğu ortaya konmuştur [12-14]. Ross ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada MS'li hastalarda denge durumunun değerlendirilmesinde Mini-BESTest'in, BBS'den daha iyi olduğunu gösterilmiştir. Yazarlar Mini-BESTest'in MS'li hastalarda dinamik dengenin değerlendirilmesinde faydalı bir test olduğunu belirtmişlerdir [5]. Bizde çalışmamızda, yüksek EDSS skoruna sahip olan hastaların düşük Mini-BESTest skoruna sahip olduğunu tespit ettik. Bunu destekler şekilde EDSS skoru ile Mini-BESTest skoru arasında ters yönlü güçlü bir ilişki olduğunu saptadık. Yürüme hızında yavaşlama MS hastalarında sık gözlenen bir durumdur. Bununla uyumlu olarak bizde daha önceki bir çalışmamızda hem kadın hem erkek MS'li hastalarımızda yürüme hızını sağlıklı kontrollerden yavaş olarak saptadık [27]. Nogueira ve arkadaşları MS hastalarında gözlenen bu yavaş yürüme hızının nedenlerini araştırdıkları bir çalışmalarında denge testi olarak ABC testini (Activities-Specific Balance Confidence) kullanmışlardır. Bu çalışmada ABC test skorunun iyi olması ile yürüme hızı arasında doğru yönlü bir ilişki saptanmıştır [28]. Bu çalışma ile uyumlu olarak bu çalışmamızda, Mini-BESTest skoru ile yürüme hızı arasında doğru yönlü güçlü bir ilişki saptadık. Yürüme fonksiyonu birçok faktörün etkili olduğu kompleks bir harekettir. Bununla birlikte denge bozukluğu ve buna bağlı düşme korkusu MS'li hastalarda yürüme hızında yavaşlamaya neden olan önemli faktörlerden biridir [28,29]. Bizim bulgularımız MS hastalarında hem denge durumunun belirlenmesinde hem de yürümenin değerlendirilmesinde Mini-BESTest'in faydalı olduğunu göstermektedir.

MRG, MS hastalığının teşhisinde önemli bir yere sahiptir.

MRG tarafından MSS'de saptanan demiyelinizan plakların sayısı, dağılımı ve görünümü MS hastalığının şiddeti ve evresi hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır [19]. MS'de MSS'nin etkilenme derecesi ile fiziksel ve bilişsel fonksiyonların seviyesi arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir [16,18]. Aynı zamanda demiyelinizan lezyonların MSS'deki lokalizasyonu, sayısı, hacmi ve yaygınlık dereceleri de MS'de denge bozukluğunu etkileyen faktörler arasında sayılmıştır [3,16,20]. Bazı çalışmalar denge üzerinde serebellum, serebellar bağlantılar ve spinal kord gibi spesifik bölge tutulumlarının etkili olduğunu belirtirken diğer bazı çalışmalarda lezyon volümünün önemli bir etken olduğu vurgulanmıştır [3,4,17,20]. Bazı otörler ise lezyon volümü hesaplamının etkili bir şekilde uygulanabilir olmadığını ileri sürmüşlerdir [16,19]. Biz bu nedenle çalışmamızda MSS'yi supratentorial, infratentorial ve medulla spinalis olacak şekilde 3 ana bölgeye ayırdık. Bu bölgelerde yer alan lezyon sayılarını da dikkate almadan tutulan bölge sayısına göre hastaları değerlendirdik. Üç bölge tutulumu olan hastalarda Mini-BESTest skoru iki ve bir bölge tutulumu olan hastalardan anlamlı olarak düşüktü. Yani üç bölge tutulumu olanlarda denge bozukluğu daha belirgindi. Aynı zamanda bu hastalarda yürüme hızı daha yavaştı ve yine bu grupta dizabilite düzeyi daha yüksekti. Anlaşılabileceği üzere bizim MS hastalarında MRG değerlendirme yöntemimiz her nöroloji uzmanının kolaylıkla uygulayabileceği basit bir sınıflamayı içermektedir. MRG'de çok spesifik anatomik lokalizasyon saptayan, lezyon volümü veya atrofik bölge alanı hesaplayan, özel donanım ve tecrübe gerektiren ve aynı zamanda kolay uygulanabilir olmayan sofistike yöntemler kadar detaylı niceliksel veri sağlamasa dahi, bizim basit sınıflamamız hastaların denge durumu ve dizabilite seviyesi hakkında nitelikli ve önemli kestirimler yapmaya olanak sağlamaktadır.

## Sonuç

Mini-BESTest MS'li hastalarda denge durumunun belirlenmesine katkı sağlayan basit ve kolay uygulanabilir bir test olarak görünmektedir. Mini-BESTest sonuçları, hastalığın MSS'de yaygınlık derecesini kolay bir şekilde belirleyen MRG bölge sınıflaması bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde hastalardaki denge ve yürüme bozukluklarının erken saptanmasına olanak sağlayabilir. Hastalığın saldırgan ve ilerleyici doğası bu kolay uygulanabilir yöntemler yardımı ile yakın bir şekilde takip edilirse rehabilitasyon programları ve etkin tedavi protokolleri optimal zamanda uygulanarak hastalığın progresyonu yavaşlatılabilir ve hasta yaşam kalitesi düzeltilebilir.

## Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

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

## Kaynaklar

1. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2018; 378: 169–80.
2. Cameron MH, Nilsagard Y. Balance, gait, and falls in multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol* 2018; 159: 237–50.
3. Doty RL, MacGillivray MR, Talab H et al. Balance in multiple sclerosis: relationship to central brain regions. *Exp Brain Res* 2018; 236: 2739–50.
4. Prosperini L, Kouleridou A, Petsas N et al. The relationship between infratentorial lesions, balance deficit and accidental falls in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 2011; 304: 55–60.
5. Ross E, Purtill H, Uszynski M et al. Cohort Study Comparing the Berg Balance Scale and the Mini-BESTest in People Who Have Multiple Sclerosis and Are Ambulatory. *Phys Ther* 2016; 96: 1448-55
6. Cattaneo D, Coote S, Rasova K et al. Factors influencing balance improvement in multiple sclerosis rehabilitation: A pragmatic multicentric trial. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* 2020; 63: 93–8.
7. Gunn H, Markevics S, Haas B, Marsden J, Freeman J. Systematic Review: The Effectiveness of Interventions to Reduce Falls and Improve Balance in Adults With Multiple Sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2015; 96: 1898–912.
8. D’Orio VL, Foley FW, Armentano F, Picone MA, Kim S, Holtzer R. Cognitive and motor functioning in patients with multiple sclerosis: neuropsychological predictors of walking speed and falls. *J Neurol Sci* 2012; 316: 42–6.
9. Martino Cinnera A, Bisirri A, Leone E, Morone G, Gaeta A. Effect of dual-task training on balance in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil* 2021; 35: 1399–412.
10. Prosperini L, Fortuna D, Gianni C, Leonardi L, Pozzilli C. The Diagnostic Accuracy of Static Posturography in Predicting Accidental Falls in People With Multiple Sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair* 2013; 27: 45–52.
11. Gökaş A, Çolak FD, Kar İ, Ekici G. Reliability and Validity of the Turkish Version of the Mini-BESTest Balance Scale in Patients with Stroke. *Turk J Neurol* 2020; 26: 303-10.
12. Leddy AL, Crouner BE, Earhart GM. Utility of the Mini-BESTest, BESTest, and BESTest Sections for Balance Assessments in Individuals With Parkinson Disease. *Journal of Neurologic Physical Therapy* 2011; 35: 90–7.
13. Potter K, Brandfass K. The Mini-Balance Evaluation Systems Test (Mini-BESTest). *Journal of Physiotherapy* 2015; 61: 225.
14. Tsang CSL, Liao L-R, Chung RCK, Pang MYC. Psychometric Properties of the Mini-Balance Evaluation Systems Test (Mini-BESTest) in Community-Dwelling Individuals With Chronic Stroke. *Physical Therapy* 2013; 93: 1102–15.
15. Loyd BJ, Fangman A, Peterson DS et al. Rehabilitation to improve gaze and postural stability in people with multiple sclerosis: study protocol for a prospective randomized clinical trial. *BMC Neurol* 2019; 1: 119.
16. Kaunzner UW, Gauthier SA. MRI in the assessment and monitoring of multiple sclerosis: an update on best practice. *Ther Adv Neurol Disord* 2017; 10: 247–61.
17. Anderson V, Wheeler-Kingshott C, Abdel-Aziz K et al. A comprehensive assessment of cerebellar damage in multiple sclerosis using diffusion tractography and volumetric analysis. *Mult Scler* 2011; 17: 1079–87.
18. Calabrese M, Reynolds R, Magliozzi R et al. Regional Distribution and Evolution of Gray Matter Damage in Different Populations of Multiple Sclerosis Patients. *PLoS ONE* 2015; 10: 0135428.
19. Commowick O, Kain M, Casey R et al. Multiple sclerosis lesions segmentation from multiple experts: The MICCAI 2016 challenge dataset. *NeuroImage* 2021; 244: 118589.
20. Prosperini L, Sbardella E, Raz E et al. Multiple Sclerosis: White and Gray Matter Damage Associated with Balance Deficit Detected at Static Posturography. *Radiology* 2013; 268: 181–9.
21. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17: 162-73.
22. Motl RW, Pekmezi D, Wingo BC. Promotion of physical activity and exercise in multiple sclerosis: Importance of behavioral science and theory. *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical* 2018; 4: 205521731878674.
23. Abasiyanik Z, Özdoğan AT, Sağıcı Ö et al. Explanatory factors of balance confidence in persons with multiple sclerosis: Beyond the physical functions. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2020; 43: 102239.
24. Grasso MG, Pace L, Troisi E, Tonini A, Paolucci S. Prognostic factors in multiple sclerosis rehabilitation. *Eur J Phys Rehabil Med* 2009; 45: 47–51.
25. Prosperini L, Petsas N, Raz E et al. Balance deficit with opened or closed eyes reveals involvement of different structures of the central nervous system in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014; 20: 81–90.
26. Gunn HJ, Newell P, Haas B, Marsden JF, Freeman JA. Identification of Risk Factors for Falls in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Physical Therapy* 2013; 93: 504–13.
27. Yuksel H, Balaban M, Tan OO, Mungan S. Sarcopenia in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2022; 58: 103471.
28. Nogueira LAC, dos Santos LT, Sabino PG, Alvarenga RMP, Santos Thuler. Factors for Lower Walking Speed in Persons with Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis International* 2013; 2013: 1–8.
29. Sacco R, Bussman R, Oesch P, Kesselring J, Beer S. Assessment of gait parameters and fatigue in MS patients during inpatient rehabilitation: a pilot trial. *J Neurol* 2011; 258: 889–94.



To cite this article: Kosovali BD, Civgin E, Ozkan E, Peker TT, Mutlu NM. Clinical severity and mortality predictors in COVID-19 intensive care patients: CTSS and CO-RADS. Turk J Clin Lab 2022; 1: 116-123.

## ■ Original Article

# Clinical severity and mortality predictors in COVID-19 intensive care patients: CTSS and CO-RADS

## *COVID-19 yoğun bakım hastalarında klinik şiddet ve mortalite prediktörleri: CTSS ve CO-RADS*

Behiye Deniz KOSOVALI\*<sup>1</sup> , Esra CIVGIN<sup>2</sup> , Erdem OZKAN<sup>2</sup> , Tulay Tuncer PEKER<sup>3</sup> , Nevzat Mehmet MUTLU<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> University of Health Sciences, Ankara City Hospital, Department of Critical Care, Ankara, Turkey

<sup>2</sup> University of Health Sciences, Ankara City Hospital, Department of Radiology, Ankara, Turkey

<sup>3</sup> University of Health Sciences, Gülhane Education and Research Hospital, Department of Critical Care, Ankara, Turkey

### Abstract

**Aim:** Chest computed tomography (CT) plays an important role in the diagnosis of coronavirus infection disease 2019 (COVID-19) in patients with negative polymerase chain reaction (PCR) test but with clinical findings. The aim of this study was to determine whether the disease can predict clinical severity and/or mortality with CO-RADS and/or CTSS in intensive care COVID-19 patients.

**Material and Methods:** In the study retrospectively, COVID-19 intensive care patients with PCR positive and chest CT between 23 March - 31 December 2020 were included. CTs were evaluated by two independent radiologists without providing the clinical information of the patients. CO-RADS and CTSS were calculated for each CT, and pathological features were recorded. Demographic, clinical characteristics and mortality rates of the patients were recorded. Patients were divided into three groups [mild (nasal/mask oxygen), severe (noninvasive mechanical ventilator (NIMV) or high flow nasal oxygen (HFO)), critically severe (invasive mechanical ventilation (IMV))] according to the clinical severity of COVID-19. Mortality and clinical severity markers were determined by logistic regression analysis.

**Results:** Four hundred seventy three patients were included in the study. Patients were divided into three groups according to clinical severity, mild (34.7%), severe (11.8%), and critically severe (53.5%). The mean CTSS of all patients was 19.58 and the rate of patients in the CO-RADS 5 group was 50.7%. The mortality rate was 41.2%. APACHE II score and CTSS were predictors of clinical severity; age, female gender and CO-RADS were found as mortality predictors. The CO-RADS cut-off value predicting mortality was 5. Ground glass appearance was the most common pathological finding with a rate of 84.4%. Receiver operating characteristic (ROC) curves were drawn for mortality markers CO-RADS and APACHE II, and the area under the curve (AUC) values were 0.580 and 0.881, respectively. AUC was found to be 0.697 in the ROC curve drawn for CTSS, which is a clinical indicator of severity. The mortality cut-off value was found to be 16.5 with 77% sensitivity and 79% specificity for the APACHE II score (LR:3.7). The clinical severity cut-off value was found to be 18.5, with 61% sensitivity and 66% specificity for the CTSS.

**Conclusion:** CO-RADS can be used to predict mortality and CTSS can be used to predict clinical severity in COVID-19, which are radiological-based scoring systems.

**Keywords:** COVID-19; intensive care; CO-RADS; CTSS; mortality predictor; clinical severity predictor.

Corresponding Author\*: Behiye Deniz Kosovali, University of Health Sciences, Ankara City Hospital, Department of Critical Care, Ankara, Turkey  
E-mail: kosovalideniz@yahoo.com

ORCID: 0000-0001-9385-6542

Received: 03.01.2022 accepted: 02.02.2022

Doi: 10.18663/tjcl.1052791

This study was presented as an oral presentation at the 18th Annual Congress Of The Turkish Society Of Medical and Surgical Intensive Care Medicine, 10th Euro-Asian Critical Care E-Meeting Internal and Surgical Intensive Care E-Congress in 6-9 December 2021.

## Öz

**Amaç:** Coronavirus disease 2019 (COVID-19)'un tanısında polimeraz zincir reaksiyon (PCR) testi negatif fakat klinik bulguları olan hastalarda toraks bilgisayarlı tomografi (BT) önemli rol oynar. Bu çalışmanın amacı; yoğun bakım COVID-19 hastalarında CO-RADS ve/veya BT şiddet skoru (CTSS) ile hastalığın klinik şiddetinin ve/veya mortalitesinin predikte edilip edilemeyeceğini belirlemektir.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya retrospektif olarak, 23 Mart - 31 Aralık 2020 tarihleri arasındaki PCR pozitif toraks BT'si olan COVID-19 yoğun bakım hastaları dahil edildi. BT'ler bağımsız iki radyolog tarafından hastaların klinik bilgileri verilmeden değerlendirildi. Her bir BT için CO-RADS ve CTSS hesaplandı, patolojik özellikler kaydedildi. Hastaların demografik, klinik özellikleri ve mortalite oranları kaydedildi. COVID-19'un klinik şiddetine göre hastalar üçe ayrılarak (orta (nazal/maske oksijen), ağır (noninvasif mekanik ventilatör (NIMV) veya yüksek akımlı nazal oksijen (YNO)), çok ağır (invazif mekanik ventilatör (IMV))) karşılaştırıldı. Mortalite ve klinik şiddet belirteçleri logistic regresyon analizi ile belirlendi.

**Bulgular:** Çalışmaya 473 hasta dahil edildi. Hastalar klinik şiddetine göre orta (%34,7), ağır (%11,8) ve çok ağır (%53,5) üç gruba ayrıldı. Tüm hastaların CTSS ortalaması 19,58 ve CO-RADS 5 grubundaki hasta oranı %50,7 idi. Mortalite oranı %41,2 idi. APACHE II score ve CTSS klinik şiddet belirteçleri; yaş, kadın cinsiyet ve CO-RADS ise mortalite belirteçleri olarak bulundu. Mortaliteyi öngören CO-RADS cut-off değeri 5 idi. Buzlu cam görünümü %84,4 oranı ile en sık saptanan patolojik bulgu idi. Mortalite belirteci olan CO-RADS ve APACHE II için ROC eğrisi çizdirildi ve eğri altındaki alan (EAA) değerleri sırasıyla 0.580 ve 0.881 idi. Klinik şiddet belirteci olan CTSS için EAA 0.697 olarak saptandı. APACHE II skoru için %77 sensitivite ve %79 spesifite ile mortalite cut-off değeri 16.5 olarak bulundu (LR:3.7). CTSS için %61 sensitivite ve %66 spesifite ile klinik şiddet cut-off değeri 18.5 olarak bulundu.

**Sonuç:** CO-RADS mortaliteyi, CTSS ise klinik şiddeti predikte etmede kullanılabilen radyolojik temelli skor sistemleridir.

**Ahtar kelimeler:** COVID-19; yoğun bakım; CO-RADS; CTSS; mortalite prediktörü; klinik şiddet prediktörü.

## Introduction

Coronavirus disease-2019 (COVID-19), which is caused by Severe acute respiratory virus -2 (SARS-CoV-2), has been continuing all over the world since December 2019 [1]. COVID-19, which occurs most frequently with respiratory symptoms, can create different clinical situations from flu-like symptoms to respiratory failure.

The diagnosis of COVID-19 is confirmed by the real time-polymerase chain reaction (rt-PCR) method in the nasopharyngeal swab sample. However, even with clinical compatibility, the PCR test may be negative. Although the diagnosis of COVID-19 is confirmed by PCR testing, COVID-19 pneumonia is detected by radiological imaging. The cause of hypoxemia requiring hospitalization in the intensive care unit

(ICU) in COVID-19 is lung involvement. Chest X-ray evaluated in two dimensions may be insufficient to show lung pathology. On the other hand, chest CT is another imaging method in which the lung is evaluated in three dimensions and gives more detailed information. Therefore, chest CT may be one of the best indicators of the clinical severity, morbidity and mortality of COVID-19. Chest CT is scored for COVID-19 with the COVID-19 Reporting and Data System (CO-RADS) scoring system reported by The Radiological Society of Netherlands (NVvR) (Table 1) [2]. In addition, CT severity score (CTSS), which is a semiquantitative scale, is another scoring method used to show disease severity. The aim of this study is to determine whether radiological scoring such as CO-RADS and/or CTSS can predict clinical severity and mortality in intensive care COVID-19 patients.

**Table 1:** Overview of CO-RADS Categories and the corresponding level of suspicion pulmonary involvement in COVID-19

CO-RADS Category	Level of suspicion for pulmonary involvement of COVID-19	Summary
0	Not interpretable	Scan technically insufficient for assigning a score
1	Very low	Normal or noninfectious
2	Low	Typical for other infection but not COVID-19
3	Equivocal/unsure	Features compatible with COVID-19 but also other disease
4	High	Suspicious for COVID-19
5	Very high	Typical for COVID-19
6	Proven	RT-PCR positive for SARS-CoV-2

CO-RADS; COVID-19 Reporting and Data System, RT-PCR; real time-polymerase chain reaction

## Material and Methods

The study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki Principles, after obtaining the ethics committee approval (Ethics committee no: E1-20-667). It was planned as a retrospective observational study in which patients with a diagnosis of COVID-19 hospitalized in the ICU between 23 March 2020 and 31 December 2020 were included. Patients aged  $\geq 18$  years, with positive PCR test and CT (chest CT performed two days before or 2 days after ICU admission), were included in the study. Patients aged  $< 18$  years and without CT or with CT outside the specified range were excluded from the study. CTs were evaluated by two independent radiologists without providing the clinical information of the patients. A CT was evaluated only by a radiologist. CO-RADS and CTSS were calculated for each CT.

CTSS was calculated by evaluating each of the 5 lobes and 20 segments in both lungs separately. Stratification was made as 0 (lung involvement 0%), 1 (lung involvement  $< 50\%$ ), and 2 (lung involvement  $> 50\%$ ). Scoring was calculated separately for each hemithorax and for the total CTSS. The CTSS range was 0-40. In addition, the characteristics of the lesions on CT were also recorded (ground glass, consolidation, air bronchogram, pleural effusion, linear opacity, crazy paving, pleural thickening, cavitation-reverse halo, pericardial effusion, bronchial enlargement, vascular enlargement, atelectasis, lymphadenopathy (LAP), acinar nodule, cardiomegaly). Demographic characteristics of patients (age, gender), APACHE II (Acute Physiological and, Chronic Health Evaluation) score, nasal/mask oxygen, noninvasive mechanical ventilation (NIMV), high flow nasal cannula oxygen (HFO), need for invasive mechanical ventilation (IMV), IMV duration length of stay in ICU and mortality rate were recorded. Intensive care patients were stratified into three groups according to the clinical severity of COVID-19; mild (nasal/mask oxygen), severe (NIMV or HFO), critically severe (IMV). Demographic, clinical and radiological characteristics of the groups were compared. Mortality and clinical severity predictors were determined by logistic regression analysis. Further, cut-off values that determine mortality and clinical severity were determined. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn for to predict predictors of clinical severity and mortality and area under the curve (AUC) was calculated

## Radiological technique

Chest CTs were obtained with 2 devices with multidetector-128 slices specially reserved for patients with suspected SARS-CoV-2 (GE Revolution EVO 128 Slice CT Scanner, GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA). During inspiration, shots were taken in the supine position without the use of intravenous contrast material. As CT acquisition parameters, section thickness was chosen as 1.3 mm, pitch factor 0.98, tube voltage average 100 kV, mA 90-300, collimation width 0.625.

## Statistical Analysis

Statistical analyzes of the data obtained in the study were performed using the "SPSS for windows 26.0" Statistical Package Program. Continuous variables were expressed as mean $\pm$ SD. The conformity of the numerical data to the normal distribution was evaluated with the Shapiro-Wilk test, and then the One-Way ANOVA test or t test was used to compare the numerical data with the normal distribution, and the result was evaluated according to the equality of variances. The Kruskal-Wallis or Mann-Whitney U test was used to compare the numerical data that did not fit the normal distribution. Categorical data were given as numbers and percentages. Pearson Chi-square test was used to compare categorical data. Logistic regression analysis was performed to detect mortality predictors. AUC values were calculated by plotting ROC curves for APACHE II and CORADS scores, which are predictors of mortality. In addition, the cut-off values of the scores were found.  $P < 0.05$  was considered significant.

## Results

A total of 473 patients with PCR positive and chest CT ( $\pm 2$  days from ICU admission) were included in the study. The mean age of the patients was 70.61 years, 59% were male, and the mean APACHE II score was 17.92. 53.48% of the patients required IMV and the mean duration of IMV was 8.5 days. The mean length of stay in the ICU of all patients was 10.61 days, the mean CTSS 19.58 and the rate of patients in the CO-RADS Category-5 was 50.7%. The mortality rate of all patients was 41.2%. Patients were divided into three groups according to clinical severity, mild (34.7%), severe (11.8%), and critically severe (53.5%). There was a significant difference between the mean ages of the groups, and the mean age (73.21) was the highest in the critically severe group ( $p < 0.001$ ). The genders were similar in all three groups. The APACHE II score was

highest in the critically severe group (23.92) and there were differences between the groups ( $p < 0.001$ ). The length of stay in the ICU was the shortest in the mild group (8.43 days), and there was a difference between the groups ( $p = 0.002$ ). There was a difference between the three groups in terms of CTSS mean and CO-RADS stratification ( $p < 0.001$ ) (Table 2). The CO-RADS cut-off value predicting mortality was 5. When the patients were grouped according to the determined cut-off value (CO-RADS  $< 5$  and CO-RADS = 5), CTSS and mortality rates were higher in the group with CO-RADS = 5 ( $p < 0.001$  and  $p = 0.015$ , respectively) (Table 3). In Chest CT, ground glass was the most common pathological finding with a rate of 84.4% in all patients. There was a statistical difference between the groups in terms of ground glass, air bronchogram,

pleural effusion, crazy paving, pleural thickening, bronchial enlargement, and lymphadenopathy (LAP), and these findings were most common in the critically severe group (Table 4). While APACHE II score and CTSS are clinical severity predictors; age, female gender and CO-RADS-category 5 were found as mortality predictors (Tables 5 and 6). ROC curves were drawn for mortality predictors CO-RADS and APACHE II, and the area under the curve (AUC) value was 0.580 and 0.881, respectively (Figures 1 and 2). AUC was found to be 0.697 in the ROC curve drawn for CTSS, which is a clinical severity predictor (Figure 3). The mortality cut-off value was found to be 16.5 with 77% sensitivity and 79% specificity for the APACHE II score (LR:3.7). The clinical severity cut-off value was found to be 18.5 with 61% sensitivity and 66% specificity for CTSS (LR:1.8).

**Table 2:** Comparison of clinical and demographic characteristics by groups

Variables	Total n=473	Mild n=164	Severe n=56	Critically severe n=253	p
Age (mean±SD)	70.61±13.8	68.78±14.6	64.21±13.5	73.21±12.8	<0.001
Female n(%)	194 (41)	66 (40.2)	25 (44.6)	103 (40.7)	0.838
Male n(%)	279 (59)	98 (59.8)	31 (55.4)	150 (59.3)	
APACHE II score (mean±SD)	17.92±10.5	11.12±5.4	10.7±5.2	23.92±10.3	<0.001
IMV n (%)	253 (53.48)	-	-	253 (53.48)	-
Duration of IMV (day) (mean±SD)	8.5±12.7	-	-	8.5±12.7	-
Length of stay ICU(day)(mean±SD)	10.61±10.5	8.43±6.8	11.55±6.5	11.82±12.7	0.002
CTSS (mean±SD)	19.58±11	14.63±9.7	22.75±10.6	22.09±10.9	<0.001
CO-RADS					
1 n(%)	33 (7)	23 (14)	2 (3.6)	8 (3.2)	<0.001
2 n(%)	88 (18.6)	39 (23.8)	5 (8.9)	44 (17.4)	
3 n(%)	69 (14.6)	26 (15.9)	1 (1.8)	42 (16.6)	
4 n(%)	43 (9.1)	10 (6.1)	7 (12.5)	26 (10.3)	
5 n(%)	240 (50.7)	66 (40.2)	41 (73.2)	133 (52.6)	
Mortality n(%)	195 (41.2)	-	-	195 (77.1)	-

APACHE II; Acute Physiological and, Chronic Health Evaluation, IMV; invasive mechanical ventilation, ICU; intensive care unit, CTSS; CT severity score, CO-RADS; COVID-19 Reporting and Data System,

**Table 3:** Classification according to the CO-RADS cut-off value

Variables	CO-RADS <5 n=233	CO-RADS 5 n=240	p
Age (mean±SD)	74.6±13.4	71.95±12.1	<0.001
Female n(%)	100 (42.9)	94 (39.2)	0.407
Male n(%)	133 (57.1)	146 (60.8)	
APACHE II score (mean±SD)	24.37±10.2	23.51±10.3	0.200
IMV n (%)	120 (51.5)	133 (55.4)	0.393
Duration of IMV (day) (mean±SD)	8.42±13.8	8.58±11.6	0.068
Length of stay ICU(day)(mean±SD)	11.84±14.2	11.8±11.2	0.256
CTSS (mean±SD)	15.78±9.8	27.8±8.3	<0.001
Mortality n(%)	83 (35.6)	112 (46.7)	0.015

CO-RADS; COVID-19 Reporting and Data System, APACHE II; Acute Physiological and, Chronic Health Evaluation, IMV; invasive mechanical ventilation, ICU; intensive care unit, CTSS; CT severity score

**Table 4:** Chest CT findings

Variables	Total n=473	Mild n=164	Severe n=56	Critically severe n=253	p
Ground Glass	399	128	51	220	0.017
Consolidation	295	90	38	167	0.128
Air bronchogram	235	75	19	141	0.006
Pleural effusion	164	54	9	92	0.014
Linear opacity	212	72	27	113	0.852
Crazy paving	240	69	29	142	0.019
Pleural thickening	280	89	27	164	0.021
Cavitation-Reverse halo	28	3	3	22	0.15
Pericardial effusion	100	27	13	60	0.192
Bronchial enlargement	151	37	17	97	0.003
Vascular enlargement	173	53	23	97	0.348
Atelectasis	377	123	45	209	0.167
LAP	153	38	19	96	0.007
Acinar Nodule	91	34	4	53	0.05
Cardiomegaly	296	102	40	154	0.333
Mosaic pattern	57	27	4	26	0.081

LAP; lymphadenopathy

**Table 5:** Clinical severity predictors

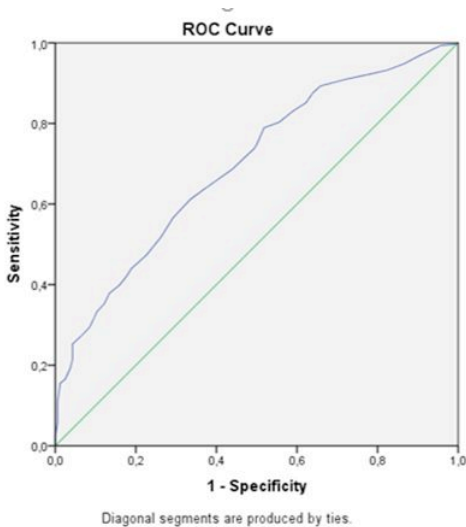
Variables	B (coefficient)	SE	Confidence interval	Odds ratio	p
Constant	-3.198	0.719		0.041	0.000
Age	0.005	0.018	0.987-1.023	1.155	0.589
APACHE II	0.144	0.012	1.115-1.197	1.072	0.000
CTSS	0.070	0.719	1.047-1.098	0.041	0.000

APACHE II; Acute Physiological and, Chronic Health Evaluation, CTSS; CT severity score

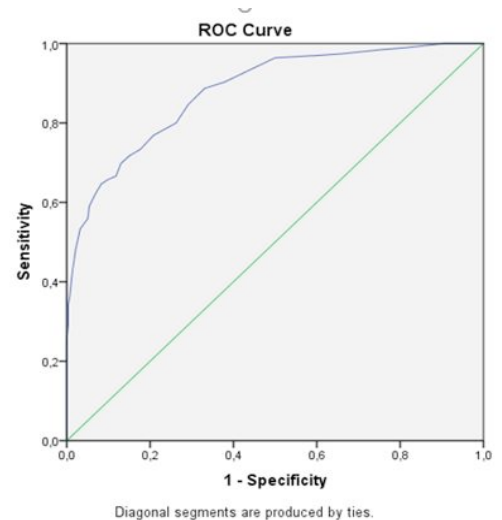
**Table 6:** Mortality predictors

Variables	B (coefficient)	SE	Confidence interval	Odds ratio	p
Constant	-4.708	0.906		0.009	0.219
Age	0.013	0.011	0.992-1.034	1.013	0.000
APACHE II	0.195	0.018	1.172-1.259	1.215	0.100
CTSS	0.024	0.015	0.995-1.055	1.025	0.320
Duration of ICU	-0.012	0.012	0.964-1.012	0.988	0.668
Gender	-0.115	0.267	0.528-1.505	0.892	0.011
CORADS Category-5	-0.808	0.317	0.240-0.829	0.446	0.000

APACHE II; Acute Physiological and, Chronic Health Evaluation, CTSS; CT severity score, ICU; intensive care unit, CO-RADS; COVID-19 Reporting and Data System



**Figure 1.** ROC curve for CTSS as a clinical severity predictor



**Figure 2.** ROC curve for APACHE II score as a mortality predictor



## Discussion

In this study, an answer was sought to the question, "Can chest CT be a diagnostic tool that can predict clinical severity and mortality in COVID-19 intensive care patients?". The diagnosis of COVID-19 is confirmed by detecting the SARS-CoV-2 agent in the PCR test. However, there is no objective laboratory or imaging method that gives precise information about how the disease will progress. Although the PCR test is negative, chest CT is helpful in confirming the diagnosis in symptomatic patients [3,4]. The World Health Organization (WHO) do not recommend routine chest imaging in asymptomatic COVID-19 patients. For patients with suspected or confirmed COVID-19, not currently hospitalized and with moderate to severe symptoms, WHO suggests using chest imaging in addition to clinical and laboratory assessment to decide on regular ward admission versus ICU admission [5]. In line with this information, chest CTs of COVID-19 patients with positive PCR test who required ICU admission were evaluated in this study. CTs taken within 2 days before and after admission to the ICU were scored by two radiologists to standardize the CT performed time. In the literature, studies have been reported on how effective CTs performed in the emergency room are in predicting hospitalization in the service or ICU or in predicting the need for intubation [8]. The difference of this study; all patients were admitted to the ICU and the validity of CT scores was demonstrated in predicting the course of the clinic in the ICU and mortality.

In CO-RADS stratification, 7 different stratifications are made between 0-6. According to the CO-RADS stratification, RT-PCR is classified as positive for SARS-CoV-2 Category-6. In fact, all patients in this study had a positive PCR test and thus could be included in Category-6. However, since the PCR test results of the patients were not reported to the radiologists who evaluated the CTs, they were excluded from Category-6 stratification. Accordingly, 50.7% of the patients were in the CO-RADS Category-5 group, that is, they had typical COVID-19 findings. 9.1% were in the Category-4, that is, Suspicious for COVID-19 group. 14.6% were Category-3; features compatible with COVID-19 but also other disease, and 18.6% were in the Category-2; typical for other infection but not COVID-19 group. Therefore, 93% of all patients had lung involvement. Hence, patients were often admitted to the ICU due to hypoxemia and/or respiratory failure. Although 33 patients in Category-1 without lung involvement do not have primary respiratory failure or need for oxygen; were admitted to the ICU for reasons related to other system involvements of COVID-19 such as

myocarditis, myocardial infarction, cerebrovascular event.

CO-RADS Category-5 was higher in severe and critically severe group than mild group. This is a finding that supports the clinical findings of patients with radiologically typical CT for COVID-19 may be more severe. Although CO-RADS Category-5 was the highest in the severe group, no mortality was observed in this group. The reasons for this are; it can be explained by the younger mean age of the patients in this group, the lower mean APACHE II score, which is a predictor of mortality, and no IMV requirement. In patients whose symptom onset times could not be determined, the time between symptom onset and CT performed may also be shorter in the mild group. That's because the sum of CO-RADS Category 1, 2, and 3 (53.7%) was highest in the mild group. Previous studies have also reported that chest imaging might be negative in the earlier phase of COVID-19 due to it has not involved the lung parenchyma yet [7].

In this study, we found the mortality cut-off value for CO-RADS to be CO-RADS=5. The study of Zayed et al. reported that if CO-RADS <4.5, severe COVID-19 can be ruled out at a rate of 97%, and that CO-RADS is significantly higher in the severe/critically ill group (4.86) than in the mild/moderate group (2.33) [8]. So CO-RADS >4.5 clinically severely supports COVID-19. In our study, unlike the Zayed et al study, the mortality cut-off value was determined for CO-RADS in intensive care COVID-19 patients. The fact that the mean CTSS and mortality were significantly higher in the group with CO-RADS=5 indicates that the lung involvement rate of COVID-19 is also higher in this group. The mean of CTSS, another scoring system, was the lowest in the mild group. In the severe and critically severe groups, the CTSS mean was similar. Although all patients were positive for PCR, with CTSS, which is a semi-quantitative method that shows lung involvement rates, the mean CTSS scores were higher in these two groups, where the disease was more severe, hypoxemia and oxygen support systems were needed more, such as HFO, NIMV or IMV. In addition, CTSS, which is a clinical severity predictor in our study, was reported to have the strongest positive correlation with the clinical status of patients in the study of Mruk et al. [9].

In the study of Lieveld et al in which they used CO-RADS and CTSS, the mean CTSS of patients admitted to the ICU was determined as 14.8[8]. In this study, the mean CTSS of all patients (19.58) and clinical severity cut-off value (18.5) were found higher than the study of Lieveld et al [6]. The reasons for this are; it may be that all the patients in our study were PCR positive and had a higher sample size (88 vs 473 ICU

patients). At the beginning of the pandemic, Yang et al. study reported similar results to our study. In the reported study, the optimal CTSS threshold for identifying severe COVID-19 was 19.5 [10]. In the study of Bellos et al, the CTSS of patients with ICU admission was 12.6 [11]. The small number of patients in this previous study may be the reason for having a lower CTSS mean than our study. Abbasi et al compared survived and deceased COVID-19 patients and reported a CTSS of 14.5 in the deceased group [12]. Further, this value was lower than the mean CTSS of all patients in our study. The differences between the two studies; Abbasi et al. may have carried out their studies with a small number of patients at the beginning of the pandemic (February-March 2020) and the population in their study included patients admitted not only to the ICU but also to the hospital [12]. In the study, which included only COVID-19 patients in the intensive care unit, CTSS was reported as >15 as a mortality predictor [13].

