





# **Acta Medica Nicomedia**

1996

**Cilt: 5 - Sayı: 3 - Ekim 2022 / Vol: 5 - Issue: 3 - October 2022**

Eski adı Kocaeli Üniversitesi Tıp Dergisi / Formerly Medical Journal of Kocaeli University  
e-ISSN: 2717-8994



**"Post-treatment CT of the abdomen shows that the cyst disappeared and the biliary tract dilation improved (red arrow)"**



<https://dergipark.org.tr/tr/pub/actamednicomedia>

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin Süreli Bilimsel Yayınıdır.  
The Periodical Scientific Publication of Kocaeli University Faculty of Medicine.



# ACTA MEDICA NICOMEDIA

## Sayı Künyesi

Eski Adı 'Kocaeli Üniversitesi Tıp Dergisi'

*Formerly 'Medical Journal of Kocaeli University'*

Yılda üç sayı: Şubat, Haziran ve Ekim

*Three issues annually: February, June and October*

Yayın dili: Türkçe ve İngilizce

*Publishing Language: Turkish and English*

<https://dergipark.org.tr/tr/pub/actamednicomedia>

### İmtiyaz Sahibi | Privilege Owner

Prof. Dr. Sadettin Hülagü (Rektör), Kocaeli Üniversitesi Rektörlüğü Adına

### Baş Editör | Editor-In-Chief

Prof. Dr. N. Zafer Utkan, Kocaeli Üniversitesi

### Editörler | Editors

Prof. Dr. Nurettin Özgür Doğan, Kocaeli Üniversitesi

Prof. Dr. Murat Öztürk, Kocaeli Üniversitesi

Prof. Dr. Zuhâl Gündoğdu, Kocaeli Üniversitesi

Doç. Dr. Uğur Demirsoy, Kocaeli Üniversitesi

Doç. Dr. Önder Kara, Kocaeli Üniversitesi

Doç. Dr. Mustafa Ümit Uğurlu, Marmara Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Eviç Zeynep Akgün, Kocaeli Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Sibel Balcı, Kocaeli Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Büşra Yılmaz Tuğan, Kocaeli Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Ayla Tekin Orha, Kocaeli Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Esra Acar, Kocaeli Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Eda Aktaş, Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Dr. Mehmet Deniz Yener, Kocaeli Üniversitesi

Uzm. Dr. Mustafa Çakan, İstanbul Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları

Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi

Araş. Gör. Tuğcan Korak, Kocaeli Üniversitesi

**Türkçe Dil Editörü | Turkish Language Editor**

Dr. Öğr. Üyesi Cem Yılmaz Budan, Kocaeli Üniversitesi

**İngilizce Dil Editörü | English Language Editor**

Doç. Dr. Uğur Demirsoy, Kocaeli Üniversitesi

**Biyoistatistik Editörü | Editor in Biostatistics**

Prof. Dr. Canan Baydemir, Kocaeli Üniversitesi

**Etik Editörü | Editor in Publication Ethics**

Doç. Dr. Aslıhan Akpınar, Kocaeli Üniversitesi

**Mizanpaj | Grafik Tasarım**

Uğur Nişancı

Hülya Altan

**\*Editör ve Danışma Kurulu listelerindeki ünvan ve isimler, isimlerin alfabetik sırasına göre yazılmıştır.**

**Yayın Tarihi | Publication Date**

15.10.2022

**Yazışma Adresi | Correspondence**

Kocaeli Üniversitesi Batı Kampüsü

Araştırma Merkezi Binası, 1. Kat, 41001, Kocaeli

Dergi Yazı Gönderimi Sayfası: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/actamednicomedia>

E-posta: [actamednicomedia@kou.edu.tr](mailto:actamednicomedia@kou.edu.tr)

[nicomediamedj@gmail.com](mailto:nicomediamedj@gmail.com)

Tel: +90 (262) 303 70 04

# ACTA MEDICA NICOMEDIA

## KAPAK SAYFASI

## SAYI KÜNYESİ

i-iii

## İÇİNDEKİLER

iv-vi

### A. *Araştırma Makalesi*

- **Mide ve Kolorektal Kanserde Serum GGT Düzeyleri** 93-97  
Zeliha Yıldırım, Nimet Yılmaz, Nejla Benlier, Özlem Nuray Sever
- **Antik Kadikalesi Toplumunun Mitokondriyal Kökenlerinin Belirlenmesi** 98-103  
Fatih Tepgeç, Mehmet Görgülü
- **Malignite Şüphesi ile Başvuran Lenfadenopatili Olguların Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi** 104-108  
Nurşah Eker, Kent Ozan Keskin, Ayşe Gülnur Tokuç
- **COVID-19 Pandemisinin Türkiye’de Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamalarına Yönelik Google Trends Aramalarına Etkisi** 109-114  
Hamit Sırrı Keten, Ömer Faruk Erkan, Hatice Tuba Akbayram
- **Effect of Intravenous Lipid (SMOFlipid®) Use Along In Vitro Fertilization (IVF) Treatment in Women with Failed IVF Cycles Despite Good Quality Embryo Transfer: Case-Control Study** 115-119  
Bertan Akar, Ozan Doğan, Emre Kole, Eray Çalışkan
- **Periarticular Injection of Ranawat Suspension in Combination with Tranexamic Acid Reduces Bleeding and Postoperative Pain in Total Knee Arthroplasty** 120-125  
Ülker Moralar, Çağdaş Pamuk
- **The Relationship Between Good Collateral Development and Magnesium/Phosphate Ratios in Chronic Total Occlusion** 126-130  
Mehmet Kis, Oktay Senoz, Tuncay Guzel
- **Capsaicin Attenuates Bupivacaine Anesthesia-Induced Neurotoxicity in SH-SY5Y Cells by Regulating Apoptosis** 131-135  
Ahmet Altun
- **Relation of CHA2DS2-VASc SCORE with Severity and Complexity of Coronary Artery Disease in Patients with Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction** 136-141  
Muhammed Rasit Tanircan, Ibrahim Ulas Ozturan, Nihat Sen
- **The Effect of Meclofenamic Acid on the Invasion and Migration of LNCaP Prostate Carcinoma Cells** 142-147  
Aylin Kanli, Sevinc Yanar

- **Obezite Cerrahisinde Anestezi Yönetimi: Retrospektif Çalışma** 148-151  
Sevim Cesur, Tülay Çardaközü, Nur Nazire Yucal, Sertaç Ata Güler
- **Subakromiyal Sıkışma ve Nervus Suprascapularis Sıkışması Sendromları ile İlişkili Scapula Morfometrik Özellikleri** 152-156  
Cem Erçalık, Ahmet Ertaş, Mehmet Üzel, Mahmut Ercan Tanyeli, Ali İhsan Soyluoğlu
- **Kardiyak Kataterizasyon Sonrası Gelişen Femoral Psödoanevrizmaların Ultrasonografik Kompresyon Yöntemiyle Kapatma İşlemi Sonrasındaki Kısa ve Orta Dönem Sonuçları** 157-164  
Faysal Şaylık, Serdar Sevimli
- **Non-Mass Enhancement of Breast MRI: The Comparison of Benign and Malignant Pathological Diagnosis and Association of Internal Enhancement Pattern and Distribution with Breast Cancer Molecular Sub-Types** 165-171  
Hande Uslu, Mesude Tosun, Arzu Serpil Arslan
- **İstanbul ve Çevresinden Elde Edilen Gıdalardan İzole Edilen Staphylococcus Aureus Suşlarının Çeşitli Antibiyotiklere Karşı Duyarlılıklarının Araştırılması** 172-175  
Ghassan Issa
- **Do the Levels of cffDNA Fraction Change in Pregnancies with Placental Problems?** 176-180  
Bertan Akar, Emre Kole, Canan Ozcan, Merve Çakır Kole
- **Polimyaljia Romatika Hastalarının Klinik İzlemi: Tek Merkezli, Retrospektif Kohort Çalışması** 181-187  
Fatma Tuncer Kuru, Neslihan Gokcen, Ayten Yazici, Ayse Cefle
- **Peptik Ülser Perforasyonu Nedeniyle Opere Edilen Hastaların Retrospektif Analizi: Tek Merkez Sonuçları** 188-192  
Ahmet Cem Esmer, Hilmi Yazıcı
- **AXIN2 Variations May Contribute to Increased Risk of Pediatric T-All** 193-198  
Yücel Erbilgin, Fulya Tozan, Özden Hatırnaz, Zeynep Karakaş, Tülin Tiraje Celkan, Zeynep Yıldız Yıldırım, Müge Sayitoğlu
- **Prematürelde Kan Gruplarının Bronkopulmoner Displaziye Etkisi** 199-203  
Duran Yıldız, Ufuk Çakır, Ali Ulaş Tuğcu, Cüneyt Tayman
- **Comparison of the Airtraq®, The Nasotracheal Airtraq Nt®, The Airtraq Combined with Fiberoptic Bronchoscope For Orotracheal Intubation: A Prospective Randomised Clinical Trial** 204-210  
Zehra Ipek Arslan, Funda Seyhan

**B. Kısa Bildiri**

- **Protection From Aerosols During Microscopic Mastoid Surgery in the COVID-19 Pandemic** 211-213  
Fatih Mutlu, Ata Alperen Ersahan, Murat Ozturk

**C. Olgu Sunumu**

- **Insidious Disease Diagnosed 20 Years After Exposure: Silicosis, A Case Report** 214-217  
Yusuf Samir Hasanli, Meral Turk
- **Treatment of Hepatic Hydatid Cyst Rupture Into The Biliary Tract: Endoscopic Evacuation** 218-222  
Esat Taylan Ugurlu, Mehmet Baykan, Yunus Donder
- **Antipsikotik İlaç Tedavisini Bıraktığında ve Yaşam Tarzında Belirgin Değişiklik Yaptığında Remisyona Giren ve İşlevselliği Düzelten Şizoaffektif Bozukluk Olgusu** 223-227  
Sare Aydın, Burcu Eser, Ahmet Ekrem Savaş, İlker Güneysu, Sedat Batmaz, Esmâ Akpınar Aslan
- **Emzirmenin Devamı için Emzirme Danışmanlığının Önemi** 228-231  
Zuhal Gündoğdu
- **Midshaft Clavicle Fracture and Ipsilateral Dislocation of the Acromioclavicular Joint: A Case Report** 232-234  
Bahadır Balkanlı, Cem Çopuroğlu, Murat Erem
- **Yoğun Bakımda Nadir Bir Ateş Nedeni: Sıtma** 235-237  
Aslı Arıcan Çelik, Rifat Tamalı, Gül Ruhsar Yılmaz, Pınar Karabacak, Mustafa Soner Özcan





## Araştırma Makalesi | Research Article

# MİDE VE KOLOREKTAL KANSERİNDE SERUM GGT DÜZEYLERİ

## SERUM GGT LEVELS IN STOMACH AND COLORECTAL CANCER

Zeliha Yıldırım<sup>1\*</sup>, Nimet Yılmaz<sup>2</sup>, Nejla Benlier<sup>3</sup>, Özlem Nuray Sever<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Gaziantep Üniversitesi, İslahiye Meslek Yüksekokulu, Veterinerlik Bölümü, Gaziantep, Türkiye. <sup>2</sup>Sanko Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bölümü, Gaziantep, Türkiye. <sup>3</sup>Sanko Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye. <sup>4</sup>Sanko Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Onkoloji Bölümü, Gaziantep, Türkiye.