It has been reported in the literature that peripheral ground glass and consolidation are the most common CT findings of COVID-19 [14]. In this study, the most common lesions were ground glass and consolidation areas, and the results were similar.

The difference of this study from the others is that only the PCR positive COVID-19 patients followed in the ICU were included and their radiological findings were compared. Cause studies comparing the radiological features of PCR positive and negative patients for CO-RADS have been reported in the literature [15]. For CTSS, it has been reported that there is a significant relationship between emergency to hospital admission, ICU admission and 30-day mortality [6]. In this study, both CO-RADS and CTSS were scored, and which parameter predicted mortality and clinical severity of the disease was evaluated separately.

In the study of Zayed et al, it was reported that both CO-RADS and CTSS can predict severe COVID-19 [8]. In our study, CO-RADS, which predicts the mortality of COVID-19 patients in intensive care, and CTSS, which predicts clinical severity, were found to be two different radiological-based scoring systems.

As a mortality predictor, the AUC in the ROC curve plotted for APACHE II was greater than the AUC calculated for CO-RADS. While the APACHE II score, which has been used as a mortality predictor for a long time, is calculated with clinical and laboratory parameters, CO-RADS includes only radiological findings. Therefore, the AUC determined for CO-RADS may not be as high as the AUC of APACHE II. It was found as the clinical severity predictor of CTSS, which calculates how much of each segment

of the lung is affected together with the radiological findings.

Although COVID-19 causes disease in all age groups and in both genders, previous studies in the literature have reported that male gender and elderly individuals are more affected by the disease or have the disease more severely [16,17]. In this study, similar to the literature data; the ratio of male patients was predominant, and the mean age of the critically severe group was the highest.

Limitations of the study; a single-center, retrospective study, with one CT evaluated only by a radiologist. Therefore, the compatibility between radiologists could not be evaluated. In addition, the time between the onset of symptoms and the time the CT was performed could not be determined.

## Conclusion

Thoracic CT has an important role in predicting clinical severity and mortality, as well as confirming the diagnosis in COVID-19 intensive care patients. From two different radiological scorings; CO-RADS can be used to predict mortality and CTSS to predict clinical severity.

## 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. WHO. WHO Timeline – COVID-19 [online]. 2021. <https://www.who.int/news-room/detail/08-04-2020-who-timeline--covid-19>; accessed 11 March 2020
2. Prokop M, van Everdingen W, van Rees Vellinga T et al. CO-RADS: a categorical ct assessment scheme for patients suspected of having COVID-19-definition and evaluation. *Radiology* 2020; 296: 97-104.
3. Herpe G, Lederlin M, Naudin M et al. Efficacy of Chest CT for COVID-19 Pneumonia Diagnosis in France. *Radiology* 2021; 298: 81-7.
4. Machnicki S, Patel D, Singh A et al. The Usefulness of Chest CT Imaging in Patients With Suspected or Diagnosed COVID-19. *Chest* 2021; 160: 652-70.
5. Use of chest imaging in COVID-19. <https://www.who.int/publications/i/item/use-of-chest-imaging-in-covid-19>. WHO/2019-nCoV/Clinical/Radiology\_imaging/2020.1
6. Lieveld A.W.E, Azijli K, Teunissen B.P et al. Chest CT in COVID-19 at the ED: Validation of the COVID-19 Reporting and Data System (CO-RADS) and CT Severity Score: A Prospective, Multicenter, Observational Study. *Chest* 2021; 159: 1126-35.
7. Ai T, Yang Z, Hou H et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology* 2020; 26: 200642.



8. Zayed N.E, Bessar M.A, Lutfy S. CO-RADS versus CT-SS scores in predicting severe COVID-19 patients: retrospective comparative study. *The Egyptian Journal of Bronchology* 2021; 15: 13.
9. Mruk B, Plucińska D, Walecki J, Pótorak-Szymczak G, Sklinda K. Chest Computed Tomography (CT) Severity Scales in COVID-19 Disease: A Validation Study. *Med Sci Monit* 2021; 27: 931283.
10. Yang R, Li X, Liu H et al. Chest CT Severity Score: An Imaging Tool for Assessing Severe COVID-19. *Radiol Cardiothorac Imaging* 2020; 2: 200047.
11. Bellos I, Tavernaraki K, Stefanidis K et al. Chest CT severity score and radiological patterns as predictors of disease severity, ICU admission, and viral positivity in COVID-19 patients. *Respir Investig* 2021; 59: 436-45.
12. Abbasi B, Akhavan R, Khameneh A et al. Evaluation of the relationship between inpatient COVID-19 mortality and chest CT severity score. *Am J Emerg Med* 2021; 45: 458-63.
13. Kurri N, Tyagi B, Singhal E et al. Assessing the Impact of Inflammatory Markers and CT Severity Score on Disease Severity of COVID-19 Patients Admitted to ICU at a Tertiary Hospital. *Journal of The Association of Physicians of India* 2021; 69: 41-9.
14. Xie L, Hou K, Xu H et al. Chest CT features and progression of patients with coronavirus disease 2019. *Br J Radiol* 2020; 93: 20200219.
15. Atta H, Hasan H.A, Elmorshedy R, Gabr A, Abbas W.A, El-Barody M.M. Validation of imaging reporting and data system of coronavirus disease 2019 lexicons CO-RADS and COVID-RADS with radiologists' preference: a multicentric study. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 2021; 52: 109.
16. Nguyen N.T, Chinn J, Ferrante M.D, Kirby K.A, Hohmann S.F, Amin A. Male gender is a predictor of higher mortality in hospitalized adults with COVID-19. *PLoS One* 2021; 16: 254066.
17. Risk for COVID-19 Infection, Hospitalization, and Death By Age Group. CDC COVID-19. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/investigations-discovery/hospitalization-death-by-age.html>









To cite this article: Karakaya E, Akdur A, Beyazpinar DS, Kavasoglu L, Kahraman G, Sirinoglu T. Son dönem böbrek yetmezliği olan 735 hastada ilk vasküler erişim yolu olarak santral venöz kateter ile arteriyovenöz fistülün karşılaştırılması Turk J Clin Lab 2022; 1: 124-129.

## ■ Original Article

# Comparison of use of central venous catheter and arteriovenous fistula as initial vascular access in 735 patients with end-stage renal disease

## *Son dönem böbrek yetmezliği olan 735 hastada ilk vasküler erişim yolu olarak santral venöz kateter ile arteriyovenöz fistülün karşılaştırılması*

Emre KARAKAYA\*<sup>1</sup> , Aydinca AKDUR<sup>1</sup> , Deniz Sarp BEYAZPINAR<sup>2</sup> , Lara KAVASOGLU<sup>1</sup> , Gokhan KAHRAMAN<sup>3</sup> , Tugce SIRINOGLU<sup>4</sup> 

<sup>1</sup>Baskent University, Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Ankara/TURKEY

<sup>2</sup>Baskent University, Faculty of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery, Ankara/TURKEY

<sup>3</sup>Baskent University, Faculty of Medicine, Department of Radiology, Ankara/TURKEY

<sup>4</sup>Medipol University, Department of Biostatistics, Istanbul/ANKARA

### Abstract

**Aim:** Although arteriovenous fistula (AVF) has been shown as the first choice for hemodialysis (HD), its superiority over central venous catheter (CVC) is still controversial considering the risk factors. Aim was to compare AVF and CVC, which should be is used as the first vascular access in HD.

**Material and Methods:** Patients were divided into two groups according to the use of AVF and CVC. The groups were compared in terms of age, gender, body mass index (BMI), comorbidities, use of antiplatelet and anticoagulant agents, HD sessions per week, end stage renal disease (ESRD) duration, HD treatment duration, patency of vascular acces and number of changes.

**Results:** When patients were grouped, 499 patients were in the CVC group and 235 patients were in the AVF group. The mean age of patients in the AVF group was higher than that of the CVC group ( $p=0.010$ ). The difference between the median ESRD duration of the patients in the CVC and AVF groups was statistically significant (5 vs 6 months) ( $p=0.004$ ). The duration of HD treatment was significantly longer in the AVF group ( $p=0.031$ ). The median patency of their CVC was 3 months, while the median patency of their AVF was 48 months ( $p<0.001$ ). The median number of changes was 1 in the CVC group and 0 in the AVF group, this difference was statistically significant ( $p<0.001$ ).

**Conclusions:** AVF is superior to CVC in terms of patency and number of changes, and it is the vascular access that should be preferred in first HD.

**Keywords:** Kidney failure; renal dialysis; arteriovenous fistula; central venous catheters; hemodialysis.

Corresponding author\*: Emre KARAKAYA, Baskent University, Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Ankara/TURKEY

E-mail: dremrekarakaya@gmail.com

ORCID: 0000-0002-4879-7974

Received: 23.12.2021 accepted: 31.12.2021

Doi: 10.18663/tjcl.1040213

## ÖZ

**Amaç:** Arteriyovenöz fistül (AVF), hemodiyaliz (HD) için ilk seçenek olarak gösterilse de risk faktörleri göz önüne alındığında santral venöz kateter (CVC)'ye üstünlüğü halen tartışma konusudur. Bu çalışmanın amacı ile HD de ilk vasküler erişim yolu olarak kullanılması gereken AVF ile CVC'nin karşılaştırılmasıydı.

**Gereç ve Yöntemler:** Hastalar AVF ve CVC kullanımına göre iki gruba ayrıldı. Gruplar yaş, cinsiyet, vücut kitle endeksi (BMI), komorbiditeleri, antiplatelet ve antikoagülan ajan kullanımı, haftalık HD seansı, son dönem böbrek yetmezliği (ESRD) süresi, HD tedavi süresi, vasküler erişim yolu patens süresi ve değişim sayıları açısından karşılaştırıldı.

**Bulgular:** 499 hasta CVC grubunda, 235 hasta AVF grubunda idi. AVF grubunun yaş ortalaması CVC grubundan daha fazla idi ( $p=0.010$ ). CVC ve AVF grubu arasındaki ESRD süresindeki farklılık anlamlı idi (5 ve 6 ay) ( $p=0.004$ ). AVF grubunun HD tedavi süresi anlamlı olarak daha uzun idi ( $p=0.031$ ). CVC'lerin median patens süresi 3 ay iken AVF'lerin patens süresi 48 ay idi ( $p<0.001$ ). CVC grubunda ortalama değişim sayısı 1 iken AVF grubunun ortalama değişim süresi 0 idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0.001$ ).

**Sonuçlar:** AVF, patens süresi ve değişim sayısının açısından CVC'den daha üstündür ve HD tedavisinde ilk vasküler erişim yolu olarak tercih edilmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Böbrek yetmezliği; renal diyaliz; arteriyovenöz fistül; santral venöz kateter; hemodiyaliz

## Introduction

Hemodialysis is the most common treatment method used for end-stage renal failure (ESRD). Approximately 70% of 300 million ESRD patients worldwide are treated with hemodialysis [1]. Vascular access needed for an effective HD is usually established by a central venous catheter (CVC) or arteriovenous fistula (AVF) [2]. CVC is used as the vascular access in the first HD session in approximately 80% of ESRD patients in the United States of America [3]. However, the current guidelines recommend the creation of an AVF as a preparation for future HD in patients who have stage 4 chronic kidney disease (CKD) [4,5]. Although this view has gained acceptance by the majority, considering the advantages and disadvantages of CVC and AVF, it has been a matter of debate which vascular access method would be preferred in the first HD [6]. Although AVF has some advantages over CVC such as a lower infection rate and freedom of central venous injury, it also has some disadvantages such as being a surgical procedure and causing aneurysms and serious life-threatening bleeding [6] (Figure 1). In addition, some of the stage 4 CKD patients do not undergo HD for a long time despite having an AVF, which leads to complete AVF thrombosis during that period [7].

In the present study, we aimed to compare AVF and CVC regarding patency rates and the number of replacements in patients undergoing HD for the first time. We also aimed to find the most advantageous vascular access in order to determine the most cost-effective method and to increase patients' quality of life by performing the minimum number of invasive procedures.

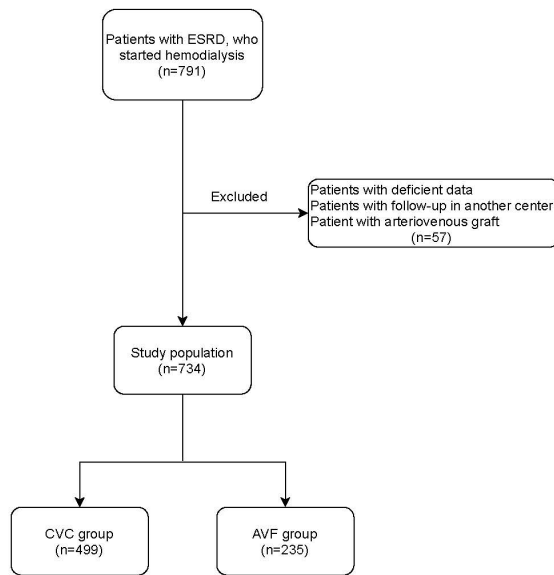


**Figure 1:** Aneurysm in the cephalic vein in the upper arm

## Material and Methods

Our study was approved by Başkent University Clinical Research Ethics Committee under the project number KA21/423 at 19/10/2021. We retrospectively reviewed the medical records of CKD patients who underwent HD for the first time between January 2010 and September 2020. We excluded patients

whose medical records could not be accessed, who attended follow-up at another center, and for whom an arteriovenous graft (AVG) was used. The patients enrolled by our study were grouped into 2 groups as those for whom a CVC was used (CVC group) and those for whom an AVF was used (AVF group) as the vascular access in the first HD (Figure 2).



**Figure 2:** Flowchart of the study (ESRD: end stage renal disease, CVC: central venous catheter, AVF: arteriovenous fistula)

The two groups were compared with respect to patient age, gender, body mass index (BMI), comorbidities (heart failure (HF), coronary artery disease (CAD), diabetes mellitus (DM), peripheral vascular disease (PAD)), duration of ESRD and HD, weekly number of HD sessions, and anticoagulant or antiplatelet use. The patency rates and the number of AVF procedures and the patency rates and the number of CVC replacements were compared between the two groups.

### Statistical Analysis

Descriptive statistics were presented as mean ± standard deviation or median (minimum-maximum) depending on parametric test assumptions for numerical variables, and number (n) and percentage (%) for categorical variables. Inter-group comparisons of numerical variables were carried out using Student’s t test for variables meeting the parametric test assumptions and Mann-Whitney U test for those not meeting the parametric test assumptions. Categorical variables were compared using Pearson Chi-square test or Fisher’s exact test. A p value of less than 0.05 was considered statistically significant for all statistical analyses. Statistical analyses were performed using IBM SPSS v22 software package.

### Results

The data of a total of 791 patients were retrospectively analyzed. Fifty-seven patients were excluded due to inability to access to their data, follow-up at another center, or AVG use. Therefore, a total of 734 patients were included in the final analysis of the study results. When the patients were grouped with respect to vascular access, 499 patients were grouped in the CVC group and 235 patients in the AVF group (Figure 2).

The mean age of the patients was calculated as 57.8 ± 16 years in the CVC group and 60.9 ± 14.5 years in the AVF group (p=0.010). In the CVC group, 226 (45.3%) patients were female and 273 (54.7%) were male; 105 (44.7%) of the patients in the AVF group was female and 130 (55.3%) were male. There was no significant difference between the two groups in terms of gender distribution (p=0.877). The mean BMI was 25.4 ± 5.3 kg/m<sup>2</sup> in the CVC group and 25.3 ± 5.3 kg/m<sup>2</sup> in the AVF group. There was no significant difference between the two groups regarding their BMI values (p=0.796).

A comparison of the study groups regarding PAD, DM, CAD, and HF revealed no significant difference (Table 1). When antiplatelet and/or anticoagulant use of the study groups was questioned, there were 308 (61.7%) patients using these agents in the CVC group and 149 (63.4%) patients in the AVF group, and there was no significant difference between the study groups in this regard (p=0.661).

Comorbidity		CVC	AVF	p
Peripheral artery disease	yes	5 (1%)	5 (2.1%)	0.304 <sup>a</sup>
	no	494 (99%)	230 (97.9%)	
Diabetes mellitus	yes	166 (33.3%)	82 (34.9%)	0.664 <sup>b</sup>
	no	333 (66.7%)	153 (65.1%)	
Coronary artery disease	yes	38 (7.6%)	15 (6.4%)	0.547 <sup>b</sup>
	no	461 (92.4%)	220 (93.6%)	
Heart failure	yes	32 (6.4%)	14 (6%)	0.812 <sup>b</sup>
	no	467 (93.6%)	221 (94%)	

CVC: central venous catheter; AVF: arteriovenous fistula; <sup>a</sup>: Fisher’s Exact test; n(%); <sup>b</sup>: Pearson Chi-Square test; n(%)

The median duration of ESRD was 5 (1-47) months in the CVC group and 6 (1-53) months in the AVF group, and there was a significant difference between the two groups with respect to the duration of ESRD (p=0.004). The median duration of HD was 4 (1-88) months in the CVC group and 5 (1-33) months in the AVF group, and the difference between the two groups was statistically significant (p=0.031). No significant difference was found between the two groups in terms of the weekly number of HD sessions (p=0.269) (Table 2).

**Table 2:** The number of hemodialysis sessions in the groups per week

Number of HD	CVC	AVF
1	4 (0.8%)	1 (0.4%)
2	64 (12.9%)	20 (8.6%)
3	427 (85.9%)	212 (91%)
4	2 (0.4%)	0 (0%)

HD: hemodialysis; CVC: central venous catheter; AVF: arteriovenous fistula

A comparison between the duration of normal functioning of CVC and AVF of the ESRD patients revealed a statistically significant difference ( $p < 0.001$ ). The median duration of normal functioning of the first CVC was 3 (1-240) months while the first AVF functioned normally for 48 (1-396) months. A comparison of the study groups with regard to the number of replacements of CVCs and AVFs revealed that the median number of CVC replacements in the CVC group was 1 (0-7) while the median number of AVF replacements in the AVF group was 0(0-5), with the difference being statistically significant ( $p < 0.001$ ).

## Discussion

In our study, we determined that AVFs were more advantageous than CVCs with respect to both patency rate and the number of replacements, regardless of risk factors.

Although it is recommended to start HD therapy with AVF in ESRD patients, AVF maturation may take a period of 3-4 months, during which patients may have to begin HD therapy with a CVC. In elderly patients and women, on the other hand, the likelihood of AVF maturation is lower, and repeat interventions may be needed during the maturation period [8]. Lyu et al. failed to show any superiority of AVFs over CVCs in elderly patients and could not realize that AVFs were more beneficial in the long term [9]. It is not possible to draw any conclusion in our study due to an almost equal gender distribution. However, although the mean age of the AVF group was significantly higher compared with that of the CVC group, the AVFs functioned normally for a longer period and needed a lower number of reinterventions. We believe that this difference stemmed from the fact that the AVFs of our patients were created with a correct technique. Furthermore, using a correct technique for the cannulation of AVFs also contributes to lengthening of an AVF's life.

BMI is calculated as the ratio of body weight in kilograms to the square of height in meters. The World Health Organization categorizes obesity by the BMI value [10]. By this categorization, BMI  $< 18.5$  kg/m<sup>2</sup> is categorized as

underweight, 18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup> as normal healthy, 25.0-29.9 kg/m<sup>2</sup> as overweight, 30.0-34.9 kg/m<sup>2</sup> as class I obesity, 35.0-39.9 kg/m<sup>2</sup> as class II obesity, and  $> 40.0$  kg/m<sup>2</sup> as class III or extreme obesity [11,12]. Overweight and obesity are major risk factors for atherosclerotic cardiovascular diseases. Every 1 point above normal BMI causes a 10% increase in the risk of atherosclerotic cardiovascular disease [13]. CAD and PAD are among clinical consequences of atherosclerosis [14]. The latter is known to disrupt vascular anatomy by various mechanisms and to cause AVF stenosis and obstruction [15]. As an example of these mechanisms, DM, one of the causes of atherosclerosis, causes an increase in vascular intima-media thickness, which ultimately causes narrowing of vascular lumen [16]. In HF patients, AVFs cannot be effectively used, and their risk of thrombosis is higher than normal population due to a low cardiac output. Basile et al. showed a direct correlation between vascular access flow, cardiac output, and the effectiveness of HD [17]. In our study group, although BMI was equal in both groups, PAD and DM were more common in the AVF group, albeit to a statistically non-significant degree. The findings of our study indicating that AVF was more advantageous despite the existence of these risk factors suggest that the risk factors affecting cardiac output and vascular access flow (HF and CAD) may in fact be more influential on AVF patency than the risk factors affecting vascular wall (PAD and DM). A study on this subject may provide more accurate results.

Studies to date have shown that antiplatelet and anticoagulant drugs reduce the risk of vascular thrombosis and increase fistula patency. Studies have attributed this finding to the ability of antiplatelet and anticoagulant agents to prevent platelet adhesion to surgically treated vessels, and thereby, thrombus formation [18,19]. A meta-analysis showed that antiplatelet therapy administered for the first 6 months reduced the risk of thrombosis by 50% [20]. Our study showed no significant difference between both groups regarding the rate of antiplatelet and anticoagulant agent use. In line with the studies performed on this subject, one can suggest that making early antiplatelet and anticoagulant use more widespread in AVF patients may improve AVF patency rates.

Calcium phosphate salts start to accumulate in vascular wall over time in ESRD patients. Furthermore, changes occur in vascular smooth muscle cells due to impaired mineral metabolism, which leads to arterial calcification [21]. This process causes a disruption in vascular structure as the duration of ESRD increases. As well as creating AVFs with a correct technique, their

correct cannulation also affects AVF patency. Three techniques are generally used for cannulation, and one should have a thorough knowledge of these techniques: area technique, rope ladder, and buttonhole technique [22]. When these techniques are not vigorously complied, several morbid complications may occur, and vascular access may be lost [23]. The risk of ESRD patients encountering these complications increases as the duration of HD lengthens. In accordance with the literature, our study showed that AVFs were more advantageous in terms of patency rate and the number of replacements despite significantly longer durations of ESRD and HD.

A limitation of our study may be that the groups were not evaluated in terms of complications. When the complications are determined, factors affecting patency of AVF, and CVC can be evaluated in a more detailed fashion. In addition, a more comprehensive study can be conducted by including AVGs in the study design.

## Conclusion

Literature data suggest that AVFs are associated with a lower infection risk and are better tolerated by patients; thus, it is recommended that AVFs be preferred for HD. In addition to these advantages, our study also revealed that AVFs are superior in terms of patency rate and the number of replacements. HD in ESRD patients can be sustained with fewer complications and more cost-effectively as a result of the widespread use of AVF.

## 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. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet* 2015; 385: 1975-82.
2. Roberts DJ, Clarke A, Elliott M et al. Association Between Attempted Arteriovenous Fistula Creation and Mortality in People Starting Hemodialysis via a Catheter: A Multicenter, Retrospective Cohort Study. *Can J Kidney Health Dis* 2021; 8: 20543581211032846.
3. Saran R, Robinson B, Abbott KC et al. US Renal Data System 2018 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2019; 73:7-8.
4. Jindal K, Chan CT, Deziel C, et al. Hemodialysis clinical practice guidelines for the Canadian Society of Nephrology. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1-27.
5. Polkinghorne K and Caring for Australians with Renal I. The CARI guidelines. *Vascular access surveillance. Nephrology (Carlton)* 2008; 13: 1-11.
6. Arhuidese IJ, Orandi BJ, Nejm B et al. Utilization, patency, and complications associated with vascular access for hemodialysis in the United States. *J Vasc Surg* 2018; 68: 1166-74.
7. Lee T, Qian JZ, Zhang Y et al. Long-Term Outcomes of Arteriovenous Fistulas with Unassisted versus Assisted Maturation: A Retrospective National Hemodialysis Cohort Study. *J Am Soc Nephrol* 2019; 30: 2209-18.
8. Lok CE, Oliver MJ, Su J et al. Arteriovenous fistula outcomes in the era of the elderly dialysis population. *Kidney Int* 2005; 67: 2462-69.
9. Lyu B, Chan MR, Yevzlin AS, et al. Catheter Dependence After Arteriovenous Fistula or Graft Placement Among Elderly Patients on Hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2021; 78: 399-408.
10. Alpert MA, Agrawal H, Aggarwal K et al. Heart failure and obesity in adults: pathophysiology, clinical manifestations and management. *Curr Heart Fail Rep* 2014; 11: 156-65.
11. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000; 894: 1-253.
12. Poirier P, Alpert MA, Fleisher LA et al. Cardiovascular evaluation and management of severely obese patients undergoing surgery: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2009; 120: 86-95.
13. Henning RJ. Obesity and obesity-induced inflammatory disease contribute to atherosclerosis: a review of the pathophysiology and treatment of obesity. *Am J Cardiovasc Dis* 2021; 11: 504-29.
14. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 285-350.
15. Oh DJ, Lee JH, Kwon YE, et al. Relationship Between Arteriovenous Fistula Stenosis and Circulating Levels of Neutrophil Granule Proteins in Chronic Hemodialysis Patients. *Ann Vasc Surg* 2021
16. Su J, Zhao Q, Zhao A et al. Serum metabolic signatures of subclinical atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus: a preliminary study. *Acta Diabetol* 2021; 58: 1217-24.
17. Basile C, Lomonte C, Vernaglione L et al. The relationship between the flow of arteriovenous fistula and cardiac output in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 282-87.



18. Lee T and Roy-Chaudhury P. Advances and new frontiers in the pathophysiology of venous neointimal hyperplasia and dialysis access stenosis. *Adv Chronic Kidney Dis* 2009; 16: 329-38.
19. Dember LM, Beck GJ, Allon M et al. Effect of clopidogrel on early failure of arteriovenous fistulas for hemodialysis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 2164-71.
20. Palmer SC, Di Micco L, Razavian M et al. Antiplatelet therapy to prevent hemodialysis vascular access failure: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2013; 61: 112-22.
21. Chen Z, Zhou Y and Yang T. Histopathological assessment of radial artery calcification in patients with end-stage kidney disease. *Ren Fail* 2021; 43: 362-70.
22. Iglesias R, Lodi M, Rubiella C et al. Ultrasound guided cannulation of dialysis access. *J Vasc Access* 2021: 11297298211047328.
23. van Loon MM, Kessels AG, Van der Sande FM et al. Cannulation and vascular access-related complications in hemodialysis: factors determining successful cannulation. *Hemodial Int* 2009; 13: 498-504.

To cite this article: Kasimzade F, Ada F, Ertemur Z. Geçici kateter ile hemodiyaliz uygulanan hastaların yaşam kalitesi ve memnuniyet düzeylerinin değerlendirilmesi. Turk J Clin Lab 2022; 1: 130-137.

## ■ Orjinal Makale

# Geçici kateter ile hemodiyaliz uygulanan hastaların yaşam kalitesi ve memnuniyet düzeylerinin değerlendirilmesi

## *Evaluation of quality of life and satisfaction levels of patients who underwent hemodialysis with a temporary catheter*

Ferit KASIMZADE\*<sup>1</sup> , Fatih ADA<sup>2</sup> , Zeynep ERTEMUR<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Ankara Şehir Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Ankara \ Türkiye

<sup>2</sup>Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Sivas/TÜRKİYE

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmada akut böbrek yetmezliği nedeni ile ilk kez hemodiyaliz katateri implante edilen hastaların katater yerleşim yerine göre yaşam kaliteleri ve memnuniyet düzeylerinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya Şubat 2021 ile Ağustos 2021 Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesinde geçici hemodiyaliz katateri konulan 135 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar juguler ven, subklavyen ven ve femoral vene hemodiyaliz katateri konulan hastalar olarak gruplandırıldı. Her gruba ayrı ayrı Durumluk-Sürekli Kaygı Ölçeği, Görsel Analog Skalası (Vizüel Analog Skala-VAS) ve Yaşam kalitesi ölçeği anketleri uygulandı.

**Bulgular:** Çalışmada subklavyen vene katater konulan hastaların; juguler ven ve femoral vene katater konulan hastalara göre daha az kaygı duydukları, yaşam kalitelerinin daha yüksek olduğu ve daha az ağrı duydukları gözlemlenmiştir.

**Sonuç:** Her ne kadar subklavyen ven kataterizasyonu hemodiyaliz için ilk tercih olmasa da kataterin kısa süreli kalacağı ön görülüyorsa, tecrübeli bir merkezde uygulanıyorsa, hastaların kısa boyun, obezite gibi risk faktörleri de varsa hasta uyumu açısından tercih edilebileceği akılda bulundurulmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** hemodiyaliz; geçici katater; memnuniyet; kaygı; yaşam kalitesi; kataterizasyon

Sorumlu yazar\*: Ferit Kasimzade, Ankara Şehir Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Ankara \ Türkiye

E-posta: feritkasimzade@gmail.com

ORCID: 0000-0003-3646-3181

Gönderim: 18.11.2021 kabul: 2/3/2022

Doi: 10.18663/tjcl.1025254

## Abstract

**Aim:** In this study, it was aimed to investigate the quality of life and satisfaction levels of patients who had a hemodialysis catheter implanted for the first time due to acute renal failure, according to the catheter location.

**Material and Methods:** 135 patients who had temporary hemodialysis catheters placed in Sivas Cumhuriyet University Hospital between February 2021 and August 2021 were included in the study. The patients were grouped as patients with hemodialysis catheters placed in the jugular vein, subclavian vein, and femoral vein. State-Trait Anxiety Scale, Visual Analog Scale (VAS) and Quality of Life scale questionnaires were applied to each group separately.

**Results:** In the study, the patients who had a catheter placed in the subclavian vein; It has been observed that patients with a catheter placed in the jugular vein and femoral vein have less anxiety, a higher quality of life and less pain.

**Conclusion:** Although subclavian vein catheterization is not the first choice for hemodialysis, it should be kept in mind as a choice in terms of patient compliance if it is predicted that the catheter will remain for a short time, if it is applied in an experienced center, and if the patients have risk factors such as short stature and obesity.

**Keywords:** hemodialysis; temporary catheter; satisfaction; anxiety; quality of life; catheterization

## Giriş

Santral venöz kateterler, majör cerrahi, hemodinamik takip, infüzyon tedavisi, hemodinamik takip ve hemodiyaliz gibi bir çok amaçla kullanılan, kalpte, kalbin yakınında ya da aort, pulmoner arter gibi büyük damarların birinde sonlanan intra venöz kateterlerdir [1,2]. Kritik hastaların takibinde vazgeçilmezler arasına yer alan santral venöz kateterler, ilk olarak 1929 yılında Alman doktor Werner Frossman tarafından, üreter kateterin antekübital damara yerleştirilmesiyle tarihte güncellik kazanmıştır [3]. İlerleyen yıllarda da Seldinger tanımladığı tel tekniği ile intravenöz kateterizasyon işlemine önemli katkıda bulunmuştur ayrıca English ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarla santral venöz kateterlere olan ilgi artmıştır [4,5].

Santral venöz kateterler hastanın gereksimine, tahmini kullanım süresine ve kateteri takan hekimin deneyimi dikkate alınarak karar verilir. Periferik venlerden yerleştirilen santral kateter, geçici santral venöz kateter, kalıcı santral venöz kateter, ve port kateterler olmak üzere dört tip santral venöz kateter vardır [1,6,7]. Santral venöz kateter bölgelerinden; internal juguler, subklavyen veya femoral ven en çok kateter yerleştirilen bölgelerdir [8].

Günümüzde en sık akut böbrek yetersizliğine bağlı hemodiyaliz için kullanılan santral venöz kateterler, hastalar açısından bazı endişeleri beraberinde getirmektedir. Özellikle santral venöz kateterlerin lokalizasyonuna bağlı olarak günlük aktivitelerde kısıtlanmalar ve yaşam kalitesindeki değişiklikler bu endişelerin başında gelmektedir.

Bu çalışmada santral venöz kateter uygulanan hastaların; yaşam kalitesi, ağrı, konfor, kaygı ve memnuniyet düzeyi yerleştirilme lokalizasyonuna göre ayrı ayrı ele alındı. Öte yandan çalışmamız; subklavyen, juguler ve femoral kateterleri olan hastaların yaşadıkları ağrı düzeyi, konfor, kaygı, memnuniyet ile yaşam kalitesinin hepsinin birden değerlendirildiği ilk çalışmadır.

## Gereç ve Yöntemler

### Araştırmanın Yeri ve Örneklemi

Bu çalışma tanımlayıcı niteliktedir. Araştırma Şubat 2021 ile Ağustos 2021 Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesinde gerçekleştirildi. Araştırmanın örneklemi belirtilen tarihler arasında kuruma başvuran, akut böbrek yetmezliği tanısı almış, hemodiyaliz endikasyonu olan ve ilk defa santral kateter takılan ve araştırmaya dahil olma kriterini taşıyan toplam 135 (subklavyen kateter=45, juguler kateter=45, femoral kateter=45) hasta oluşturdu. Bu araştırmada Araştırmanın örneklem sayısını belirlemek üzere güç (power) analizi yapıldı. Testin gücü, G\*Power 3.1 programı ile hesaplandı.  $\alpha = 0,01$ ;  $\beta = 0,10$  ve  $(1 - \beta) = 0,90$  alındığında her bir gruba 45 birey alınmasına karar verildi ve testin gücü  $p = 0,9017$  bulundu.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri, 2 lümenli santral venöz kateter takılmış olan, kateter sonrası komplikasyon gelişmeyen, iletişim ve mental güçlüğü olmayan 18 yaşından büyük ve araştırmaya katılmayı kabul edenler hastalar olarak belirlendi. 2021-02/14 numaralı onay Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İnvaziv Olmayan Etik Kurulu'ndan alınmıştır. Ayrıca katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.



## Kateter Uygulama

Hekim tarafından yapılan hasta muayenesine göre uygun pozisyon verilen hastaya aseptik tekniklere uyarak santral kateter takıldı. Subklavyen veya juguler kateter takılan hastalara işlemden sonra akciğer grafisi çekilmiş ve pnömotoraks, ekstremitasyon gibi santral katetere bağlı komplikasyon gelişen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Kateter uygulaması Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi kardiyovasküler cerrahi hekimleri tarafından ameliyathane koşullarında uygun teknikle takılmıştır. GMkey marka 2 lümenli 12Fr 15cm 0.038 Inch Guidewire Diameter hemodiyaliz kateteri kullanılmıştır.

## Verilerin Toplanması ve Hasta Takibi

Veriler toplanmadan önce katılımcılara araştırmanın amacı hakkında bilgi verildi. Hastalar örnekleme dahil edilme kriterleri açısından değerlendirildi. Örnekleme alınma kriterlerine karşılıyan hastalar araştırmaya dahil edildi. Katılımcılardan yazılı onay alındıktan sonra, araştırmacı hemşire tarafından veriler toplandı. Bu çalışmada Kişisel Bilgi Formu ve Durumluk Kaygı Ölçeği kateter takılmasını takiben sadece 1. günde uygulandı. Görsel Analog Skalası ile hastaların santral venöz katetere ilişkin ağrı, konfor ve memnuniyet düzeylerini kateter takılmasını takiben 1-7. günler arasında günlük olarak değerlendirildi. Kateter takıldıktan sonraki 7. günde de santral katetere bağlı soru formu ile 1. ve 7. günlerde 36 maddelik kısa yaşam kalitesi ölçeği uygulandı.

## Veri Toplama Araçları

Kişisel Bilgi Formu: Araştırmacılar tarafından hazırlanan formda hastaların yaş, cinsiyet, öğrenim durumu, gelir durum algısı, kronik hastalıklar, kullandığı ilaçlar, sigara, alkol ve madde kullanım durumu, beden kitle indeksi durumunu içeren 12 adet soru yer aldı.

Santral Venöz Katetere İlişkin Soru Formu: Araştırmacılar tarafından hazırlanan bu formda kateterin tipi, yeri, pansuman sıklığı ile kullanılan pansuman materyali, kateterde gelişen komplikasyon ve pansuman sırasındaki zorluklar, katetere, dikişe ya da harekete bağlı yaşanan ağrı ile ilgili sorular yer aldı.

Durumluk-Süreklilik Kaygı Ölçeği: Durumluk-Süreklilik Kaygı Ölçeği Spielberg ve arkadaşları tarafından bireylerin durumluk ve süreklilik kaygı düzeylerinin birbirlerinden ayrı olarak ölçülmesi için geliştirilmiş [9]. Bu ölçek Öner ve Le Compte tarafından Türkçeye uyarlanmıştır. Dörtlü likert tipindeki ölçek, 20 maddelik Süreklilik Kaygı Ölçeği ve 20 maddelik Durumluk Kaygı Ölçeğinden oluşur. Durumluk Kaygı Ölçeği, bireyin belirli bir zamanda ve belirli

koşulda kendisini nasıl hissettiğini, Süreklilik Kaygı Ölçeği ise bireyin kendisini genellikle nasıl hissettiğini değerlendirir [10].

Görsel Analog Skalası (Vizüel Analog Skala-VAS): Bu ölçek, santral venöz kateter takılan hastalarda konfor, memnuniyet ve ağrı değerlendirilmesi amacıyla kullanıldı. Yatay veya dikey çizgiden oluşan 10 cm (100 mm) uzunluğundaki ölçek, çalışmada yatay şekilde kullanıldı.

Konfor değerlendirilmesinde skalada görülen 0 puanı kateter yerinin hiç konforlu olmadığını, 10 puanı ise mükemmel derecede konforlu olduğunu ifade etmektedir.

Memnuniyet değerlendirilmesinde skalada görülen 0 puanı kateter yerine ilişkin hiç memnun olmadığını, 10 puanı ise mükemmel derecede memnun olduğunu ifade etmektedir.

Ağrı değerlendirilmesinde skalada görülen 0 puanı hiç ağrının olmadığını, 10 puanı ise dayanılmaz/çok şiddetli ağrının olduğunu ifade etmektedir [11].

Yaşam kalitesi ölçeği; 36 maddelik Kısa Form Sağlık Anketi (SF-36) kullanılarak değerlendirildi. 36 maddelik bu anket, genel sağlık algıları (altı madde), fiziksel işlevsellik (on madde), fiziksel rol işlevselliği (dört madde), duygusal rol işlevselliği (iki madde), sosyal rol işlevselliği (iki madde) dahil olmak üzere sekiz boyutta yaşam kalitesini değerlendirmektedir [12].

## Çalışmadaki Sınırlılıklar

Araştırmanın örnekleme küçüğü olduğundan sonuçların güvenilirliğini arttırmak amacıyla daha geniş bir örnekleme çalışma sonuçları tekrar değerlendirilebilir. Ayrıca, sosyo-ekonomik düzeyler ile destek faktörleri sonuçları etkileyebilir.

## İstatistiksel analiz

Verilerin ve istatistiksel analizlerin değerlendirilmesinde MS-Excel, SPSS 22.0 paket programları kullanıldı. Elde edilen veriler SPSS (Ver:22.0) bilgisayar programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları yerine getirildiğinde bağımsız gruplarda iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (Kolmogorov-Smirnov analizi), analiz sonucunda önemlilik kararı verildiğinde farklılık yapan grup ya da grupları bulmak için ikili karşılaştırma yöntemleri, parametrik test varsayımları yerine getirilemediğinde Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Test sonucunda önemlilik kararı verildiğinde farklılık yapan grup ya da gruplar için Mann Whitney U testi kullanıldı. Üç ve daha fazla tekrarlı ölçümün karşılaştırılmasında, normal dağılıma uymayan veriler için Friedman testi kullanıldı. Sayımla elde edilmiş testlerin değerlendirilmesinde Ki kare testi kullanıldı ve yanılma düzeyi 0,05 (P<0.05) olarak alındı. Bu ölçümler sonucunda farkın hangi gruplar arasında anlamlı

olduğu farklı kateterizasyon yöntemlerinin hastaların yaşadığı ağrı düzeyi ile konfor, kaygı ve memnuniyet algıları yönünden karşılaştırılması belirlemek için Post Hoc test olarak LCD testi kullanıldı ve yanılma düzeyi 0,05 olarak alındı.

## Bulgular

Çalışmamıza katılanların demografik özellikler Tablo 1'te yer almaktadır. Çalışmaya katılanlardan 62'i (%46) bayan, 73 (%89) erkek hasta oluşturdu. Cinsiyet bakımından gruplar arasında istatistiksel anlamlılık bulunmadı ( $p>0,05$ ). Çalışmamızda subklavyen kateteri olan hastaların yaş ortalaması  $50,56\pm 9,02$ , juguler kateteri olan hastaların  $49,98\pm 9,5$ , femoral kateteri olan hastaların  $50,11\pm 8,58$  olarak bulundu. Yaş açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı ( $p>0,05$ ). Hastaların pansuman değişim sıklığı kateter tipine göre tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların kullandıkları pansuman materyalleri kateter tipine göre tablo 2'te verilmiştir.

**Tablo 1:** Kateter tipine göre pansuman değişim sıklığı

Kateter Tipi	Pansuman Sıklığı			Total
	Her Gün (%)	2 Günde Bir (%)	3 Günde Bir (%)	
Subklavyen	13 (%29)	18 (%40)	14 (%31)	45
Juguler	24 (%53)	19 (%42)	2 (%5)	45
Femoral	23 (%51)	16 (%36)	6 (13)	45
Toplam	60	53	22	135

**Tablo 2:** Kateter tipine göre pansuman materyali

Kateter Tipi	Pansuman Materyali			Total
	Steril Spanç ve Betafix (%)	Steril Spanç ve Örtüler (%)	Koruyucu Şeffaf Örtü (%)	
Subklavyen	31 (%69)	10 (%22)	4 (%9)	45
Juguler	39 (%87)	3 (%7)	3 (%6)	45
Femoral	41 (%91)	3 (%7)	1 (%2)	45
Toplam	111	16	8	135

Katetere bağlı hasta konforuna bakılığında ise subklavyen kateteri olan hastaların ortalama konfor değeri  $8,73\pm 0,69$ , juguler kateteri olan hastaların  $8,53\pm 0,88$ , femoral kateteri olan hastaların  $6,61\pm 1,55$  bulundu. Çalışmamızda her üç kateter arasında hasta konforu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ( $p=4,97\times 10^{-17}$ ;  $p<0,05$ ) (Tablo 3). Gruplar ikiye karşılaştırıldığında subklavyen ve juguler arasında anlamsız ( $p>0,05$ ), subklavyen ve femoral kateter arasında anlamlı ( $p=1,18\times 10^{-15}$ ;  $p<0,05$ ), jugulerle femoral kateter arasında anlamlı ( $p=1,42\times 10^{-13}$ ;  $p<0,05$ ) fark bulundu.

Memnuniyet düzeylerine baktığımızda subklavyen kateteri olan hastalarda ortalama  $9,66\pm 0,52$ , juguler kateteri olan hastalarda  $9,17\pm 0,77$ , femoral kateteri olan hastalarda  $7,28\pm 1,40$  bulundu. Memnuniyet açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark ( $p=2,06\times 10^{-22}$ ;  $p<0,05$ ) (Tablo 3) vardır. Memnuniyet açısından gruplar ikiye karşılaştırıldığında subklavyen ve juguler arasında anlamlı ( $p=8,75\times 10^{-22}$ ;  $p<0,05$ ), jugulerle femoral kateter arasında anlamlı ( $p=6,65\times 10^{-16}$ ;  $p<0,05$ ) fark bulundu.

Memnuniyet düzeylerine baktığımızda subklavyen kateteri olan hastalarda ortalama  $9,66\pm 0,52$ , juguler kateteri olan hastalarda  $9,17\pm 0,77$ , femoral kateteri olan hastalarda  $7,28\pm 1,40$  bulundu. Memnuniyet açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark ( $p=2,06\times 10^{-22}$ ;  $p<0,05$ ) (Tablo 3) vardır. Memnuniyet açısından gruplar ikiye karşılaştırıldığında subklavyen ve juguler arasında anlamlı ( $p=8,75\times 10^{-22}$ ;  $p<0,05$ ), jugulerle femoral kateter arasında anlamlı ( $p=6,65\times 10^{-16}$ ;  $p<0,05$ ) fark bulundu.

Kaygı açısından gruplara baktığımızda subklavyeni olan hastalar ortalama kaygı düzeyi  $2,33\pm 1,71$ , juguler kateteri olan hastalarda  $3,71\pm 1,6$ , femoral kateteri olan hastalarda ise  $2,09\pm 1,32$  olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark ( $p=2,68\times 10^{-6}$ ;  $p<0,05$ ) bulundu. Kaygı açısından gruplar ikiye karşılaştırıldığında subklavyen ve juguler arasında anlamlı ( $p=5,04\times 10^{-5}$ ;  $p<0,05$ ), subklavyen ve femoral kateter arasında anlamsız ( $p>0,05$ ), jugulerle femoral kateter arasında anlamlı ( $p=2,37\times 10^{-6}$ ;  $p<0,05$ ) fark bulundu.

Ağrı ve rahatlık açısından subklavyen kateteri olan hastalar, juguler kateteri olan hastalar ve femoral kateteri olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=3,23\times 10^{-23}$ ;  $p<0,05$ ) (Tablo 3). Juguler kateteri olan ve femoral kateter olan bazı hastaların boyun ve bacaklarını hareket ettirmekten korktuklarını, subklavyen kateter takanların ise "kateterin yerinden memnun oldukları" ( $p<0,05$ ) (Tablo 3) belirttiler.

**Tablo 3:** Hastaların ortalama ağrı, konfor, memnuniyet ve kaygı düzeyleri (VKİ: Vücut kitle indeksi)

		Mean $\pm$ SD	Min.-Max	P
		Yaş		
Yaş	Subklavyen	$50,56 \pm 9,02$	32-71	0,951
	Juguler	$49,98 \pm 9,50$	21-69	
	Femoral	$50,11 \pm 8,58$	28-65	
VKİ	Subklavyen	$27,47 \pm 4,07$	20-37	0,012
	Juguler	$27,00 \pm 4,58$	17-35	
	Femoral	$24,82 \pm 4,59$	19-35	
Ortalama Ağrı Düzeyi	Subklavyen	$0,24 \pm 0,28$	0-3	$4,50\times 10^{-14}$
	Juguler	$0,27 \pm 0,43$	0-2	
	Femoral	$1,36 \pm 1,07$	0-4	
Ortalama Konfor Düzeyi	Subklavyen	$8,73 \pm 0,69$	7-10	$4,97\times 10^{-17}$
	Juguler	$8,53 \pm 0,88$	7-10	
	Femoral	$6,61 \pm 1,55$	1-9	
Ortalama Memnuniyet Düzeyi	Subklavyen	$9,66 \pm 0,52$	8-10	$2,06\times 10^{-22}$
	Juguler	$9,17 \pm 0,77$	7-10	
	Femoral	$7,28 \pm 1,40$	5-9	
Ortalama Kaygı Düzeyi	Subklavyen	$2,33 \pm 1,71$	0-8	$2,68\times 10^{-6}$
	Juguler	$3,71 \pm 1,60$	1-7	
	Femoral	$2,09 \pm 1,32$	0-5	

Hastalara uygulanan SF-36 yaşam kalitesi ölçeği ile kateter takıldıktan sonraki ilk gün ve 7. günde yaşam kaliteleri değerlendirildi. 1 haftalık değerlendirme sonucuna göre yaşam kalitelerinin daha iyi olduğu görüldü. Bu sonuç hastaların kateterle yaşamaya alıştıklarını göstermektedir. Ayrıca yaşanan ağrı miktarının zamanla azalmasının önemli etkisinin olduğu görülmüştür.

## Tartışma

Santral venöz kataterler klinik pratikte pek çok endikasyonla yoğun bir şekilde kullanılmaktadır. Bunların en başında ise akut böbrek yetmezliği gelmektedir. Santral venöz kataterlerin implantasyon şekli, zamanlaması, kullanılan materyallerin özellikleri teknik yönden önemlidir. Bununla birlikte implantasyon sonrası hastaların uyumu ve yaşam kaliteleri de kataterlerin implantasyon bölgelerini de önemli kılmaktadır. Kullanımı her geçen gün artmakta olan santral venöz kataterizasyon minör bir cerrahi işlem olmasına rağmen avantajları olduğu gibi bazı dezavantajları da vardır [8]. Santral venöz kataterlerin yaygın kullanımı ile beraber bazı komplikasyonlar da görülmektedir. Karşılaşılan komplikasyonlar, hastaya ek girişimlerin yapılması ile tedavisi pahalı sorunlara neden olabilmektedir [13,14]. Santral venöz kataterlerin komplikasyonları erken ve geç komplikasyonlar olarak iki ana grupta sınıflandırılabilir [6,7,15].

İnternal juguler ven, yüksek akım hızı, düşük tromboz ve pnömotoraks riski nedeniyle ilk tercih edilen vendir [6,13,16]. Bölgenin baş-boyun hareketlerinden etkilenmesinden dolayı, hasta konforu düşüktür [13,17-19]. Hastada trakeostomi var ise, mevcut trakeostomi ve ağıza komşuluk nedeniyle orofaringeal sekresyonlardan etkilenebilir. Boyun bölgesindeki ter bezleri ve özellikle erkek hastalarda boyun kılları, kateter pansumana yapışarak, pansumanın sabit kalmasını engeller. Bu durumlar kateterin manipülasyonuna neden olarak geç dönemde enfeksiyon görülme sıklığını arttırır [6,7,20].

Subklavyen ven, bölge itibari ile hasta konforunun yüksek, enfeksiyon oranının internal juguler ven ve femoral venden daha düşük olduğu vendir. Fakat giriş yolunun kıvrımlı olması kanülasyonu zorlaştırır [21-23]. Hekimin subklavyen ven konusundaki deneyimi yetersiz ise pnömotoraks, hematoraks ve sinir hasarı gibi ciddi akut dönem komplikasyonlar görülebilir [18,19,24]. Pozisyon itibari ile kıyafetin altına gizlenebilmesinden dolayı hasta memnuniyeti yüksek

ve pansuman sırasında vücut sekresyonlarından daha az etkilendiğinden avantajlıdır [22,25].

Femoral ven, teknik olarak uygulaması kolay ve akut komplikasyon riskinde düşük olduğu vendir [2,13,21]. Ancak kasık bölgesine yakınlığı nedeniyle enfeksiyon oranı yüksektir [6,7,19]. Diğer santral venöz kataterlere göre hasta konforu düşüktür. Bölgenin kıvrımlı olması, bölgedeki ter bezlerinin fazlalığı ve genital bölgeye yakın olmasından dolayı pansumanı zordur [21,22,25].

Kol venleri görünür ve palpe edilebilir olduğundan teknik olarak uygulaması kolaydır. Akut dönem komplikasyonları azdır [24,26]. Kıyafet altında gizlenebildiği için estetik ve hasta konforunda yüksektir. Ancak maksimum infüzyon hızının düşük olması dezavantajlarından [18,22,24,25].

Literatüre baktığımızda kümülatif olarak hasta konforu açısından subklavyen kateterin juguler kateterden daha iyi olduğu belirtilmektedir [16,17]. Bu açıdan çalışmamız literatürle uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Sadece akut böbrek yetmezliği değil bunların dışında çeşitli tıbbi sorunlarda da uzun süreli tedavisinde santral venöz kateterler uygulanır [37]. Bu yüzden hasta konforunun devamlılığı önemlidir. Konfor kavramı, hemşirelik sanatıyla ilişkili, karmaşık ve öznel bir kavramdır [28]. Konfor değişikliği ise, "tehlikeli/rahatsız edici bir uyarana yanıt olarak bireyin rahatsızlık yaşadığı bir durum" olarak tanımlanır [29]. Santral venöz kateter gibi birçok invazif faktör ağrı, kaygı ve anksiyeteye neden olur ve bu da bireyin rahatlığını olumsuz etkiler [30,31].

Literatürde bilinci açık ve mobilize olan juguler santral kateteri olan hastalarının katetere bağlı hareketlerinin kısıtlı olduğu ve bundan dolayı konforlarının olumsuz etkilendiği bildirilmiştir [16,17,32]. Çalışmamızda juguler santral venöz kateter takılan hastaların boyunlarını hareket ettirme konusunda isteksiz olduklarını belirttiler (Tablo 4).

**Tablo 4:** Kateter bölgelerine göre endişe düzeyi anketi. (S: Subklavyen kateter, J: Juguler kateter, F: Femoral kateter)

	Asla			Nadiren			Bazen			Genel Olarak			Her Zaman		
	S.	J.	F.	S.	J.	F.	S.	J.	F.	S.	J.	F.	S.	J.	F.
Ayağa kalktığımda kateterin olduğu yerde ağrı hissediyorum.	25	20	4	10	9	8	15	11	21	2	4	7	0	1	5
Yatağa yattığımda kateterin olduğu yerde ağrı hissediyorum.	20	3	2	17	18	7	7	22	10	1	2	25	0	0	1
Kıyafetlerimi giyerken yardıma ihtiyacı duyuyorum	8	0	9	17	5	4	6	18	26	13	20	5	1	2	1
Kıyafetlerimi giyerken kateterin olduğu yerde ağrı hissediyorum	6	7	4	25	24	5	12	8	19	2	6	16	0	0	1
Ağrım yok ama konumu beni rahatsız ediyor	35	20	7	5	8	4	5	12	6	0	3	22	0	2	6
Kateter dikişlerinde ağrı hissediyorum.	40	31	32	3	14	4	2	0	6	0	0	3	0	0	0
Hareket ettiğimde kateterimin dışarı çıkmasından korkuyorum	1	5	1	10	26	1	32	14	18	2	0	21	0	0	4
Kateterin olduğu bölgeyi oynatmamaya çalışıyorum.	2	1	0	1	1	2	4	3	5	38	40	37	0	0	1

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği tarafından geliştirilen tanıma göre; Ağrı, gerçek veya potansiyel bir doku hasarından kaynaklanan, hoş olmayan bir duyu ve duygusal bir deneyimdir [33]. Santral kateter takıldıktan sonra giriş yeri veya sutürden kaynaklanan ağrı ara sıra da olsa rahatsız edici olabilir [33]. Çalışmamızda her üç kateterde ağrı ortalamasının düşük çıkması literatürdeki bulgularla uyumludur. Kateterlerin yerleşim yerine bağlı yaşanan ağrı farkı da bir biri ile istatistiksel

olarak anlamlı bulundu (Tablo 5). Kateter yerlerinde yaşanan ağrıların farklılığı, kateter pozisyonuna veya hastanın hareketine bağlı olabilir (Tablo 6). Çalışmamızda genç hastalar, özellikle günlük aktiviteler, özel yaşamları ve beden imajı açısından santral kateter ile baş etmede yaşlı hastalara göre daha fazla zorluk yaşadılar. Cinsiyet açısından baktığımızda kadınların memnuniyet skorlarının daha düşük olduğu görüldü.

**Tablo 5:** Gruplara göre yaşam kalitesi ölçeği sonuçları. (S: Subklavyen Kateter, J: Juguler Kateter, F: Femoral Kateter)

SF-36 BOYUTLARI	ÖLÇEĞİN UYGULANMA ZAMANI						P
	1. GÜN			7. GÜN			
	Mean±SD			Mean±SD			
	S.	J.	F.	S.	J.	F.	
Genel Sağlık Algısı	85.31±5.7	86.6±5.7	87.4±6.1	87.6±4.1	86.4±9.2	88.3±10.2	0,512
Fiziksel İşlevsellik	80.1±5.1	86.3±6.6	81.6±7.6	84.1±9.6	88.2±7.4	84.5±11.4	0,622
Fiziksel Rol İşlevselliği	79.8±9.2	76.4±10.7	80.1±5.8	78.6±13.4	78.4±11.5	79.7±15.7	0,514
Duygusal Rol İşlevselliği	76.6±5.8	80.4±6.1	79.8±6.4	82.6±8.9	83.6±9.8	78.6±6.7	0,412
Sosyal Rol İşlevselliği	84.1±11.4	86.6±9.4	83.2±6.6	83.4±12.7	86.1±10.6	83.7±8.5	0,723
Enerji/Vitalite	85±15.7	79±13.6	81.6±15.5	88.6±10.3	86.7±9,4	85.6±11.3	0,585
Bedensel Ağrı	75.6±7.1	79.4±10.8	74.1±9.6	77.4±9.5	81.2±8.4	75.2±8.6	0,619
Zihinsel Sağlık	83.2±8.2	79.7±6.1	82.1±5.3	83.4±12.3	79.8±11.4	81.9±9.2	0,485

**Tablo 6:** Her bir grubun konfor, ağrı, memnuniyet ve kaygı düzeylerinin karşılaştırılması.

Kateter Tipi	İkili Karşılaştırma		p.
Ortalama Konfor Düzeyi	Subklavyen	Juguler	0,392
		Femoral	1,18x10 <sup>-15</sup>
	Juguler	Subklavyen	0,392
		Femoral	1,42x10 <sup>-13</sup>
	Femoral	Subklavyen	1,18x10 <sup>-15</sup>
		Juguler	1,42x10 <sup>-13</sup>
Ortalama Ağrı Düzeyi	Subklavyen	Juguler	0,833
		Femoral	2x10 <sup>-12</sup>
	Juguler	Subklavyen	0,833
		Femoral	6,21x10 <sup>-12</sup>
	Femoral	Subklavyen	2x10 <sup>-12</sup>
		Juguler	6,21x10 <sup>-12</sup>
Ortalama Memnuniyet Düzeyi	Subklavyen	Juguler	0,02
		Femoral	8,75x10 <sup>-22</sup>
	Juguler	Subklavyen	0,02
		Femoral	6,65x10 <sup>-16</sup>
	Femoral	Subklavyen	8,75x10 <sup>-22</sup>
		Juguler	6,65x10 <sup>-16</sup>
Ortalama Kaygı Düzeyi	Subklavyen	Juguler	5,04x10 <sup>-05</sup>
		Femoral	0,458
	Juguler	Subklavyen	5,04x10 <sup>-05</sup>
		Femoral	2,37x10 <sup>-06</sup>
	Femoral	Subklavyen	0,458
		Juguler	2,37x10 <sup>-06</sup>

Hemşirelik bakımının kalite göstergelerinden biri de kateter enfeksiyonlarıdır. Kateter enfeksiyonlarının gelişmesinde, hastanın genel sağlık durumu, aldığı tıbbi tedavi ve bakımın yanı sıra, kateter bölgesinin kapatılması amacı ile kullanılan pansuman materyallerinin özellikleri rol alır. Bu yüzden pansuman materyallerini seçmede hemşirenin aktif rol alması önerilmektedir. Hemşirelerin de doğru karar verebilmeleri için, mevcut materyallerin özelliklerine ait bilimsel verilere ihtiyaçları vardır [34]. İdeal bir kateter pansumanının sahip olması gereken özellikler; steril olmalı, kateter alanını kuru tutmalı, kolonizasyona izin vermemeli, kontaminasyonlara karşı koruyuculuk sağlamalı, iritan olmamalı, estetik ve rahat olmalı, kolay yerleştirilmeli ve çıkarılmalı, giriş alanının değerlendirilmesine olanak sağlamalı, tespit kolaylığı olmalı, ekonomik olmalı [35]. Kateter giriş yeri dış ortam temasından korunarak kateter enfeksiyonları önlenabilir [36,37]. Dış ortam temasını engellemek için, kateter sargısı olarak steril gazlı bez ve şeffaf örtü gibi çeşitli malzemeler kullanılmaktadır [34,36-38]. Bu malzemeler nemlendiklerinde, gevşediklerinde veya kirlendiklerinde değiştirilmelidir [36-38]. Kateter bakımının kalitesi, hemşirelik bakımının kalitesini de yansıtmaktadır [38,39]. Bu nedenle hemşire pansuman seçimine katılmalıdır [35]. Hemşire, uygun bir kateter pansumanı seçerken uygulama kolaylığı, hasta memnuniyeti, kateter giriş yerinin kuruluğu, sınırsız hasta hareketi, malzemeye bağlı enfeksiyon olasılığı ve maliyeti göz önünde bulundurmalıdır [35,39]. Juguler ven gibi hareketli bir bölgede bulunan kateter pansumanlarını özellikle hasta konforu ve enfeksiyon açısından sık sık değerlendirmek çok önemlidir. Uygun malzeme kullanılmalı ve uygun olduğunda sargılar değiştirilmelidir. Çalışmamızda juguler ve femoral santral venöz kateteri olan hastalarda terlemeye bağlı pansumanların açılmasına bağlı uygun şekilde uygun aralıkta pansumanlar yenilenmiştir.

### Sonuç:

Santral venöz kateterlerin uygun bakımının ve takibinin sağlanması önemlidir. Bu süreçte enfeksiyon, ağrı, hasta konforu, memnuniyet, kaygı düzeyleri ve kişisel tercih gibi birçok faktör hastaların tedaviye uyumunu etkiler. Tüm bu faktörler birlikte değerlendirilmeli ve hastaların klinik durumu ve memnuniyeti dikkate alınmalıdır. Bu nedenle hasta memnuniyetini ve bakım kalitesini artırmak için bilinçli, obez, kısa boyunlu veya boyun yaralanması olan hastalarda subklavyen santral venöz kateter tercih edilebilir çünkü bu

bölgeye uygulanan kateterler baş ve boyun hareketlerini engellemektedir.

### Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

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

### Kaynaklar

1. Freer JM. The Washington Manual of Surgery. Çeviri: Aygencel G. Washington Yatak Başı İşlemler için El Kitabı, 1. Baskı. Ankara, Akademisyen Kitabevi, 2018: 16-9.
2. Williamson BP, Cattlin CS. Central venous cannulation, J. Anaest. Intens. Care Medicine 2018; 19: 627-8.
3. Waghorn DJ. Intravascular device-associated systemic infections: a 2 year analysis of cases in a district general hospital. J Hosp Infect 1994; 28: 91-101.
4. Seldinger SI. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography: a new technique. Acta Radiol 2008;49(sup434):47-52.
5. English ICW, Frew RM; Pigott JF et al. Percutaneous cannulation of the internal jugular vein. Thorax 1969; 24: 496-7.
6. O'grady NP, Alexander M, Dellinger EP et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Clinical infectious diseases, 2002; 35: 1281-307.
7. İşeri A, Çınar B, Düzkaaya DS et al. Ulusal damar erişimi yönetimi rehberi 2019, Hast İnfeksiyon Derg 2019; 23: 1-54.
8. Rupp SM, Apfelbaum JL, Blitt C et al. Practice guidelines for central venous access: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Central Venous Access. Anesthesiology 2012; 116: 539-73.
9. Spielberger CD. State-Trait anxiety inventory. The Corsini encyclopedia of psychology 2010: 1-1.
10. Öner N, Le Compte A. Durumluk Sürekli Anksiyete Envanteri El Kitabı. İstanbul: Boğaziçi Üniversitesi Yayınları. 1985.
11. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimetres? Pain 1997; 72: 95-7.
12. Whoqol Group. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. Psychological medicine 1998; 28: 551-8.
13. Pires RC, Rodrigues N, Machado J, et al. Central venous catheterization: an updated review of historical aspects, indications, techniques, and complications. Transl Surg 2017; 2: 66-70.

14. Yeşil Ş, Bozkurt C, Ardiçlı B. Santral venöz kateter komplikasyonları, Gazi Tıp Derg 2014; 25: 135-7.
15. Kornbau C, Lee KC, Hughes GD et al. Central line complications. International journal of critical illness and injury science 2015; 5:170-8.
16. Galloway S, Bodenham A. Long-term central venous access. British Journal of Anaesthesia 2004; 92: 722-34.
17. Gülmen Ş, Kiriş İ, Peker O et al. Central venous catheterization in open heart surgery: internal jugular vein or supraclavicular subclavian vein approach?. Turk Gogus Kalp Dama 2010; 18: 11-6
18. Czyzewska D, Ustymowicz A, Klukowski M. Application of ultrasonography in central venous catheterization; access sites and procedure techniques, Medicina Clinica 2016; 147: 116-20.
19. Akaraborworn O. A review in emergency central venous catheterization. Chinese Journal of Traumatology 2017; 20: 137-40.
20. Şardan YÇ, Güner R, Çakar N et al. Damar içi kateter enfeksiyonlarının önlenmesi kılavuzu, Türk Hastane Enfeksiyonları ve Kontrolü Derneği, Damar İçi Kateter Enfeksiyonlarının Önlenmesi Çalışma Grubu. Hast Enfeksiyon Derg 2013; 17: 233-78.
21. Freer JM. The Washington Manual of Surgery. Çeviri: Aygencel G. Washington Yatak Başı İşlemler için El Kitabı, 1. Baskı. Ankara, Akademisyen Kitabevi, 2018: 16-19.
22. Doğan N. Görüntüleme Yöntemleri Kılavuzluğunda Santral Venöz Kateterizasyon, 2. Baskı. Ankara, Dünya Kitabevi, 2014: 11.
23. Smith RN, Nolan JP. Central venous catheters. BMJ 2013; 347: 28-32.
24. Taxbro K, Hammarskjöld F, Thelin B et al. Clinical impact of peripherally inserted central catheters vs implanted port catheters in patients with cancer: an open-label, randomised, two-centre trial. British journal of anaesthesia, 2019; 122: 734-41.
25. Şanlı M. Yoğun bakımda vasküler girişimsel uygulamalar ve akciğer destek cihazları, Toraks Cerrahisi Bülteni 2014; 5: 162-9.
26. Tang TT, Liu L, Li CX, et al. Which is better for patients with breast cancer: totally implanted vascular access devices (TIVAD) or peripherally inserted central catheter (PICC)?. World journal of surgery 2019; 43: 2245-9.
27. Mathers D. Evidence-based practice: improving outcomes for patients with a central venous access device. Journal of the Association for Vascular Access, 2011; 16: 64-72.
28. Yücel ŞÇ. Kolcaba'nın konfor kuramı. Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi 2011; 27: 79-88 .
29. Carpenito LJ-Moyet (2005) Hemşirelik Tanıları El Kitabı, Erdemir, F., (Çev.), İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. (İlk Baskı 2004, 10th Edition)
30. Samantaray A. Effects of dexmedetomidine on procedural pain and discomfort associated with central venous catheter insertion. Indian journal of anaesthesia, 2014; 58: 2816.
31. Bodenham A, Babu S, Bennett J et al. Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland: safe vascular access 2016. Anaesthesia 2016; 71: 573-85.
32. Taşar M, Ada F, Gümüş F et al. Chylopericardium resulting from jugular venous catheterization after cardiac surgery: A rare complication. Turkish Journal of Vascular Surgery 2017; 26: 70-2.
33. Donati A, Damiani E, Adrario E et al. Pain and discomfort management during central venous catheter insertion. Indian journal of critical care medicine: peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine, 2014; 18: 417-8.
34. Ada F, Özçınar E, Eryılmaz S et al. The Lower Extremity Ulcer, Mimicking Vascular Symptoms Due to Essential Thrombocythemia. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2014; 67: 79-81.
35. Karadağ A. Dressing materials used in intravenous catheter applications. CU Journal of Nursing School 1999; 3: 35-9.
36. O'grady NP, Alexander M, Burns LA et al. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC)(Appendix 1). Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Clinical infectious diseases, 2011; 52: 162-193.
37. Oliver MJ, Callery SM, Thorpe KE et al. Risk of bacteremia from temporary hemodialysis catheters by site of insertion and duration of use: a prospective study. Kidney international 2000; 58: 2543- 5.
38. Macklin D. Catheter management. In Seminars in oncology nursing 2010; 26:113-20.
39. Arpa Y, Aygun H, Yalcınbas Y et al. Santral Kateter Bakımında Şeffaf Örtü ve Klorheksidin Glukonat Emdirilmiş Şeffaf Örtü Kullanılan Pediyatrik Kardiyovasküler Cerrahi Hastalarının Kateter İlişkili Enfeksiyon Oranlarının Karşılaştırılması. Journal of Research and Development in Nursing, 2013; 15: 57-67.

To cite this article: Çelik D, Yıldız M. Pandemi sürecinde göğüs hastalıkları yoğun bakımında COVID-19 dışı hastalarda tanı konulan toplum kaynaklı veya hastanede gelişen tüm enfeksiyonlar azaldı mı? Turk J Clin Lab 2022; 1: 138-145.

## ■ Orjinal Makale

# Pandemi sürecinde göğüs hastalıkları yoğun bakımında COVID-19 dışı hastalarda tanı konulan toplum kaynaklı veya hastanede gelişen tüm enfeksiyonlar azaldı mı?

*Have all community-acquired or healthcare-associated infections diagnosed in nonCOVID-19 patients in the pulmonary intensive care unit decreased in the pandemic?*

Deniz ÇELİK<sup>1</sup> , Murat YILDIZ<sup>\*2</sup> 

<sup>1</sup>Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Alanya, Antalya/TÜRKİYE

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara/TÜRKİYE

### Öz

**Giriş:** COVID-19 pandemisi nedeniyle sağlık personelinde el hijyeni, alkol bazlı dezenfektan kullanımı, eldiven, maske ve diğer bariyer önlemlerin kullanımında farkındalık artışı gözlenmektedir. Çalışmamızın amacı, 2019 ve 2020 yıllarının ilk 6 aylarında COVID-19 tanısı dışlanmış, yoğun bakım izlemi gereken hastalarda oluşan enfeksiyonların oranlarında bir farklılık olup olmadığını karşılaştırmaktır.

**Gereç ve Yöntemler:** 01/01/2019-30/06/2019 arasındaki 6 ay süreyle (kontrol grubu) ve 01/01/2020-30/06/2020 arasındaki 6 ay süreyle (vaka grubu) ikinci basamak Göğüs Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesine (GYBÜ) kabul edilen tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmamızda hariç bırakma kriteri yoktu. COVID-19 PCR pozitifliği tespit edilen veya COVID-19 PCR testi negatif olsa da klinik ve radyolojik kuşkuyla COVID-19 hastalığı düşünülen, ve/veya spesifik tedavi başlanmış/devam eden hiçbir hasta bu dönemde bu yoğun bakımımıza alınmadığı için çalışmamıza da dahil edilmediler.

**Bulgular:** Çalışmanın kontrol grubu (n=327) ve vaka grubu (n=260) demografik bulgular ve genel özellikleri bakımından benzerdi. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, hastanın GYBÜ'ne nakil geldiği yer, hastanın taburcu edildiği yer, GYBÜ öncesi üçüncü basamak yoğun bakımda entübasyon öyküsü, evde USOT ve/veya NIMV cihazlarının bulunması, eve raporlanan cihaz tipleri ve taburculuk sonrası takipte mortalite durumları, GYBÜ'de NIMV ihtiyacının olması ve NIMV gün sayısı, üçüncü basamak YBÜ'de yatış gün sayısı ve NIMV uygulama gün sayısı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Kontrol grubu ile vaka grubu arasında hastalardan alınan tüm kültürlerin üreme durumu ve kültürlerde üreyen mikroorganizmalar açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (sırasıyla; p=0.775 ve p=0.137).

**Sonuç:** Çalışmamızda GYBÜ'de çalışan sağlık personelinin el hijyeni ve bariyer önlemler hakkında farkındalığında artış olmasına rağmen gerek yüksek riskli dirençli bakteriyel üremelerde dönemler arasında farklılık izlenmemesi gerekse de tanı konulan enfeksiyonlarda dönemler arasında farklılık olmaması enfeksiyon kontrol önlemlerinin içselleştirildiğini ve uygulandığını göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Yoğun bakım enfeksiyonları; el hijyeni; sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlar

Sorumlu yazar\*: Murat YILDIZ, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara/TÜRKİYE

E-posta: drmuratyildiz85@gmail.com

Murat YILDIZ: 0000-0002-9625-9994

Gönderim: 11.11.2021 kabul: 10/3/2022

Doi: 10.18663/tjcl.1022428

Teşekkür: Yoğun Bakımda eşsiz deneyimiyle bizlere yol gösteren Sayın Dr. Tuğrul Şipit hocamıza teşekkürlerimizi sunarız.

Kongre bildiri özeti: Bu çalışma daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamış veya sunulmamıştır.

## Abstract

**Aim:** Due to the COVID-19 pandemic, an increase in awareness is observed in the use of hand hygiene, alcohol-based disinfectant use, gloves, masks, and other barrier measures in healthcare personnel. Our study aims to compare whether there is a difference in the rates of infections in patients who need intensive care follow-up in the non-COVID-19 patient group in the first 6 months of 2019 and 2020.

**Material and Methods:** All patients admitted to the secondary level Pulmonary Intensive Care Unit (PICU) for 6 months between 01/01/2019-30/06/2019 (control group) and 6 months between 01/01/2020-30/06/2020 (case group) were included in the study. There were no exclusion criteria in our study. Patients who were found to be positive for COVID-19 PCR test or whose COVID-19 PCR test was negative, but was thought to have COVID-19 disease with clinical and radiological suspicion, and/or for whom specific treatment was initiated/continued, were not included in our study because they were not taken to our intensive care unit during this period.

**Results:** The control group (n=327) and case group (n=260) of the study were similar in terms of demographic findings and general characteristics. Among the groups, there was no statistically significant relationship between the groups in terms of age, gender, where the patient was transferred to the ICU, where the patient was discharged, intubation history in the tertiary intensive care unit before PICU, presence of LTOT, and/or NIV devices at home, device types reported to the home at discharge and mortality status at post-discharge follow-up, the need for NIV in the hospital and the number of NIV days, the number of days of hospitalization in the tertiary ICU and the number of days of NIV application. There was no statistically significant difference between the control group and the case group in terms of the growth status of all cultures taken from the patients and the microorganisms grown in the cultures (p=0.775 and p=0.137, respectively).