### ÖZ

**Amaç:** Kanser, son yıllarda insidansı ve mortalitesi hızla artan bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda Gama glutamil transferaz artışı ile kanser riski arasında doğru orantılı bir korelasyon olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum Gama glutamil transferaz'ın klinik rolü üzerine yoğunlaşılması gerektiğini düşündürmektedir. Bu nedenle bu çalışmada mide ve kolorektal kanserli hastaların Gama glutamil transferaz düzeylerinde anlamlı bir ilişki olup olmadığı değerlendirilmiştir.

**Yöntem:** Sanko Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları A.B.D. Gastroenteroloji kliniğinde tanısı histopatolojik olarak doğrulanmış mide ve kolorektal kanser hastalarının dosyaları taranmıştır.

**Bulgular:** Mide kanseri, kolorektal kanser ve sağlıklı kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmalarda serum Gama glutamil transferaz değerleri arasında istatistiksel olarak önemli bir anlamlılık olduğu tespit edildi ( $p=0.005$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalarda mide kanseri ile kontrol grubu arasında herhangi bir anlamlılık yok iken ve kolorektal kanser ile kontrol grubu arasında serum Gama glutamil transferaz düzeyleri arasında istatistiksel anlamlılık olduğu saptandı ( $p=0.003$ ), bonfferoni correction ( $p<0.016$ ).

**Sonuç:** Sonuç olarak hasta sayısı az olsa da mide ve kolorektal kanser tanılı hastalarda serum Gama glutamil transferaz düzeyinin yüksek olduğu gösterilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** GGT, kolorektal kanser, mide kanseri, karinsinogenezis

### ABSTRACT

**Objective:** Cancer is a disease with a rapidly increasing incidence and mortality in recent years. Studies have shown that there is a direct correlation between increased Gama glutamil transferaz and cancer risk. This suggests that the clinical role of Gama glutamil transferaz should be focused on. Therefore, in this study, it was evaluated whether there was a significant relationship between Gama glutamil transferaz levels in patients with gastric and colorectal cancer.

**Methods:** Sanko University Practice and Research Hospital, Department of Internal Medicine. The files of gastric and colorectal cancer patients whose diagnosis was confirmed histopathologically in the gastroenterology clinic were scanned.

**Results:** In comparisons made between gastric cancer, colorectal cancer and healthy control groups, it was determined that there was significant difference between serum Gama glutamil transferaz values ( $p=0.005$ ). In paired comparisons, there was no significant difference between gastric cancer and the control group, and there was statistical significance between serum Gama glutamil transferaz levels between colorectal cancer and the control group ( $p=0.003$ ), bonfferoni correction ( $p<0.016$ ).

**Conclusion:** As a result; although this study was conducted with a small number of patients, it was shown that serum Gama glutamil transferaz levels were high in patients diagnosed with gastric and colorectal cancer.

**Keywords:** GGT, colorectal Cancer, gastric Cancer, carcinogenesis

\*iletifim kurulacak yazar/Corresponding author: Zeliha Yıldırım; Gaziantep Üniversitesi, İslahiye Meslek Yüksekokulu, Veterinerlik Bölümü, Gaziantep, Türkiye.

Telefon/Phone: +90 (342) 869 03 00 e-posta/e-mail: zyildirim@gantep.edu.tr

Başvuru/Submitted: 29.04.2022

Kabul/Accepted: 18.07.2022

Online Yayın/Published Online: 15.10.2022



## Giriş

Kanser, son yıllarda insidansı ve mortalitesi hızla artan bir hastalıktır. Yüzyılın başlarında ölüme neden olan hastalıklar sıralamasında 7. ve 8. sıralarda yer alırken bugün birçok ülkede kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sırayı almıştır.<sup>1</sup> Türkiye’de 2015 yılına ait bakanlık istatistiklerinde kadınlarda sırasıyla en sık meme, tiroid, kolorektal, uterus ve akciğer kanserleri, erkeklerde ise akciğer, prostat, kolorektal, mesane ve mide kanserleri görülmektedir.<sup>2</sup> Mide kanseri insidansında son yıllarda bir azalma izlenmektedir. 20.yüzyılın son çeyreğine kadar kanser vakalarının önemli bir bölümünü oluşturan mide kanserinin diyet, gıda hazırlama yöntemleri ve çevresel faktörlerin iyileştirilmesine paralel olarak batı dünyasında insidansında anlamlı azalmalar izlenmiştir<sup>3</sup>. Batıdaki insidans patternine paralel olarak da ülkemizde özellikle doğudan batıya doğru bir insidans azalması dikkati çekmektedir.<sup>4</sup>

Mide kanserinin kesin tanısı; gastroskopi, endoskopik ultrasonografi (EUS) ve bilgisayarlı tomografi (CT) ile biyopsi alınarak konur. Patolojik kanser tanısı almış hastalarda tümör yayılımını ise pozitron emisyon tomografisi (PET)-CT ile yapılarak değerlendirilir.<sup>5</sup> Endoskopinin yaygın olarak kullanılması ile dünyada ve ülkemizde de mide kanserinin erken tanı koyulması sıklığı artmaktadır. Japonya da histokimyasal yöntemler ve optik kromoendoskopi kullanılarak her yıl yaklaşık olarak 10.000 hastada erken mide kanseri teşhisi konulmaktadır.<sup>6</sup>

Kolorektal karsinom taraması için ise; US Preventive Services Task Force, American Cancer Society, US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and American College of Radiology American College of Physicians ve American College of Physicians gibi kuruluşların hazırladıkları kılavuzlar bulunmaktadır.<sup>7-9</sup> Bu kılavuzlara göre tarama için kolonoskopi ve bilgisayarlı tomografili kolonografi gibi görüntüleme yöntemleri; gaitada gizli kan testi ve fekal immünokimyasal testler gibi gaita testleri ve kanser riskini arttıran genetik sendromların araştırıldığı genetik bazlı testler önerilmektedir.<sup>7-10</sup> Ancak girişimsel işlemlerin haricinde doğru sonuç verebilen, hızlı ve pratik testlere ihtiyaç duyulmaktadır. Kolorektal karsinom taraması için henüz kabul edilebilir yükseklikte duyarlılık ve özgüllük oranlarına ideal bir serum belirteci bulunamamıştır. Serumda tespit edilebilen birçok tümör belirteci üzerinde uzun yıllardır çeşitli çalışmalar yapılmaktadır.<sup>9-11</sup>

Gama glutamil transferaz (GGT) (EC 2.3.2.2) veya diğer bilinen ismiyle gama glutamil transpeptidaz (glutamine:D-glutamyl-peptide 5- glutamyltransferase) serumda ve birçok hücrenin dış yüzeyinde bulunan ve aminoasit veya küçük peptidlerin gama glutamil artıklarının transferini kataliz eden bir enzimdir.<sup>12</sup>

GGT, insanlarda başlıca tiyol antioksidanı olan glutatyonun hücre dışı katabolizmasında hayati bir role sahiptir. GGT, hücre içi glutatyon resentezini desteklemek için sisteinin kullanılabilirliğini artırır, böylece oksidan strese karşı koyar<sup>13</sup>. Oksitlenmiş düşük

yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve köpük hücreleri ile birlikte yerleştiği koroner plakların ateromatöz çekirdeğinde eksprese edilir.<sup>14</sup> GGT, glutatyon içeren inflamatuvar mediatör lökotrien C4’ün lökotrien D4’e karşılıklı dönüşümüne aracılık ettiği için proinflamatuvar bir belirteç olabilir.<sup>15</sup> Long ve ark. prospektif epidemiyolojik veriler üzerinde yaptığı bir çalışmada GGT ile kanser riski arasındaki pozitif bir ilişki saptamıştır.<sup>16</sup> Dahası bazı çalışmalarda da artan GGT düzeylerinin malign fenotip aktivitelerinde aktif rolü olduğunu da göstermiştir.<sup>17</sup> Bunun yanı sıra yumurtalık kanseri, kolon kanseri, karaciğer kanseri, astrositik glioma, yumuşak doku sarkomu, melanom ve lösemilerde serum GGT seviyelerinde artış gözlenmiştir.<sup>18-25</sup> Bu bulgulardan yola çıkarak bu çalışmada mide ve kolorektal kanser hastaları ile sağlıklı kontrol grubunda serum GGT düzeyleri araştırıldı.