**Conclusion:** In our study, although there was an increase in the awareness of healthcare personnel working in the PICU about hand hygiene and barrier measures, there was no difference between periods in high-risk resistant bacterial growths and there was no difference between periods in diagnosed infections, which shows that infection control measures were internalized and applied.

**Keywords:** Intensive care infections; hand hygiene; healthcare-associated infections

## Giriş

2000'li yıllarda tanımlanan "sağlık bakımı ile ilişkili pnömoni" (SBIP) tanımı bazı nedenlerle artık hastane kökenli/ventilatör ilişkili pnömoni rehberlerinden ve toplum kökenli pnömoni rehberlerine çıkarılmakta ve bu tanım kullanılmamaktadır. Bunun yerine "dirençli enfeksiyon için risk faktörlerinin değerlendirilmesi" önerilmektedir [1]. ATS/IDSA 2016 yılında hastane ve ventilatör kaynaklı pnömoni rehberinde bunun en önemlidenininyapılmışbazıçalışmalardaSBIPolan hastaların çoklu ilaca dirençli patojenlerle enfekte olma risklerinin düşük olduğunun bulunması olduğunu bildirmiştir [2]. Fakat hastane kaynaklı enfeksiyonlar hala yoğun bakım ünitelerinde çok sık görülmekte ve bu ünitelerin en önemli problemi haline gelmektedir. Yine bu enfeksiyonların kritik hastalarda mortalite ve morbiditeyi arttırdığı, hastanede yatış süresi ve maliyeti de arttırdığı bilinmektedir [3]. Eğitim ve farkındalık ile sağlık personellerinin el hijyenine dikkati ile, dezenfektan kullanımıyla ve eldiven-bone-önlük-maske gibi koruyucu

önlemlerin kullanımıyla hastane kökenli enfeksiyonları azaldığı bilinmektedir [4]. Fakat CDC bu konuda sınıflamalarında "Sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlar=Healthcare-associated Infections" isimlendirmesini korumaktadır. Bu sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlar tanımı, santral venöz kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarını, üriner kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonlarını, cerrahi alan enfeksiyonlarını ve ventilatörle ilişkili pnömoniyi içermektedir [5].

COVID-19 hastalığı, Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde tespit edilen yeni bir koronavirüsün neden olduğu bir solunum yolu hastalığıdır. İlk bildirimden itibaren hızla yayılmaya başlamış ve nihayetinde 11 Mart 2020'de, koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından küresel pandemi olarak ilan edilmiştir. COVID-19 pandemisi olarak bilinen Şiddetli Akut Solunum Sendromu-Koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) enfeksiyonu, asemptomatik enfeksiyondan şiddetli viral pnömoni ve sitokin fırtınasına, hayatı tehdit eden ARDS'ye kadar çeşitli klinik durumlara neden olabilir [6].



2019 Aralık - 2020 Ocak ayından bu yana COVID-19 pandemisi nedeniyle sağlık personelinde el hijyeni, alkol bazlı dezenfektan kullanımı, eldiven, maske ve diğer bariyer önlemlerin kullanımında farkındalık artışı gözlenmektedir. Bu gözlem sonucunda hekim, hemşire ve sağlık personellerinde kişisel koruyucu donanım kullanımında belirgin artış gözlemlenmiştir. Aynı zamanda tüm sağlık çalışanlarında kişiden kişiye bulaşan hastalıkların farkındalığında da artış olduğu, el hijyeni farkındalığında artış olduğu, hastane enfeksiyonları ve kişisel koruyucu önlemler hakkındaki farkındalığın artmış olduğunu gözlemledik. Çalışmamızın amacı, 2019 ve 2020 yıllarının ilk 6 aylarında COVID-19 dışlanmış yoğun bakım izlemi gereken hastalarda, ortaya çıkan hastanede gelişen veya toplumdaki kazanılmış olup yoğun bakımda tanı konulan enfeksiyonların oranında bir farklılık olup olmadığını karşılaştırmaktır. Hipotezimiz, 2019 ile 2020 arasında hastanede gelişen veya toplumdaki kazanılmış enfeksiyonların 2020 lehine azalmış olmasıdır.

## Gereç ve Yöntemler

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi'nde 01/01/2019-30/06/2019 arasındaki 6 ay süreyle (kontrol grubu) ve 01/01/2020-30/06/2020 arasındaki 6 ay süreyle (vaka grubu) ikinci basamak Göğüs Hastalıkları Yoğun Bakım ünitesine (GYBÜ) kabul edilen tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Birden fazla yatışı olan hastaların ilk yatışları dikkate alındı. Çalışmamızda herhangi bir hariç bırakma kriteri yoktu. Kesitsel zaman aralığındaki tüm olgular çalışmaya dahil edildi. Çalışmamızdaki olguların enfeksiyonları, toplumdaki kazanılmış - hastanede kazanılmış ayrımı yapılmadan ele alındı. Alınan tüm kültürlerdeki üremeler ve hastalara uygulanan tüm antibiyotikler değerlendirildi.

Hastanemizde 5 yoğun bakım mevcut olup bunlardan 4 tanesi düzey III yoğun bakımdır. Yoğun bakımımız Göğüs Hastalıkları Yoğun Bakım ünitesi olarak özelleşmiş olup düzey II yoğun bakım hizmeti vermektedir. COVID-19 PCR pozitifliği tespit edilen veya COVID-19 PCR testi negatif olsa da klinik ve radyolojik kuşkuyla COVID-19 hastalığı düşünülen, spesifik tedavi başlanmış/devam eden olgular bu dönemde bu yoğun bakımımıza alınmadılar. Bu tarihler arasında Göğüs Hastalıkları yoğun bakımımız "COVID-19 dışı hastalar için ayrılan yoğun bakım" olarak görevlendirildi. Çalışmamız kesitsel olarak planlanmıştır. Hastaneye yatış sırasında tıbbi bilgilerinin anonim olarak araştırmalarda kullanılmasına izin vermiş olan hastaların klinik bilgileri, laboratuvar sonuçları, kültür sonuçları hastane bilgi sisteminden ve hasta dosyalarından

retrospektif olarak elde edildi.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulunun 16.07.2020 tarih 682 nolu kararı ile çalışmaya gerekli olan izin alınmıştır. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 23.11.2021 tarih 2012-KEAK-15/2431 sayılı kararıyla etik kurul izni alınmıştır. Çalışma Helsinki deklarasyonuna uygun olarak yapılmış ve hastalara aydınlatılmış onam belgeleri imzalatılmıştır.

## İstatistiksel Yöntem

Analizler IBM SPSS Statistics 26 paket programı üzerinden yapılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken kategorik değişkenler için sıklıklar (sayı, yüzde), sayısal değişkenler için ise tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma) verilmiştir. Sayısal değişkenlerin normallik varsayımları Kolmogorov Smirnov normallik testi ile incelenmiş ve değişkenlerin normal dağıldıkları görülmüştür. Bu nedenle çalışmada parametrik olan istatistiksel yöntemlerden yararlanılmıştır. İki bağımsız grup arasındaki farklılıklar Bağımsız Örneklem t testi ile incelenmiştir. İki kategorik değişken arasındaki ilişkiler Ki Kare analizi ile kontrol edilmiş Ki Kare analizinde beklenen değer varsayımı sağlanmadığı durumda Fisher's Exact test kullanılmıştır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık 0.05 düzeyinden yorumlanmıştır.

## Bulgular

Çalışmanın kontrol grubu olarak 1 Ocak – 30 Haziran 2019 tarihleri arasında yoğun bakımda tedavi gören tüm olgular (n=327) dahil edilmiştir. Vaka grubu olarak 1 Ocak – 30 Haziran 2020 tarihleri arasında yoğun bakımda tedavi gören tüm olgular (n=260) dahil edilmiştir. Kontrol grubundaki (2019) olguların %56,9'u erkek iken vaka grubunda (2020) bu oran %60,8'dir. Her iki grup demografik bulgular ve genel özellikleri bakımından benzerdi. Kontrol grubu ve vaka grubu arasında yaş (p=0,318), cinsiyet (p=0,342), hastanın GYBÜ'ne kabul edildiği klinik (p=0,142), hastanın taburcu edildiği yer (p=0,101), GYBÜ öncesi üçüncü basamak yoğun bakımda entübasyon öyküsü (p=0,635), evde USOT (p=0,731) ve/veya NIMV cihazlarının kullanılması (p=0,266), eve raporlanan cihaz tipleri (p=0,521) ve taburculuk sonrası takipte mortalite durumları (p=0,291) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 1 ve 2).

**Tablo 1.** Gruplara göre tanımlayıcı veriler

	Kontrol grubu (2019) (n=327)		Vaka grubu (2020) (n=260)		P
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
<b>Cinsiyet</b>					
Kadın	141	43,1	102	39,2	0,342
Erkek	186	56,9	158	60,8	
<b>GYBÜ'ne kabul edildiği klinik</b>					
Poliklinik	1	0,3	2	0,8	0,142
Acil Servis	121	37,0	77	29,6	
Yataklı Servis	8	2,4	11	4,2	
3.Basamak Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ)	197	60,2	170	65,4	
<b>GYBÜ'den taburcu edildiği yer</b>					
Exitus	16	4,9	14	5,4	0,101
Eve taburcu	240	73,4	210	80,8	
Yataklı Servise nakil	32	9,8	18	6,9	
3.Basamak YBÜ'ne nakil	39	11,9	18	6,9	
<b>GYBU Öncesi Entübasyon Oyküsü</b>					
Var	38	11,6	27	10,4	0,635
Yok	289	88,4	233	89,6	
<b>Evde USOT cihazı bulunması</b>					
Var	203	62,1	165	63,5	0,731
Yok	124	37,9	95	36,5	
<b>Evde NIMV cihazı bulunması</b>					
Var	93	28,4	85	32,7	0,266
Yok	234	71,6	175	67,3	
<b>GYBÜ'de NIMV İhtiyacı olması</b>					
Oldu	217	66,4	180	69,2	0,460
Olmadı	110	33,6	80	30,8	
<b>Taburculukta eve cihaz yazılma durumu</b>					
Var	71	21,7	69	26,5	0,173
Yok	256	78,3	191	73,5	
<b>Eve yazılan cihaz tipi (n=140)</b>					
NIMV	56	78,9	49	71,0	0,521
USOT	7	9,9	8	11,6	
NIMVve USOT	8	11,3	12	17,4	
<b>Mortalite durumu</b>					
Yaşıyor	163	49,8	141	54,2	0,291
Exitus	164	50,2	119	45,8	

F:Fisher's Exact (Ki Kare analizinde beklenen değer varsayımı sağlanmadığında) kullanılmıştır.

GYBÜ'nde NIMV ihtiyacının olması (p=0,460), GYBÜ'de kullanılan NIMV gün sayısı (p=0,699), GYBÜ öncesi üçüncü basamak YBÜ'de yatış gün sayısı (p=0,127), üçüncü basamak YBÜ'de NIMV uygulama gün sayısı (p=0,879) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 2). Yoğun bakımımıza yatan her hastaya APACHE II yapılmaktadır. Kontrol grubu için 15.97±4.93 (ortalama±SD), Vaka grubu

için 17.31±6.37 skorları elde edildi. Veriler normal dağılıma uymadığından Mann Whitney U testi ile gruplar arasındaki fark anlamlı sonuçlandı (p=0.003). Böylece 2020 olgularının genel durumlarının ağırlıklarının 2019'a göre belirgin daha yüksek olduğu ve daha yüksek APACHE II puanlarına sahip oldukları gözlemlendi (Tablo 2).

**Tablo 2 .** Gruplara göre yoğun bakım ünitesindeki tanımlayıcı veriler

	Kontrol grubu (2019) (n=327)		Vaka grubu (2020) (n=260)		P
	Ortalama	S.D.	Ortalama	S.D.	
Yaş	71,72	12,31	70,73	11,36	0,318
APACHE II skoru*	15,97	4,93	17,31	6,37	<b>0,003**</b>
3. Basamak YBÜ Yatış Gün sayısı	3,71	3,59	4,33	4,04	0,127
3. Basamak YBÜ Entübe Geçirilen Gün Sayısı (n=65)	3,26	2,33	4,70	4,03	0,103
3. Basamak YBÜ NIMV Uygulama Gün Sayısı	3,24	3,23	3,30	3,52	0,879
2. Basamak GYBÜ NIMV Uygulama Gün Sayısı	7,55	7,87	7,28	5,10	0,699

\* Mann Whittney U testi. Diğer değerler için Bağımsız örneklem t testi uygulanmıştır. \*\*p<0.005

Tablo 1 ve 2’de özetle, 2019 ve 2020 yıllarında çok büyük oranda benzer özellikteki hastaların yatırılmış olduğu, grupların birbiri ile karşılaştırılabilir olduğu görülmektedir.

Kontrol grubu ile vaka grubu eşlik eden hastalıklar ve antibiyotik kullanımı açısından karşılaştırıldı. Komorbiditeler açısından kardiyovasküler hastalıklar, metabolik hastalıklar, nörolojik hastalıklar ve malign hastalıklar açısından anlamlı farklılık izlenmedi (sırasıyla p=0,103, p=0,365 p=0,705, p=0,279). Ayrıca gruplar arasında kullanılan antibiyotik sayısı ortalaması (p=0,106) ve antibiyotik kullanılan gün sayısı ortalaması (p=0,378) açısından da anlamlı farklılık izlenmedi.

Kontrol grubu olgularının %94,5’inde pulmoner hastalık bulunmakta iken vaka grubunda bu oran %99,2’dir. Kontrol grubunda antibiyotik kullanım oranı %91,1 iken vaka grubunda ise %85,8’dir. Bu iki parametrede istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmiş olsa da (p=0,002) klinik bir anlamı olmadığı düşünüldü. Kontrol grubu ile vaka grubu arasında hastaların pnömoni (p=0,544) ve bronşiektazi (p=0,098) tanılarının

bulunması açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Ayrıca yatış ve taburculuk Nötrofil/Lenfosit oranı (NLR) (p=0,880 ve p=0,933) ve CRP değerleri (p=0,354 ve p=0,148) açısından da anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 3’de gruplara göre hastalardan hastaneye yatışın ilk gününde alınmış olanlar dahil edilerek alınmış tüm kültürlerin üreme durumu gösterilmiştir. Kontrol grubu ile vaka grubu arasında hastalardan alınan tüm kültürlerin üreme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,775).

Her iki grup arasında kültürlerde üreyen mikroorganizmalar açısından farklılık olup olmadığı değerlendirildi (Tablo 4) ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,137).

Kültür için alınan örneklerin lokalizasyonlarına ve gruplara göre üreme sonuçları Tablo 5’de gösterilmiştir. Totalde en sık üremeler idrar kültürü ve balgam kültürü örneklerinde gerçekleşmiştir.

**Tablo 3 .** Gruplara göre kültürlerde üreme durumu

	Kontrol grubu (2019) (n=327)		Vaka grubu (2020) (n=260)		p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Kültürlerde üreme oldu	117	35,8	96	36,9	0,775
Kültürlerde üreme olmadı	210	64,2	164	63,1	

Ki kare testi uygulandı.

**Tablo 4.** Gruplara göre kültürlerde üreyen etkenlerin dağılımları

	Kontrol grubu (2019)		Vaka grubu (2020)		Ki Kare	p
	Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %		
<b>Acinobacter spp.</b>	27	11,6	16	9,5	12,324	0,137
<b>Candida spp.</b>	31	13,4	24	14,3		
<b>Enterobacter spp.</b>	12	5,2	3	1,8		
<b>Enterococcus spp</b>	19	8,2	14	8,3		
<b>Escherichia coli</b>	25	10,8	24	14,3		
<b>Klebsiella spp.</b>	40	17,2	30	17,9		
<b>Pseudomonas spp.</b>	33	14,2	18	10,7		
<b>Stafilococcus spp.</b>	5	2,2	13	7,7		
<b>Diğer (VRE, MRSA, MSSA vb.)</b>	40	17,2	26	15,5		

Ki kare testi uygulandı.

**Tablo 5.** Üremelerin alındıkları lokalizasyona göre dağılımı

	Balgam Kültürü		Bronkoalveolar lavajı kültürü		Endotrakeal aspirat kültürü		Kan kateter kültürü		Boğaz kültürü		Burun kültürü		İdrar kültürü		Kan kültürü		Gaita kültürü		Periton sıvısı kültürü		
	2019	2020	2019	2020	2019	2020	2019	2020	2019	2020	2019	2020	2019	2020	2019	2020	2019	2020	2019	2020	
<i>Acinetobacter spp</i>	12	6	8	1	2	4	1		2	2	1			1	1						
<i>Albicans dışı candida spp.</i>	2	2	1						1	1			11	6	1						
<i>Aspergillus Flavus</i>			1																		
<i>Candida Albicans</i>	5	2	3		2		3	1					11	4							
<i>Corynebacterium spp</i>	3		1		1	1															
<i>Enterobacter spp.</i>	2	1	1		2				1	1			5	2							
<i>Enterococcus spp.</i>					1								18	14	2		5				
<i>Escherichia Coli</i>	1	2			1	1			1	2		1	13	21	2						
<i>Enterobacter spp. GSBL (+)</i>													2								
<i>Escherichia Coli GSBL (+)</i>	1				1								5								
<i>Klebsiella spp. GSBL (+)</i>					1								1	1							
<i>Haemophilus influenzae</i>	5																				
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>					1																
<i>Herbaspirillum huttiense</i>			1																		
<i>Klebsiella spp.</i>	16	8	3		3	6	2	1	5	1	1	12	13	4	3						
<i>Kocuria kristinae</i>					1																
<i>Koagülaz negatif stafilokok</i>													1	1							
<i>MRSA</i>											3	5									
<i>MSSA</i>					1		2		5		4		3	2							
<i>Proteus spp.</i>											1		1								
<i>Pseudomonas spp</i>	17	9	4		1	1		4		1		1	1	1						2	
<i>Ralstonia picketti</i>														2							
<i>Serratia spp.</i>	1			1									1								
<i>Stafilococcus epidermidis</i>		1			1				1					1	1						
<i>Stafilococcus haemolyticus</i>						1								1	1						
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	1			1				3					1							
<i>VRE</i>																	6	1			
<i>Morexella catarhalis</i>		1																			
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>					1																
<i>Trichosporon asahii</i>													1								

Bulgular özetlenecek olunursa, pandemi nedeniyle her ne kadar sağlık personelinde el hijyeni ve bariyer önlemlerin kullanımında bir artış gözlemlendiğini düşünüyorsak ta, birbiri ile benzer hasta profiline sahip kontrol grubu (2019 yılı) ile vaka grubu (2020 yılı) arasında tanı konulan enfeksiyonların oranları ve üreyen mikroorganizmaların oranları açısından anlamlı farklılık tespit edilememiştir.

## Tartışma

ABD hastalık kontrol ve önleme merkezi (Centers for Disease Control and Prevention: CDC) sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonların sınıflanmasını 4 ana başlıkta incelenmektedir. Bunlar santral venöz katater ilişkili enfeksiyonlar, üriner katater ilişkili üriner sistem enfeksiyonları, ventilatör ilişkili pnömoni ve cerrahi alan enfeksiyonlarıdır [5]. Ayrıca ventilatör ilişkili pnömoni dışında hastanede gelişen pnömoni ve ventilatör ilişkili tracheobronşit, hastanede gelişen kateter dışı üriner sistem enfeksiyonları bu listeye eklendiğinde bu grup çok büyük oranda hastane ilişkili enfeksiyonları temsil etmektedir. Hastane ilişkili enfeksiyonların patogenezleri incelendiğinde medikal ekipmanlardan doğrudan bulaşma ile, kişiden kişiye bulaşma ile (örn. Hepatit B virüsü), çevresel patojenlerin (örn. Pseudomonas aeruginosa) taşınması ile, sağlık çalışanlarının el hijyeni kurallarına uymaması nedeniyle (örn. S. aureus, Proteus mirabilis, Klebsiella spp., ve Acinetobacter spp.) hastaya transfer olabilen patojenler, hastane florasının katater girişlerinin çevresine, oral ve nazal flora ve üriner katater çevresine kolonizasyonu (film tabaka), kataterlerden asendan yol ile patojenlerin hedef alana ulaşması, akciğere ise mikroaspirasyonlar ile etkenin ulaşması sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonların temel patogenezleridir [7,8].

CDC 2005 yılında yayınladığı rapora göre Pittsburg çevresinde yoğun bakım hastalarında santral venöz kateter ilişkili enfeksiyonları azaltacak 4 yıl süren katılımın gönüllü olduğu 5 aşamalı bir yöntem uygulanmıştır. Bu yöntemler içinde kateter yerleştirilmesi ve bakımı sırasında personelin el hijyeni ve en üst düzeyde steril önlemler alması (eldiven, maske, önlük, chlorhexidine ile cilt temizliği ve bunun gibi) ve eğitim gibi uygulamalar yapılmıştır. Sonuç olarak kateter ilişkili enfeksiyonlarda %68 düşüş izlenmiştir [9]. CDC kateter ilişkili enfeksiyonları önleme kontrol listesinde el hijyeni, aseptik teknik ve en üst düzeyde bariyer önlemleri (maske, bone, önlük, steril eldivenler ve steril tam vücut giysisi) önermektedir [10].

Yoğun bakım kliniğimizde hastalarımızın santral venöz kateterlerinden alınmış olan kültürlerde üreme nadir görülmüştür. Bunun nedeni olarak, yoğun bakım kliniğimizde tüm intravasküler girişimlerde el hijyeni, aseptik teknik, bariyer

önlemler kullanılmaktadır. Ayrıca santral venöz kateterlere ilişkin bakım prosedürü düzenli aralıklarla uygulanmaktadır. 2019 ile 2020 arasında anlamlı farklılık izlenmemiş olmasını prosedürlerin doğru uygulanmasına bağlıyoruz.

SHEA/IDSA üriner kateter ilişkili üriner enfeksiyonları uygulama kılavuzu 2014 güncelleme uygulama önerilerinde hastanelerde üriner kateter ilişkili enfeksiyonların önlenmesinde uygulanacak kurallar içinde, CDC veya WHO klavuzlarına göre el hijyeni kurallarına uyulmasını, kateterlerin yerleştirilmesi esnasında aseptik tekniğe uyulmasını, steril eldiven kullanılmasını belirtmişlerdir [11].

Yoğun bakım kliniğimizde en sık üreme kaynağı idrar kültürleri olmuştur. Hastaların büyük çoğunluğunun ileri yaş olması, solunum yetmezliğinin eşlik etmesi, ek oksijen ve/veya mekanik ventilasyon gereksinimi nedeniyle üriner kateter ihtiyaç haline gelmektedir. Gerekli steril teknik kullanılmasına ve düzenli bakım ve takipler yapılmasına rağmen üremeler devam etmiştir. Vaka grubu ile kontrol grubu arasında gerek üreme sıklığı gerekse de üreyen mikroorganizmalar benzer sonuçlanmıştır.

IDSA/ATS 2016 tedavi ve yönetim kılavuzunda sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlar tanımının kaldırıldığını, hastanede gelişen pnömoni ve ventilatör ilişkili pnömoni tanımlarının ise korunduğunu belirtmişlerdir. Sağlık bakımı ilişkili enfeksiyon hastaları için tedavi önerisinde bulunmamışlar ve her bir hastanenin kendi antibiyogramlarında elde ettiği sonuçlara göre tedavilerin belirlenmesini önermişlerdir [2].

Yoğun bakımımızda alınan her kültürün sonucu ve antibiyogramı enfeksiyon hemşiresi ve enfeksiyon hastalıkları uzman hekimi ile klinik hekim ve hemşirelerince birlikte değerlendirilmektedir. Kolonizasyon-enfeksiyon ayrımı hastanın klinik bulguları, laboratuvarı, ve varsa görüntüleme bulguları ile birlikte güncel kılavuzlara göre karar verimmiştir. Çalışmamıza alınan hastalar antibiyotik tedavi başlanmış hastalardır. Kolonizasyonlara antibiyotik tedavi başlanmamıştır. Antibiyotik kararı hastanemiz florası ve antibiyogramdaki duyarlılık esaslarına göre değerlendirilmiştir. Çalışmamızın konusu olmasa da verilen tedavilerin başarısı eve taburculuk oranları ile ölçülmekte olup, her iki dönem için eve taburculuk oranları %90'ın üstündedir.

SHEA/IDSA ventilatör ilişkili pnömoni önleme kılavuzunda ventilatör ilişkili pnömoni önleme stratejilerinde sağlık personellerinin el hijyenine ve diğer sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonların kontrol ve bariyer önlemlerine uygun davranmaları gerektiği ifade edilmektedir [12].

Sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlar ile ilişkili tüm kılavuzlarda

belirtildiği gibi tüm sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonları önleme stratejilerinde sağlık çalışanlarının el hijyeni ve bariyer önlemleri kullanması açıkça önerilmektedir.

Göğüs hastalıkları yoğun bakım ünitemizde çalışan hekim ve sağlık çalışanları hastane enfeksiyon kontrol komitesince her yıl online ve yüz yüze eğitilmekte olup ve personelin günlük uygulamaları denetlenmektedir. Her gün ve özellikle her üreme geliştiğinde klinik eğitim sorumlusu, enfeksiyon hastalıkları uzmanı, göğüs hastalıkları uzmanı, sorumlu hemşire ve üremeli hastaya bakım veren hemşire toplanmaktadır. Toplantıda gerek tedavi düzenlenmesi gerekse de eksikliklerin tespiti ve gerekirse de ek önlemler (izolasyon vb. gibi) alınması planlanmaktadır. Bu nedenle her ne kadar COVID-19 pandemi döneminde hekim ve sağlık personelinde koruyucu bariyer önlemlerin kullanımında artış izlense de, sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonları önlemede kliniğimizde rutin alınan önlemlerin alışkanlık haline gelmiş olması, personelin eğitilmiş olması, uygulamaların sürekli denetlenmesi ve her kültürde üremenin de olgu bazında denetlenmesi kültür üreme oranlarında ilave bir artış izlenmemesini sağladığını düşünüyoruz.

## Sonuç

Sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlar ve özellikle de yoğun bakımda tanı konulan enfeksiyonların önlenmesinde sağlık personelinin el hijyeni kurallarına uyması, maske-eldiven-önlük-bone gibi bariyer önlemleri kullanması son derece önemlidir. Çalışmamızda Göğüs hastalıkları yoğun bakım ünitesinde çalışan sağlık personellerinin bariyer önlemler hakkında farkındalığında artış olmasına rağmen gerek yüksek riskli dirençli bakteriyel üremelerde dönemler arasında farklılık izlenmemesi gerekse de tanı konulan enfeksiyonlarda dönemler arasında farklılık olmaması enfeksiyon kontrol önlemlerinin içselleştirildiğini ve uygulandığını göstermektedir.

## Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

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

## Kaynaklar

1. Erişkinlerde Toplumda Gelişen Pnömoniler Tanı ve Tedavi Uzlaşma Raporu 2021. (Erişim tarihi:16.07.2021). <https://www.toraks.org.tr/site/community/downloads/IANyRwJoRE7AGFc>
2. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 61-111. Erratum in: *Clin Infect Dis* 2017; 64: 1298. Erratum in: *Clin Infect Dis* 2017 ; 65: 1435. Erratum in: *Clin Infect Dis* 2017; 65: 216.

3. Metlay JP, Waterer GW, Long AC et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: 45-67.
4. Öztürk R, Cesur S, Şimşek EM, Şen S, Sanal L. Yoğun bakım ünitesinde çalışan sağlık personellerinin enfeksiyon kontrol önlemleri hakkındaki bilgi düzeyinin değerlendirilmesi. *Ortadoğu Medical Journal / Ortadoğu Tıp Dergisi*. 2018; 10: 289-96.
5. CDC web sitesi, (Erişim tarihi:16.07.2021) <https://www.cdc.gov/hai/infectiontypes.html>
6. Khaled Habas, Chioma Nganwuchu, Fanila Shahzad et al. Resolution of coronavirus disease 2019 (COVID-19), Expert Review of Anti-infective Therapy 2020; 18: 1201-11.
7. Pittet D, Dharan S, Touveneau S, Sauvan V, Perneger TV. Bacterial contamination of the hands of hospital staff during routine patient care. *Arch Intern Med* 1999; 159: 821-6.
8. Haque M, Sartelli M, McKimm J, Abu Bakar M. Health care-associated infections - an overview. *Infect Drug Resist* 2018; 11: 2321-33.
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Reduction in central line-associated bloodstream infections among patients in intensive care units--Pennsylvania, April 2001-March 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54: 1013-6.
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) web sitesi, (Erişim tarihi 16.07.2021). <https://www.cdc.gov/hai/pdfs/bsi/checklist-for-CLABSI.pdf>
11. Lo E, Nicolle LE, Coffin SE, Gould C, Maragakis LL, Meddings J, Pegues DA, Pettis AM, Saint S, Yokoe DS. Strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35: 464-79.
12. Klompas M, Branson R, Eric C et al. Strategies to Prevent Ventilator-Associated Pneumonia in Acute Care Hospitals: 2014 Update." *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2014; 35: 915-36.

To cite this article: Menekse S, Menekse D. Comparison of the Efficacy of Oral and Parenteral Bisphosphonates in Patients with Postmenopausal Osteoporosis: A single-center, retrospective clinical study. Turk J Clin Lab 2022; 1: 146-152.

## ■ Orjinal Makale

# Comparison of the Efficacy of Oral and Parenteral Bisphosphonates in Patients with Postmenopausal Osteoporosis: A single-center, retrospective clinical study

## *Postmenapozal Osteoporozlu Hastalarda Oral ve Parenteral Bifosfonatların etkinliğinin Karşılaştırılması: Tek merkezli retrospektif klinik Çalışma*

Serdar MENEKSE\*<sup>1</sup> , Dursune MENEKSE<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Adana Seyhan Devlet Hastanesi, ortopedi kliniği

<sup>2</sup>Adana Seyhan Devlet Hastanesi, kadın hastalıkları ve doğum kliniği

### ABSTRACT

**Aim:** The aim of the study is to compare the efficacy of oral and parenteral bisphosphonates used in the treatment of postmenopausal osteoporosis.

**Material and Methods:** Patients older than 50 years who were diagnosed with postmenopausal OP and treated with oral or parenteral bisphosphonate between 2016 and 2019 were included in the study. The patients were grouped by treatment; 80 patients receiving oral bisphosphonate and 80 patients receiving parenteral bisphosphonate were divided into two groups as group 'O' and group 'P', respectively. The results of the second-year treatment of 160 patients, who were treated regularly and could be followed-up for at least 2 years, were evaluated and compared.

**Results:** According to the pre-treatment state in both groups; vertebral and femoral bone mineral density (BMD) and T-scores showed significant improvement. The mean improvement in vertebral and femoral T-scores and femoral BMD values was better in group 'P' with a statistically significant difference. In the oral bisphosphonate group, there was a statistically significant difference between the groups in favor of alendronate in the femoral T-score, while, in the parenteral bisphosphonate group, the improvement in the vertebral and femoral T-score was better in the zoledronate subgroup and statistically significant.

**Conclusion:** This study concluded that oral and parenteral bisphosphonates are effective in the treatment of postmenopausal OP. Nevertheless, parenteral bisphosphonates were found to be more effective in terms of mean improvement in vertebral and femoral T-scores and femoral BMD.

**Keywords:** DEXA; bisphosphonate; Postmenopausal osteoporosis; zolendronic acid.

Corresponding Author\*: Serdar MENEKSE, Adana Seyhan Devlet Hastanesi, ortopedi kliniği

E-posta: dr.serdarmenekse@gmail.com

ORCID: 0000-0002-4121-8917

Received: 05.07.2021 accepted: 24.02.2022

Doi: 10.18663/tjcl.764506

## Öz

**Amaç:** Çalışmamız postmenopozal osteoporoz (OP) tedavisinde kullanılan oral ve parenteral bifosfonatların etkinliklerini karşılaştırmayı amaçlamaktadır.

**Gereç ve Yöntemler:** 2016-2019 yılları arasında postmenopozal OP tanısı konularak, oral yada parenteral bifosfonat ile tedavi edilen 50 yaş üstü hastalar çalışmaya dahil edildi. Tedaviye göre oral bifosfonat alan 80 hasta grup 'O' ve parenteral bifosfonat alan 80 hasta grup 'P' olarak iki gruba ayrıldı. Tedavilerini düzenli alan ve en az 2 yıl takibi yapılabilen 160 hastanın tedavinin 2. Yılda sonuçları değerlendirilerek karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Her iki grupta tedavi öncesine göre; vertebra ve femur kemik mineral yoğunluğu (BMD) ve T-skorlarında anlamlı düzelme olduğu görüldü. Vertebra ve femur T-skorundaki ve femur BMD değerindeki ortalama düzelme bakımından grup 'P' daha iyiydi ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Oral bifosfonat grubunda femur T-skorunda alendronat lehine gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu ve parenteral bifosfonat grubunda ise vertebra ve femur T-skorundaki düzelme zoledronat alt grubunda daha iyiydi ve istatistiksel olarak anlamlıydı.

**Sonuç:** Çalışmamızın sonuçları; postmenopozal OP'nin tedavisinde oral ve parenteral bifosfonatların etkili olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte vertebra ve femur T-skorlarında ve femur KMY ortalama düzelme bakımından parenteral bifosfonatlar daha etkili bulundu.

**Anahtar kelimeler:** DEXA; bifosfonat; Postmenopozal osteoporoz; zoledronik asit.

## Introduction

Osteoporosis (OP) is a systemic metabolic bone disease which is characterized by low bone mass and impaired bone microarchitecture and increases susceptibility to fractures [1] [2]. In two large-scale studies conducted recently in our country, the incidence of OP was reported as 12.9-19.6% [3] [4]. Osteoporotic fractures are associated with morbidity and mortality as well as significant social and economic consequences [5]. Practices for prevention, diagnosis and treatment of OP can prevent fractures and their sequelae [6]. Bisphosphonates (BF) are the first-line treatment drugs with proven efficacy in reducing the risk of vertebral, hip and non-vertebral fractures. BFs that have been approved by the US Food and Drug Administration (FDA) for prevention and treatment of OP include alendronate, ibandronate, risedronate and zoledronate [6][7]. BF, which is very commonly used in the treatment of OP, binds hydroxyapatite in bone and creates resistance to the action of pyrophosphatases, thus reducing bone resorption. BFs used in OP treatment have oral or parenteral forms. Several studies reported various efficacy and side-effect rates [5][7]. On the other hand, the efficacy and side-effects of selected medication, and the medication adherence of patients are also important [8][9]. However, there are a few studies that compare the efficacy, side-effect and the medication adherence for various forms of BFs [10][11].

In this study, we aimed to compare the efficacy of oral and parenteral BFs used in the treatment of postmenopausal OP.

## Material and Methods

Patients aged 65 and older who were diagnosed with postmenopausal OP and treated with oral or parenteral bisphosphonate for 3 years between 2016 and 2019 in the clinics where the authors have worked were included in the study. Medical and demographic data of the patients were recorded. Secondary OP cases and patients meeting with any of the exclusion criteria [5], including those having additional criteria (metabolic, endocrine, neuropsychiatric, malignancy, etc.) or those consuming alcohol, smoking and using a steroid for long-term ( $\geq 5$  mg and  $\geq 3$  months), those being confined to bed, those having implant on bone densitometry scanning region (hip and vertebra), and those discontinued the treatment due to BF intolerance or other serious side-effects, were not included in the study. The results of bone density scanning performed by Lunar-DPX IQ device or the results converted to Lunar values [12] were included in the study. This study was conducted as per the ethical rules stated in the 2013 revision of the Declaration of Helsinki (1964). The patients were informed that their results are to be used for scientific purposes, and their consents were obtained [Approval of the Ethics Committee of Adana City Hospital was obtained (Date: 22.04.2020/ decision no: 803).



The points to consider in posterior-anterior vertebra (L1-L4) and femoral neck (Total) measurements in bone density scanning were determined, and the devices were maintained and calibrated according to the recommendations of the International Society for Clinical Densitometry [13] and the Turkey Association of Nuclear Medicine [14]. Calibration, testing, inspection and phantom measurements of the devices were performed by certified technicians regularly. The heights and weight of the participants were measured without heavy clothes and then they were scanned by Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA). The cases with OP were identified by their T-scores according to the World Health Organization (WHO) criteria. The treatment to be applied was determined according to the patient's preference (tablet or needle), concomitant disorders (BF intolerance due to gastritis, ulcer, etc.), Social Security Institution's (SSI) criteria and the physician's preference. The SSI's reimbursement criteria were considered for the diagnosis and treatments.

The patients were retrospectively divided into two groups according to the treatment they have received. The patients in group O receiving oral BF were administered with [alendronate 70 mg/week (n=25), ibandronate 150 mg/month (n=24)], risedronate 35 mg/week or 150 mg/month (n=23)). In group P receiving parenteral BF, 50 patients were administered with 5 mg zoledronate by 15-min intravenous infusion once a year, and 30 patients were administered with 3 mg ibandronate by IV infusion (IV) every three months. Before the drug administration, the biochemical test results of the patients were evaluated, and no drugs were administered to those with renal dysfunction and the resulting side-effects were recorded. Also, vitamin d replacement treatment was not administered before the treatment, but all the patients on BF treatment were given 800 IU/day of vitamin D3, 1,200 mg/day of calcium.

The patients were called for periodic checks. Any increase or decrease in the patients' complaints and any side effects were noted. Also, the patients underwent a comprehensive physical examination. The results of the second-year treatment of 160 patients who were treated regularly and could be followed-up for at least 2 years were evaluated. The bone mineral density (BMD) and T-scores were evaluated by DEXA.

### Statistical Analysis

The obtained data were classified numerically and categorically and saved in Excel. The pre-treatment and second-year treatment results of the patients were analyzed statistically.

The descriptive statistics were given as mean±standard deviation and percentage. The conformity of the data with normal distribution was determined by Kolmogorov-Smirnov test. In significance analyses: In group comparisons, the mean improvement rates in BMD and T-score were compared using the independent t-test. In subgroup comparisons, the Kruskal-Wallis test was used in the comparison of more than two groups, while the Mann-Whitney U test was used in post-hoc analysis and/or in comparison of two groups. In intra-group comparisons, the treatment utilization rates were evaluated by comparing to baseline values and control values using the Paired t-test. The p values below 0.05 (p<0.05) were considered statistically significant.

### Results

No statistically significant difference was found between group O (n=80) and group P (n=80) in terms of mean age (68.3±5.26 and 72.85±5.37) and mean body mass index (BMI) (27.56±5.54 and 28.85±5.48) (p=0.459 and p=0.413, respectively). Both groups showed significant improvement in vertebral and femoral BMD and T-scores at the end of 2-year treatment compared to baseline (Paired t-test; Table 1). It was seen that the patients have benefited from both treatment methods.

**Table 1.** Changes in T-scores in treatment Tab

Parameters	Group 1 n=80 (oral bisphospho- nate)	Group 2 n=80 (parenteral bisphospho- nate)	p*
L1-L4 t score 1. End of year	-3.156±0.87	-2.785±1.02	
L1-L4 t score 2. End of year	-2.952±0.92	-2.125±0.79	
p**	0.000	0.000	
L1-L4 t score change	0.312±0.07	0.698±0.12	0.003
Vertebral BMD	0.698±0.15	0.912±0.09	
Vertebral BMD 2. End of year	0.792±0.13	0.974±1.17	
p**	0.002	0.005	
Change in Vertebral BMD	0.057±0.018	0.089±0.16	0.064
Femoral neck T-score	-2.417±1.21	-2.428±1.12	
Femoral neck T-score End of 2nd year	-2.213±1.07	-1.659±0.89	
p**	0.001	0.000	
Femoral neck Change in T-score	0.179±0.07	0.812±0.09	0.000

\*Independent Samples t-test, \*\*Paired t-test

On the other hand, the mean improvement in vertebral and femoral T-score was better in group P and there was a statistically significant difference between the groups ( $p^*=0.003$  and  $p=0.000$ , respectively; Table 1). Nevertheless, no significant difference was found between the groups in terms of vertebral BMD ( $p=0.064$ ; Table 1). In subgroup comparisons, although there was a statistically significant difference in femoral neck

T-score in favor of alendronate in the oral BF group ( $p=0.042$ ; Table 2), no statistically significant difference was found between oral sub-groups in terms of improvement in vertebral T-score and vertebra values ( $p=0.106$ ,  $p=0.878$ , respectively; Table 2). In sub-group comparisons, there was also no significant difference between the groups in terms of age and BMI (Table 2, 3).

**Table 2.** Sub-group comparison in group O

Parameters	Alendronate (n=30)	Ibandronate (n=30)	Risedronate (n=20)	p*
Age (year; significance $\pm$ sd)	70.12 $\pm$ 4.03	73.25 $\pm$ 6.48	72.36 $\pm$ 6.97	0.571
Body mass index (significance $\pm$ sd)	27.13 $\pm$ 5.97	27.04 $\pm$ 5.14	28.42 $\pm$ 6.03	0.617
Change in L1-L4 t-score	0.506 $\pm$ 0.08	0.197 $\pm$ 0.07	0.325 $\pm$ 0.08	0.106
Change in Vertebral BMD	0.123 $\pm$ 0.06	0.0336 $\pm$ 0.01	0.049 $\pm$ 0.01	0.878
Change in femoral neck T-score	0.302 $\pm$ 0.07	0.2756 $\pm$ 0.12	0.025 $\pm$ 0.07	0.042**

\*Kruskal-Wallis test, \*\*Alendronate group showed significantly greater improvement (post-hoc Mann-Witney U test), SD: standard deviation

In the parenteral BF group, the improvement in vertebral and femoral T-score was better in the zoledronate sub-group and statistically significant ( $p=0.043$  and  $p=0.035$ , respectively; Table 3). On the other hand, although the mean improvement in vertebra value was better in the zoledronate group, no statistically significant difference was found ( $p=0.088$ , Table 3).

In this study, the results of the patients who discontinued the treatment due to serious adverse effects other than tolerable gastrointestinal side effects of oral BFs and symptoms like influenza that are seen after IV administration of parenteral BFs and are tolerable by patients were not evaluated

**Table 3.** Sub-group comparison in group P

Parameters	Zoledronate (n=40)	Ibandronate (n=40)	p*
Age (year; significance $\pm$ sd)	76.36 $\pm$ 5.78	75.57 $\pm$ 5.42	0.597
Body mass index (significance $\pm$ sd)	26.45 $\pm$ 5.36	26.38 $\pm$ 4.95	0.390
L1-L4 t score change	0.890 $\pm$ 0.15	0.606 $\pm$ 0.10	0.043
Change in Vertebral BMD	1.128 $\pm$ 0.22	0.495 $\pm$ 0.09	0.088
Change in femoral neck T-score	0.310 $\pm$ 0.29	0.093 $\pm$ 0.03	0.035

\*Mann-Witney U test, SD: standard deviation

## Discussion

The most used in OP scanning and diagnosis is BMD measurement in hip and lumbar region with DEXA method. According to the diagnosis criteria of WHO (World Health Organization), OP is diagnosed with a T-score  $\leq -2.5$  [6][13][15]. According to the treatment expenses reimbursement system applied in our country, OP treatment is evaluated based on the DEXA results, thus the BMD and T-scores obtained by DEXA measurements are important for diagnosis and treatment continuity [6][16]. In postmenopausal OP treatment, various drugs with proven efficacy in reducing the risk of fractures are used. The most commonly used agents in the pharmacological treatment of OP are BFs such as alendronate, risedronate and

ibandronate, and raloxifene, denosumab and parathyroid hormone, as selective estrogen receptor modulator [7]. Antiresorptive and anabolic agents used in OP treatment have different doses and modes of administration. However, BFs are still basic treatment agents in OP [7][11].

In this retrospective cross-sectional study, using the vertebral and femoral BMD and T-scores, we evaluated the effectiveness of oral (alendronate, ibandronate and risedronate) or parenteral (zoledronate, ibandronate) BF treatment protocol administered to 160 patients, who were diagnosed with postmenopausal OP according to the WHO criteria considering the T-scores determined using DEXA, and followed-up for two years.

A recent systematic review and meta-analysis study, where the

cost-effectiveness of oral and parenteral drugs in OP treatment, reported that oral aledronate and parenteral zoledronate are the best first-line treatment option in postmenopausal OP. This study also reported that there was no statistically difference between the existing drugs in terms of the efficacy in preventing hip fractures. Another recent meta-analysis on the efficacy of different BFs in preventing osteoporotic fracture reported that alendronate and zoledronic acid are the most effective agents in preventing femoral, vertebral and non-vertebral osteoporotic fractures [11].

In our study, both groups showed significant improvement in vertebral and femoral neck BMD and T-scores at the end of a 2-year treatment compared to baseline (Table 1). It was seen that the patients have benefited from oral or parenteral BF treatment methods. On the other hand, the mean improvement in vertebral and femoral neck T-score was better in group P and there was statistically significant difference between the groups (Table 1). Group P showed better improvement in femoral neck BMD value, and there was a statistically significant difference between the groups, however, no significant difference was found between the groups in terms of vertebra BMD values (Table 1).

Although there are many oral BF compounds, the 3rd generation BFs (neridronate, alendronate, olpadronate, risedronate, ibandronate) are most preferred today. Studies have proven that BFs are effective in the treatment of women with postmenopausal OP [7]. A meta-analysis showed that alendronate reduced hip fractures by about 55% in women with postmenopausal OP [17]. A reduction in vertebral fractures was seen by clinical observations at the end of the first year of the treatment. A meta-analysis study reported that protection from hip fracture was evident after 18 months of treatment [18]. Its efficacy in preventing hip fractures was significant in women with and without a vertebral fracture after the 18th month, which has maintained for 36 months [18] [19]. In a study conducted by Aslan et al. [20] to evaluate the efficacy of 6 different drugs (alendronate, ibandronate, risedronate, calcitonin, strontium and raloxifene) in 144 patients with postmenopausal OP based on vertebral and femoral BMD and T-scores, it was reported that aledronate has a significant effect, especially on vertebral BMD and T-scores.

In subgroup comparisons under our study, there was a statistically significant difference in femoral neck T-score in favor of alendronate in the oral BF group (Table 2). However, there was no statistically significant difference between oral

sub-groups in terms of improvement in vertebral T-score, vertebral and femoral neck BMD values (Table 2).

Zoledronate used in OP treatment as a parenteral BF is an FDA-approved agent with proven efficacy in preventing new fractures after an osteoporotic hip fracture. In HORIZON-PFT study with a large series to determine the efficacy of zoledronic acid in postmenopausal OP, the patients were administered with zoledronic acid at baseline, 12 and 24 months. The patients were followed up for 2 years and compared with the placebo group [21]. The primary endpoint of this study was a new vertebral fracture and hip fracture. In the zoledronic acid group, the risk of morphometric vertebral fracture was reduced by 70% and the risk of hip fracture was reduced by 41% within 3 years [22][25]. In the Dosing Intravenous Administration (DIVA) study, lumbar BMD increased compared to baseline with dual IV (3 mg every 3 months, 2 mg every 2 months) ibandronate administration (5.1% and 4.8%), while the lumbar BMD increased by 3.8% compared to baseline with a regimen of 2.5 mg of oral ibandronate daily [23].

A study with 82 patients who were administered with parenteral zoledronate and ibandronate reported that there was a statistically significant increase in BMD compared to baseline in both groups at the end of 1-year follow-up, however, there was no significant difference between the groups in terms of mean BMD values at the end of 1-year follow-up. Consequently, the authors reported that the BMD values significantly improved in OP patients receiving zoledronate and ibandronate, and there was no significant difference in terms of efficacy and experienced side-effects [11].

In our study; in the parenteral BF group, the improvement in vertebral and femoral neck T-score was better in the zoledronate sub-group and statistically significant (Table 3). On the other hand, although the mean improvement in vertebral and femoral BMD value was better in the zoledronate group, there was no statistically significant difference (Table 3).

At least 1000 mg of calcium and 600 IU of vitamin D are recommended daily in all prevention and treatment strategies for OP. Despite recent controversies regarding the safety of calcium and the optimal dose of calcium and vitamin D, calcium and vitamin D are still an important part of bone health [7]. In our study, all the patients were administered with 800 IU/day of vitamin D3 and calcium of 1200 mg/day.

### Limitations of the Study

The shortness of the follow-up period may be a limitation.

Another limitation is the fact that we have evaluated the efficacy of drug groups with the T-score of BMD determined only using DEXA. Although it is not the case in this study, the bone resorption markers and vitamin D levels are important markers being used in follow-up [16][20]. On the other hand, the evaluation of treatment-related side effects was not included in this study. Upper gastrointestinal symptoms are often seen in oral BF treatment, while symptoms like temporary influenza are commonly seen in parenteral BF treatment with nitrogen [5][20]. The diversity of DEXA devices used in BMD measurements may cause differences in BMD measurements made in different regions. Also, different field and density determination algorithms and different calibration practices used by manufacturers make standardization studies further difficult. Finally, although DEXA has been used for many years for diagnostic and therapeutic purposes in our country, the standardization of operator (technician) training can lead to errors in the acquisition, analysis and interpretation of the scan [24]. These points also apply to our study and may have affected the results of our study.

## Conclusion

This study concluded that oral and parenteral bisphosphonates are effective in the pharmacological treatment of postmenopausal OP. Nevertheless, parenteral BFs were found to be more effective in terms of mean improvement in vertebral and femoral neck T-scores. Also, it was found that aledronate among oral BFs provided significantly better improvement in femoral T-score, and zoledronate among parenteral BFs showed better improvement in both femoral neck and vertebral T-scores. More comprehensive, long-term comparative studies are needed on this subject.

Approval of Ethics Committee: Approval was obtained from the Ethics Committee Adana City Hospital (Date:22.04.2020/ decision no: 803).

## References

1. J. A. Kanis, E. V. McCloskey, H. Johansson, et al. "European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women," *Osteoporos. Int.*, 2013.
2. A. Aslan, Ö. Karakoyun, E. Güler, et al. "Evaluation of bone mineral density, osteoporosis prevalence and regional risk factors in turkish women living in kastamonu: Kastürkos study," *Eklemler Hast. ve Cerrahisi*, 2012.
3. A. Aslan, M. N. Konya, Ş. Ya ci, and Ö. Karakoyun, "FRAX® Türkiye modeli yeterli mi? Türk toplumunda FRAX® ile osteoporotik kırık riski analizi," *Türk Osteoporoz Derg.*, 2014.
4. S. Tuzun et al., "Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: The FRACTURK study," *Osteoporos. Int.*, 2012.
5. A. GÜLCÜ and Ö. ÖZEN, "Alanya ve Yöresi Türk Toplumunda Kadınlarında Kemik Mineral Yoğunluğu Değerleri: Kesitsel Karşılaştırmalı çalışma," *Acta Medica Alanya*, 2018.
6. M. H. Cheng, J. F. Chen, J. L. Fuh, W. L. Lee, and P. H. Wang, "Osteoporosis treatment in postmenopausal women with pre-existing fracture," *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2012.
7. D. Sindel, "Günümüzde ve gelecekte osteoporoz tedavisi," *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*. 2013.
8. C. A. Inderjeeth, A. J. Inderjeeth, and W. D. Raymond, "Medication selection and patient compliance in the clinical management of osteoporosis," *Aust. Fam. Physician*, 2016.
9. P. Lakatos et al., "A Retrospective Longitudinal Database Study of Persistence and Compliance with Treatment of Osteoporosis in Hungary," *Calcif. Tissue Int.*, 2016.
10. S. Ishtiaq, I. Fogelman, and G. Hampson, "Treatment of postmenopausal osteoporosis: Beyond bisphosphonates," *Journal of Endocrinological Investigation*. 2015.
11. J. Zhou, X. Ma, T. Wang, and S. Zhai, "Comparative efficacy of bisphosphonates in short-term fracture prevention for primary osteoporosis: a systematic review with network meta-analyses," *Osteoporos. Int.*, 2016.
12. H. K. Genant et al., "Universal standardization for dual X-ray absorptiometry: Patient and phantom cross-calibration results," *J. Bone Miner. Res.*, 1994.
13. E. M. Lewiecki et al., "International Society for Clinical Densitometry 2007 Adult and Pediatric Official Positions," *Bone*, 2008.
14. İ. Şengül, E. Aydın, N. Nas-Kırdar, et al. "Comparison of screening strategies for bone mineral density measurement | Kemik mineral yoğunluğu ölçümü için tarama stratejilerinin karşılaştırılması," *Turkish J. Endocrinol. Metab.*, 2019.
15. J. A. Kanis and J. A. Kanis, "Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: Synopsis of a WHO report," *Osteoporos. Int.*, 1994.

16. A. Çevikol, E. Umay, Ö. Z. Karaahmet, et al. "Osteoporozlu hastalarda bifosfonatların devamlı veya aralıklı kullanımının kırık, kemik yoğunluğu ve biyokimyasal parametrelere etkisi," Osteoporoz Dünya., 2010.
17. S. T. Harris et al., "Risk of fracture in women treated with monthly oral ibandronate or weekly bisphosphonates: The eValuation of Ibandronate Efficacy (VIBE) database fracture study," Bone, 2009.
18. S. R. Cummings et al., "Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the fracture intervention trial," J. Am. Med. Assoc., 1998.
19. D. M. Black et al., "Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures," Lancet, 1996.
20. Y. Ş. Aslan A, Sargın S, Özmeriç A, "Treatments of patients with postmenopausal osteoporosis: a comparative study," OA Musculoskelet. Med., vol. feb 01, no. 2(1), p. 4, 2014.
21. A. John Camm, "Review of the cardiovascular safety of zoledronic acid and other bisphosphonates for the treatment of osteoporosis," Clinical Therapeutics. 2010.
22. D. M. Reid et al., "Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial," Lancet, 2009.
23. P. D. Delmas et al., "Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: One-year results from the dosing intravenous administration study," Arthritis Rheum., 2006.
24. A. Aslan, E. Uysal, and Ö. Karakoyun, "Bone mineral density value in Kastamonu and area of Turkish Society Women," J. Clin. Anal. Med., 2013.

## Derleme

# Kanser immünoterapisinde güncel yaklaşımlar ve immünoterapinin sınırlayıcı etkilerine genel bakış

## Overview of current approaches in cancer immunotherapy and limiting effects of immunotherapy

Gül KOCA<sup>1</sup> , Sakou SEYDOU<sup>2</sup> , Özlem YILDIRIM<sup>3\*</sup> 

<sup>1</sup>Hacettepe Üniversitesi, Onkoloji Hastanesi, Kemik İliği Nakil Ünitesi Ankara/TÜRKİYE

<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü Ankara/TÜRKİYE

<sup>3</sup>Ankara Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara/TÜRKİYE

### ÖZ

Günümüzde ileri evre kanserlerin tedavisindeki güçlükler henüz aşılamamıştır. Kemoterapi ve radyoterapdeki ilerlemelere rağmen, geleneksel kanser tedavisi, tümör ilerlemesini kontrol etmede yetersiz kalmakta ve tümör hücrelerinin ilaç direnci geliştirmesi ile tedavinin başarısı sınırlanmaktadır. Bu durum daha iyi tedavi seçeneklerinin araştırılmasını zorunlu kılmaktadır. İmmün kontrol noktası sinyallerini hedefleyen ilaçlar, immün sistem ile tümör arasındaki etkileşimlerin klinik önemini güçlendirerek, immün sistemin anti kanser aktivite göstermesini sağlanmaya çalışarak, kanser tedavisine yeni bir yaklaşım getirmiştir. İmmün sistem ve kanserle ilgili temel mekanizmaları hakkındaki bilgiler hızla artmaktadır. İmmün sistem, kendini ve kendinden olmayanı ayırt edecek şekilde tasarlanmıştır ve genetik rekombinasyon yoluyla tanıyabileceği antijen sayısı neredeyse sınırsızdır. Bu nedenle kanser hücrelerindeki mutasyonel olaylar, anormallikler ve farklılıklar kanserin gelişmesini veya ilerlemesini önlemede önemli bir rol oynayabilir. Bununla birlikte, tümörler immünsürvayanstan kaçmak için çeşitli mekanizmalar kullanabilir. İmmünoterapinin gelişimi büyük umut vadetse de, hastaların bir kısmında primer direnç gelişebilmekte ve bu hastalar immünoterapiden fayda görmemektedirler. Ayrıca, tedaviye yanıt veren hastalarda da klinik ilerlemede ortaya çıkabilen kazanılmış direnç, immünoterapinin başarısını sınırlayabilmektedir. Direnç mekanizmaları arasında, tümör mikro çevresindeki (TME) immün hücrelerinin işlevinin ve infiltrasyonunun azalmasına yol açan tümöre özgü yollar vardır. Direnç başlangıcını önlemek ve üstesinden gelmek için kemoterapi, radyoterapi ve yeni immünomodülatör ajanlarla kombinasyon tedavilerini öngören yeni stratejiler umut vericidir. Bu derlemede, immünoterapötik yaklaşımlar (İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri (ICI), Lenfosit- Düzenleyici Sitokinler, Kanser Aşıları, CAR T ve T Hücre Reseptörü (TCR), Kostimülatör Reseptörler), kanser immünoterapisi ile ilgili mevcut bilgiler ve immunoterapiye verilen hasta yanıtlarının incelenmesi hedeflenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** kanser immünoterapi; immün kontrol noktası inhibitörleri; lenfosit- düzenleyici sitokinler; kanser aşıları; CART ve T hücre reseptörü

Sorumlu yazar\*: Özlem Yıldırım, Ankara Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara/TÜRKİYE

E-posta: yildirim@science.ankara.edu.tr

ORCID: 0000-0003-1018-0335

Gönderim: 20.12.2021 kabul: 8/3/2022

Doi: 10.18663/tjcl.1038881

## ABSTRACT

Today, the difficulties in the treatment of advanced cancers have not been overcome yet. Despite advances in chemotherapy and radiotherapy, conventional cancer treatment remains insufficient to control tumor progression, and the success of treatment is limited by the tumor cell's development of drug resistance. This situation necessitates the search for better treatment options. Drugs targeting immune checkpoint signals have brought a new approach to cancer treatment by strengthening the clinical importance of interactions between the immune system and the tumor, and by trying to ensure that the immune system shows anti-cancer activity. Information about the immune system and its basic mechanisms related to cancer is increasing rapidly. The immune system is designed to distinguish between self and non-self, and the number of antigens it can recognize through genetic recombination is almost unlimited. Therefore, mutational events, abnormalities and differences in cancer cells can play an important role in preventing the development or progression of cancer. However, tumors can use a variety of mechanisms to evade immunosurveillance. Although the development of immunotherapy is promising, primary resistance may develop in some patients and these patients do not benefit from immunotherapy. In addition, acquired resistance that may occur in clinical progression in patients who respond to treatment may limit the success of immunotherapy. Among the resistance mechanisms are tumor-specific pathways that lead to reduced function and infiltration of immune cells in the tumor microenvironment (TME). New strategies envisioning combination therapies with chemotherapy, radiotherapy and new immunomodulatory agents to prevent and overcome the onset of resistance are fairly promising. In this review, it is aimed to examine immunotherapeutic approaches (Immune Checkpoint Inhibitors (ICI), Lymphocyte Regulatory Cytokines, Cancer Vaccines, CAR T and T Cell Receptor (TCR), Costimulatory Receptors), current information about cancer immunotherapy, and patient responses to immunotherapy.

**Keywords:** cancer immunotherapy; immune checkpoint inhibitors; lymphocyte promoting cytokines; cancer vaccines; CAR T and T cell receptor

## Giriş

Kanser, vücuttaki bazı hücrelerin kontrolsüz bir şekilde büyüdüğü ve diğer bölgelere yayılarak geliştiği, belirtileri, prognozu ve sonuçları açısından her hastada değişkenlik gösteren, karmaşık ve heterojen özellikler gösterebilen bir hastalıktır. Kanser hücreleri, hareket etme, hücre dışı matrisi (ECM) indirgeme, kan içinde ve yeni bir doku ortamında kendini hayatta tutma yeteneği gibi özellikler gösterir. Kanser türüne, hangi aşamada olduğuna ve ilerlemesine bağlı olarak tedavi metodu seçilir. Tedavi seçenekleri kemoterapi, cerrahi, radyasyon tedavisi ve immünoterapi olabilir [1]. Bazı kanserlerde tedavi planı, monoterapi olabileceği gibi kombinasyon terapisinde kullanmayı gerektirebilir. Günümüzde, kanser tedavilerinde, kanser tipine özgü bireyselleştirilmiş bir tedavi olarak sınıflandırılacak immünoterapi, geleneksel spesifik olmayan tedavi yöntemlerinden daha popülerdir. Bunun bir nedeni de geleneksel tedavi yöntemlerinde gelişen ilaç direnci ve tümör mikro ortamı gibi sınırlayıcı faktörlerin üstesinden gelme çabasıdır.

Kanser tedavilerinde en önemli sınırlayıcı faktör ilaç direncidir [2]. Klinik olarak, ilaç direnci kemoterapiye maruz kalan tümörlerde ortaya çıkabilmekte ve hastaların çoğunda gelişebilmektedir. Genellikle ilaç direncinin genetik mutasyonlardan kaynaklandığı düşünülse de genetik olmayan mekanizmalar da önemli rol oynar. İlaç direnci, heterojen bir tümör ve tümörü çevreleyen mikro çevre (TME) içindeki klonal grupların karmaşık etkileşimi yoluyla ortaya çıkar [3:4]. TME, tümör hücrelerini, kan damarlarını, fibroblastı, bağışıklığa katkıda bulunan hücreleri, immün hücreler ve hücre dışı matrisi içerir [5]. TME, tümör heterojenliğine, progresyon, invazyon ve metastaza katkıda bulunur [6]. Özellikle, bir tümörün immün hücre bileşeni, tümörün kaderini ve invazif ve metastatik yeteneğini

belirlemede çok önemlidir. Ayrıca hücrel sinyaller, tümör anjiyogenezini ve periferik immün toleransını indükleyebilir [7]. İmmünoterapi, tümörün ve tümör mikro ortamının neden olduğu immün baskılamının üstesinden gelmek için hareket etmekte ve bağışıklık sisteminin kanser hücrelerini hedef almasını ve öldürmesini sağlamaktadır. İmmünoterapide ICI dönemi, 2011 yılında ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA)'nin CTLA-4'ü hedef alan monoklonal antikor olan ilk ICI inhibitörü İpilimumab'ı ve ardından PD'yi hedef alan diğer iki ICI inhibitörlerini (Pembrolizumab ve Nivolumab) onaylamasıyla başlamıştır. Her üç inhibitörde, melanom için onaylanmıştır [8]. Pembrolizumab ve Nivolumab daha sonra küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, mide karsinomu, baş ve boyun skuamöz hücreli karsinom ve renal hücreli karsinom gibi çeşitli kanserlerde onaylanmıştır [9]. Son yıllarda, kanser ve kanser mikro ortamının daha iyi anlaşılmasına bağlı olarak klinik onkolojide immünoterapi kullanımı giderek artmaktadır.

İmmünoterapi temel olarak bağışıklık mikroçevresini düzenleyerek immün sistemi güçlendirmek için monoterapi olarak kullanıldığı gibi, geleneksel anti kanser tedavisi veya diğer ICI'ler ile kombinasyon tedavisi halinde de kullanılmaktadır. Herkese uyan tek bir monoterapi yerine, doğru hastaya doğru zamanda doğru ilacı sunmak için özelleştirilmiş ilaç kombinasyonlarına duyulan ihtiyaç, onkolojideki atılımların hızını arttırmıştır. Günümüzde kanser tedavisi için onaylanmış onlarca immünoterapik ajan bulunmaktadır. Birçoğu klinik deney aşamasındadır. Bu immünoterapiler, ICI, lenfosit düzenleyici sitokinler, CAR T hücreleri ve diğer hücrel tedaviler, yardımcı uyarıcı reseptörlere karşı agonistik antikorlar, kanser aşları, onkolitik virüsler ve bispesifik antikorlar olarak sınıflandırılabilir [10]. (Tablo1).

**Tablo 1** ABD FDA tarafından anti-PD-1/PD-L1 antikor onayları ile PD-1/PD-L1 olmayan immüno-onkolojik ajanların onayları ve Çin Ulusal Tıbbi Ürünler İdaresi (NMPA) tarafından anti-PD-1/PD-L1 antikor onayları

İlaç	FDA Onay	Ticari İsim	Terapi Tipi	Hedef	Onaylanan Kanseler
Pembroli- zumab	Eylül 2014	Keytruda	ICI	Anti PD-1	Melanom Küçük hücreli dışı akciğer kanseri Baş ve boyun yassı hücreli kanser Hodgkin lenfoma Primer mediastinal büyük B hücreli lenfoma Ürotelyal karsinom Mikrosatelit yüksek instabilite veya uyumsuzluk onarımı eksik kanser Kolonorektal kanser Mide kanseri Özofagus kanseri Rahim ağzı kanseri Hepatosellüler kanser Merkel hücreli karsinom Renal hücreli karsinomu Endometrial karsinom Tümör mutasyon yükü-yüksek kanser Kutanöz skuamöz hücreli karsinom Üçlü negatif meme kanseri
Nivolumab	Ekim 2014	Opdivo	ICI	Anti PD-1	Melanom Küçük hücreli dışı akciğer kanseri Maling plevral mezotelyoma Renal hücreli karsinom Hodgkin lenfoma Skuamöz hücreli baş boyun karsinomu Ürotelyal karsinom MSI-H veya dMMR metastatik kolorektal kanser Hepatosellüler karsinom Özofagus kanseri Mide kanseri Gastro özofageal kanser
Atezolizumab	Mayıs 2016	Tecentriq	ICI	Anti PD-L1	Ürotelyal karsinom Küçük hücreli dışı akciğer kanseri Üçlü negatif meme kanseri Küçük hücreli akciğer kanser Hepatosellüler karsinom Melanom
Avelumab	Mart 2017	Bavencio	ICI	Anti PD-L1	Metastatik merkel hücreli karsinoma İlerlemiş veya metastatik ürotelyal karsinom Renal hücreli karsinom
Durvalumab	Mayıs 2017	Imfinzi	ICI	Anti PD-L1	Küçük Hücreli dışı Akciğer Kanseri Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Mesane kanseri
Cemiplimab	Eylül 2018	Libtayo	ICI	Anti PD-1	Kutanöz skuamöz hücreli karsinom Bazal hücreli karsinom Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
Abemaciclib	Ekim 2021	Verzenio	İM	CDK 4/6 inhibitörü	Memem kanseri
Asciminib	Ekim 2021	Scemblix	İM1111111	ABL/BCR-ABL1 tirozin kinaz inhibitörü	Kronik miyelojenik lösemi
Ruxolitinib	Eylül 2021	Jakafi	İM	JAK1 /JAK2 inhibitörü	12 yaş ve üzeri yetişkin ve pediatrik Hastalarda steroide dirençli akut graft-versus-host hastalığı (aGVHD)
İpilimumab	Mart 2011	Yervoy	ICI	CTLA-4	İleri evre melanom Renal hücreli karsinom Metastatik kolorektal kanser
ImmuCyst	Mayıs 1990	TheraCys	Kanser aşısı	Lokal akut inflamatuvar ve sub akut granülo- matöz reaksiyonu destekleyen canlı miko- bakteri	Non invazif mesane kanseri
Bacillus- Calmette Guerin	Ağustos 1998	Tice BCG	Kanser aşısı	Lokal akut inflamatuvar ve sub akut granülo- matöz reaksiyonu destekleyen canlı miko- bakteri	Mesane kanseri (Ta/T1 papiller tümörler ve CIS)



Sipuleucel-T	Nisan 2010	Provenge	Kanser aşısı	PAP-GM-CSF etkin CD54+	İleri evre prostat kanseri
Sargramostim	Mart 1991	Leukine	İM	GM-CSF	Akut miyeloid lösemi Non-hodgkin lenfoma Hodgkin lenfoma Akut lenfoblastik lösemi Hematopoietik progenitor hücrelerin mobilizasyonu Metastatik melanom
Aldesleukin	Mayıs 1992	Proleukin	İM	Rekombinant İnterleukin-2	Metastatik renal hücreli karsinoma Renal hücreli karsinom
Fligrastim	Nisan 1998	Neupogen	İM	G-CSF	Akut miyeloid lösemi
İmiquimod	Temmuz 2010	Zyclara, Aldara	İM	TLR-7 Agonist	Bazal hücreli karsinom
Peginterferon alfa-2b	Nisan 2011	Sylatron	İM	Agonist	Melanom
Talimogene Laherparepvec	Ekim 2016	Imlygic	Onkolitik virüs	huGM-CSF ifade eden canlı/zayıflatılmış HSV-1	Metastatik melanom
Blinatumomab	Haziran 2017	Blincyto	CD3 hedefli bispesifik mAb	CD3	Yetişkin ve çocuklarda nüksetmiş veya refrakter prekürsor B hücreli ALL
Tisagenlecleucel	Ağustos 2017	Kymriah	ACT	CART anti Cd19	ALL B hücreli lenfoma Diffüz büyük B hücreli lenfoma
Axicabtagene ciloleucel	Ekim 2017	Yescarta	ACT	CART anti CD19	Diffüz büyük B hücreli lenfoma Foliküler lenfoma Mediastinal B hücreli lenfoma
Fligrastim aafi	Temmuz 2018	Nivestym	İM	G-CSF	Akut miyeloid lösemi
Mogamulizumab	Ağustos 2018	Poteligo	T hücre hedefli İM	CC R4 (anti C-C kemokin reseptör)	Mikozis mantarı Sezaryen sendrom
Pexidartinib hydrochloride	Ağustos 2019	PLX339	İM	CSF1R antagonist	Semptomatik tenosinoyal dev hücreli tümör
Brexucabtagene autoleucel	Haziran 2021	Tecartus	ACT	CART anti CD19	Mantle cell lenfoma
Ligocabtagene maraleucel	Şubat 2021	Breyanzi	ACT	CART anti CD19	B hücreli lenfoma
Axicabtagene ciloleucel	Mart 2021	Yescarta	ACT	CART anti CD19	Lenfoma
İdecabtagene vicleucel	Mart 2021	Abecma	ACT	CART anti BCMA	Lenfoma
Toripalimab	NMPA onayı Ocak 2018	Tuoyi	ICI	Anti PD-1	Malign melanom Özofagus kanseri Yumuşak doku sarkomu Nazofarenks kanseri
Sintilimab	NMPA onayı Ocak 2018	Tyvyt	ICI	Anti PD-1	Hodgkin lenfoma
Camrelizumab	NMPA onayı Mayıs 2019	Airuiika	ICI	Anti PD-1	Hodgkin lenfoma
Tislelizumab	NMPA onayı Aralık 2019	BGB-A317	ICI	Anti PD-1	Hodgkin lenfoma

Bu tablo Cancer Research Institute FDA approval timeline of active immunotherapies güncel veritabanı kullanılarak oluşturuldu [85].  
ACT: Adaptif Hücre Tedavisi. İM: İmmün Modülatör, NMPA: Çin Ulusal Tıbbi Ürünler İdaresi FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

İnsan genom projesinin açıklanması ile birçok tümörün gelişimde rol alan önemli yolaklar ve moleküllerin keşfi ve bunlardan sorumlu genlerin tespiti ile immünoterapideki gelişmeler, kanser tedavisinde binlerce yeni ilaç hedeflerinin yolunu açmıştır [11]. İmmünoterapi kanser tedavilerine olumlu katkı sunmakla birlikte bir takım zorlukları da barındırmaktadır. Örneğin, immünoterapilerin kullanılması, immün ile ilişkili advers olaylar (irAE'ler) olarak tanımlanan yan etkiler meydana getirebilir [12]. Bu derleme, İmmünoterapileri, ICI, Lenfosit Düzenleyici Sitokinler, Kanser Aşıları, CART ve TCR, Kostimülatör Reseptörler olarak beş sınıfta inceler. Ayrıca, FDA ve Çin Ulusal Tıbbi Ürünler İdaresi (NMPA) onaylarını almış olan ilaçları ve immünoterapiye karşı gelişen direnç mekanizmaları ile ilgili literatürleri analiz etmektedir.

### **İmmünKontrol Noktası İnhibitörleri (ICI)**

ICI, en kapsamlı şekilde araştırılan immünoterapi sınıfıdır. ICI'ler, periferik dokularda ve immün hücrelerde eksprese edilen reseptörlerdir ve otoimmün tepkileri önlemek için immün yanıtın kendi kendine toleransının ve modülasyonunun sürdürülmesi ile ilgilidir [12]. İmmünsürveyans ve tümör proliferasyonu arasındaki ilişkiyi tanımlamak immünoterapiyi geliştirmek için çok önemlidir. ICI olarak kullanılan strateji, programlanmış ölüm 1 yolu ( PD-1)/ PD Ligand 1 (PD-L1 ) blokajı ve CTLA-4 blokajıdır [13].

Kanser hücreleri vücudun kendi mutasyona uğramış hücreleri olduğundan, immün sistemimiz onları malign hücreler olarak tanımayabilir, yani kanser hücrelerinin farklılıkları fark edilebilmesine rağmen, immünsürveyanstan kaçmayı başarırlar [14]. Bazı kanserler immün sistemin gözetiminden kaçmak için T hücreleri üzerindeki PD-1'e bağlanan ve bu hücreleri etkisiz hale getiren PD-L1'i eksprese eder. Bunun sonucunda tümör hücreleri T hücreleri tarafından tanınma ve eliminasyondan kurtulabilirler. PD-1 veya PD-L1'i hedefleyen immünoterapiler ile bu etkileşimin bloke edilmesi, T hücre aracılı tümör hücresi ölümünü mümkün kılar [15]. T hücrelerinde, T hücrelerinin vücuttaki diğer hücrelere saldırmasını önleyen "Checkpoint" adı verilen "Kapalı Anahtarlar" olarak bilinen proteinler bulunur. Bu proteinler, fizyolojik olarak, uygun immün tepkilerini sürdüren ve sağlıklı dokuları immün saldırısından koruyan kontrol noktalarıdır [16]. Bu kontrol noktalarının ICI ile inhibe edilmesi, tümör hücrelerinin tanınmasını sağlar ve onlara karşı bir immün tepkisinin etkinleştirilmesine izin verir [17].