## Yöntem

Çalışma retrospektif bir çalışma olup veriler hastaların dosyaları elektronik ortamda tarama suretiyle elde edilmiştir. Sanko Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji kliniğinde tanısı histopatolojik olarak doğrulanmış mide ve kolorektal kanser hastalarının dosyaları taranmıştır. Çalışmaya mide ve kolorektal tanısı almış ve kemoterapi almamış olan 169 hasta dahil edildi. Sağlıklı kontrol grubuna ise toplam 76 gönüllü birey alındı. Daha önce başka bir kanser tanısı almış veya kemoterapi kullanım öyküsü olan hastalar, böbrek yetmezliği olanlar, kronik karaciğer hastalığı olan hastalar, ileri evre karaciğer yağlanması olan, alkol kullanan, obez olan hastalar ve 18 yaş altı hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Takiplerine düzensiz gelen, takibi ve tanısı esnasında karaciğer metastazı saptanan, alternatif veya bitkisel tedavi yöntemleri kullanan, gebelik saptanan hastalar çalışmada yer almadı. Kontrol grubu ise polikliniğimize rutin kontrol ve check up nedeniyle başvuran ve hiçbir kronik hastalığa sahip olmayan, ilaç kullanım öyküsü olmayan gönüllü bireylerden oluşturuldu. Kontrol sonrası karaciğer yağlanması bulunan, böbrek fonksiyonları bozuk çıkan, safra kesesinde taş veya kolesistit saptanan, alkol kullanan hastalar çalışmaya alınmadı. Tanımlayıcı istatistik olarak; ölçümle belirtilen sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma veya medyan ve minimum-maksimum değerleri, nitel değişkenler için frekans ve yüzde değerleri verilecektir. Grup karşılaştırmalarında; ölçümle belirtilen sürekli değişkenler için parametrik test koşullarının sağlanması durumunda iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi veya tek yönlü ANOVA testi kullanıldı. Nitel değişkenlerin grup karşılaştırmaları için ki-kare testi kullanıldı. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## Bulgular

Mide kanseri, kolorektal kanser ve sağlıklı kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmalarda serum GGT değerleri

arasında önemli bir anlamlılık olduğu tespit edildi ( $p=0.005$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalarda mide kanseri ile kontrol grubu arasında herhangi bir anlamlılık yok iken kolorektal kanser ile kontrol grubu arasında serum GGT düzeyleri arasında istatistiksel anlamlılık olduğu

saptandı ( $p=0.003$ ), bonfferoni correction ( $p<0.016$ ). Tablo 1 de hasta ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri ve aralarındaki istatistiksel farklılıklar gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Mide kanseri ve kolorektal kanser tanılı hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun klinik ve demografik özellikleri

	Mide Kanseri (n=63)	Kolorektal Kanseri (n=106)	Kontrol (n=76)	p
Yaş (Ort±SS)	62,65±11,64	60,62±14,51	57,50±11,79	*0,06
Cinsiyet (E/K)	39/24	63/43	37/39	***0,22
Hemoglobin (Ort±SS)	11,24±1,90	11,10±2,10	12,66±1,64	*<0,001
Hemotokrit (Ort±SS)	34,10±5,71	33,55±6,27	36,60±6,28	*0,003
Alanin aminotransferaz (Ort±SS)	27,59±18,88	31,96±56,74	32,39±13,45	*0,729
Aspartat Aminotransferaz (Ort±SS)	27,86±19,69	45,48±123,52	34,84±14,42	*0,386
Gama glutamil transferaz (Ort±SS)	*78,19±101,52	*105,04±187,16	38,89±22,13	*0,005
Alkalin fosfataz (Ort±SS)	55,08±45,93	68,42±108,90	42,46±19,49	*0,077
Üre (Ort±SS)	32,91±30,76	39,60±40,75	24,75±10,08	*0,008
Kreatin (Ort±SS)	0,88±0,53	1,07±0,92	0,72±1,03	*0,031
Platelet (Ort±SS)	248,09±116,65	248,67±160,76	278,68±58,91	*0,221
Lenfosit (Ort±SS)	1,42±0,78	1,43±0,76	-	**0,886
Monosit (Ort±SS)	0,63±0,60	0,65±0,33	-	**0,801
Nötrofil (Ort±SS)	5,94±3,60	6,98±3,85	-	**0,084
MPV (Ort±SS)	7,97±2,30	7,76±2,25	-	**0,564
RDW (Ort±SS)	13,40±3,05	12,99±2,50	-	**0,342

n: Birey sayısı. İstatistiksel karşılaştırmada \*Anova testi, \*\*Student t testi ve \*\*\*Ki-kare testi kullanılmıştır.

## Tartışma

Çalışmamızda mide kanseri ve kolorektal kanser tanılı hastalarda serum GGT düzeylerinin sağlıklı popülasyonla karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu bulunmuştur. Mide kanseri ile sağlıklı kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değilken kolon kanseri ile sağlıklı kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak da anlamlıydı. Çalışmamızda karaciğer fonksiyonunu değerlendirmede kullanılan AST, ALT ve kolestatın bir diğer göstergesi olan ALP değerleri açısından bakıldığında mide ve kolorektal kanser tanılı hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında fark saptanmadı. Ancak üç grup arasında yapılan üre ve kreatinin düzeyleri arasında yapılan karşılaştırmada ise anlamlı fark olduğu gözlemlendi ( $p=0.008$ ,  $p=0.031$ ). Yapılan bir çalışmada Üre ve Kreatinin düzeylerinin hasta gruplarında yüksek olması, kanserli grupta glomeruler filtrasyonun bozulmasından dolayı filtrasyonun azaldığını, bu da renal harabiyetin arttığını gösterir. Glomeruler filtrasyonun ve tübüler fonksiyonun azalması sonucu plazmadaki kreatinin gibi tüm azotlu bileşiklerin konsantrasyonunda artma görülür.<sup>26</sup>

Serum GGT başta kolestat ve aşırı alkol alımına bağlı karaciğer hastalıklarının bir göstergesi olmasının yanı sıra birkaç epidemiyolojik çalışma, yüksek GGT düzeyinin metabolik sendrom dahil çeşitli hastalıkların (diabetes mellitus (DM), kardiyovasküler hastalık ve atriyal fibrilasyon) insidansı ile ilişkili olduğunu bildirmiştir.<sup>2,3</sup> Sağlıklı yetişkinlerde, serum GGT yüksekliği birçok kanser türü özellikle de karaciğer kanseri için artmış risk ile ilişkilidir.<sup>5,6</sup> Popülasyona dayalı çalışmalarda, yüksek GGT'nin doz-yanıt ilişkisi içinde kanser insidansını öngördüğü ve ayrıca hem erkeklerde hem de kadınlarda

sindirim organı maligniteleri ile ilişkili olduğu bulundu.<sup>27-28</sup> Hong ve ark. yaptıkları popülasyona dayalı çalışmada, yüksek serum GGT seviyesinin gastrointestinal kanser riski ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu gösterdi. Bölgeye özgü kanser insidansı ile ilgili olarak, GGT seviyesi arttıkça özafagus, mide ve kolorektal kanser risklerinin tümünün arttığını göstermişlerdir.<sup>29</sup>

Serum GGT düzeyi yüksekliğinin gastrointestinal kanser insidansında artışla ilişkisinin gösterildiği bu çalışmaların dışında hem kolorektal kanser hem de mide kanseri için olumsuz prognostik faktör olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. He ve ark. GGT'nin, metastatik kolorektal kanserli hastalarda sağkalım için olumsuz bir prognostik faktör ve kemoterapiye zayıf yanıtın bir göstergesi olduğunu bildirmişlerdir.<sup>7</sup>

Yang ve ark yaptıkları çalışmada yüksek tümör GGT ekspresyonunun, mide kanserinde kötü bir prognostik faktör olduğunu, yüksek serum GGT seviyesinin ise hastalığın tekrarlaması ile yakından ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca bu çalışmada yüksek serum GGT düzeyi 5-FU ve platin bazlı kemoterapilere direnç ile ilişkili bir faktör olarak gösterilmiştir ( $p=0,05$ ).<sup>30</sup>

Serum GGT düzeyi yüksekliği ile kanser riski artışı arasındaki ilişkinin mekanizması henüz tam olarak ortaya konmamıştır. Ancak birkaç prelinik çalışmada da gösterildiği gibi oksidatif stres sonucu GGT düzeylerinin arttığı ve bu nedenle artan reaktif oksijen ürünlerinin genetik kararsızlığa ve tümör progresyonuna sebep olabileceği düşünülmektedir.<sup>31-35</sup>

Yapılan çalışmalarda GGT artışı ile kanser riski arasında doğru orantılı bir korelasyon olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum GGT'nin klinik rolü üzerine yoğunlaşılması gerektiğini düşündürmektedir. Özellikle, yüksek GGT seviyesinin gastrointestinal kanser riski ile ilişkili olduğu

iddiaları öne sürülmüş, ancak birkaç çalışma cinsiyet ve kanser türüne bağlı olarak farklı sonuçlar göstermiştir.<sup>17-</sup>

<sup>18</sup> Bu nedenle, GGT düzeyi ile mide ve kolorektal kanser riski arasındaki ilişkiyi kurmak için geniş bir popülasyonla daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu doğrultuda biz de mide kanseri ve kolorektal kanserde serum GGT düzeyleri ile ilişkisini değerlendirdik ve sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında serum GGT düzeylerinin daha yüksek olduğunu saptadık. Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı örneklem sayısının az olmasıdır. Ayrıca serum GGT düzeyleri sadece tek ölçümle değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak hasta sayısı az olsa da mide ve kolorektal kanser tanılı hastalarda serum GGT düzeyinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu durumun hasta sayısının daha fazla olduğu çalışmalarla gösterilmesi ve GGT düzeyi yüksekliğinin karsinogenez ile ilişkisinin netleştirilmesinin tanı ve tedavi süreçlerine katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

#### Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması tarif eden herhangi bir kişi bulunmamaktadır.

#### Etik Standartlara Uygunluk

Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (protokol kayıt numarası 2021/198).

#### Yazar Katkısı

Çalışmaya dahil olan tüm yazarlar eşit derecede katkı sağlamıştır.

#### Finansal Destek

Bu çalışmada herhangi bir fon veya destekten yararlanılmamıştır.