İmmün yanıtta rol alan T hücrelerinin aktive olması için bir antijenin bir T hücresine bağlanması gerekir. Antijen ile spesifik bağlanma sağlandığında T hücresinin tam olarak

aktive olması için ikinci bir sinyal olan ortak uyarıcı CD28'e ihtiyacı vardır [18]. İkinci sinyalin oluşmadığı durumlarda T hücreleri anerjik hale geçerek antijene cevap veremez ve organizmanın savunma yeteneği ortadan kalkar. Vücut dışardan bir antijene maruz kaldığında, B lenfositleri aktif hale gelir ve bu antijenlerin üzerindeki epitop bölgelerini tanıyarak antikör üretimine başlar. Tek bir epitopa karşı üretilen antikora monoklonal antikör (mAb) denir [19]. MAb'ler farklı etki mekanizmalarına sahiptir. İmmünoterapide kullanılan MAb'ler, kanser hücrelerinin kullandığı bazı faktörleri ve reseptörlerin inhibe eder. Birçok kanser türünde kullanımı FDA tarafından onaylanmış mAp'ler, monoterapi olarak ya da kemoterapi veya radyoterapiyle birlikte kombinoterapi olarak kullanılmaktadır. İmmünoterapide kullanılan geliştirilmiş mAp'ler olan ICI'ler onkolojide bir mihenk taşıdır [20]. 1975 yılında Georges Kohler ve Cesar Milstein tarafından keşfedilen hibridoma teknolojisinde bir antijene maruz bırakılan memeli deney hayvanının dalak hücrelerinden B hücreleri izole edilir ve bu hücrelerin miyelom hücre hattı ile in vivo füzyonu sonucu oluşan hibrit hücreler, spesifik bir antijene bağlanabilen mAp'leri sentezler. İlk olarak üretilen mAb'ler fare antikorlarıydı. Bununla birlikte, klinik denemeler sırasında mAb fare antikorları, yarı ömrünün azalması nedeni ile insan vücudunda yüksek immünite kazanmış ve hastalarda insan anti-fare antikoru (HAMA) etki geliştirmiştir [21]. mAb'lerin klinik kullanımındaki HAMA etkisi sorunu için fare antikorlarının yerini kimerik, insanlaştırılmış veya insan antikorlarıyla değiştirilmiş rekombinant DNA (r-DNA) teknolojisi geliştirilmiştir [22]. MAp'lerin geliştirilmesindeki iki temel molekül, CTLA-4 ve PD-1/PD-L1 molekülleridir. CTLA-4, lenf nodlarında T hücrelerinin aktivasyonunu önlemek için immün bloklayıcı olarak kullanılır. Tümör hücreleri, immünsürveyansından kaçınmalarını sağlayan CTLA-4 sinyalleri üreterek immün tepkiyi baskılar. CTLA-4, CD80 veya CD86 ortak reseptörlerine bağlanır ve T hücresi, antijen sunan hücre (APC) arayüzünde negatif geri bildirim sinyali sağlar. CTLA-4'ün CD86'ya CD28'den anlamlı bir şekilde bağlanması T hücresi anerjisine yol açan CTLA-4 ve CD80/CD86 kompleksi ile sonuçlanır [23]. Tersine, eğer CD80/CD86 içeren bir CD28 kompleksi oluşursa, ortak uyarıcı sinyal üretilir ve T hücresi aktivasyonu meydana gelir [24]. Bu durum tümör hücrelerinin immünsürveyanstan kaçınmalarını engelleyebilir. PD-1 ise aktive olmuş T hücrelerinin lenfatik dokulardaki etkileşimini düzenler. PD-1, APC'lerde bulunan PD-L1 ve PD-L2 ligandlarına bağlanır. Tümörler, immünsürveyansı önlemek ve büyümelerini, ilerlemelerini sağlamak için bu

immünregülasyon yollarını seçerler [25] Tümörler immün kontrol noktalarından kaçabilirse immün sistemi bu tümör hücrelerini kendi hücreleri olarak tanıyabilir ve T hücrelerinin tümöre etkili bir şekilde cevap oluşturması sınırlanır. ICI inhibitör mAp'ler, tümör hücrelerinin T hücreleri üzerindeki inhibitör etkilerini durdurur. ICI'ler, PD-1 'i ilgili ligandları ile negatif sinyali T hücrelerine iletirler. Böylece ICI sinyali, proliferasyon, sitokin salınımı ve sitotoksik granül sekresyonu gibi mekanizmalar ile T hücre fonksiyonunu düzenleyebilir [26]. İmmün kontrol noktalarının inhibe edilmesi ile immün aracılı anti tümör aktivitesi geri kazanılır ve vücudun immün tepkisi artar. Bunun sonucunda sağlıklı dokulara da immün ataklar olur. Bu durum "İmmün frenlerin serbest kalması" olarak tanımlanır ve şiddetli advers etkilere neden olabilir [18].

Son yıllarda, PD-1, PD-L1 veya CTLA-4 blokajlarının klinik etkisinin önemli ölçüde arttığının gösterilmesiyle birlikte, sağkalıma olan etkileri araştırılmaya devam etmektedir. CTLA-4 (İpilimumab), PD-1 yolunu (Nivolumab, Pembrolizumab) ve PD-L1 yolunu (Atezolizumab, Durvalumab, Cemiplimab)'ı hedefleyen ICI'ler çeşitli kanserlerin tedavisi için FDA'dan onay almıştır [27]. İpilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Durvalumab ve Avelumab insanlaştırılmış fare monoklonal antikorlarıdır. Bu inhibitörler, melanom ve küçük hücreli akciğer kanserinde ilk basamak tedavileri olarak kullanılmaktadır [28]. Lenfoma gibi kanserlerde faz III çalışmaları devam etmektedir. İpilimumab, insanlaştırılmış IgG olarak ileri evre melanomda CTLA-4 sinyali blokeri olarak onaylanmıştır. Tremelimumab, hem CTLA-4'ü bağlayan hem de CTLA-4'ün CD80/CD86 ile bağlanmasını antagonize eden tamamen insan monoklonal antikorudur [29]. Pembrolizumab ve Nivolumab insanlaştırılmış IgG monoklonal antikorlarıdır ve PD-1 ile PD-L1 arasındaki etkileşimi inhibe ederler. Yapılan bir çalışmada, küçük hücreli akciğer kanserinde Faz II klinik Pembrolizumab denemesinin, tümör hücrelerinin min.% 50'sinde PD-L1 ekspresyonu olan hastalarda progresyonsuz ve genel sağkalım oranı bulunduğunu göstermiştir [30]. Yüksek PD-L1 ekspresyonuna genellikle bazı kanserlerde IFN- $\gamma$  salgılayan TIL'ler eşlik eder. Bu nedenle, PD-1/PD-L1 blokajının başlatılması için önkoşul olarak PD-L1 aşırı ekspresyonunu, güçlü bir biyolojik belirteç olarak kullanılmaktadır. Hem anti-PD-1 antikorları olan Nivolumab ve Pembrolizumab, hem de anti-PD-L1 antikorları Atezolizumab, Durvalumab ve Avelumab, T hücrelerini aktive ederek anti tümör etkiler gösterdikleri bildirilmiştir [31].

Bununla birlikte, ICI'lerin etkin ve güvenli kullanımlarının

birkaç temel problemi bulunmaktadır. ICI'lerin birçok organda ciddi yan etkileri olabilir ve hastalar ICI ile tedaviye yanıt vermeyebilirler [32]. Bu nedenle, ICI inhibitörlerine tepki veren temel faktörler yoğun olarak araştırılmaya devam etmektedir.

### Lenfosit Düzenleyici Sitokinler

IFN-a fonksiyonel olarak pleiotropik bir sitokindir ve proteinin ekspresyonunu düzenleyebilir. PD-L1 ekspresyonu çoğunlukla IFN- $\gamma$  tarafından kontrol edilir. IFN-a ayrıca, spesifik antijen sunumu ve birlikte uyarıcı faktörler sağlamak için APC olgunlaşmasını indükleyen, T hücre aktivasyonunu tetikleyen ve sitotoksitelerini artıran FDA onaylı bir sitokindir ve ilk immünoterapi sınıfındadır [33]. IFN- $\gamma$  ve hedefleri, doğrudan sitotoksik aktivitelerin indüklenmesi ve Th1 ile ilişkili immün yanıtın artırılması yoluyla tümör hücrelerinin yok edilmesinde önemli rol oynamaktadır [34]. Sitokin tedavi stratejisi, ICI stratejisinden farklı olarak immün hücrelerinin büyümesini ve aktivitesini doğrudan uyarır. Bu tedavideki ana sitokin tipleri; interferonlar, interlökinler ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktördür (GM-CSF) [35].

İnterferonlar normalde mikrobiyal patojenlere yanıt olarak immün hücreler tarafından üretilir ve immün yanıtı neden olur. İnterlökinler, CD+8 ve CD+4 hücrelerinin aktivitesini uyarır [36]. Transmembran glikoprotein olan CD8, T hücre reseptörü olarak işlev görür ve MHC molekülüne bağlanır. Bu reseptör MHC 1 proteini için spesiftir [37]. CD8+T hücreleri spesifik bir antijeni tanıyabilen TCR'leri eksprese eder ve kanser hücrelerini öldüren sitotoksik T lenfositidir. GM-CSF iki mekanizma yoluyla bağışıklık tepkilerini oluşturur: T hücrelerinin hayatta kalmasını sağlar, T hücreleri homeostazını teşvik eder ve bu hücrelerin tümöre özgü antijenleri eksprese etmesi için dendritik hücre farklılaşmasını uyarır [38].

Miyeloid-Türevli Supresör Hücreler (MDSC)'ler, hematopoezin değişmesi sonucu kronik enfeksiyonlar ve kanser gibi patolojik durumlarda ortaya çıkar. MDSC'ler, immünoşüpresif aktiviteye sahip olmaları ile diğer miyeloid hücre tiplerinden ayırt edilir. MDSC sağlıklı bireylerde sabit durumda mevcut değildir ve kanser, kronik enflamasyon veya stresle ilişkili patolojik durumlarda ortaya çıkar [39]. Bu hücreler, tümör ilerlemesinde, anjiyogenezinde, ilaç direncinde ve metastazında önemli rol oynar. Sitokin tedavisi düzenleyici T hücrelerini teşvik edebilir ve uyarılmış T hücrelerinde ölümü indükleyerek sağlıklı dokulara karşı otoimmün saldırıya neden olur [40]. Mevcut klinik araştırmalar MDSC'nin, interlökinler, interferonlar, ICI veya kemoterapiler ile kombinasyon tedavilerinde kullanımlarını araştırıyor [41]. Birçok Lenfosit Düzenleyici

Sitokin'lerin klinik kullanımı araştırılmaya devam etmesinin yanında FDA tarafından şu ana kadar üç sitokin onaylanmıştır. Bununla birlikte, doz sınırlayıcı toksisiteyi nedeniyle sınırlı klinik kullanıma sahip olması aşılması gereken bir zorluktur.

### **Kanser Aşıları**

Kanser hücrelerine karşı immün sistemi hücrelerini hedef alır ve tümör tipine özgü veya tümöre reaktif immün aktiviteyi indükler. Kanser aşıları, etkili T hücresi aktivasyonunu sağlayan immünolojik bir ortamda tümörle ilişkili antijenleri sunarak tümöre spesifik T hücrelerini aktive etmek ve genişletmek için tasarlanmıştır [42]. Tümör hücre lizati, dendritik hücreler (DC), nükleik asitler (DNA veya RNA bazlı aşılar), ve neo-antijenler kanser aşısı türleri arasında sunulabilir [43]. Kanser aşısı türleri arasında, CD8+T hücreli epitoplara içeren tümör antijenlerinden türetilen kısa peptitler, genellikle zayıf, kısa ömürlü, T hücre yanıtını aktive eder. Buna karşılık, CD8+T hücreli epitoplara üreten kısa peptitlerin, T yardımcı epitoplara veren peptitlerle veya CD4+/CD8+ içeren uzun peptitlerin karışımları, daha güçlü bir şekilde T hücre tepkisini oluşturur ve ek enflamatuar sinyaller sağlar [44]. Ayrıca, tümör hücrelerinden türetilen DC bazlı aşılar, tümör antijenine özgü hem CD4+ hem de CD8+T hücrelerini aktive edebilir [45]. DC aşıları, kanser aşısının en çok çalışılan sınıfıdır. DC aşıları, tümörle ilişkili antijenleri eksprese etmek üzere tasarlanmış hastalardan toplanan dendritik hücrelerden yapılır ve böylece kanser hücrelerine saldırmak için T hücrelerini doğrudan aktive eder. 2010 yılında prostat kanserini tedavi etmek için FDA tarafından onaylanan terapötik tek DC bazlı kanser aşısı Sipuleucel-T'dir [46]. DNA veya mRNA'nın, APC'ler tarafından alınarak, antijen ekspresyonunu indüklemesiyle geliştirilen, nükleik asit bazlı aşılar, kanser aşılarında bir alternatif olarak ortaya çıkmıştır [47]. Ayrıca kanser aşısı olarak araştırılan neoantijenler, kanser hücrelerindeki DNA mutasyonlarından kaynaklanan tümöre özgü antijenlerdir ve yalnızca kanser hücrelerinde bulunur. Neoantijen aşıları, kanser hücrelerine karşı bağışıklık tepkisini artırma yetenekleri nedeniyle kanser immünoterapileri olarak araştırılmaktadır [48].

### **Adaptif Hücre Tedavisi –ACT**

Çeşitli hematolojik maligniteler ve solid tümörler için CAR T tedavisinin birçok klinik denemelerinin olması ve son yıllarda FDA onayları ve klinik kullanımındaki başarılarından dolayı dikkat çeken bir immünoterapi sınıfıdır. Amerikan Klinik Onkoloji Derneği, CAR T-hücre tedavisini 2018'de yılın ilerlemesi olarak tanımlamış ve CART-hücresi tedavisinin hematolojik malignitelerdeki etkinliğini kabul etmiştir [49]. CAR T hücre stratejisinde, T hücreleri hastanın

periferik kanından veya tümörünün kendisinden toplanarak izole edilir ve daha sonra tümör hücrelerinde bulunan antijene özgü CAR'ları eksprese etmek için genetik olarak düzenlenir. Tümöre özgü immün hücrelerin ex-vivo ortamda replike edilerek oluşturulan aktif T hücreleri hastaya reinfüze edilmesi ile ACT tedavisi gerçekleşir. İnfüzyon üzerine, CAR T hücreleri, tümör hücresi ölümünü indüklemek için tümör hücreleri üzerindeki hedeflenen antijeni tanır. TIL'ler, kansere özgü TCR'ler ve DC'ler bu stratejide kullanılabilir [50]. Diğer immünoterapi sınıflarından farklı olarak, CAR T hücreleri tek seferlik bir tedavidir ve hücreler infüzyondan sonra uzun yıllar aktiviteyi koruyabilir. Remisyon ve uzun süreli sağkalım elde edilmesine rağmen CAR T hücre tedavisinin uzun süreli etkileri araştırılmaya devam edilmektedir [51]. CAR T tedavisi için, lösemiler ve lenfomalarda eksprese edilen CD19 molekülü olan iki ilaç FDA tarafından 2017 yılında klinik kullanımda onaylanmıştır [52]. Lenfoma için Axicabtagene Ciloleucel ve akut lenfoblastik lösemi ve diffüz büyük B hücreli lenfoma için Tisagenlecleucel [53]. Günümüze kadar beş CAR T ilacı lenfoma tedavisi için FDA'dan onay almıştır. Şu anda kanser tedavisi için onaylanmış CAR T ilaçlarının yanında birçok ilaç ve kombinasyon seçimlerinde çeşitli kanserler için klinik deney aşamasındadır [54].

T Hücre Reseptörü hücreleri (TCR T), hem hematolojik hem de solid tümörler için klinik deneylerde birçok çalışma yürütülen ve test edilen hücrelerdir [55]. TCR T hücreleri tümör bölgelerinde lokalize olduktan sonra sitotoksik etkilerini gösterirler. TME'de tümör hücreleri tarafından salgılanan kemokinler, T hücrelerindeki kemokin reseptörleri ile uyumsuz olması, tümör bölgelerinde lokalizasyonu engeller. Bu nedenle, CAR-T hücreleri üzerinde uygun kemokin reseptörlerinin birlikte eksprese edilmesi ve tümörler tarafından salgılanan kemokinlerin düzenlenmesi, immün hücrelerinin tümör bölgesine taşınmasını sağlar, böylece immün hücrelerin anti tümör etkilerini artırır [56]. CART hücrelerinin aksine, TCR T hücreleri, MHC'ler tarafından sunulan tümörle ilişkili antijenlere yanıt verir bu nedenle hastayla MHC uyumlu olması gerekir [57].

### **Kostimülatör Reseptörler**

Agonistik antikörler, T hücrelerinin yüzeyindeki reseptörlere spesifik olarak bağlanır ve tümör hücrelerine karşı T hücresi işlevini indükler [58]. Yaygın olarak hedeflenen Tümör-Nekroz Faktör Reseptörü (TNFR)-TNF ailesi üyeleri olan OX40/ OX40 ligand (OX40L), 4-1BB-4-1BBL, CD27-CD70, herpes-virüs giriş aracı (HVEM) ve CD30-CD30L reseptörleri, T hücrelerinin pozitif düzenleyicileri olarak gösterilir. Kostimülatör reseptörler, T hücresi aktivasyonu sırasında veya aktivasyonun ilk birkaç

günü içinde T hücresi yanıtlarına katılabilir [59]. Bu reseptörler, nükleer faktör-B (NF-KB), JNK yolları ve fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K)-protein kinaz B (PKB) yollarını aktive ederek T-hücre bölünmesini ve efektör fonksiyonunu düzenleyerek, antikanser aktivitesini destekleyen hücre içi sinyalleri tetikler [60]. Birçok deneme, TIL düzenlemesi yoluyla anti tümör tedavisi olarak OX40 sinyalini incelemiştir ve OX40'ın anti tümör etkileri, çok sayıda invivo çalışmada fare tümör modelinde ve klinik öncesi çalışmalarda gözlemlenmiştir [61]. OX40'ın anti tümör etkileri, CD8, CD4 ve TIL'lerin modülasyonu ile açıklanabilir. İlerlemiş mide kanser (GC)'li 20 hastadan oluşan bir kohortta, yapılan çalışma Nivolumab tedavisinden önce CD4+/CD8+T hücrelerinde OX40 ekspresyonu, progresyonsuz sağkalım ile pozitif korelasyon göstermiştir [62]. Ek olarak, bir klinik denemede, OX40'ın, CD38 ve HLA-DR aktivasyon belirteçlerinin yukarı regülasyonu ile CD4 ve CD8 T hücrelerini genişlettiği gösterilmiştir [63]. Treg'ler üzerindeki, OX40 ifadesi, tümörlerde Treg'leri baskın olarak etkiler. Bununla birlikte, bazı raporlarda anti-OX40 mAb'lerin, Treg'lerin baskılayıcı işlevini bloke ettiğini gösterirken, başka bir grup çalışma, Treg proliferasyonu olduğunu göstermiştir [64;65]. Bu sonuçlar, OX40 sinyalinin, Treg'ler üzerindeki etkisinin sitokinler gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişebileceği gösterir. Birkaç agonistik antikor, klinik deneylere ulaşmasına rağmen henüz FDA tarafından onaylanmış bir kostimülatör ilaç olmadığından diğer immünoterapi sınıflarına göre henüz gelişim aşamasındadır [66].

### İmmünoterapiye Bağlı Advers Etkiler

ICI'ler tarafından kanser tedavisinin gelişmiş sonuçlarına rağmen, etkinlik hala sınırlı kalmaktadır ve birçok kanser hastasında tümör gerilemesi elde edilmemiştir. Kanser hastalarının sadece bir kısmı immünoterapiden faydalanır [67]. Ek olarak, bu tedavi seçenekleri irAE'ler olarak tanımlanan önemli toksisitelerle de ilişkilidir. Bu nedenle, irAE gelişimini en aza indirmek için immün tedavi ile tümör cevabı ve irAE'lerin oluşumunu tahmin etmek adına biyobelirteçler yoğun olarak araştırılmaktadır [68]. irAE'ler, immün kontrol noktalarının inhibe edilmesinden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, biyobelirteçlerin geliştirilmesi, tedaviye yanıt verenleri ve yanıt veremeyenleri ayırmak için önemlidir. Devam eden klinik çalışmalar, daha iyi tedavi sonuçları ve daha az irAE için biyobelirteçler geliştirmeyi hedeflemektedir [69]. Biyobelirteçler, önerilen bir tedaviye başlamadan önce bir hastada tedavinin sonucunu belirleyebilir. Hastanın, belirli bir monoterapiden faydalanıp faydalanmadığını veya tedavi için

bir kombinasyonun gerekli olup olmadığını, ilacın dozunun düzenlenmesini ve immünosüpresyonun değerlendirilmesini belirler [70]. Genel olarak, irAE immünoterapi verilmesinden sonra iki hafta ile üç ay içinde meydana gelir. En sık görülen toksisiteler uyuşukluk, kaşıntı ile kızarıklık, karaciğer toksisitesi, kolit ile ishal ve hipofizit, pnömonit, hepatit, nefrit ve endokrinopatilerdir [71]. ICI'ler arasında, irAE gelişimi hem frekansı hem de şiddet, ipilimumab ile tedavide en yüksektir. Sırasıyla ipilimumab veya anti-PD-1/anti-PD-L1 antikoları ile tedavi edilen hastalarda ciddi irAE'ler (derece  $\geq 3$ ) % 28-56 ve % 21-32 oranında meydana gelmiştir. İpilimumab artı nivolumab'ın kombine tedavisinde çok daha yüksek şiddetli irAE oranları gözlenir. Yapılan meta-analizler kolit, hipofizit ve döküntülerin anti-CTLA-4 antikoları ile daha sık olduğunu, pnömoni, hipotiroidizm, artralji ve vitiligonun anti-PD-1 antikolarında daha yaygın olduğunu ortaya koymuştur [72].

### İmmünoterapiye Gelişen Direnç Mekanizmaları

Tümörler immün sisteminin hem doğuştan hem de kazanılmış etkisinden kaçmak için direnç mekanizması geliştirerek, immünoterapiyi etkisiz hale getirebilir. ICI'lerin ilaç direnci, primer ve sekonder direnç olarak ikiye ayrılır. ICI tedavisine primer ve sekonder direnç mekanizmaları, tam olarak anlaşılammış olmasına rağmen ICI'ler, anti tümör immün yanıtlarını yeniden canlandırabilir [73]. Diğer sistemik kanser tedavilerinde olduğu gibi, immünoterapiye direnç de terapötik yetmezliğe neden olabilir. Direnç, geleneksel kanser tedavileri ile tedavi edilen hastalarda rutin olarak gelişirken, ICI ile tedavi edilen hastalarda da yaygın olarak görülür [74]. TME, endokrin ve metabolik faktörler, antibiyotik veya steroid kullanımı ya da yaş, kronik hastalık veya genetik faktörler gibi faktörler primer dirence katkıda bulunur. Otoimmün hastalığı olan hastalar, organ veya kemik iliği nakli öyküsü, bozulmuş organ işlevi, aşırı genç veya yaşlı olmak, hamilelik veya kronik viral, bakteriyel veya fungal enfeksiyonlar gibi bazı konakçı faktörler önemli etkiye sahip olabilir [75]. Primer direnç kısmen adaptif mekanizmalara dayanmaktadır. Tümör immün sistem tarafından hiç tanınmaz veya adaptif mekanizmalar tümörün immün sürveyanstan kaçmasını kolaylaştırır. Bunun dışında, T hücrelerinin sürekli antijen sinyallerine maruz kalması ve efektör fonksiyonlarını yitmesi sonucu T hücresi aktivite azalması da primer dirence katkı sağlar [76]. İmmünoterapi ile tümör nüksüne ve ilerlemesine ilk tepkiden sonra gelişen direnç, sekonder direnç olarak sınıflandırılır. Primer direncin aksine, sekonder direnç, immün sistemin tümör hücreleri üzerindeki sürekli baskısının ardından zamanla gelişir. Aynı şekilde,

tümörün immün ile ilgili gen ekspresyon profili de değiştirebilir [77]. ICI direncinin mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olmasının bir nedeni, tümör heterojenliği ile ilgili olabilir [78]. İmmünoterapiye maruz kaldıktan sonra kanserler, antijen ekspresyonunun kaybı, anti tümör T hücrelerinin fenotipik değişimi veya HLA ekspresyonunun azalmasına yol açan beta 2 mikroglobulin (B2M) mutasyonları yoluyla sekonder direnç geliştirebilir [79]. JAK 1/JAK2' de meydana gelen mutasyonlar PD-1 blokajına karşı direnç geliştirir [80]. APC bileşenlerini kodlayan genlerdeki değişiklikler sınıf I MHC, B2M'de dirence yol açabilir. B2M ekspresyonunun kaybı, MHC sınıf I'in hücre yüzeyinde ekspresyonunun bozulmasına neden olarak sitotoksik T hücrelerine antijen sunumunu engeller [81]. Tüm bu mekanizmalar yoluyla gelişen direnç immünoterapinin başarısını sınırlayan önemli faktörlerdir.

## Tartışma

Kemoterapötik ajanların kullanımında, maling hücreleri hedefleyerek tümörün gerilemesine ve sağkalım oranını arttıracak sitotoksik etkileri göstermesi amaçlanmaktadır. Kemoterapilerin etkinliğini sınırlayan temel sorunlardan biri, ilaç direncinin gelişimidir. Kemoterapiye gelişen direnç yetersiz ilaç alımı ve kötü prognoz ile hastalığın nüksüne neden olmaktadır. Direnç gelişimini önlemek için alternatif kanser tedavisi arayışları immünolojik tedavilerin gelişimi sağlamıştır. İmmünoterapötik ajanların, sitotoksik kemoterapiyle ve/veya radyasyonla kombinasyonlarının çeşitli klinik denemeleri devam etmekte olup, hepsi daha uzun süreli hastalık kontrolü sağlama çabası içindedir. Bu tedaviler, geleneksel tedavilere göre, tümöre karşı immün sistemini aktive ederek veya güçlendirerek immün yanıtları geliştirmeyi amaçlar. Kanser immünoterapisinin başarısı, büyük ölçüde tümör antijenlerinin tanımlanmasına ve biyobelirteçlerin geliştirilmesine dayalıdır. ICI'ler, ilerlemiş malignitesi olan bazı hastalarda tümörün ilerlemesini durdurabilir. Örneğin Pembrolizumab ile tedavide, ilerlemiş küçük hücreli akciğer kanseri olan kişilerin yüzde 15'inden fazlasının en az beş yıl yaşamasına yardımcı olduğu belirtilen çalışma, 2012'de başladığında, bu tür kanserler için ortalama beş yıllık sağkalım oranı sadece yüzde 5,5 olduğu rapor edilmiştir [82]. Kanser immünoterapisine yönelik çalışmalar devam etmesine rağmen, klinikte kullanımı hala yetersizdir ve etkinlik ve güvenliği tartışılmaktadır. Etkinlikle ilgili olarak, yalnızca bazı hasta grupları immünoterapilere yanıt verdiği belirtilmiştir [83]. Ayrıca daha çok hematolojik kanserler çalışılmıştır [84]. Son yıllarda solid tümörlerin tedavisi için yapılan çalışmalarda,

immünoterapilerin elde ettiği başarı umut verici görülmesine rağmen solid tümör tedavisi için FDA tarafından henüz bir kaç ilacın onay aldığı görülmektedir [85]. Bunun bir nedeninde solid tümör araştırmalarının çok yüksek maliyetleri ve biyobelirteç seçiminin zor olmasıdır. Buna rağmen klinik çalışmaların yoğunlaşması ümit veren gelişmelerdir. Biyobelirteçlerin belirlenmesi hasta seçiminde ve hasta yanıtlarının tahmininde çok önemlidir. Bu nedenle kanser hücrelerinde eksprese olan biyobelirteçlere dayalı hastaya özel immünoterapiler geliştirmeye ve yanıt oranlarını iyileştirmek için kombinasyon tedavi seçimlerini değerlendirmeye yönelik stratejiler üzerinde daha fazla çalışılmalıdır. İmmünoterapinin güvenli kullanımı ile ilgili olarak, immünoterapi bazı hastalarda otoimmün yan etkilere neden olarak sağlıklı dokulara saldırılara yol açabilir. Birçok immünoterapi, ciddi hipotansiyon, ateş, böbrek fonksiyon bozukluğu ve potansiyel olarak ölümcül olan diğer yan etkiler geliştirebilir. CAR-T hücreleri, hematolojik tümörlerin tedavisinde muazam umut vermiş olmasına rağmen immünosüpresif TME nedeniyle CAR-T hücreleri, solid tümör dokusuna sızmada etkili değildir. CAR T hücreleri, düşük seviyelerde bile hedef antijenleri eksprese eden normal hücreleri tanıyabilir ve onlarla etkileşime girebilir. Kalp, karaciğer veya akciğer gibi normal hücrelerde aktive edildiğinde potansiyel olarak ölüme yol açabilir [86]. Ayrıca yüksek dozda CAR T hücre infüzyonunun ardından sitokin salınım sendromu ve tümör lizis sendromu ortaya çıkabilir[87]. Bu nedenle CAR T hücre araştırmalarında güvenli kullanımı ve yüksek etkinliği geliştirmek için birçok klinik çalışma yürütülmektedir. Ayrıca ICI tedavilerinde, PD-1 ve PD-L1 blokajları klinik araştırmaların en aktif alanlarından. BRAF V600 E/K mutant ilerlemiş melanomlu hastalarda yapılan yakın tarihli faz II randomize denemesi, Dabrafenib artı Trametinib ve Pembrolizumab ile tedavi edilen hastalarda Dabrafenib artı Trametinib ile tedavi edilenlere kıyasla progresyonsuz sağkalım ve yanıt süresinin arttığını göstermiştir [88]. Ön sonucu verilen son çalışmalardan biri, 178 hastada Trametinib ve plasebo-Dabrafenib, Trametinib ve anti-PD-1 ajanı PDR001'i araştıran COMBI-I çalışmasıdır. Bu klinik çalışma %94 hastalık kontrol oranı ve %33 tam yanıt oranı bildiren ön sonuçlar verdi. Bu tür kombinasyonların anti tümör etkinliğini arttırmaya yönelik faydalarına rağmen, immünoterapi kombinasyonları önemli toksisite riski taşır. Melanomda, Dabrafenib, Trametinib ve anti-PD-1 kombinasyonları, monoterapilere göre beklenenden daha yüksek derece 3/4 yan etki oranlarına yol açmıştır [89]. Ayrıca, gelişen direnç nedeni ile çoğu hasta, ICI tedavisinden sonra kalıcı antitümör tepkileri geliştirememesi

immünoterapinin başarısını sınırlar.

İmmünoterapilerin faydalı sonuçlarının yanı sıra, uzun süreli kullanımının otoimmün reaksiyonlara neden olması ve kullanılan immünoterapötik ajanlara gelişen direnç nedeni ile tedavinin sınırlandırıldığı göz önünde bulundurulmalıdır. Geleneksel tedavi yöntemlerinde kullanılan ajanlar kanser hücrelerini hedef alırken vücudun normal hücrelerindeki saldırı ve şiddetli yan etkileri ile kemoterapilere gelişen direnç, bu tedavilerin başarısını sınırlar. İmmünoterapilerde bu sınırlayıcı etkilerin üstesinden gelmek için biyobelirteçler üzerinde yoğun çalışmalar vardır ve immünoterapi 2011 yılından şu ana kadar tedavi etmede önemli başarılar elde etmiştir. Gelecekte, immünoterapi kanser tedavi etmede geleneksel tedavi yöntemlerine göre daha az irAE geştirmesini sağlayacak biyobelirteçlerin belirlenmesi ile bireyselleştirilmiş tedavilerin önündeki sınırlayıcı etkiyi kaldırabilecek bir yaklaşım olabilir.

### Maddi destek ve çıkar ilişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur.

### Kaynaklar

1. Dobosz P, Dzieciatkowski T. The Intriguing History of Cancer Immunotherapy. *Front Immunol* 2019; 10: 2965 [doi:10.3389/fimmu.2019.02965.]
2. De Mattia E, Cecchi E, Guardascione M, et al. Pharmacogenetics of the systemic treatment in advanced hepatocellular carcinoma. *World journal of gastroenterology* 2019; 25: 3870–3896 [https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i29.3870.]
3. Anwanwan D, Singh S.K, Singh S, Saikam V, Singh R. Challenges in liver cancer and possible treatment approaches. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2020; 1873: 88314 [doi: 10.1016/j.bbcan.2019.188314.]
4. Wang JJ, Lei K.F, Han F. Tumor microenvironment: recent advances in various cancer treatments. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* Jun 2018; 12: 3855-3864.
5. Couzin-Frankel J. Cancer immunotherapy. *Science* 2013; 342: 1432-1433 [doi: 10.1126/science.342.6165.1432]
6. Bhattacharya S, Mohanty A, Achuthan S, et al. Group Behavior and Emergence of Cancer Drug Resistance. *Elsevier Trends in Cancer* 2021; 7: 323-334 [https://doi.org/10.1016/j.trecan.2021.01.009]
7. Alsibai K.D, Meseure D. Significance of Tumor Microenvironment Scoring and Immune Biomarkers in Patient Stratification and Cancer Outcomes. *Histopathology Un Update*. London 2018.
8. Giraldo N.A, Rafael Sanchez S, Peske J.D, et al. The clinical role of the TME in solid cancer. *British Journal of Cancer* 2019; 120: 45–53 [https://doi.org/10.1038/s41416-018-0327-z]
9. Li X, Song W, Shao C, et al. Emerging predictors of the response to the blockade of immune checkpoints in cancer therapy. *Cell Molecular Immunology* 2019; 16:28–39 [https://doi.org/10.1038/s41423-018-0086-z]
10. Riley R.S, June C.H, Langer R, et al. Delivery technologies for cancer immunotherapy. *Nat Rev Drug Discov* 2019; 18: 175–196 [https://doi.org/10.1038/s41573-018-0006-z.]
11. Bluestone J.A, Anderson M. Tolerance in the Age of Immunotherapy. *N Engl J Med* 2020;383(12): 1156-1166. [doi: 10.1056/NEJMra1911109]
12. Nakamura Y. Biomarkers for Immune Checkpoint Inhibitor-Mediated Tumor Response and Adverse Events. *Frontiers in medicine* 2019; 6: 119. [doi:10.3389/fmed.2019.00119.]
13. Ling Li, Zhi-Yao He, Xia-Wei Wei, Yu-Quan Wei. Recent advances of biomaterials in biotherapy. *Regenerative Biomaterials* 2016; 3: 99–105. [https://doi.org/10.1093/rb/rbw007]
14. Rosenberg S, Yang J, Restifo N. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nature Medicine* 2004; 10: 909–915 [https://doi.org/10.1038/nm1100]
15. Gotwals P, Cameron S, Cipolletta D, et al. Prospects for combining targeted and conventional cancer therapy with immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2017; 5: 286-301 [https://doi.org/10.1038/nrc.2017.17]
16. Borcoman E, Nandikolla A, Long G, Goel S, Le Tourneau C. Patterns of Response and Progression to Immunotherapy. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, May 2018; 38: 169-178 [doi: 10.1200/EDBK\_200643]
17. Reischer A, Kruger S, von Bergwelt-Baildon M. A decade of checkpoint inhibitors: current standard of care and future trends. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2021; 146(17): 1108-1118 [DOI: 10.1055/a-1303-8820.]
18. Ardolino L., Joshua A. Immune checkpoint inhibitors in malignancy. *Australian Prescriber* 2019; 42: 62-67 [https://doi.org/10.18773/austprescr.2019.012.]
19. Kimiz-Gebologlu I, Gulce-Iz S, Biray-Avci C. Monoclonal antibodies in cancer immunotherapy. *Mol Biol Rep* 2018; 45: 2935–2940 [https://doi.org/10.1007/s11033-018-4427-x.]
20. Darwin P, Toor S. M, Nair V. S, Elkord E. Immun checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers. *Experimental & molecular checkpoint inhibitor based immunotherapy medicine* 2018; 12: 1-11 [doi:10.1038/s12276-018-0191.]