#### Kaynaklar

- Haydaroglu A. Ege Üniversitesi'nde kanser kayıt analizleri: 34134 Olgunun değerlendirilmesi. *Türk Onkoloji Dergisi*. 2007;22(1):022-028
- <https://www.aa.com.tr/tr/saglik/interaktif-rakamlarla-dunyada-ve-turkiye-de-kanser-vakalari/1383259>
- Karpeh MS, Kelsen DP, Tepper JE, Vincent JR, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer Principles&Practice of Oncology*. 2001;1092-1093
- Tuncer M, Kanserin ülkemiz ve dünyadaki önemi, hastalık yükü ve kanser kontrol politikaları. İçinde: Tuncer M (ed), Türkiye'de Kanser Kontrolü, Sağlık Bakanlığı Yayınları, No: 707, Ankara, 2007,s:5-9.
- Gao LM. The book of Gastric Cancer: Diagnosis and treatment of gastric cancer. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2016;1:54. doi:10.21037/tgh.2016.06.04
- Koç HO, Sarı YS, Bektaş H, Tunalı V, Şahin O, Özakay K, Ersöz FE. Do we adequately diagnose early gastric cancer in Turkey. *Turk J Gastroenterol*. 2011;22(3):255-259.
- Bray C, Bell LN, Liang H, et.al. Colorectal cancer screening. *W M J*. 2017;116(1):2
- Duffy MJ. Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: Is it clinically useful?. *Clin Chem*. 2001;47(4):624-30. doi:10.1093/clinchem/47.4.624
- Issa IA, Nouredine M. Colorectal cancer screening: An updated review of the available options. *World Journal of Gastroenterology*. 2017;23(28):5086-5096. doi:10.3748/wjg.v23.i28.5086.
- Onyoh EF, Hsu WF, Chang LC, Lee YC, Wu MS, Chiu HM. The rise of colorectal cancer in Asia: epidemiology, screening, and management. *Curr Gastroenterol Reports*. 2019;21(8):36. doi:10.1007/s11894-019-0703-8
- Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, et al. Tumour markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines for clinical use. *Eur J Cancer*. 2007;43(9):1348-60. doi:10.1016/j.ejca.2007.03.021
- Goldberg DM. Structural, functional and clinical aspects of γ-glutamyltransferase. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci*. 1980;12(1):1-58. doi:10.3109/10408368009108725
- Hanigan MH, Ricketts WA. Extracellular glutathione is a source of cysteine for cells that express gamma glutamyl transpeptidase. *Biochemistry*. 1993;32:6302-6306. doi:10.1021/bi00075a026
- Paolicchi A, Emdin M, Passino C, et al. Beta Lipoprotein and LDL associated serum gamma glutamyltransferase in patients with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2006;186:80-85. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2005.07.012
- Neuman MG, Malnick S, Chertin L. Gamma glutamyl transferase – an underestimated marker for cardiovascular disease and the metabolic syndrome. *J Pharm Pharm Sci*. 2020;23:65-74. doi:10.18433/jpps30923
- Long Y, Zeng F, Shi J, et al. Gamma-glutamyl-transferase predicts increased risk of mortality: asystematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Free Radic Res*. 2014;48:716-728. doi:10.3109/10715762.2014.902055
- Whitfield JB. Gamma-glutamyltransferase. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2001;38:263-355. doi:10.1080/20014091084227
- Hanigan MH, Frierson HF Jr, Brown JE, et.al. Human ovarian tumors express gamma-glutamyl transpeptidase. *Cancer Res*. 1994;54(1):286-290.
- Murata J, Ricciardi-Castagnoli P. Microglial cells induce cytotoxic effects toward colon carcinoma cells: measurement of tumor cytotoxicity with a gamma-glutamyl transpeptidase assay. *Int J Cancer*. 1997;70(2):169-174. doi:10.1002/(sici)1097-0215(19970117)70:2<169::aid-ijc6>3.0.co;2-v
- Tsutsumi M, Sakamuro D, Takada A, et.al. Detection of a unique gamma-glutamyl transpeptidase messenger RNA species closely related to the development of hepatocellular carcinoma in humans: a new candidate for early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 1996;23(5):1093-1097. doi:10.1002/hep.510230524
- Schäfer C, Fels C, Brucke M, et.al. Gammaglutamyl transferase expression in higher-grade astrocytic glioma. *Acta Oncol*. 2001;40(4):529-535. doi:10.1080/028418601750288271
- Hochwald SN, Rose DM. Elevation of glutathione and related enzyme activities in high-grade and metastatic extremity soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol*. 1997;4(4):303-309. doi:10.1007/BF02303579
- Supino R, Mapelli E. Biological and enzymatic features of human melanoma clones with different invasive potential. *Melanoma Res*. 1992;2(5-6):377-84. doi:10.1097/00008390-199212000-00012
- Paolicchi A, Pompella A, Tonarelli P, et.al. Gammaglutamyltranspeptidase activity in human ovarian carcinoma. *Anticancer Res*. 1996;16(5B):3053-3058.

25. Tager M, Ittenson A. Gamma-glutamyl transpeptidase-cellular expression in populations of normal human mononuclear cells and patients suffering from leukemias. *Annals of Hematology*. 1995;70(5):237-242. doi:10.1007/BF01784042
26. Whelton A, Watson AJ, Rock RC: Nitrogen Metabolites and Renal Function. In: Tietz Textbook of Clinical Chemistry. Burtis CA, Ashwood ER, W.B Saunders, Philadelphia1994, p:1560-1562.
27. Strasak AM, Pfeiffer RM. Prospective study of the association of gamma-glutamyltransferase with cancer incidence in women. *Int J Cancer*. 2008;123(8):1902–1906. doi.org/10.1002/ijc.23714.
28. Strasak AM, Rapp K. Association of gamma-glutamyltransferase and risk of cancer incidence in men: a prospective study. *Cancer Res*. 2008;68(10):3970-3977. doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-6686.
29. Hong SW, Lee HJ, Han K. Risk of gastrointestinal cancer in patients with an elevated level of gamma-glutamyltransferase: A nationwide population-based study. *PLoS ONE*. 2021;16(2):e0245052. doi:10.1371/journal.pone.0245052.
30. Wang Q, Shu X, Dong Y, et.al. Tumor and serum gamma-glutamyl transpeptidase, new prognostic and molecular interpretation of an old biomarker in gastric cancer. *Oncotarget*. 2017;30;8(22):36171-36184. doi:10.18632/oncotarget.15609.
31. Hanigan MH. Gamma-glutamyl transpeptidase: redox regulation and drug resistance. *Adv Cancer Res*. 2014;122:103–141.doi:10.1016/B978-0-124201170.00003 -7
32. Hanigan MH. Gamma-Glutamyl transpeptidase, a glutathionase: its expression and function in carcinogenesis. *Chem Biol Interact*. 1998;111–112:333–342. doi:10.1016/s0009-2797(97)00170-1
33. Hanigan MH, Gallagher BC, Townsend DM, Gabarra V. Gamma-glutamyl transpeptidase accelerates tumor growth and increases the resistance of tumors to cisplatin in vivo. *Carcinogenesis*.1999;20(4):553–559. doi:10.1093/carcin/20.4.553
34. Komlos A, Volohonsky G, Porat N, Tuby C, Blushtein E, Steinberg P, et al. Gamma-Glutamyl transpeptidase and glutathione biosynthesis in non-tumorigenic and tumorigenic rat liver oval cell lines. *Carcinogenesis*. 2002;23(4):671–678. doi:10.1093/carcin/22.12.2009
35. Corti A, Duarte TL, Giommarelli C, De Tata V, Paolicchi A, Jones GD, et al. Membrane gamma-glutamyl transferase activity promotes iron-dependent oxidative DNA damage in melanoma cells. *Mutat Res*. 2009;669(1–2):112–121. doi:10.1016/j.mrfmmm.2009.05.010



## Araştırma Makalesi | Research Article

# ANTİK KADIKALESİ TOPLUMUNUN MİTOKONDRIYAL KÖKENLERİNİN BELİRLENMESİ

## DETERMINATION OF MITOCHONDRIAL ORIGINS OF ANCIENT KADIKALESİ

Fatih Tepgeç<sup>1\*</sup>, Mehmet Görgülü<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Altınbaş Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, İstanbul, Türkiye.



### Öz

**Amaç:** Sunulan çalışmada, Kadıkalesi Anaia kazılarında elde edilen, 13.- 15. yüzyıllar arasındaki insana ait biyolojik materyallerde aDNA elde edilip, Mitokondriyal DNA'dan maternal kökenlerinin tayin edilmesi planlanmıştır. Bu sayede bölgenin mitokondriyal haplogruplarının ve olası göç yollarının tespitine dair ön bilgilerinin tespiti hedeflenmiştir.

**Yöntem:** Bu amaçla; 2016-2018 yıllarındaki açmalardan elde edilen ve Bizans dönemine tarihlendirilen 20 bireye ait kalıntılar incelenmiştir. Bireylerde önce antropometrik incelemeler yapılmış, ardından Sanger dizileme ile mitokondriyal HVR1 ve HVR2 bölgeleri incelendi. Elde edilen dizileme verileri online programlar vasıtasıyla değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmanın sonucunda 20 bireyden 12'si yaş, boy ve cinsiyet bakımından kimliklendirilmiştir. İnceleme sonucu 16 bireyin maternal haplogrubuna erişilmiş ve çoğunluğunun Batı Avrasya makrohaplogruplarından oluşmuş olduğu bulunmuştur. Buna ek olarak Sahra-altı haplogrublarına sahip iki birey saptanmıştır. Grubun çoğunda post mortem DNA hasarı gözlemlenmiştir.

**Sonuç:** Sunulan çalışmada Kadıkalesi Anaia'daki geç bizans dönemi toplumunun yapısı hakkında genetik bilgi elde edilmiştir. Bu sonuçlar bölgede yapılacak diğer kazı alanlarında, dönemin toplum yapısının genetiğini öğrenmek için oldukça önemli bilgiler sağlayacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Anaia kazıları, Genetik, antik DNA, mitokondri

### ABSTRACT

**Objective:** In the presented study, it was aimed to examine aDNA from human biological materials between the 13th and 15th centuries, obtained from the Kadıkalesi Anaia excavations, and to determine their maternal origins from Mitochondrial DNA. In this way, it is aimed to determine the mitochondrial haplogroups of the region and the preliminary information about the determination of possible migration routes.

**Methods:** For this purpose; The remains of 20 individuals from the archeological excavations in 2016-2018 and dated to the Byzantine period were examined. Anthropometric examinations were first performed on individuals, and then Sanger sequencing of mitochondrial HVR1 and HVR2 regions were examined. The obtained sequencing data were evaluated by online programs.

**Results:** According to the result of the study, 12 out of 20 individuals were identified in terms of age, height and gender. As a result of the examination, the maternal haplogroup of 16 individuals was reached and it was found that the majority of them consisted of West Eurasian macrohaplogroups. In addition, two individuals with sub-Saharan haplogroups were identified. Post mortem DNA damage was observed in most of the group.

**Conclusion:** In the present study, genetic information was obtained about the structure of the late Byzantine society in Kadıkalesi Anaia. These results will provide very important information to learn the genetics of the social structure of the period in other excavation areas to be made in the region.

**Keywords:** Anaia excavation, Genetics, Ancient DNA, mitochondria

## Giriş

Müzelerdeki kalıntılar ile yapılan ilk çalışmaların üzerinden geçen otuz yıl süresince Antik DNA (aDNA) alanında başta insan olmak üzere birçok tür için çeşitli çalışmalar yapılmıştır.<sup>1-2</sup> Genetik alanındaki gelişmelerin de katkısıyla; modern genom ile antik genomda oluşan değişimleri (fizyoloji, hastalık gibi) karşılaştırabildiği gibi, antik toplumların sosyal yapıları (eş seçme, yaşam tarzları, gömü teknikleri, diğer canlılarla ilişkileri gibi) hakkında da inceleme olanağı oluşmuştur.<sup>3-10</sup>

Sunduğu bilgilerin oldukça değerli olmasına rağmen aDNA ile ilişkili çalışmalarda problemlerin başında DNA molekülünün post mortem süreçteki degregasyonu ile değerlendirilecek DNA dizilimlerine ulaşılabilmesi ile ekzojen kontaminasyon sonucunda hedef materyale ait olmayan DNA dizilimlerinin incelenmesi gelmektedir. Yıllar içinde aDNA'ya özgü geliştirilen DNA izolasyon yöntemleriyle incelenebilecek kalitede DNA saptanabilirken, inceleme materyallerine daha bilinçli yaklaşım ve gelişen DNA dizileme teknikleriyle ve biyoinformatik yaklaşımlar ile kontaminasyon kısıtlamasının da önüne geçilmektedir.<sup>11</sup> Günümüzde aDNA çalışmalarında en çok mitokondriyal DNA (mtDNA) incelenerek değerlendirilen maternal köken üzerine yapılmaktadır. Enerji ihtiyacına göre bulunduğu hücrelerde sayısı değişkenlik gösteren mitokondriden elde edilen mtDNA, hücre çekirdeğinde yer alan nükleer DNA'ya nazaran daha fazla miktarda bulunması sebebiyle antik biyolojik materyallerden daha fazla ve verimli bir şekilde elde edilebilmektedir.<sup>12</sup> MtDNA ile yapılan çalışmaları; Y kromozomu ve otozomal kromozomlardaki köken analizleri ile hastalıklara ilişkin yapılan çalışmalar takip etmektedir.<sup>13</sup>

İnsan mtDNA'sı; mitokondri içinde yer alıp solunum zinciri ile ilişkili genlerden bir kısmını kodlayan, 16,6 kb'lık halkasal yapıda çift sarmallı bir DNA'dır. Solunum zinciri ile ilişkili genlerin yanı sıra, bu genlerin arasında bulunan iki ribozomal RNA geni (12S ve 16S rRNA) ve 22 transfer RNA geni bulunmaktadır. MtDNA üzerinde bulunan kontrol bölgesi (D-döngüsü) ise, molekülün transkripsiyonunun ve replikasyonunun düzenlenmesinde görev alan 1,1 kb 'lik kodlanmayan bir bölgedir. Bu bölge (HVS; hiperdeğişken bölge); genomun geri kalanıyla karşılaştırıldığında, popülasyon düzeyinde oldukça değişken bir diziyeye sahip HVR1 (16024.-16400. nükleotidler arası), HVR2 (44.-340. nükleotidler arası) ve HVR3 (438.-576. nükleotidler arası) adlı üç kısa bölge içermektedir ve bu bölgelerden bilhassa HVR1 popülasyon genetiği çalışmalarında kullanılmaktadır.<sup>14-15</sup>

İnsan mtDNA'sını oluşturan halkasal çift sarmallı yapı; guanin ve sitozin açısından zengin bir ağır zincir ile adenin ve timin açısından zengin bir hafif zincirden oluşmaktadır. Literatürde insan mtDNA'sı ilk olarak 1981 yılında Cambridge grubu tarafından kullanılan, hafif iplik referans alınarak numaralandırılmış ve "Cambridge referans dizisi" (CRS) olarak tanımlanmıştır.<sup>16</sup> Fakat bu tanımlama, kullanılan tekniğe bağlı oluşan bir hata sebebiyle güncellenerek 1999 yılında "Gözden geçirilmiş Cambridge referans dizisi"(rCRS), 2012 yılında ise son

düzeltilmelerle "Yeniden düzenlenmiş Sapiens dizisi"(RSRS) olarak son halini almıştır.<sup>17-18</sup>

Bulunduğu coğrafyada tarih boyunca bir köprü görevini üstlenen ve birçok uygarlığa ev sahipliği yapmış Anadolu'da saptanan en eski insansı buluntuları orta Pleistosen'e aittir.<sup>19</sup> Kadim dünyanın merkezi konumunda bulunan Anadolu'daki insana kökenli aDNA çalışmaları çoğunlukla Roma ve Bizans dönemine ait kazılarda bulunan materyallerde yapılmıştır.<sup>9-20-21</sup>

Araştırmalar Anaia bölgesindeki ilk yerleşimlerin Son Kalkolitik Çağ'dan itibaren görüldüğünü belirtmektedir.<sup>22</sup> Bölgenin tatlı su kaynaklarına ve denize olan yakınlığının gelişiminde katkısı olduğu düşünülmektedir. M.Ö. 2000 yıllarında bölgenin Hitit-Myken ilişkileri açısından değerli olduğuna dair bulgular bulunmaktadır.<sup>23</sup> Arkeolojik bulgular, bölgeye M.Ö. 1050 tarihlerinden itibaren Helen kolonizasyonunun başladığını göstermektedir.<sup>22</sup> M.S. 2. Yüzyılda Anea limanı 2.-3. yüzyıldan itibaren bölgede Roma imparatorluğunun varlığı bilinmektedir.<sup>22</sup>

Çalışma da güneybatı Anadolu'da bulunan Anaia kazı alanındaki Geç Bizans dönemi toplumundan (13.-15.yy) örneklerde mtDNA analizi yapılmıştır. Bu çalışma, kullandığı tekniklerin tamamının ülkemizde yapılması sayesinde ardından gelen daha büyük seriler için referans oluşturmasının yanında, pek çok farklı topluma ev sahipliği yapmış bölgede yer alan toplumların içeriğini hakkında tarihsel ve arkeolojik bulgulara katkı sağlanacaktır.

## Yöntem

Çalışmaya dahil olan örnekler; alandaki arkeolojik çalışmalar ve bulgulardan elde edilen incelemelere dayanarak 13. yüzyıl ile 15. yüzyıl arasında tarihlenen, 2013-2017 yılları arasında çıkan bireylere ait kemiklerden oluşmaktadır. Örneklerin antropometrik ölçüm için uygun olanlarının değerlendirilmesi işlem öncesi yapılmıştır.<sup>19-21</sup>

Örneklerde aDNA eldesi, Altınbaş Üniversitesi Antik DNA Laboratuvarında yapıldı. Çalışma öncesi alan (DNA izolasyonu, PCR ve Post PCR'ın gerçekleştirildiği bölümler) Sodyum Hipoklorit (cas no: 7681-52-9, Sigma, Almanya) ile dezenfekte edilip, ardından UV (15 WATT, 265 nm dalga boyu) ile 45 dakika süreyle olası kontaminasyonu elimine etmek için steril edildi.<sup>22</sup> Tüm işlemler steril laminar akım kabini içinde yapıldı. Çalışmada modern DNA kontaminasyonu ile çapraz kontaminasyonun ekarte edilmesi amacıyla steril pipet uçları, tek kullanımlık steril cerrahi eldiven ve maske kullanıldı.

DNA alınacak bölgedeki kontaminasyonu minimize etmek amacıyla kemiklerin işlem yapılacak bölgesinin üst fazı steril matkap uçlarıyla uzaklaştırıldı. DNA için alınacak kemik tozlarında tek kullanımlık UV ile steril edilmiş matkap uçları kullanıldı. Her ekstraksiyon işleminden sonra steril laminar akım kabini sterilize edildi.<sup>28</sup>

Örneklerden aDNA ekstraksiyonu; dremel vasıtası ile steril laminar akım kabini içinde gerçekleştirildi (Cat no: 4000-1/45; DREMEL, ABD). İşlem yapılacak bölgede 1-2 mm'lik üst faz uzaklaştırıldıktan sonra, dremel ucu değiştirilerek

kompakt tabakadan 0,04 ile 0,5 gr arası örnek alındı.<sup>28</sup> Örneklerden 50 mg'lık toz, 2 ml'lik eppendorf tüp içerisinde, izolasyon kitindeki solüsyonlardan (TanBead Nucleic Acid Extraction Kit;Tissue Total DNA, cat no: M6T2S46; TanBead; Tayvan) 200 µl inkubasyon buffer ve 10 µl Proteinaz K solüsyonu içerisinde 1 saat oda sıcaklığında inkube edildi ardından işleme alındı.

Antik DNA izolasyonunu TanBead izolasyon robotuyla Tissue Total DNA Kitleri kullanarak yapıldı. İzole örnekler 100 µl izolatlar olarak robottan alınıp, işlem yapılanı kadar +4C'de muhafaza edildi.

İzolasyonu takiben DNA örneklerin yoğunlukları (ng/µl) ve absorpsiyon ölçümleri (A260/280) (1,80-1,89) spektrofotometrede ölçülerek kayıt edildi (Cat No: ND-2000, ThermoScientific, ABD).

PCR aşamasında az kopya sayısına ile degrede olmuş bölgelerdeki etkinliği nedeniyle AmpliTaq Gold DNA Polimeraz (Cat No: N8080246, ThermoFisher Scientific, ABD) ve UDG (Urasil-DNA Glikosilaz) (Cat No: 78310100UN, ThermoFisher Scientific, ABD) kullanılmıştır. Her bir PCR reaksiyonu için 1 U UDG, 1 µl 360 GC Enhancer (Cat No: N8080246, ThermoFisher Scientific, ABD), 1X tampon solüsyonu (AmpliTaQ Gold® 360 Buffer) (Cat No: N8080246, ThermoFisher Scientific, ABD), 25 mM MgCl<sub>2</sub> (Cat No: N8080246, ThermoFisher Scientific, ABD), 200 µM dNTP Mix (Cat No: N8080246, ThermoFisher Scientific, ABD), 0,3 µM ileri ve geri primerler ve 0,5 U Gold Taq polimeraz enzimi ve 2 µl DNA alikotları kullanıldı. Karışım, bidistile su (dH<sub>2</sub>O) ile 25 µl'ye tamamlanarak hazırlandı. Tüm çalışmalar buz üzerinde gerçekleştirildi. Her PCR çalışmasında amplifiye edilen her bir bölge DNA içermeyen kontrol PCR (negatif kontrol)'i ile birlikte çalışıldı. Kontrol PCR'larından bant görülmesi durumunda PCR işlemi tekrarlandı, problemli örnekler için DNA ekstraksiyon aşaması tekrarlandı.

PCR işlemleri termal döngü cihazında, mtDNA'nın HVR1 ve HVR2 bölgelerine göre tasarlanan primerle uygun program yapıldı (HVR1 bölgesi için 15876F ve 132R, HVR2 bölgesi için 15946F ve 639R primerleri) (Tablo 1).