21. Ruf P, Bauer H.W, Schoberth A. et al. First time intravesically administered trifunctional antibody catumaxomab in patients with recurrent non-muscle invasive bladder cancer indicates high tolerability and local immunological activity. *Cancer Immunol Immunother* 2021; 70: 2727–2735 [<https://doi.org/10.1007/s00262-021-02930-7>]
22. Liu M, Cao Z, Zhang R, Chen Y, Yang X. Injectable Supramolecular Hydrogel for Locoregional Immune Checkpoint Blockade and Enhanced Cancer Chemo-Immunotherapy. *ACS Applied Materials & Interfaces* 2021; 13: 33874-33884 [doi: 10.1021/acsami.1c08285.]
23. Xia A, Zhang Y, Xu J, Yin T, Lu X. J. T Cell Dysfunction in Cancer Immunity and Immunotherapy. *Frontiers in immunology* 2019; 10: 1719 [<https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01719>]
24. Schizas D, Charalampakis N, Kole C, et al. Immunotherapy for pancreatic cancer. *Cancer Treatment Reviews* 2020; 86: 0305-7372 [<https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102016>]
25. Ribas A, Wolchok J.D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science* 2018; 359: 1350-1355 [ [HYPERLINK "https://doi.org/10.1126/science.aar4060"](https://doi.org/10.1126/science.aar4060) doi: 10.1126/science.aar4060 ]
26. Farkona S, Diamandis EP, Blasutig IM. Cancer immunotherapy: the beginning of the end of cancer? *BMC Med* 2016 5;14:73 [<https://doi.org/10.1186/s12916-016-0623-5>]
27. Ren D, Hua Y, Yu B, et al. Predictive biomarkers and mechanisms underlying resistance to PD1/PD-L1 blockade cancer immunotherapy. *Mol Cancer* 2020; 19: 19 [<https://doi.org/10.1186/s12943-020-1144-6>]
28. Yan Y, Kumar A. B, Finnes H, et al. Combining Immune Checkpoint Inhibitors With Conventional Cancer Therapy. *Frontiers in immunology* 2018; 9: 1709. [ [HYPERLINK "https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01739"](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01739) <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01739> ]
29. Fumet JD, Limagne E, Thibaudin M, et al. Precision medicine phase II study evaluating the efficacy of a double immunotherapy by durvalumab and tremelimumab combined with olaparib in patients with solid cancers and carriers of homologous recombination repair genes mutation in response or stable after olaparib treatment *BMC Cancer* 2020; 1: 748 [<https://doi.org/10.1186/s12885-020-07253-x>]
30. Bar J, Urban D, Ofek E, et al. Neoadjuvant pembrolizumab (pembro) for early stage non - small cell lung cancer (NSCLC): Updated report of a phase I study, MK3475-223. *Journal of clinical oncology* 2019; 15;37: 8534-8534 [[https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.8534](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8534)]
31. Singh S, Hassan D, Aldawsari H.M, Molugulu N, Shukla R, Kesharwan P. Immune checkpoint inhibitors: a promising anticancer therapy. *Drug Discovery Today* 2020; 25: 223-229 [<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.11.003>]
32. Byun D J, Wolchok J. D, Rosenberg L. M, Girotra M. Cancer immunotherapy-immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat. Rev. Endocrinol* 2017; 13: 195-207 [<https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.205>]
33. Sim G. C, Radvanyi L. The IL-2 cytokine family in cancer immunotherapy. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2014; 25: 377–390 [10.1016/j.cytogfr.2014.07.018.]
34. Derynck R, Turley S.J, Akhurst R.J. TGFβ biology in cancer progression and immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2021; 1: 9-34 [<https://doi.org/10.1038/s41571-020-0403-1>]
35. Shi H, Li K, Ni Y, Liang X, Zhao X. Myeloid-Derived Suppressor Cells: Implications in the Resistance of Malignant Tumors to T Cell-Based Immunotherapy. *Front Cell Dev Biol* 2021; 9: 707198 [doi:10.3389/fcell.2021.707198.]
36. Scott A.M, Allison J.P, Wolchok J.D. Monoclonal antibodies in cancer therapy. *Cancer Immun* January 2012; 1: 14 [<http://cancerimmunolres.aacrjournals.org/content/12/1/14.abstract>]
37. Galluzzi L, Garg A.D. Immunology of Cell Death in Cancer Immunotherapy *Cells* 2021; 10: 1208 [<https://doi.org/10.3390/cells10051208>]
38. Matsui Y, Yamada T, Masuzawa N, Hamada S, Takayama K, Hiranuma O. Advanced G-CSF-producing non-small cell lung cancer-not otherwise specified, with favourable response to pembrolizumab monotherapy. *Respirology Case Reports* 2020; 8: 625. [<https://doi.org/10.1002/rcr2.625>]
39. Mignona M.D, Fedele S, Russo L, Lo. The World Cancer Report and the burden of oral cancer. 2, April 2010, *European Journal of Cancer Prevention, Cilt 13, s. 139-142*. Mignogna, M D; Fedele, S; Russo, L Lo. The World Cancer Report and the burden of oral cancer. *European Journal of Cancer Prevention* 2004; 13: 139-142
40. Vanhaver C, Van der Bruggen P, Bruger A. M. MDSC in Mice and Men: Mechanisms of Immunosuppression in Cancer. *Journal of Clinical Medicine* 2021; 10: 2872. [doi:10.3390/jcm10132872.]
41. Wu K, Lin K, Li X, Yuan X, Xu P, N P, Xu D. Redefining Tumor-Associated Macrophage Subpopulations and Functions in the Tumor Microenvironment. *Frontiers in immunology* 2020; 11: 1731. [[https://doi.org/10.3389/.](https://doi.org/10.3389/)]
42. Blass E, Ott P.A. Advances in the development of personalized neoantigen-based therapeutic cancer vaccines. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18(4): 215-229. [doi: 10.1038/s41571-020-00460-2.]



43. Yang F, Shi K, Hao Y, et al. Cyclophosphamide loaded thermo-responsive hydrogel system synergize with a hydrogel cancer vaccine to amplify cancer immunotherapy in a prime-boost manner. *Bioactive Materials* 2021; 6(10): 3036-3048. [https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.03.003.]
44. Xu Z, Chokkalingam N, Tello-Ruiz E, et al. A DNA-Launched Nanoparticle Vaccine Elicits CD8+ T-cell Immunity to Promote In Vivo Tumor Control. *Cancer Immunol Res.* 2020; 8(11): 1354-1364. [doi: 10.1158/2326-6066.CIR-20-0061.]
45. Zhang H, Zheng H, Guo P, et al. Broadly Protective CD8+ T Cell Immunity to Highly Conserved Epitopes Elicited by Heat Shock Protein gp96-Adjuvanted Influenza Monovalent Split Vaccine. *J Virol* 2021; 95(12): e00507-21. [doi: 10.1128/JVI.00507-21.]
46. Gardner T.A, Elzey B.D, Hahn N.M. Sipuleucel-T (Provenge) autologous vaccine approved for treatment of men with asymptomatic or minimally symptomatic castrate-resistant metastatic prostate cancer. *Hum Vaccin Immunother* 2012; 8(4): 534-9. [doi: 10.4161/hv.19795.]
47. Pardi N, Hogan M, Porter F, et al. mRNA vaccines a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov* 2018; 17: 261–279. [https://doi.org/10.1038/nrd.2017.243.]
48. Lauss M, Donia M, Harbst K, et al. Mutational and putative neoantigen load predict clinical benefit of adoptive T cell therapy in melanoma. *Nat. Commun* 2017;8: 1738. [https://doi.org/10.1038/s41467-017-01460-0]
49. Tsimberidou A.M, Levit L.A, Schilsky R.L, et al. Trial Reporting in Immuno-Oncology (TRIO): An American Society of Clinical Oncology-Society for Immunotherapy of Cancer Statement. *J immunotherapy cancer* 2018; 6: 108. [https://doi.org/10.1186/s40425-018-0426-7.]
50. Guozhu Xie, Han Dong, Yong Liang, James Dongjoo Ham, Romee Rizwan, Jianzhu Chen. CAR-NK cells: A promising cellular immunotherapy for cancer. *EBioMedicine* 2020; 59: 2352-3964. [https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102975.]
51. Singh A.K, McGuirk J.P. CAR T cells: continuation in a revolution of immunotherapy. *The Lancet Oncology* 2020; 21: 168-178. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30823-X.]
52. Jin J, Cheng J, Huang M, Luo H, Zhou J. Fueling chimeric antigen receptor T cells with cytokines. *American journal of cancer research* 2020; 10: 4038–4055. PMID: 33414984; PMCID: PMC7783740.
53. Churchill B. M, Patri P, Inrig J. K, et al. Chimeric Antigen Receptor-T Cell (CAR-T Cell) Therapy in Advanced Renal Cell Carcinoma. *International Research Journal of Oncology* 2021; 4: 40-48. [https://www.journalirjo.com/index.php/IRJO/article/view/30158.]
54. U.S. National library of medicine. ClinicalTrials. Clinicaltrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/>. Erişim tarihi:19 10 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Cancer&term=CAR+T&cntry=&state=&city=&dist=>.
55. ClinicalTrials.gov. Clinicaltrials.gov. TCR | Cancer. Erişim tarihi:21 October 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Cancer&term=TCR+&cntry=&state=&city=&dist=>.
56. June C. H, O'Connor R. S, Kawalekar O. U, Ghassemi S, Milone M. C. CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science* 2018; 359: 1361–1365. [https://doi.org/10.1126/science.aar6711.]
57. Matosevic M. Chapter Three - Targeting natural killer cells in cancer immunotherapy. *Academic Press* 2022: 63-82. [https://doi.org/10.1016/B978-0-323-85781-9.00003-8.]
58. Amatore F, Gorvel L, Olive D. Role of Inducible Co-Stimulator (ICOS) in cancer immunotherapy. *Expert Opinion on Biological Therapy* 2019;20:141-150. [https://doi.org/10.1080/14712598.2020.1693540.]
59. Croft M. Co-stimulatory members of the TNFR family: keys to effective T-cell immunity? *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 609–620. [https://doi.org/10.1038/nri1148.]
60. Burugu S, Amanda R. D, Torsten O. N. Emerging targets in cancer immunotherapy. *Seminars in Cancer Biology* 2018; 52: 39-52. [https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.10.001.]
61. Alves Costa Silva C, Facchinetti F, Routy B, Derosa L. New pathways in immune stimulation: targeting OX40. *ESMO open* 2020; 5: e000573. [https://doi.org/10.1136/esmoopen-2019-000573.]
62. Ohmura H, Yamaguchi K, Hanamura F, et al. Activation of central/effector memory T cells in advanced gastric cancer patients treated with anti-programmed death-1 antibody. *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37(4): 54-54 [doi: 10.1200/JCO.2019.37.4.]
63. Deng J, Zhao S, Zhang X, Wang H, Zhou C, He Y. OX40 (CD134) and OX40 ligand, important immune checkpoints in cancer. *Onco Targets and Therapy* 2019: 7347-7363. [https://doi.org/10.2147/OTT.S214211.]
64. Aspeslagh S, Postel-Vinay S, Rusakiewicz S, et al. Rationale for anti-OX40 cancer immunotherapy. *European Journal of Cancer* 2016; 52: 50-66. [https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.08.021.. ISSN 0959-8049.]
65. Jeong S, Park S.H. Co-Stimulatory Receptors in Cancers and Their Implications for Cancer Immunotherapy. *Immune Netw* 2020; 20(1): 1142986. [https://doi.org/10.4110/in.2020.20.e3.]
66. ClinicalTrials. ClinicalTrials.gov. Erişim tarihi: 22 10 2021. [https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=cancer&term=costimulatory+receptors&cntry=&state=&city=&dist=.








67. Jonathan M, Pitt. M, Vétizou R.D, et al. Routy. Resistance Mechanisms to Immune-Checkpoint Blockade in Cancer: Tumor-Intrinsic and -Extrinsic Factors. *Immunity* 2016; 44: 1255-1269. [<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.06.001>.]
68. Chen C. B, Wu M. Y, Ng C. Y, et al. Severe cutaneous adverse reactions induced by targeted anticancer therapies and immunotherapies. *Cancer management and research* 2018; 10: 1259–1273. [<https://doi.org/10.2147/CMAR.S163391>.]
69. Naing A, Hajar J, Gulley J. L, et al. Strategies for improving the management of immune-related adverse events. *Journal for immunotherapy of cancer* 2020; 8: e001754 [<https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001754>.]
70. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 45-56 [doi: 10.1056/NEJMoa1709684.].
71. Yalçın Ş, Sarı E. Kanser de bireyselleştirilmiş tedavilere genel bakış. *Nuclear Medicine Seminar* 2015; 2: 28-35 [doi:10.4274/nts.2015.20.].
72. Kähler K. C, Hassel J. C, Heinzerling L, et al. Management of side effects of immune checkpoint blockade by anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies in metastatic melanoma. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2016; 14(7): 662-681 [HYPERLINK "<https://doi.org/10.1111/ddg.13047>" <https://doi.org/10.1111/ddg.13047>]
73. O'Donnell J. S, Teng M, Smyth M. J. Cancer immunoediting and resistance to T cell-based immunotherapy. *Nature reviews. Clinical oncology* 2019; 16: 151–167 [<https://doi.org/10.1038/s41571-018-0142-8>.]
74. Mechanisms of and approaches to overcoming resistance to immunotherapy. Schultz L, Gardner R., 1, 2019, *Hematology. American Society of Hematology. Education Program* 2019: 226–232 [<https://doi.org/10.1182/hematology.2019000018>.]
75. Schoenfeld A. J, Hellmann M. D. Acquired Resistance to Immune Checkpoint Inhibitors. *Cancer cell* 2020; 37:443–455. [<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.03.017>.]
76. Kim T. K., Herbst R. S, Chen L. Defining and Understanding Adaptive Resistance in Cancer Immunotherapy. *Trends in immunology* 2018; 39: 624–631 [<https://doi.org/10.1016/j.it.2018.05.001>.]
77. Gondhwardjo S. A, Handoko Jayalie V. F, Apriantoni R, et al. Tackling Resistance to Cancer Immunotherapy: What Do We Know?. *Molecules (Basel, Switzerland)* 2020; 25(18): 4096 [<https://doi.org/10.3390/molecules25184096>.]
78. Van Elsland M.J, van Hall T, Van der Burg S.H. Future Challenges in Cancer Resistance to Immunotherapy. *Cancers* 2020; 12: 935 [<https://doi.org/10.3390/cancers12040935>.]
79. Bagchi S, Yuan R, Engleman E. G. Immune Checkpoint Inhibitors for the Treatment of Cancer: Clinical Impact and Mechanisms of Response and Resistance. *Annual review of pathology* 2021; 16: 223–249 [<https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-042020-042741>.]
80. Tan E, El-Rayes B. Pancreatic Cancer and Immunotherapy: Resistance Mechanisms and Proposed Solutions. *Journal of gastrointestinal cancer* 2019; 50: 1-8 [<https://doi.org/10.1007/s12029-018-0179-z>.]
81. Pérez-Ruiz E, Melero I, Kopecka J, et al. Cancer immunotherapy resistance based on immune checkpoints inhibitors: Targets, biomarkers, and remedies. *Drug resistance updates: reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy* 2020; 53: 100718 [<https://doi.org/10.1016/j.drup.2020.100718>.]
82. Garon E. B, Hellmann M. D, Rizvi N. A, et al. Five-Year Overall Survival for Patients With Advanced Non Small-Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab: Results From the Phase I KEYNOTE-001 Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2019; 37(28): 2518–2527 [<https://doi.org/10.1200/JCO.19.00934>]
83. Cable J, Greenbaum B, Pe'er D, et al. Frontiers in cancer immunotherapy-a symposium report. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2021; 1489: 30-47 [<https://doi.org/10.1111/nyas.14526>.]
84. D'Angelo S. P, Bhatia S, Brohl A. S, et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma: long-term data and biomarker analyses from the single-arm phase 2 JAVELIN Merkel 200 trial. *Journal for immunotherapy of cancer* 2020; 8: e000674. [<https://doi.org/10.1136/jitc-2020-000674>.]
85. Cancer Research Institute. fda approval timeline of active immunotherapies. Erişim tarihi: 16 Kasım 2021. <https://www.cancerresearch.org/en-us/scientists/immuno-oncology-landscape/fda-approval-timeline-of-active-immunotherapies>.
86. Zhang Q, Ping J, Huang Z, et al. CAR-T Cell Therapy in Cancer: Tribulations and Road Ahead. *Journal of Immunology Research* 2020; 11: 1924379 [<https://doi.org/10.1155/2020/1924379>.]
87. Gao B, Sun Q. Programming gene expression in multicellular organisms for physiology modulation through engineered bacteria. *Nature Communications* 2021; 12(1): 2689 [<https://doi.org/10.1038/s41467-021-22894-7>]
88. Ascierto A.P, Kirkwood J.M, Grob J.J, et al. The role of BRAF V600 Mutation in melanoma. *J Transl Med* 2012; 85(10): Published online 2012 [doi:-5876-10-85 10.1186/1479.].
89. NCT02403193. Trial of PBF-509 and PDR001 in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (AdenONCO). *ClinicalTrials.gov*. 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02403193?term=COMBO+I&cond=PD1&draw=2&rank=1>.

To cite this article: Alkış N, Api O, Günaydın S, Pelit NB, Toraman F, Yazıcıoğlu DÜ. COVID-19 günlerinde Türkiye'nin kritik kan stoklarının yönetimi ve çözüm önerileri Turk J Clin Lab 2022; 1: 166-175.

## ■ Derleme

# COVID-19 günlerinde Türkiye'nin kritik kan stoklarının yönetimi ve çözüm önerileri

## *Management of Turkey's critical blood stocks in the days of COVID-19 and suggestions for solutions*

Neslihan ALKIŞ<sup>1</sup> , Oluş API<sup>2</sup> , Serdar GÜNAYDIN\*<sup>3</sup> , Nil Banu PELİT<sup>4</sup> , Fevzi TORAMAN<sup>5</sup> ,  
Dilek Ünal YAZICIOĞLU<sup>6</sup> 

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara TÜRKİYE

<sup>2</sup>VKV Amerikan Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul/TÜRKİYE

<sup>3</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, Ankara/TÜRKİYE

<sup>4</sup>Acıbadem Sağlık Grubu Hastaneleri Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbi Koordinatörlüğü, İstanbul/TÜRKİYE

<sup>5</sup>Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul/TÜRKİYE

<sup>6</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara/TÜRKİYE

## ÖZ

Kandidemi, yüksek ölüm oranları ile dünya çapında sık görülen bir enfeksiyondur. Pandemi günlerinde, tüm dünyada yapılan kan bağışlarında ciddi bir azalma olmuştur. Yine 2019-2020 yılları karşılaştırıldığında bağış sayısının üçte bir oranında düştüğü görülmüştür. Türk Kızılayı verileri de pandeminin ilk günlerinde kan bağışının %90 oranında düştüğünü göstermektedir. Amerika'da yapılan bir çalışmada ise kan bağışı azalmasının yanında elektif cerrahiler ertelendiği için kan kullanımının da azaldığı görülmüştür.

Bağış sırasında COVID-19'a yakalanma endişesi ve sokağa çıkma yasağı bağış sayısındaki azalmanın ana sebepleridir. Dünyada ve Türkiye'de de çözüm olarak öncelikle stoklar kullanılmış, sonrasında sosyal medya faaliyetleri ile bağışa özendirme kampanyaları yürütülerek ve daha önce bağış yapmış kişilere kısa mesaj gönderilerek kan bağışının artırılmasına çalışılmıştır. Derlememiz pandemi döneminde kan bankası rezervlerinin durumunu irdelemekte ve optimal yönetimi tartışmayı amaçlamaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Pandemi; Kan nakli; COVID-19

Sorumlu Yazar\*: Serdar GÜNAYDIN, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, Ankara/TÜRKİYE

E-posta: serdarkvc@gmail.com

ORCID: 0000-0002-9717-9793

Gönderim:15.01.2022 kabul: 01.03.2022

Doi: 10.18663/tjcl.1082266

## Abstract

Candidemia is a common infection worldwide with high mortality rates. During the pandemic days, there has been a serious decrease in blood donations all over the world. Again, when 2019 and 2020 were compared, it is seen that the number of donations has decreased by one third. The Turkish Red Crescent data also shows that blood donation decreased by 90% in the first days of the pandemic. In a study conducted in the USA, it was observed that blood use decreased as a result of delay in elective surgeries as well as decreased blood donation.

Worry about catching COVID-19 during donation and the curfew were the main reasons for the decrease in the number of donations. First of all, stocks were used as a solution in the world and in Turkey, then efforts were made to increase blood donation by conducting social media activities, campaigns to encourage donations, and sending short messages to people who had donated before. Our review examines the status of blood bank reserves during the pandemic and aims to discuss optimal management.

**Keywords:** pandemic; blood transfusion; COVID-19

## Giriş

Kan merkezleri 5624 sayılı Kan ve Kan Ürünleri Kanunu'na tabidir ve bu kanuna göre bir bölgesel yapılanma söz konusudur. Türkiye'nin kan ihtiyacı Türk Kızılayı liderliğinde 18 bölge kan merkezi tarafından karşılanmaktadır. Bunlara bağlı 68 kan bağış merkezi mevcuttur ve bu merkezlerden toplanan kanlar hastanelerdeki transfüzyon merkezlerine gönderilmektedir. Kanunun en önemli özelliği, hastanelerde bulunan transfüzyon merkezlerinin kan alma yetkilerinin olmaması ve ihtiyaçlarını tümüyle Kızılay'dan temin etmeleridir. Sadece 13 büyük hastanede -ki bunlar bazı üniversite ve eğitim araştırma hastaneleridir- Kızılay'ın bölge kan merkezleri gibi çalışarak sadece kendi hastanelerinin ihtiyaçlarını karşılayan birimler vardır.

COVID-19 günlerinde, tüm dünyada yapılan kan bağışlarında ciddi bir azalma olmuştur. Çin'de yapılan bir araştırma, pandeminin ilk haftasında sadece 1347 ünite bağış yapıldığını oysa 10171 ünite kan kullanıldığını ortaya koymuştur [1]. Bu durumdan dolayı pandeminin ilk haftasını "Kara Hafta" olarak adlandırmışlardır. Yine 2019-2020 yılları karşılaştırıldığında bağış sayısının üçte bir oranında düştüğü görülmüştür. Çalışmada, pandemi boyunca COVID-19 hastaları için kullanılan kan miktarı ve toplam kan kullanımına katkısı da araştırılmış ve bu hastalarda kullanılan kan oranının sadece %4 civarında olduğu saptanmıştır. Türk Kızılayı verileri de pandeminin ilk günlerinde kan bağışının %90 oranında düştüğünü göstermektedir. Amerika'da yapılan bir çalışmada ise kan bağış azalmasının yanında elektif cerrahiler ertelendiği için kan kullanımının da azaldığı görülmüştür. Ancak bu azalma daha ziyade eritrosit süspansiyonu için geçerli olup trombosit süspansiyonu kullanımında pek bir azalma olmamıştır [2].

Bağış sırasında COVID-19'a yakalanma endişesi ve sokağa çıkma

yasası bağış sayısındaki azalmanın ana sebepleridir [1]. Dünyada ve Türkiye'de de çözüm olarak öncelikle stoklar kullanılmış, sonrasında sosyal medya faaliyetleri ile bağışa özendirme kampanyaları yürütülerek ve daha önce bağış yapmış kişilere kısa mesaj gönderilerek kan bağışının artırılmasına çalışılmıştır. Çin'deki verilere göre, bu dönemde kan bağışçılarının %44,6'sı sağlık çalışanları ve yakınları olmuştur [1].

Güvenli kan temininde üç ana unsur vardır: Bağışçının korunması, hastanın korunması ve personelin korunması. Bu süreçte bağışçıyı korumak adına; onam ve sorgulamalar değiştirilmiş, bağışçı muayenesinde ateş ön plana çıkmış, COVID-19 öyküsü olup olmadığı sorgulanmış ve özellikle de bağış sonrası bu kişilerde COVID-19 ile ilişkili herhangi bir yakınma olup olmadığı araştırılmıştır. Ayrıca kan alma alanları düzenlenmiş, randevulu sisteme geçilmiş ve çeşitli izin belgeleri kullanılmıştır. Bağışçının motivasyonu ve organizasyonu en önemli konulardan bir tanesi olmuştur. Hastayı korumak adına elektif operasyonlar azaltılmıştır; ama transfüzyon ihtiyacı olan hematolojik ve kronik hastaların işlemlerine devam etmek zorunda kalınmıştır. Bağışçının taranmasında Çin'de bir dönem PCR kullanılmış ama bu yöntem bizde uygulanmamıştır. Patojen inaktivasyon yöntemleri sadece trombosit süspansiyonu ve plazma için kullanılabilen yöntemler olup eritrosit süspansiyonu için kullanılamamaktadır. Işınlama işleminin de patojen inaktivasyonu için yeterli olmadığı bilinmektedir. Personeli korumak adına; kişisel koruyucu ekipmanlar temin edilmiş, personele eğitim verilmiş ve laboratuvar ortamında biyogüvenlik-3 düzeyinde bir korunma sağlanması hedeflenmiştir. [3,4] Bu süreçte kan merkezlerinin bir başka görevi de COVID-19 enfeksiyonunu geçiren ve iyileşen kişilerden plazma alınması (konvalesan plazma) olmuştur.

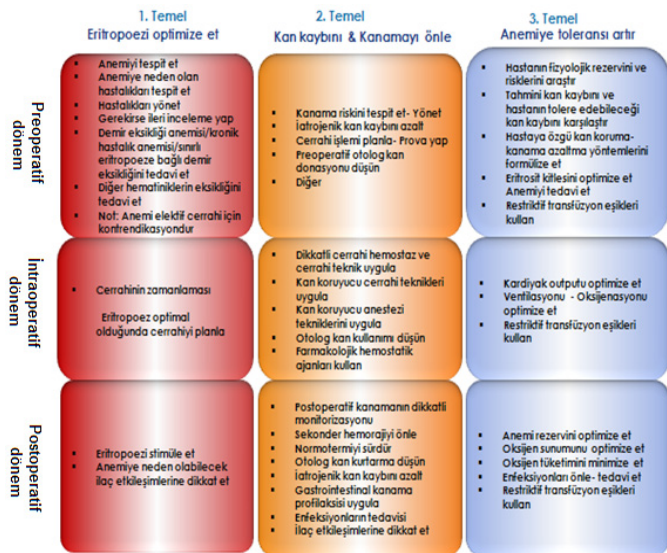
Pandemi döneminde kan merkezlerinde öne çıkan sorunlar ve çözüm önerileri Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1.** COVID-19 pandemisi sonrası kan merkezlerinde yaşanan sorunlar ve çözüm önerileri [4]

Sorunlar	Çözüm Önerileri
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sarf malzemesi temini sorunları (kullanılanın azalması, elde olmayan malzemeler)</li> <li>Personel sorunları (bilgi eksiği, azaltılmış kadro, farklı laboratuvarlarda görevlendirme, kronik hastalığı olanlar, enfekte olanlar)</li> <li>Temizlik ve dezenfeksiyon sorunları (bağış alanı ve laboratuvar), atıklar</li> <li>Farklı bölgelerden kan temini sorunları (lojistik problemler)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eylem planlarına pandemi eklenmesi, risk analizi</li> <li>Personel eğitimi</li> <li>Kan alma ekiplerinin sayı ve saatlerinin düzenlenmesi</li> <li>Bölgeler arası özel transfer şartlarının oluşturulması</li> <li>Otomasyon programlarının revizyonu, stok bilgisinin paylaşılması</li> <li>Pandemi hastaneleri ile diğerlerinin ayırımı</li> <li>Kan hizmet birimleri arasında özellikli koordinasyon</li> </ul>

### COVID-19 Günlerinde Ameliyathane Hasta Kan Yönetimi

Hasta kan yönetiminin (HKY) amacı, hasta sonuçlarının daha iyi olması adına hemoglobin konsantrasyonunun normal değerler içinde olmasını sağlamak, hemostazı optimize etmek ve kan kaybını en aza indirmek için kanıta dayalı tıbbi ve cerrahi olanakların zamanında uygulanmasıdır ve 2010 yılında WHA63.12 kararı ile "Bakımın yeni standardı" olarak kabul edilmiştir. HKY multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir, 3 temele dayanmakta ve 3 dönemi kapsamaktadır (Şekil 1). Hastanın kendi kanının optimize edilmesinde en önemli unsur, preoperatif aneminin düzeltilmesidir. İntraoperatif dönemde kan kaybının ve kanamanın azaltılmasında farmakolojik ve nonfarmakolojik yaklaşımların doğru şekilde uygulanması gereklidir. Ayrıca postoperatif dönemde, anemiye olan toleransın artırılması esastır.



**Şekil 1.** Hasta kan yönetimi stratejileri [5]

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2011 yılında, hemoglobin (Hb) düzeyinin erkekler için 13 gr/dl'nin, kadınlar için ise 12 gr/dl'nin altında olmasını anemi olarak tanımlamıştır. 2017 yılında yayımlanan uluslararası konsensus raporunda ise Hb <13 g/dL olması cinsiyet ayrımı gözetilmeksizin anemi olarak kabul edilmiş ve nedeninin araştırılması gerektiği belirtilmiştir [6]. Raporda ferritin düzeyi, transferrin saturasyonu ve CRP değerleri ölçülerek aneminin demir eksikliği anemisi mi, kronik inflamasyon anemisi mi ya da ikisi bir arada mı diye bakılması, ayrıca folikosit ve B12 eksikliklerinin araştırılması önerilmektedir. 1990-2013 yılları arasında, 188 ülkede yürütülen global anemi yükü çalışmasında, anemi prevalansının %30'larda seyrettiği ve cinsiyet farkı gözetilmeksizin en büyük payın demir eksikliği anemisine ait olduğu saptanmıştır [7].

Aneminin bu kadar yaygın olması preoperatif anemiye de sık rastlanması demektir ve bu durum cerrahi hastalar açısından risk oluşturmaktadır. Preoperatif aneminin nonkardiyak cerrahi hastalarında postoperatif sonuçlar üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada, alta yatan hastalık üzerine eklenen aneminin mortaliteyi 3 kata kadar artırabildiği görülmüştür. [8] Bir başka çalışmada, preoperatif aneminin nonkardiyak cerrahi hastalarında kötü klinik sonuçlar ve artan sağlık kaynağı kullanımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (9). Elektif kardiyak cerrahiye giden 730 hastanın alındığı bir prospektif gözlemsel çalışmada, preoperatif demir eksikliğinin (ferritin <100 µg/L) bağımsız olarak artmış mortalite, daha fazla ciddi advers olay ve cerrahi sonrası hastanede daha uzun süre kalış ile ilişkili olduğu bulunmuştur [10]. Öte yandan kan transfüzyonu da belli riskler taşımaktadır. 2005-2009 yılları arasında Amerika'daki 173 hastanede yürütülen, 941.496 nonkardiyak cerrahi vakasının dahil edildiği ve bunların 48.291'ine intraoperatif eritrosit transfüzyonu yapıldığı bir retrospektif kohort analizinde, hiç transfüzyon yapılmayan hastalarda mortalite ve morbidite çok az iken, yapılan her bir ünite transfüzyonla hem mortalitenin hem de morbiditenin arttığı saptanmıştır. Transfüzyon yapılmayan hastalarda mortalite oranı %1,1 iken transfüzyon yapılan grupta bu oran %6,3'e çıkmıştır. Transfüzyon yapılan grupta morbiditelerin de (pulmoner, renal, nörolojik, kardiyak komplikasyonlar) yaklaşık 5 kat arttığı görülmüştü [11]. Sonuç olarak, elektif cerrahi öncesinde aneminin mutlaka düzeltilmesi lazımdır.

Anemi ve acil cerrahi birlikteliğinde ise doku oksijenasyonunun izlenmesi çok önemlidir. Anemi varlığında doku oksijenasyonu, kalp debisi ve oksijen ekstraksiyon oranı artışı ile sağlanır. Bunun için; 1) Normovoleminin sağlandığının (etkin sıvı tedavisinin yapıldığının, kalp debisinin korunduğunun), 2) Kalbin alta yatan bir koroner/kapak patolojisinin olmadığı bilmesi veya gösterilmesi gerekir. Oksijen sunum/tüketim dengesi formülünde\* normal değerler yerine konulduğunda yaklaşık 985

ml/dk'lık bir sunum ve yaklaşık 230 ml/dk'lık bir tüketim olduğu görülmektedir ve OER %23 oranında seyretmektedir. Kanaması olmayan, dilüsyonel anemisi gelişmiş bir hastada Hb 5 gr/dl'ye kadar düştüğünde ve bu değer formülde yerine konulduğunda OER'nin en çok %60'a çıktığı ve bunun da tolere edilebilir olduğu görülmektedir. Ancak kalp yetmezliği veya hipovolemi varlığında bu durum değişmektedir. Kardiyak output 5 lt yerine 4 lt'ye düştüğü zaman Hb 5 gr değil 7 gr bile olsa OER'nin %63'ü geçmesi ve doku iskemisinin başlaması söz konusudur. Dolayısıyla eğer sıvı resusitasyonunda sorun varsa, hipovolemi veya bir kalp yetmezliği mevcutsa, kalp debisi düşükse Hb değerinin en az 8 gr/dl düzeyinde olması gerekmektedir.

\* Oksijen Sunum/Tüketim Dengesi Formülü

$$DO_2 = CO \times CaO_2 \times 10$$

$$VO_2 = CO \times (CaO_2 - CvO_2) \times 10$$

$$OER = VO_2 / DO_2$$

$$CaO_2 = (1,34 \times Hb \times SaO_2) + (PaO_2 \times 0,0031)$$

$$CvO_2 = (1,34 \times Hb \times SvO_2) + (PvO_2 \times 0,0031)$$

DO<sub>2</sub>: Oksijen sunumu, CO: Kardiyak output, CaO<sub>2</sub>: Arteriyel oksijen içeriği, VO<sub>2</sub>: Oksijen tüketimi, CvO<sub>2</sub>: Venöz oksijen içeriği, OER: Oksijen ekstraksiyon oranı, SaO<sub>2</sub>: Arteriyel oksijen saturasyonu, PaO<sub>2</sub>: Arteriyel oksijen basıncı, SvO<sub>2</sub>: Mikst venöz oksijen saturasyonu, PvO<sub>2</sub>: Venöz oksijen basıncı

COVID-19 hastalarında sağ ventrikül afterloadının artıp preloadının azalması, miyokardit veya pankardite bağlı ejeksiyon fraksiyonunun düşmesi, hipotansiyon gelişmesi, ateş olması, anemi varlığı, sıvı kısıtlaması yapılması ve kapiller kaçak nedeniyle kalp debisinde düşmeler olabilmektedir. Kalp debisindeki bu düşmenin engellenmesi için sıvı resusitasyonunun çok iyi yönetilmesi gerekmektedir. İntraoperatif sıvı tedavisi yaparken pozitif dengede olmanın da negatif dengede olmanın da getirdiği avantajlar vardır, bu nedenle bireyselleştirilmiş bir sıvı tedavisi uygulanması çok önemlidir. Örneğin, negatif sıvı balansında pulmoner ödem azalmakta, oksijenasyon düzelmekte öte yandan hipovolemide olduğu ve kalp debisi düştüğü için end-organ hasarı oranı artmaktadır. Pozitif sıvı balansında ise pulmoner ödem artmakta, oksijenasyon kötüleşmekte ama kalp debisi iyi olduğu için end-organ hasarı azalmaktadır. COVID-19 hastalarında restriktif sıvı tedavisi uygulaması yapıldığında; kalp debisini korumak, yeterli perfüzyon basıncını sağlamak, oksijenasyonu sağlamak, end-organ hasarını ve tromboemboliyi önlemek için mutlaka çok iyi bir monitorizasyon yapılması gerekmektedir. Santral

venöz kataterden kan örneği alarak saturasyon takip etmek, hastaları belli aralıklarla değerlendirmek, kan gazı analizleri ve özellikle laktat takibi yapmak, ekokardiyografi yapmak, invaziv arterial dalga analizi yapmak, gerekirse pulmoner arter kataterizasyonu veya transpulmoner termodilüsyon yöntemi ile kardiyak debi ölçümleri yapmak gibi en basitten en ileri invaziv yöntemlere kadar bireyselleştirilmiş ve elde bulunan imkanlar dahilinde monitorizasyon yapılmak durumundadır. COVID-19 hastalarında transfüzyon stratejisi için söylenen; HKY kurallarının burada da uygulanması gerektiğidir. Yani herhangi bir sistemik hastalık yoksa transfüzyon eşik değeri olarak Hb <7 g/dl, herhangi bir sistemik hastalık varlığında ise Hb <8 g/dl olarak alınmalıdır. Ancak bu eşik değerlerin uygulanabilmesi için; kalp debisinin, DO<sub>2</sub>'nin, VO<sub>2</sub>'nin ve OER'nin gelişmiş monitorizasyon yöntemleri ile (dinamik dolaşım parametreleri, kan gazı analizleri vb) çok yakından izlenmesi gereklidir.