**Tablo 1.** PCR işlemi için kullanılan primer dizileri

Primer Adı	Primer Sekansı
15876F	5'-TCAATGGGCTGTCCTTGTAG- 3'
132R	5'- GACAGATACTGCGACATAGG- 3'
15946F	5'- CAAGGACAAATCAGAGAAAA- 3'
639R	5'- GGGTGATGTGAGCCCGTCTA- 3'

37°C 30 dakika ardından 95°C de 10 dk'lık ilk denatürasyon, takiben 30 döngülük 95°C de 30 sn denatürasyon, primerlerin bağlanması için 60°C de kadar 30 sn bağlanma ve 72°C de 120 sn (1 kb / 1 dk) uzama aşaması ve son olarak 72°C de 10 dk'lık uzama süresi). PCR sonrasında ürünlerinden 5 µl alınarak, 50 bp'lik merdiven markırı (Cat No: D3812, Sigma, Almanya) ile birlikte 8 µg/ml etidyum bromür içeren %1,4'lik agaroz (Cat No: 9012-36-6, Sigma, Almanya) jelde, 1X TBE tamponunda, 130 V da, 20-25 dk yürütüldü. Ultraviyole ışık altında elde edilen bantlar görüntüledi ve kayıt edildi.

Jelde saptanan ürünlere enzimatik PCR saflaştırması (Exonuclease-I (Lot:00173016-Thermo Scientific, ABD) ve Rapid Alkaline Fosfataz (Cat No:04898133001, Roche, İsviçre) kullanılarak) yapıldı. Saflaştırılma aşamasından sonra ürünler dizi PCR reaksiyonuna kadar 4°C'de karanlıkta saklandı.

Sanger dizileme işlemi ABI3130 (Cat No: 3130XLR, Thermo Scientific, ABD) cihazında yapılmıştır. Elektroferogram görüntüleri Chromas programında değerlendirilip, dizi sonuçlarıyla elde edilen HVR1 ve HVR2 bölgeleri RSRs'ye göre tanımlanarak haplogrupları saptanmıştır.<sup>29</sup> (<https://dna.jameslick.com/mthap/>).

## Bulgular

20 buluntuda yapılan antropometrik inceleme sonucu bazı bireylerin cinsiyet, boy ve yaş tayini açısından değerlendirilen kemikler bütünlüklerini korumadıklarından tanımlama yapılmadı. Ölçülebilen bireylerde cinsiyet açısından 9'u erkek, 3'ü kadın olduğu ve hepsinin erişkin olduğu (>20 yaş) saptandı. Örneklerin antropometrik inceleme sonuçları ve genetik inceleme için numune alınan kemikleri tabloda gösterildi (Tablo 2).

**Tablo 2.** Bireylerin antropometrik ölçümleri ve PCR işlemine alınan kemikleri

Örneklem No	Cinsiyet	Yaş	Boy	Örnek Alınan Doku
C220-1	Erkek	>20	1.74	Sol Tibia
C220-2	Erkek	>20	1.73	Sol Femur
C220-3	N/A	N/A	N/A	Sol Femur
C220-4	Erkek	>20	1.73	Sağ Femur
C220-5	N/A	N/A	N/A	Sağ Femur
C220-6	Kadın	20-25	N/A	Sol Femur
C220-7	N/A	N/A	N/A	Sol Femur
C220-8	Erkek	>20	N/A	Sol Humerus
C220-9	N/A	N/A	N/A	Sağ Femur
C220-10	Erkek	>20	1.69	Sağ Femur
C220-11	N/A	N/A	N/A	Sol Femur
C220-12	N/A	N/A	N/A	Sol Femur
C220-13	Erkek	27-30	1.71	Sağ Femur
C220-14	Erkek	>20	1.72	Sağ Tibia
C220-15	Kadın	>20	1.70	Sol Tibia
C220-16	Kadın	>20	N/A	Sol Tibia
C220-17	Erkek	>30	N/A	Sol Femur
C220-18	N/A	N/A	N/A	Sol Femur
C220-19	N/A	N/A	N/A	Sağ Humerus
C220-20	Erkek	>20	1.66	Sağ Humerus

\*N/A: ölçüm yapacak nitelikte materyal yok.

Genetik incelemeye alınan bireylerin 16'sında (%80) mitokondriyal haplogruplar elde edildi. Agaroz jelde bant saptanmayan 3 bireyde reaksiyona giren DNA miktarları arttırdı. Dizileme işlemi sırasında elektroferogram kalitesi değerlendirilmeye alınamayacak durumda olan



11 üründe, PCR sonrası saflaştırılmaya alınan ürün miktarı arttırılmasının ardından tekrar dizileme işlemi yapıldı. PCR işlemleri sırasında oluşan sorunlar ve çalışan örnekler tabloda yer almaktadır (Tablo 3).

Genetik değerlendirmeye alınan bireylerin RSRS açısından değerlendirilmesi sonucunda çoğunun

Avrupa'da çok görülen haplogruplara ait olduğu saptandı (%75). 2 bireyin Güney Asya, 2 bireyin ise Afrika kökenli mitokondriyal haplogruplara sahip olduğu gözlemlendi (Tablo 3).

**Tablo 3.** Bireylerin genetik sonuçlar

Örnek No:	HVR1	HVR2	DNA hasarı	Tekrar durumu	Haplogrup	Değişim Bölgeleri		Hasar Alanları
						HVR1	HVR2	
C220-1	+	+	+	Dizileme	T (T2i2)	16126C 16362C (16519C)	73G	16126,16223, 16239, 16261, 16294, 16296, 16362
C220-2	+	+	-	Dizileme	R (R6)	16126C 16266T 16362C (16519C)	-	-
C220-3	+	+	+	-	HV (HV0)	16189C (16193.1C) 16298C (16519C)	72C	16189, 16289, 16400, 16519
C220-4	+	-	-	Dizileme	J	16069T 16126C 16187T	-	-
C220-5	+	-	-	-	J (J1)	16069T 16126C 16193T 16318G	-	-
C220-6	+	+	-	Dizileme	T (T2b2b)	16126C 16261T 16294T 16296T (16519C)	73G	-
C220-7	-	-	N/A	PCR, Dizileme	-	-	-	-
C220-8	-	-	N/A	Dizileme	-	-	-	-
C220-9	+	-	+	PCR, Dizileme	HV (HV6)	16172C 16311C (16519C)	-	16067, 16129, 16172, 16223, 16311, 16355, 16391, 16519
C220-10	+	-	-	Dizileme	H (H2)	16224C 16311C (16519C)	-	-
C220-11	+	-	-	PCR, Dizileme	H (H2)	16224C 16311C (16519C)	-	-
C220-12	+	-	-	Dizileme	T (T2b2b)	16126C 16261T 16294T 16296T (16519C)	-	-
C220-13	-	-	N/A	-	-	-	-	-
C220-14	+	+	+	-	R (R1)	16126C 16298C 16311C (16519C)	73G	16126, 16224, 16261, 16266, 16294, 16296, 16298, 16311, 16519
C220-15	+	+	+	-	H (H5)	16126C 16304C 16311C (16519C)	-	16126, 16223, 16261, 16266, 16294, 16296, 16304, 16311
C220-16	+	+	-	-	L (L3'4)	16126C 16223T 16266T 16311C (16519C)	73G	-
C220-17	+	+	-	-	L (L3'4)	16126C 16223T 16266T 16311C (16519C)	73G	-
C220-18	+	+	+	-	H (H6)	16126C 16362C (16519C)	-	16126, 16362, 16390
C220-19	+	+	+	Dizileme	U (U5b2a1a2)	16126C (16519C)	73G	16067, 16069, 16126, 16187, 16261, 16266, 16294, 16296, 16519
C220-20	-	-	N/A	-	-	-	-	-

## Tartışma

Kadikalesi; tarihi boyunca pek çok işlevlerde kullanılmış bir karmaşık yapıdır. Bulgular proto-historik bir höyük üzerinde yükselen kıyıya hakim bir liman kalesinden, zamanla Laskarislerin (1204-1261) Anai baş psikoposluğu

olan dini bir yapıya, bir gümrük kapısından, 1261 yılındaki Nymphaion anlaşması sonrası Bizanslı ustaların ürünlerini yapıp, Latin patronlara sattığı bir zanaat merkezine dönüştüğünü göstermektedir. Kilise kompleksinin varlığı beraberinde bulunduğu zaman için önemli şahsiyetlerin "yalancı lahit" tipindeki mezarlarıyla birden fazla

iskeletin bir arada yer aldığı arkasolium mezarlarına kadar farklı tip gömüler ve bireylere ev sahipliği yapmaktadır.<sup>17</sup> Ege kıyılarının, dönemin deniz ticaretinde önemli olmasının yanı sıra, dini bir merkez de olması, sahip olduğu popülasyonun çeşitliliği için önemli bir faktördür. İnsanlarda yapılan aDNA çalışmaları ülkemizdeki çeşitli kazı alanlarında da varlığını göstermektedir ve bunlardan bir kısmı Roma-Bizans dönemi kazı alanları üzerindedir.<sup>9,20,21</sup>

Otoni ve ark.<sup>9</sup> çalışmasındaki bulgular 13. yüzyıla ait Sagalassos gömülerinde iki makrohaplogrupta yığılma (X, W ve N1b yi içeren N makrohaplogrubu ile R0a, H, V, HV, U, K, J ve T'yi içeren R makrohaplogrubu) gösterip bu grupların batı Avrasya popülasyonunun karakteristik özelliği olduğunu vurgulamaktadır. Nitekim bu çalışmada Asya/Güney Asya (M) ve Sahra-altı makrohaplogruplarını (L1, L2 ve L3a) içermemektedir. Çalışmamızda Batı Avrasya makrohaplogruplarına rastlanması, bu çalışmayla uyumlu olmakla birlikte Sahra-altı makrohaplogruplara sahip iki bireyin varlığı farklılaşma göstermektedir. Kadıkalesinin konumu açısından bir liman toplumu olması bu grupların görülmesi açıklayabilmektedir. Nitekim bu iki bireye ait kemikler dağınık halde bulduklarından, kale çevresinde yaşayan topluluktan bireylere ait olmaları olasılığını arttırmaktadır.

Otoni ve ark.<sup>21</sup> çalışmasında Bizans döneminde bölgedeki en yoğun görülen maternal haplogrupların H/HV/RO olduğunu bunları N1, J ve T gruplarının takip ettiğini göstermektedir. Benzer bir şekilde çalışmamızda da H/HV/RO grupları yoğunlukta (7/16) ve bunları J, T ve U grupları izlemektedir (sırasıyla 2/16, 2/16, 1/16).

ADNA çalışmalarının en büyük dezavantajlarından biri post mortem DNA hasarının çoğaltılan PCR ürününde oluşturduğu yanlış kodlardır. Çoğaltılan ürünlerdeki bazı bölgelerde görülen bu değişimler "Yanlış kodlama lezyonları" olarak isimlendirilen bu durumun ilk gözlemleri Pääbo<sup>30</sup> tarafından bildirilmiştir. Bu mekanizma, PCR işlemlerinde kullanılan enzimlerin düşük oranda gösterdiği kodlama hatalarından kaynaklanmakta olduğu gösterilmekle beraber, daha spesifik enzimlerin kullanılmasıyla pek çoğu giderilebilmektedir.<sup>31-33</sup> Bu yanlış kodlanan bölgeler büyük sıklıklar G>A dönüşümleri ile C>T dönüşümleridir.<sup>32</sup> Bu dönüşümlerin tam tersi değişimler post mortem hasar sonucunda gözükmesi çok zor olmakla beraber, imkansız değildir.<sup>32,34</sup> Mitokondrinin haploid durumda olması, heteroplazmi durumlarının nadir gözükmesi gibi sebepler sonucunda, HVR1 ve HVR2 bölgelerinde görülen heterozigot bölgeler bu durumda daha rahat deşifre edilebilmektedir. Çalışmamızda bu durumun ekarte edilmesi amacıyla daha spesifik PCR enzimleri kullanılmış olmakla beraber, 7 örnekte literatürde bildirilmiş hasar bölgelerindeki hasarlara rastlanmıştır ve biyoinformatik değerlendirilmede bunlara dikkat edilmiştir.<sup>33</sup>

Kazı alanlarında yapılan insandaki genetik incelemeler, göç hareketleri, toplum dokusu, eş seçimi gibi bilgileri ortaya koymakla birlikte, hayvanlardaki incelemeler toplulukların beslenme alışkanlıkları ve evcilleştirmeler başta olmak üzere çeşitli bilgiler sağlayıp, insanlığın

geçmişini oluşturan devasa yap-boz hakkında yerine göre küçük, yerine göre ise oldukça değerli bilgiler vermektedir. Antik DNA'nın, normal DNA çalışmalarına göre yaşadığı zorluklara rağmen, gelişmekte olan DNA teknolojileri bu alanda yeni çalışmaların önünü açmaktadır.

Bu çalışmada kısıtlı örnek ve mitokondriyal HVR1 ve HVR2 bölgelerine odaklanmasıyla sınırlı olsa da kontaminasyon ve DNA hasarlarının giderilmesi ve çoğu yurt dışında yapılan çalışmaların ülkemizde yapılabilmesi gibi özellikleri de bulunmaktadır. Örneklem grubunun genişletilmesi, Y kromozomal STR bölgelerin eklenmesi, otozomal çeşitli belirteçlerin eklenmesiyle birlikte, Kadıkalesi gibi döneminde ticaret ve inanç bakımından önemli bir yerleşiminin temel unsuru olan insanları hakkında daha çok bilgiye ulaşmak mümkün olacaktır.

### Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

### Yazar Katkısı

Yazarlar eşit katkıya sahiptir.

### Finansal Destek

Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

### Kaynaklar





1. Higuchi R, Bowman B, Freiberger M, Ryder OA, Wilson AC. DNA sequences from the quagga, an extinct member of the horse family. *Nature*. 1984;312(5991):282-284. doi:10.1038/312282a0
2. Pääbo S. Preservation of DNA in ancient Egyptian mummies. *Journal of Archaeological Science*. 1985;12(6):411-417. doi:10.1016/0305-4403(85)90002-0
3. Larson G, Albarella U, Dobney K, et al. Ancient DNA, pig domestication, and the spread of the Neolithic into Europe. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(39):15276-15281. doi:10.1073/pnas.0703411104
4. Lie BA, Dupuy BM, Spurkland A, Fernández-Viña MA, Hagelberg E, Thorsby E. Molecular genetic studies of natives on Easter Island: evidence of an early European and Amerindian contribution to the Polynesian gene pool. *Tissue Antigens*. 2007;69(1):10-18. doi:10.1111/j.1399-0039.2006.00717.x
5. Gaubert P, Zenatello M. Ancient DNA perspective on the failed introduction of mongooses in Italy during the XXth century. *Journal of Zoology*. 2009;279(3):262-269. doi:10.1111/j.1469-7998.2009.00614.x
6. Malmström H, Gilbert MT, Thomas MG, et al. Ancient DNA reveals lack of continuity between neolithic hunter-gatherers and contemporary Scandinavians. *Curr Biol*. 2009;19(20):1758-1762. doi:10.1016/j.cub.2009.09.017
7. Lei CZ, Su R, Bower MA, et al. Multiple maternal origins of native modern and ancient horse populations in China. *Anim Genet*. 2009;40(6):933-944. doi:10.1111/j.1365-2052.2009.01950.x
8. Priskin K, Szabó K, Tömöry G, et al. Mitochondrial sequence variation in ancient horses from the Carpathian Basin and possible modern relatives. *Genetica*. 2010;138(2):211-218. doi:10.1007/s10709-009-9411-x
9. Otoni C, Ricaut FX, Vanderheyden N, Brucato N, Waelkens M, Decorte R. Mitochondrial analysis of a Byzantine

- population reveals the differential impact of multiple historical events in South Anatolia. *Eur J Hum Genet.* 2011;19(5):571-576. doi:10.1038/ejhg.2010.230
10. Kirsanow K, Burger J. Ancient human DNA. *Ann Anat.* 2012;194(1):121-132. doi:10.1016/j.aanat.2011.11.002
  11. Skoglund P, Northoff BH, Shunkov MV, et al. Separating endogenous ancient DNA from modern day contamination in a Siberian Neandertal. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(6):2229-2234. doi:10.1073/pnas.1318934111
  12. Merheb M, Matar R, Hodeify R, et al. Mitochondrial DNA, a Powerful Tool to Decipher Ancient Human Civilization from Domestication to Music, and to Uncover Historical Murder Cases. *Cells.* 2019;8(5):433. Published 2019 May 9. doi:10.3390/cells8050433
  13. Hagelberg E, Hofreiter M, Keyser C. Introduction. Ancient DNA: the first three decades. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015;370(1660):20130371. doi:10.1098/rstb.2013.0371
  14. Brandstätter A, Niederstätter H, Parson W. Monitoring the inheritance of heteroplasmy by computer-assisted detection of mixed basecalls in the entire human mitochondrial DNA control region. *Int J Legal Med.* 2004;118(1):47-54. doi:10.1007/s00414-003-0418-z
  15. Brandstätter A, Peterson CT, Irwin JA, et al. Mitochondrial DNA control region sequences from Nairobi (Kenya): inferring phylogenetic parameters for the establishment of a forensic database. *Int J Legal Med.* 2004;118(5):294-306. doi:10.1007/s00414-004-0466-z
  16. Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature.* 1981;290(5806):457-465. doi:10.1038/290457a0
  17. Andrews RM, Kubacka I, Chinnery PF, Lightowlers RN, Turnbull DM, Howell N. Reanalysis and revision of the Cambridge reference sequence for human mitochondrial DNA. *Nat Genet.* 1999;23(2):147. doi:10.1038/13779
  18. Behar DM, van Oven M, Rosset S, et al. A "Copernican" reassessment of the human mitochondrial DNA tree from its root [published correction appears in *Am J Hum Genet.* 2012 May 4;90(5):936]. *Am J Hum Genet.* 2012;90(4):675-684. doi:10.1016/j.ajhg.2012.03.002
  19. Kappelman J, Alçiçek MC, Kazancı N, Schultz M, Ozkul M, Sen S. First *Homo erectus* from Turkey and implications for migrations into temperate Eurasia. *Am J Phys Anthropol.* 2008;135(1):110-116. doi:10.1002/ajpa.20739
  20. Ottoni C, Rasteiro R, Willet R, et al. Comparing maternal genetic variation across two millennia reveals the demographic history of an ancient human population in southwest Turkey. *R Soc Open Sci.* 2016;3(2):150250. Published 2016 Feb 17. doi:10.1098/rsos.150250
  21. Ingman T, Eisenmann S, Skourtanioti E, et al. Human mobility at Tell Atchana (Alalakh), Hatay, Turkey during the 2nd millennium BC: Integration of isotopic and genomic evidence. *PLoS One.* 2021;16(6):e0241883. Published 2021 Jun 30. doi:10.1371/journal.pone.0241883
  22. Mercangoz Z. From Islamic Lands of Eastern Mediterranean to a Byzantine Castle: The Medieval Islamic Ceramics at Kadıkalesi, Kuşadası. *Türkiye Bilimler Akademisi Kültür Envanteri Dergisi.* 2018;17:93-118. doi:10.22520/tubaked.2018.17.006
  23. Akdeniz, E. 2007. Kadıkalesi Kazısı Miken Buluntuları-Mycenaean Finds from the Excavation. *Arkeoloji Dergisi IX.* 2007;1:35-69.
  24. Mensforth RP, Latimer BM. Hamann-Todd Collection aging studies: osteoporosis fracture syndrome. *Am J Phys Anthropol.* 1989;80(4):461-479. doi:10.1002/ajpa.1330800406
  25. Meindl RS, Russell KF, Lovejoy CO. Reliability of age at death in the Hamann-Todd collection: validity of subselection procedures used in blind tests of the summary age technique. *Am J Phys Anthropol.* 1990;83(3):349-357. doi:10.1002/ajpa.1330830308
  26. İşcan MY. A Comparison Of The Hamann–Todd And Terry Collections. *Anthropologie (1962-).* 1992;30(1):35-40. Accessed May 30, 2022. <https://www.jstor.org/stable/26295719>
  27. Ou CY, Moore JL, Schochetman G. Use of UV irradiation to reduce false positivity in polymerase chain reaction. *Biotechniques.* 1991;10(4):442-446.
  28. Rohland N, Hofreiter M. Ancient DNA extraction from bones and teeth. *Nat Protoc.* 2007;2(7):1756-1762. doi:10.1038/nprot.2007.247
  29. van Oven M, Kayser M. Updated comprehensive phylogenetic tree of global human mitochondrial DNA variation. *Hum Mutat.* 2009;30(2):E386-E394. doi:10.1002/humu.20921
  30. Pääbo S. Ancient DNA: extraction, characterization, molecular cloning, and enzymatic amplification. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989;86(6):1939-1943. doi:10.1073/pnas.86.6.1939
  31. Hansen A, Willerslev E, Wiuf C, Mourier T, Arctander P. Statistical evidence for miscoding lesions in ancient DNA templates. *Mol Biol Evol.* 2001;18(2):262-265. doi:10.1093/oxfordjournals.molbev.a003800
  32. Gilbert MT, Hansen AJ, Willerslev E, et al. Characterization of genetic miscoding lesions caused by postmortem damage. *Am J Hum Genet.* 2003;72(1):48-61. doi:10.1086/345379
  33. Gilbert MT, Willerslev E, Hansen AJ, et al. Distribution patterns of postmortem damage in human mitochondrial DNA [published correction appears in *Am J Hum Genet.* 2003 Mar;72(3):779]. *Am J Hum Genet.* 2003;72(1):32-47. doi:10.1086/345378
  34. Hofreiter M, Jaenicke V, Serre D, von Haeseler A, Pääbo S. DNA sequences from multiple amplifications reveal artifacts induced by cytosine deamination in ancient DNA. *Nucleic Acids Res.* 2001;29(23):4793-4799. doi:10.1093/nar/29.23.4793