COVID-19 Günlerinde Kadın Sağlığı ve Hasta Kan Yönetimi

Kadınlar reproduktif dönemde menstruel kan kaybına bağlı olarak anemiyetkindirler. Yine gebelikte fetüsün ve plasentanın artan ihtiyacı nedeniyle demir eksikliği gelişebilmekte ve anne ve bebek için önemli sonuçları olmaktadır. Eğer annenin demir ihtiyacı postpartum dönemde de karşılanmazsa, sonrasında menstruel kan kaybının da geri dönmesiyle demir eksikliği anemisi derinleşmektedir. Yaklaşık oranlar verilecek olursa; ağır menstruel kanaması olan kadınların %30'unda, gebelerin %40'ında ve postpartum dönemdeki kadınların %25'inde demir eksikliği mevcuttur [12]. Ağır menstruel kanama hastaları zor teşhis edilen hastalardır, çünkü çoğu bu durumu normal görüp doktora başvurmamaktadır. Ağır menstruel kanama kadının fiziksel, duygusal, sosyal anlamda hayat kalitesini bozan aşırı menstrüel kan kaybı olarak tanımlanmakta ve kadınların %27-35'ini etkilemektedir. Ağır menstrüel kanaması olan üç kadından birinde altta yapısal bir problem (polip, adenomyozis, leiomyom, malignite ve hiperplazi, vb) vardır [13]. Dolayısıyla bu kadınlara hem medikal hem de cerrahi tedavi uygulanabilmektedir. Preoperatif aneminin jinekolojik cerrahideki oranı yaklaşık %24'tür. [14] Yani, HKY'nin en önemli bileşeni olan preoperatif aneminin düzeltilmesi jinekolojide de çok önemlidir çünkü jinekolojik operasyonlarda anemik hastaların kan nakli ihtiyacı anemik olmayanlara göre ciddi oranda artmaktadır (%24 vs %0,7; p<0,0001). [15] Bu noktada pandeminin preoperatif aneminin düzeltilmesinde bir imkan yarattığı söylenebilir. Çünkü Sağlık Bakanlığı, COVID-19 pandemisinin ilk günlerinde yayınladığı "Pandemi Döneminde Ameliyathanelerde Alınacak Enfeksiyon Kontrol Önlemleri" yazısı ile elektif cerrahi ve

endoskopik işlemlerin ertelenmesini önermiştir. Dolayısıyla elektif cerrahilerin sayısı azalmış, preoperatif ve postoperatif kan transfüzyon ihtiyacı azalmış ve preoperatif aneminin düzeltilmesi açısından yeterli zaman oluşmuştur. Ayrıca HKY önem kazanmış ve bir farkındalık oluşmaya başlamıştır. Çünkü Türkiye'de ilk vakanın açıklandığı 11 Mart sonrası, kan bankası stokları 98.000 üniteden 50.000 üniteye gerilemiştir. Rh (-) kan, eritrosit süspansiyonu ve trombosit süspansiyonu açısından ciddi eksiklikler söz konusu olmuştur. Kızılay'ın Nisan verileri, Türkiye'de günlük kan bağışlarının %86 oranında azaldığını (13.000-14.000 ünite/gün 1.800 ünite/gün) göstermektedir. Öte yandan koronavirüs pandemisi öncesindeki ihtiyaç 12.000 ünite/gün iken pandemi sonrası elektif cerrahilerin ertelenmesiyle bu rakam 5.000 ünite/güne düşmüş ve az da olsa bir dengelenme meydana gelmiştir.

### Gebelik

DSÖ, Türkiye'deki gebe kadınlarda (15-49 yaş) anemi prevalansını %20-40 olarak bildirmektedir ve oranlar bölgelere göre değişkenlik göstermektedir. [16] Sezaryen oranlarının tüm dünyada artıyor olması Kadın-Doğumda HKY'yi daha da önemli kılmaktadır [17]. Türkiye'de sezaryen oranının %50'lerde olması, her iki gebeden birinin preoperatif hasta olduğu ve operasyona gideceği anlamına gelmektedir. Postpartum kanama (PPK) riski HKY'yi önemli kılan diğer bir faktördür. PPK tüm dünyada anne ölümlerinin en sık sebebidir, üstelik tüm gebeler -doğum şekli (vajinal, sezaryen, indüklenmiş vb) fark etmeksizin- bu riski taşımaktadır. Antenatal aneminin PPK için önemli bir risk faktörü olduğunu ve PPK'ya bağlı mortaliteyi artırdığını gösteren birçok çalışma olması, gebelerde aneminin düzeltilmesi konusunda çok ciddi çalışılması gerektiğini göstermektedir [18-24]. Hollanda'da yapılan bir çalışma, aynı zaman diliminde PPK insidansının arttığını ama kan nakli insidansının azaldığını göstermiştir [25]. Hollanda bilindiği gibi HKY'nin ilk uygulanmaya başlandığı ülkedir ve kan naklindeki bu azalmayı preoperatif anemiyi azaltarak ve kan transfüzyonları ile ilgili daha restriktif stratejiler uygulayarak başarmış olmaları muhtemeldir. Yani HKY doğru biçimde uygulandığında PPK oranı artsa bile kan nakli oranı düşük tutulabilmektedir. PPK'nın en sık nedeni uterin atonidir ve uterin atoni antenatal anemiyle yakından ilişkilidir. Azalmış uterin oksijenasyon büyük bir ihtimalle doğum sonrasında uterusun kontraksiyonu için gerekli mekanizmaların işlemini engellemekte ve buna bağlı olarak da anemik kadınlar PPK'ya biraz daha yatkın hale gelmektedir [26-31]. Gebeler kan nakli açısından genel popülasyonda küçük bir oranı oluşturmaktadır ve bu oran %3-4'e denk gelmektedir. Gebelerdeki en sık kan nakli

endikasyonu PPK'dır. Ancak yapılan nakillerin %68'i transfüzyon kılavuzlarının önerileri dışında gerçekleştirilmekte olup burada ciddi regülasyonlara ihtiyaç vardı [32,33]. Kan transfüzyonunun Kadın-Doğuma spesifik riskleri içinde alloimmünizasyon en önemlisidir. Yapılan bir çalışmada, 45 yaş altı, reproduktif çağıdaki kadınlarda mümkün olduğunca az kan transfüzyonu yapmanın ve öncesinde mutlaka K antijeni çalışarak antijen negatif kanın transfüzyonunu gerçekleştirmenin gebelik immünizasyonunu %50'den fazla azaltacağı öne sürülmüştür [34]. Sonuç olarak; her gebe antepartum anemi açısından değerlendirilmeli, Hb değeri optimize edilmeli ve kan transfüzyonu kararı için Hb eşik değerleri düşük tutulmalıdır. Hb >9 g/dL ise transfüzyon genellikle uygun değildir. Hb = 7-9 g/dL ise transfüzyon azalmış mortalite ile ilişkili olmayıp nakil kararı; aneminin klinik semptomlarının varlığına, diğer tedavi alternatiflerinin mevcudiyetine, doğum için kalan süreye ve kanama için risk faktörleri olup olmadığına dayandırılmalıdır. Transfüzyon, tek bir ünite kan verilmesi ve ardından tekrar değerlendirme yapılması şeklinde olmalıdır. Hb <7 g/dL ise transfüzyon azalmış mortalite ile ilişkili ve uygun olabilir. Bununla birlikte, kompanzasyonu iyi olan hastalarda veya başka spesifik tedavilerin mevcut olduğu durumlarda transfüzyon gerekmez [35]. 2015 yılında yayımlanan Türkiye konsensus raporunda da gebelerde eritrosit transfüzyonu için Hb eşik değeri <7 g/dL olarak kabul edilmiştir. Demir eksikliği anemisinde oral ve intravenöz demir tedavisi için önerilen eşik değerler ise Tablo 2'de verilmiştir [36].

**Tablo 2.** Demir eksikliği anemisinde oral ve intravenöz demir tedavisi için önerilen eşik değerler

	Oral demir	İntravenöz demir
<b>Gebelik</b>	9<Hb≤11 g/dL (1. ve 3. trimester) 9<Hb≤10,5 g/dL (2. trimester)	Hb ≤9 g/dL
<b>Postpartum dönem</b>	9<Hb≤11 g/dL	Hb ≤9 g/dL

İnfluenza, SARS ve MERS'in aksine COVID-19, normal popülasyon ile benzer maternal ve fetal/perinatal morbidite-mortalite oranlarına sahip gibi görünmektedir. Literatürde bildirilen toplam gebe vaka sayısı 500 civarı olup ölüm 17 vakada bildirilmiştir (resmi olmayan rakamlar). Türkiye'de de 2 anne ölümünden bahsedilmiştir (magazin kaynaklı bilgi). Vertikal geçiş riski ise birkaç şüpheli vaka dışında yok gibidir.

COVID-19 Günlerinde Kan İhtiyacı Nasıl Önlenebilir

2017 verileri, kan bağışı açısından dünyadaki talep/arz oranını

1,12 olarak göstermektedir (global talep: 305 milyon ünite, global arz: 272 milyon ünite, fark: 102 milyon ünite) [37]. Pandemi sürecinde bu fark daha belirgin hale gelmiştir. Tüm dünyada kan bankaları çok ciddi eksiklikler yaşamış, Türkiye’de de bağış oranı %10'lara düşmüştür. Önümüzdeki günlerde cerrahları zor bir mesai beklemektedir. Bir yandan pandemi nedeniyle 3 aydır işlemleri bekletilen hastalar gelmeye hazırlanmakta, bir yandan da COVID-19 hastaları gelmeye devam etmektedir ve bu hastalar yüksek riskli, preoperatif kan değerleri değişken, hiperkögülabilitate ve hiperinflamasyon durumlarının olduğu ve eşlik eden hastalıklarının bulunduğu bir gruptur. İşte bu şartlarda HKY ilk kez bu kadar olmazsa olmaz hale gelmiştir.

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yapılan bir araştırmada, 2014-2016 yılları arasında, bir sebepten kardiyovasküler cerrahi polikliniğine başvuran 92.000 kadar hastanın yaklaşık %40’ında preoperatif demir eksikliği anemisi tespit edilmiştir. HKY’nin en önemli bileşeni olan preoperatif anemi tedavisi kapsamında, cerrahi uzun süre erteleme şansı olmayan 495 koroner bypass cerrahisi hastasında intravenöz demir karboksimaltoz kullanılmış [ilk yatışta bir doz (1.000 mg) ve ameliyattan bir gün önce bir doz], transfüzyon gereksinimleri azaltılabilmektedir (306 hastada transfüzyon yok, 124 hastada <1 ünite eritrosit) ve yan etki izlenmemiştir [38]

Perioperatif dönemde yapılabilecekler; hedefe yönelik koagülasyon, hedefe yönelik perfüzyon, minimal invazif cerrahi, uygun ekipman, RAP, ultrafiltrasyon ve ototransfüzyon olarak söylenebilir. Öte yandan, “cell salvage” daha iyi bir yöntem gibi görünmektedir, öncesinde bir protokol de oluşturmak lazımdır ve kanama açısından bazı riskler taşımaktadır. Türkiye’de daha önce sadece belli ameliyatlara için cell salvage geri ödemesi varken artık hemen her ameliyatta geri ödeme kapsamına alınmış durumdadır.

Etkin bir HKY organizasyonu yapmak için; hastane bünyesinde tam bağımsız bir HKY komitesi oluşturulmalı, eğitimler verilmeli (tek ses tek mesaj), kan bankası elektronik takip sistemi kurulmalı, etkin monitorizasyon yapılmalı ve preoperatif anemi tedavisi atlanmamalıdır. Bir başka önemli konu da atık kanlardır. Ankara Bilkent Şehir Hastanesi’nin 11 aylık verisi; 60.768 ünite gibi çok yüksek bir sayıda kan istemi yapıldığını, üstelik bunun 2.207 ünitesinin imha edildiğini göstermiştir (Tablo 3). İmha edilen bu kan ürünleri pandemi zamanında Türkiye’nin 1 aylık kan ihtiyacının yarısı demektir. Yapılan analiz sonucunda imha nedenlerinin zamanında kan bankasına iade edilmemesi, korunamaması (erime vb), kullanım süresinin dolması, torbanın yırtık olması gibi çok basit ve önlenilebilir sebepler

olduğu görülmüştür (Tablo 4). Bunun üzerine hemen eğitim çalışmalarına başlanmış, ilgili tüm birimler toplanıp konuyu tartışmış ve çözüm önerileri getirilmiştir. Takip eden iki ay içinde kan kullanımının %14, kan israfının ise %29 oranında azaltılması başarılmıştır.

Tablo 3. Ankara Bilkent Şehir Hastanesi kan ürünü kullanımı (11 aylık veri / 2019-2020)

Ürün	Etkin kullanım	İmha (%)	Toplam
Eritrosit süspansiyonu	30575 (%97)	799 (%3)	31374
Taze donmuş plazma	19.679 (%96)	890 (%4)	20.569
Havuzlanmış	5080 (%94)	314 (%6)	5394
Aferez trombosit	259 (%91)	25 (%9)	284
Kriyopresipitat	2968 (%95)	179 (%5)	3147
Toplam	58.561 (%97)	2207 (%3)	60.768

Tablo 4. Ankara Bilkent Şehir Hastanesi kan ürünü imha nedenleri (11 aylık veri / 2019-2020)

Ürün	Koruma	Süre (%)	Torba	Toplam
Eritrosit süspansiyonu	202 (%25)	551 (%69)	46 (%6)	799
Taze donmuş plazma	580 (%65)	20 (%2)	290 (%33)	890
Havuzlanmış	10 (%3)	302 (%96)	2 (%1)	314
Aferez trombosit	-	25 (%100)	-	25
Kriyopresipitat	147 (%85)	15 (%6)	17 (%9)	179
Toplam	939 (%43)	913 (%41)	355 (%16)	2207

Halihazırda Sağlık Bakanlığı da, Avrupa Birliği Projesi kapsamında çok önemli bir inisiyatif yürütmektedir. Toplam 22 derneğin bir araya geldiği bu projenin sonucunda 6 alanda kılavuz yayımlanması planlanmakta ve böylece HKY’nin tüm Türkiye’de yaygınlaştırılması amaçlanmaktadır.

#### Türkiye Kan Yönetimi Verileri: CeKATU Çalışması

Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği (TARD) 2016 yılında “TARD-Hasta Kan Yönetimi Çalışma Grubu”nu kurarak “Hasta Kan Yönetimi Projesi”ni başlatmıştır. Öncelikle mevcut transfüzyon pratiği ile HKY arasında nasıl bir fark var, neleri iyileştirmek gerekiyor ve bu değişimin önündeki engeller neler diye bakılmıştır. Türkiye’de cerrahi hastada kan transfüzyonu ile ilgili standart bir uygulamanın olmadığı, keza hangi ameliyatta ne kadar kan transfüzyonu yapıldığı, neden transfüzyon yapıldığı, transfüzyonun hasta sonuçlarını nasıl etkilediği konularında da bir veri olmadığı görülmüştür. TARD 2017 yılında, bu verileri ve Türkiye’ye ait perioperatif transfüzyon insidans bilgilerini elde etmek için bir çalışma başlatmıştır. Ayrıca bir anestezi-transfüzyon veri tabanı/veri kaynağı oluşturmak, iyi



transfüzyon uygulamalarının tanımlanmasına, transfüzyon uygulamalarının standardize edilmesine, düzenleyici-önleyici faaliyetlerin planlanmasına ve "Ulusal Hasta Kan Yönetimi" programının başlatılmasına katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

"Cerrahi hastada Kan Transfüzyonu Uygulamalarının Araştırılması" (CeKATU) adıyla başlatılmış olan çalışma, daha sonra yüksek bir katılımı ulusal çapta bir çalışmaya dönüşmüştür ve "TÜRK ULUSAL PERİOPERATİF TRANSFÜZYON ÇALIŞMASI (TURKISH NATIONAL PERIOPERATIVE TRANSFUSION STUDY - TULIP TS) olarak adlandırılmaktadır. Çalışma prospektif, gözlemsel, çok-merkezli tasarlanmış olup 28 ilde, 61 merkezde, 140 araştırmacı ile ve majör elektif cerrahiye giden 6.121 hasta üzerinden yürütülmüştür. Türkiye'deki tüm kan transfüzyonlarının %25'i çalışmaya katılan merkezlerde gerçekleşmektedir ve bu yönüyle araştırma sonuçlarının aslında Türkiye genelini temsil ettiği söylenebilir. Çalışmada primer amaç ES-TDP-Trombosit transfüzyon insidansını saptamak, sekonder amaçlar ise transfüzyon endikasyonlarını ve transfüzyon-hasta sonuçları ilişkisini belirlemektir. [39]

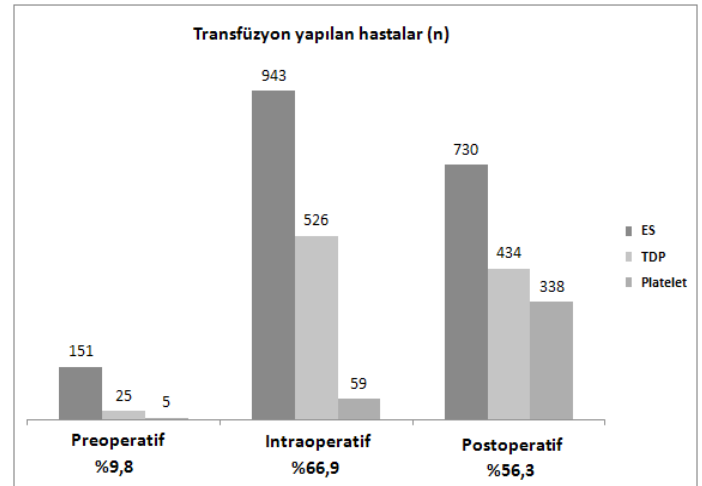
Çalışmada; çoğunluğu ortopedi ve Kadın-Doğumdan olmak üzere 7 alanda hasta kaydı yapılmıştır (Tablo 5). Araştırma popülasyonunun yaş ortalaması 54,5 yıldır ve kadın cinsiyet daha ağırlıklıdır (%63). Hastaların büyük çoğunluğu Amerikan Anestezistler Derneği (ASA) I-II sınıfta, yani çok ağır olmayan gruptadır. Komorbidite indeksleri genel olarak çok yüksek olmayıp transfüzyon yapılan hastalarda hastalık ciddiyeti skoru bir miktar daha yüksek bulunmuştur.

**Tablo 5.** Türk Ulusal Perioperatif Transfüzyon Çalışması- Cerrahi Dallar ve Hasta Sayıları

Alan	Hasta sayısı (%)
Ortopedi	1.408 (%23)
Kadın-Doğum	1.403 (%23)
Genel Cerrahi	973 (%15,9)
Nöroşirürji	935 (%15,3)
Kardiyovasküler cerrahi / Göğüs Cerrahisi	761 (%12,4)
Uroloji	547 (%8,9)
Transplantasyon	84 (%1,4)

Hastaların %33'ünde preoperatif anemi tespit edilmiştir. En çarpıcı veri ise, ayırıcı tanıya yönelik anemi incelemelerine dairedir. Çünkü anemi oranı %33 olan bir popülasyonda anemi

incelemeleri oranı %1'in altında kalmıştır. Benzer şekilde preoperatif anemi tedavisi alan hasta oranı da %1,5'in altında bulunmuştur. Bu sonuçlar, cerrahi hastada preoperatif aneminin olağan karşılandığını, önemsenmediğini gösterilmekte ve bir ulusal preoperatif anemi yönetim planı gereksinimine işaret etmektedir. Otolog transfüzyon yöntemleri gibi kan koruyucu uygulamalarla ilgili verilere bakıldığında, bunların da nadir kullanıldığı, kurumsal olmayan ve bireysel kararlara dayanan kullanımlar olduğu görülmüştür. Traneksamik asit kullanım oranı nispeten yüksek olsa da %9,5 oranı yine de düşüktür. Türkiye'de majör elektif cerrahi yapılan hastalarda transfüzyon oranı %25,8 bulunmuştur. Çalışmanın temel sonuç ölçütü olan transfüzyon insidansı verileri Şekil 2'de görülmektedir. Veriler, preoperatif anemi yönetiminden sonra ikinci hedefin transfüzyon insidansını düşürmek olması gerektiğini göstermektedir.



**Şekil 2.** Türk Ulusal Perioperatif Transfüzyon Çalışması - Transfüzyon insidansı verileri

Çalışmada, intraoperatif ve postoperatif transfüzyon oranı en yüksek olan klinikler kardiyovasküler cerrahi (KVC) / göğüs cerrahisi ve ortopedi olarak saptanmıştır. HKY çalışmaları bakımından bu klinikler önceliklendirilmelidir. Kullanılan kan komponentlerine bakıldığında, özellikle KVC'de aşırı TDP kullanımı söz konusudur; hatta ES kullanımının önüne geçmiş durumdadır. Burada bir TDP kötü kullanımından bahsedilebilir. Transfüzyon verileri yakından incelendiğinde, postoperatif dönemde de çok yüksek oranda transfüzyon yapıldığı ve bu hastaların büyük bir kısmının intraoperatif dönemde transfüzyon yapılmayan hastalar olduğu görülmüştür. Bu durum intraoperatif dönemde anestezist transfüzyon yapmayıp anemiyi tolere etse de postoperatif dönemde cerrahların bu

hastalara transfüzyon yaptığını düşündürmektedir. Veriler, erkeklerde daha fazla transfüzyon yapıldığını ve yaş ilerledikçe transfüzyon oranının arttığını göstermektedir. Yaş gruplarına göre bakıldığında, 45-69 yaş grubu tüm kan komponentleri açısından en yüksek kullanımın olduğu gruptur. Ayrıca yaş ilerledikçe ES tüketim oranı da artmaktadır.

ES transfüzyon endikasyonları arasında ilk sırada belirli bir hemoglobin (Hb) değerinin olması yer almaktadır. İntraoperatif transfüzyonların %57,3'ü, postoperatif transfüzyonların ise %72,8'i bir Hb değeri baz alınarak yapılmıştır. En sık kullanılan Hb eşik değeri ise 7-10 g/dL olmuştur. Kanıta dayalı tıp, Hb değeri 7 g/dL'nin altında ise transfüzyon yapılabileceğini, üstündeki değerler için ise komorbidite, solunumsal ya da hemodinamik dekompanseasyon, kanamanın durdurulamaması gibi bir neden olması gerektiğini söylemektedir. Öte yandan bu çalışmaya katılan araştırmacıların %80'i, Hb değerinin 7-10 g/dL olduğu durumlarda yapılan transfüzyon işlemini rasyonalize edecek bir neden bildirmemiştir. Preoperatif transfüzyonların tamamı, intraoperatif transfüzyonların %23'ü, postoperatif transfüzyonların ise %43'ü "uygun olmayan ES transfüzyonu" olarak değerlendirilmiştir. İntraoperatif TDP transfüzyon endikasyonları arasında ilk sırada hipotansiyon yer almaktadır. Yani TDP bir hacim genişletici olarak kullanılmaktadır. Burada artık kötü kullanımın da ötesinde bir suistimalden söz etmek mümkündür ve bu çok ciddi bir sorundur. Bir diğer endikasyon ise sızma şeklinde kanamadır. Sızma şeklinde kanama koagülasyon problemlerini düşündürse de bu transfüzyonların hemen hemen hiçbirinin koagülasyon testlerinin değerlendirmesinden sonra yapılmadığı görülmüştür. Tüm bunlar, transfüzyon kararının ne kadar bireysel alışkanlıklara ve deneyime göre verildiğini ve bir standardın olmadığını göstermektedir.

Transfüzyonun postoperatif hasta sonuçlarına etkisinin incelendiği analizde, çalışmadaki toplam mortalite oranı %1,4 olarak saptanmıştır. Tüm istenmeyen olayların görülme sıklığı da transfüzyon yapılan hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Bunlar arasında postoperatif pulmoner komplikasyonlar için çok değişkenli analiz yapıldığında preoperatif anemi ile arasında doğrudan bir ilişki tespit edilmiştir. Yani preoperatif anemisi olanlarda sadece transfüzyon oranı değil postoperatif pulmoner komplikasyon gelişme oranı da yüksektir.

Çalışma sonuçları; Türkiye'de perioperatif transfüzyon uygulamaları ile kanıta dayalı transfüzyon uygulamaları arasında uyumsuzluklar olduğunu, HKY'nin sadece bireysel olarak uygulandığını, transfüzyon kararının kişisel alışkanlıklara ve deneyime göre verildiğini, anestezi uzmanları ve cerrahlar arasında

farklı kararlar ve uygulamaların söz konusu olduğunu, merkezler arasında da büyük uygulama farklılıklarının bulunduğunu göstermektedir. Bu çalışmanın öncesinde uygulanan anket, katılımcıların teorik bilgilerinde bir sorun olmadığını, restriktif eşiklerin ve kan koruyucu yöntemlerin bilindiğini göstermektedir. Ama pratikte bu bilgilerin kullanılmadığı ve uygun olmayan transfüzyonların yapıldığı saptanmıştır. Dolayısıyla prospektif gözlemsel nitelikte olan bu çalışmanın anket çalışmalarından daha gerçekçi veriler sağladığı görülmüştür. Teorik bilgiden ziyade günlük uygulamalara yönelik stratejiler geliştirilmesi gerekmektedir. Yakın gelecekte kan kaynaklarının artan nüfusa yetmeyecek olması, transfüzyon maliyetlerinin artması, ürün güvenliği sorunları, uygun olmayan transfüzyon uygulamaları, transfüzyonun istenmeyen sonuçları ve transfüzyonun etkinliği ile ilgili şüpheler bir yaklaşım değişikliğinin gerektiğini düşündüren ve HKY'nin önemini gösteren nedenlerdir. Sadece restriktif eşiklerin kullanılmasıyla bile uygun olmayan ES transfüzyonlarının önüne büyük oranda geçilebilir[39].

#### Öneriler ve Mesajlar

- Klinik transfüzyon komiteleri kurulmalıdır; burada söz edilen hastanelerde halen mevcut olan komiteler değildir; klinisyenlerin transfüzyon yapma-yapmama kararını yönlendirecek standartize klinik danışmanlıktır.
- Transfüzyon kararları bireysel değil kurumsal olmalı ve belli standartlara dayanmalıdır.
- Hastanelerde transfüzyon kararı konusunda danışmanlık yapacak yetkin kişiler bulunmalıdır.
- Ulusal preoperatif anemi yönetim planı geliştirilmelidir.
- Transfüzyon kararı verilmeden önce, hasta daha cerrahi polikliniğinde iken ve anemi ilk tespit edildiğinde kullanılacak bir anemi tanı-tedavi karar destek sistemi kullanılmalıdır.
- Kan koruyucu yöntemlerin kullanımı yaygınlaştırılmalıdır.
- Restriktif Hb eşiklerinin kullanılması ve uygun TDP kullanımı için cerrah ve anestezi uzmanları birlikte hareket etmeli, standartlar tanımlanmalı ve eğitsel faaliyetler düzenlenmelidir.
- Anemi sadece Hb düzeyine göre değerlendirilmemeli, ferritin değeri ve benzeri ölçümlerin değerlendirilmesi alışkanlığı gelişmeli ve anemi etiyojisi mutlaka araştırılmalıdır.
- Hastanelerde manuel uygulamalar yerine otomasyon sistemleri kurulmalıdır.
- Endikasyonsuz kan temini engellenmelidir.
- İstenilen ama kullanılmayan kanlar için açıklama zorunluluğu getirilmelidir.

- Eşik değerlerin dışında alınan transfüzyon kararları sorgulanmalı ve otomatik sistemlerle denetlenmelidir.
- Kan kullanımı ve imhasının maliyet analizleri titizlikle yapılmalı, konuyla ilgili kişiler bu konularda sorumluluk taşımalıdır.
- İlgili tüm derneklerde HKY çalışma grupları kurulmalıdır.

## Kaynaklar

1. Yongjun Wang , Wenjuan Han , Lingling Pan et al. Impact of COVID-19 on blood centres in Zhejiang province China. *Vox Sang* 2020; 115: 502-6.
2. Monica B Pagano , John R Hess , Hamilton C Tsang et al. Prepare to adapt: blood supply and transfusion support during the first 2 weeks of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) pandemic affecting Washington State. *Transfusion* 2020; 60: 908-11
3. Luca Mascaretti , Vincenzo De Angelis , Pierluigi Berti et al. The severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pandemic and Transfusion Medicine: reflections from Italy. *Blood Transfus* 2020; 18: 77-78.
4. Xiaohong Cai , Ming Ren , Fenghua Chen , Liliang Li , Hang Lei , Xuefeng Wang . Blood transfusion during the COVID-19 outbreak. *Blood Transfus* 2020; 18: 79-82
5. Aryeh Shander , Mazyar Javidroozi, Seth Perelman, Thomas Puzio, Gregg Lobel. From bloodless surgery to patient blood management. *Mt Sinai J Med* 2012; 79: 56-65
6. M Muñoz , A G Acheson , M Auerbach , M Besser , O Habler , H Kehlet et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia* 2017; 72: 233-247
7. Nicholas J Kassebaum , GBD 2013 Anemia Collaborators. The Global Burden of Anemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2016; 30: 247-308
8. Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Rondinelli MB, Weltert L. Preoperative intravenous iron for cardiac surgery. *Lancet* 2020; 396: 1884
9. D M Baron , H Hochrieser , M Posch , B Metnitz , A Rhodes , R P Moreno et al. Preoperative anaemia is associated with poor clinical outcome in non-cardiac surgery patients. *Br J Anaesth* 2014; 113: 416-23
10. Julian Rössler , Felix Schoenrath , Burkhardt Seifert , Alexander Kaserer , Gabriela H Spahn , Volkmar Falk , Donat R Spahn . Iron deficiency is associated with higher mortality in patients undergoing cardiac surgery: a prospective study. *Br J Anaesth* 2020;124(1):25-34.
11. Victor A Ferraris , Daniel L Davenport, Siby P Saha, Peter C Austin, Joseph B Zwischenberger. Surgical outcomes and transfusion of minimal amounts of blood in the operating room. *Arch Surg* 2012; 147: 49-55.
12. T H Bothwell. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 257-64
13. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11002/30404/30404.pdf>
14. Toby Richards , Khaled M Musallam , Joseph Nassif , Ghina Ghazeeri , Muhieddine Seoud , Kurinchi S Gurusamy , Faek R Jamali. Impact of Preoperative Anaemia and Blood Transfusion on Postoperative Outcomes in Gynaecological Surgery. *PLoS One* 2015; 10: 130861
15. John Morrison , Snehal T Patel, Wendy Watson, Qasim R Zaidi, Antoinette Mangione, Thomas F Goss. Assessment of the prevalence and impact of anemia on women hospitalized for gynecologic conditions associated with heavy uterine bleeding. *J Reprod Med* 2008; 53: 323-30
16. WHO. The global anaemia prevalence in 2011. Geneva: World Health Organization; 2015.
17. Ana Pilar Betrán , Jianfeng Ye , Anne-Beth Moller , Jun Zhang , A Metin Gülmezoglu , Maria Regina Torloni . The Increasing Trend in Caesarean Section Rates: Global, Regional and National Estimates: 1990-2014. *PLoS One* 2016; 11: 148343
18. William M Callaghan , Elena V Kuklina, Cynthia J Berg. Trends in postpartum hemorrhage: United States, 1994-2006. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 353.
19. William K B A Owiredu , Derick N M Osakunor , Cornelius A Turpin , Osei Owusu-Afriyie . Laboratory prediction of primary postpartum haemorrhage: a comparative cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016; 16: 17
20. Sam Ononge , Florence Mirembe , Julius Wandabwa , Oona M R Campbell . Incidence and risk factors for postpartum hemorrhage in Uganda. *Reprod Health* 2016; 13: 38.
21. Manisha Nair , Manoj K Choudhury , Saswati S Choudhury , Swapna D Kakoty , Umesh C Sarma , Premila Webster , Marian Knight . Association between maternal anaemia and pregnancy outcomes: a cohort study in Assam, India. *BMJ Glob Health* 2016; 1: 26
22. Ndola Prata , Sabry Hamza, Suzanne Bell, Deborah Karasek, Farnaz Vahidnia, Martine Holston. Inability to predict postpartum hemorrhage: insights from Egyptian intervention data. *BMC Pregnancy Childbirth* 2011; 11: 97



23. Julie Tort , Patrick Rozenberg , Mamadou Traoré , Pierre Fournier , Alexandre Dumont . Factors associated with postpartum hemorrhage maternal death in referral hospitals in Senegal and Mali: a cross-sectional epidemiological survey. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015; 15: 235
24. Li B, Miners A, Shakur H, Roberts I; WOMAN Trial Collaborators. Tranexamic acid for treatment of women with post-partum haemorrhage in Nigeria and Pakistan: a cost-effectiveness analysis of data from the WOMAN trial. *Lancet Glob Health* 2018; 6: 222-8.
25. Giel van Stralen , Joost F von Schmidt Auf Altenstadt , Kitty W M Bloemenkamp , Jos van Roosmalen , Chantal W P M Hukkelhoven. Increasing incidence of postpartum hemorrhage: the Dutch piece of the puzzle. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016; 95: 1104-10
26. WHO. WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. Geneva: WHO; 2012
27. Fionnuala Breathnach , Michael Geary. Uterine atony: definition, prevention, nonsurgical management, and uterine tamponade. *Semin Perinatol* 2009; 33: 82-7.
28. Brian T Bateman , Mitchell F Berman, Laura E Riley, Lisa R Leffert. The epidemiology of postpartum hemorrhage in a large, nationwide sample of deliveries. *Anesth Analg* 2010; 110: 1368-73
29. P Reddi Rani, Jasmina Begum .Recent Advances in the Management of Major Postpartum Haemorrhage - A Review. *J Clin Diagn Res* 2017; 11: 1-5.
30. Justine A Kavle , Rebecca J Stoltzfus, Frank Witter, James M Tielsch, Sabra S Khalfan, Laura E Caulfield. Association between anaemia during pregnancy and blood loss at and after delivery among women with vaginal births in Pemba Island, Zanzibar, Tanzania. *J Health Popul Nutr* 2008; 26: 232-40
31. Mishra V, Thapa S, Retherford RD, Dai X Effect of iron supplementation during pregnancy on birthweight: evidence from Zimbabwe. *Food Nutr Bull* 2005; 26: 338-47.
32. C So-Osman , J Cicilia, A Brand, M Schipperus, B Berning, S Scherjon. Triggers and appropriateness of red blood cell transfusions in the postpartum patient--a retrospective audit. *Vox Sang* 2010; 98: 65-9
33. J A Patterson , C L Roberts, J P Isbister, D O Irving, M C Nicholl, J M Morris, J B Ford. What factors contribute to hospital variation in obstetric transfusion rates? *Vox Sang* 2015; 108: 37-45
34. J M Koelewijn , T G M Vrijkotte, M de Haas, C E van der Schoot, G J Bonsel. Risk factors for the presence of non-rhesus D red blood cell antibodies in pregnancy. *BJOG* 2009; 116: 655-64
35. <https://www.blood.gov.au/system/files/documents/20180426-Module5-WEB.pdf>
36. Olus Api , Christian Breyman , Mustafa Çetiner , Cansun Demir , Tevfik Ecder. . Diagnosis and treatment of iron deficiency anemia during pregnancy and the postpartum period: Iron deficiency anemia working group consensus report. *Turk J Obstet Gynecol* 2015; 12: 173-181
37. Stanworth SJ, New HV, Apelseh TO, Brunskill S, Cardigan R, Doree C, Germain M, Goldman M, Massey E, Prati D, Shehata N, So-Osman C, Thachil J. Effects of the COVID-19 pandemic on supply and use of blood for transfusion. *Lancet Haematol* 2020; 7: 756-64.
38. Serdar Günaydın , Donat R Spahn , Kanat Özışık , Aslı Demir , Göktañ Aşkın , Doğan Emre Sert et al. Building a patient blood management program in a large-volume tertiary hospital setting: Problems and solutions. *Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg* 2020; 28: 560-9.
39. Dilek Unal , Yesim Senayli , Reyhan Polat , Donat R Spahn , Fevzi Toraman , Neslihan Alkis et al. Peri-operative blood transfusion in elective major surgery: incidence, indications and outcome - an observational multicentre study. *Blood Transfus* 2020; 18: 261-79



Turkish Journal of Clinics and Laboratory - Türk Klinik ve Laboratuvar Dergisi

Tip dergilerine gönderilecek makalelerin standart gereksinimleri ile ilgili tüm bilgileri [www.icmje.org](http://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](http://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) 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 belirtilmez (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](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html)). Türkçe anahtar kelimeler "Türkiye Bilim Terimleri" ne uygun olarak verilmelidir ([www.bilimterimleri.com](http://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 sunumlarında 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.