## Araştırma Makalesi | Research Article

# MALİGNİTE ŞÜPHESİ İLE BAŞVURAN LENFADENOPATİLİ OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

## EVALUATION OF PATIENTS WITH LYMPHADENOPATHY WITH SUSPICION OF MALIGNANCY: A SINGLE CENTER EXPERIENCE

  Nurşah Eker<sup>1\*</sup>,  Kent Ozan Keskin<sup>2</sup>,  Ayşe Gülnur Tokuç<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye. <sup>2</sup>Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye.



### Öz

**Amaç:** Çocukluk çağının en sık başvuru nedenini oluşturan lenfadenopatilere (LAP), genellikle öykü ve fizik muayene ile tanı konulabilir ve ek tetkik gerekmezken malign hastalık korkusu nedeni ile pek çok tetkik istenmekte ve hastalar uzun süre takipte tutulmaktadır. Bu çalışmada 2012-2021 yılları arasında LAP nedeni ile, merkezimiz Çocuk Onkoloji polikliniğine malignite şüphesi ile yönlendirilmiş olguların, dosya verileri taranarak geriye dönük olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Hastaların demografik verileri, tetkikleri, poliklinik başvuru sayıları, izlem süreleri, ek tetkiklerin tanıya katkısı ve tanıları geriye dönük olarak, benign grupta olup, başvuru anında, fizik muayenede LAP boyutu <2cm olan olgular (grup A), benign grupta, başvuru anı LAP boyutu >2cm olan olgular (grup B) ve malign hastalık gurubu (grup C) olarak üç gruba ayrılarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Grup C'de, yaş ortancası istatistiksel anlamlı olarak diğer gruplara göre daha yüksekti ( $p<0,001$ ). Ek bulgu, istatistiksel anlamlı olarak malign grupta daha fazla hastada saptandı ( $p=0,002$ ). Malign grupta istatistiksel anlamlı olarak daha az başvuru sayısı olduğu görüldü ( $p=0,026$ ).

**Sonuç:** Çocukluk çağı LAP etyolojisinin en sık sebebi benign nedenler iken tanıda en önemli basamağı öykü ve fizik muayene oluşturmaktadır. Seçilmiş hastalar dışında ek tetkikler hem radyasyon maruziyeti hem de ailelerde oluşturacağı stres nedeni ile düşünülerek istenmeli, takip sürelerinin de olgu bazında değerlendirilerek çok uzun tutulmaması gerektiğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Lenfadenopati, çocuk, kanser

### ABSTRACT

**Aim:** Lymphadenopathies (LAP), which is the most common cause presentation in childhood, can usually be diagnosed by history and physical examination but many tests are requested due to the fear of malignant disease and patients are followed up for a long time. It was aimed to evaluate the cases referred to Pediatric Oncology outpatient clinic of our center with the suspicion of malignancy due to LAP between 2012-2021 by analyzing the file data, retrospectively.

**Method:** Demographic data of the patients, examinations, number of outpatient visits, follow-up periods, contribution of additional tests to the diagnosis and diagnoses were analyzed in three groups. Group A is the benign group with the cases with a LAP size of <2 cm, group B is the other benign group includes LAP size >2cm and group C is the malignant disease group.

**Results:** In group C, the median age was statistically significantly higher than the other groups ( $p<0.001$ ). Additional finding was statistically significant in more patients in the malignant group ( $p=0.002$ ). It was seen that there were statistically significantly less number of admissions in the malignant group ( $p=0.026$ ).

**Conclusion:** While the most common cause of childhood LAP etiology is benign causes, the most important steps in diagnosis are history and physical examination. Apart from selected patients, additional tests should be requested due to both radiation exposure and the stress that will cause in families, and we think that the follow-up period should not be kept too long by evaluating on a case-by-case basis.

**Keywords:** Lymphadenopathy, child, cancer

## Giriş

Lenfadenopati (LAP), lenf bezinin hem boyut hem de yapısının bozukluğu olarak tanımlanırken lenf bezlerinin herhangi bir nedene bağlı olarak büyümesi de lenfadenomegali olarak isimlendirilmektedir. Normalde lenf bezleri, yenidoğan döneminden itibaren antijenik uyarılara maruziyetle birlikte gelişmeye başlar, 8-12 yaş arası maksimum boyuta ulaşır. Adölesan dönemden itibaren ise tekrar küçülmeye başlar.<sup>1</sup> Araya giren herhangi bir nedenden dolayı ise patolojik bir büyüme ortaya çıkmakta ve çocukluk çağında, polikliniklere en sık başvuru yakınmalarından birisini oluşturmaktadır. En sık servikal LAP'lar görülürken bunu aksiller ve daha nadir olarak inguinal LAP'lar takip etmektedir.<sup>2</sup> Etiyolojideki en sık nedeni ise viral üst solunumu yolu enfeksiyonları oluşturmaktadır.<sup>3</sup> Sıklıkla tedavi gerektirmeden kendiliğinden gerilemekte iken altta yatan malign hastalık korkusu nedeni ile poliklinik başvuru sıklığı artmaktadır. Genellikle öykü ve fizik muayene ile çoğu olguya tanı konulabilir ve ek tetkik ihtiyacı olmaz iken malign hastalık korkusu nedeni ile de başvuru anında pek çok tetkik istenmekte ve hastalar uzun süre takipte tutulmaktadır. Bu durum, hem anne, babanın tedirginliğini, hem de poliklinik başvuru sayısını arttırmaktadır.

## Yöntem

Bu çalışmada 2012-2021 yılları arasında lenfadenopati nedeni ile, Marmara Üniversitesi Çocuk Onkoloji polikliniğine malignite şüphesi ile yönlendirilmiş olguların, dosya verileri taranarak geriye dönük olarak değerlendirilmesi amaçlandı. Hastaların demografik özellikleri yanı sıra, çocuk onkoloji poliklinik başvurusu sırasında eşlik eden şikayetleri, fizik muayene bulguları, lenf bezi bölgeleri ve lenf bezi boyutları değerlendirildi. Laboratuvar bulgularından kan sayımı, viral seroloji sonuçları, ultrason bulguları, biyopsi sonuçları, poliklinik başvuru sayıları, çocuk onkoloji poliklinik başvuru aşamasından önce istenen radyolojik tetkikler ve tetkik sayıları ile, bu tetkiklerin tanı aşamasında varsa katkıları, hastaların son tanıları ile malign ve benign hastalık oranları analiz edildi. Olgular benign grupta olup, başvuru anında, fizik muayenede LAP boyutu <2cm olan olgular (grup A), benign grupta, başvuru anı LAP boyutu >2cm olan olgular (grup B) ve malign hastalık gurubu (grup C) olarak üç gruba ayrılarak değerlendirildi.

İstatistiksel analizde; toplanan veriler SPSS Veri Analizi sürüm 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak analiz edildi. Nominal değişkenler için frekanslar (sayılar) ve yüzdeler sunuldu. Sayısal değişkenlerin normal dağılımı Kolmogorov-Simirnov/Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Normal dağılmayan değişkenler için medyanlar ve minimum-maksimum değerler kullanıldı. Normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapma kullanıldı. 3 veya daha fazla bağımsız grup varken Kruskal-Wallis testi yapılmıştır. Çoklu karşılaştırmaların

ayarlanması için Bonferroni düzeltmesi kullanılarak ikili farklılıkların önemini test etmek için Mann-Whitney U testi de yapıldı. İki kategorik değişken arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için Fisher'in kesin testi veya uygun olduğunda Ki-kare testi kullanıldı. Alfa hatası 0,05 olarak ayarlandı.

## Bulgular

Lenfadenopati nedeni ile Çocuk Onkoloji polikliniğine yönlendirilen 95 çocuk olgu geriye dönük olarak incelendi. Dosya veri eksikliği nedeni ile dokuz hasta çalışmadan çıkarıldı. Kalan 86 olgunun yaş ortalaması 9,05 yıl (1,5-17 yıl), tanı alana kadar ortalama izlem süresi 8,95 ay (0,25-144 ay) idi. Yirmi beş (%30,5) olgunun kız, 57 (%69,5) olgunun ise erkek olduğu saptandı. Lenfadenopati bölgelerine bakıldığında, tüm hastalardan sadece ikisi (%2,3) lokalize inguinal LAP nedeni ile başvurmuştu. Olguların ikisine de biyopsi yapılmıştı ve bir olgu Castleman hastalığı diğeri ise reaktif lenf nodu hiperplazisi (RLH) tanısı almıştı. Bir olgu lokalize aksiller LAP, bir olgu da lokalize postauriküler LAP nedeni ile başvurmuştu. Aksiller LAP saptanan olgunun biyopsi sonucu RLH olarak sonuçlanmış, postauriküler LAP ile başvuran olgunun takibinde ise LAP kaybolmuştu.

Olguların çoğunluğunu, boyunda şişlik şikayeti ile başvuran, 82 (%95,3) olgu ile servikal LAP saptanan olgular oluşturmaktaydı. Bu nedenle bu olgular kendi içlerinde değerlendirildi. Olgulardan tetkik ve takipleri sonucunda, 66 (%80,5) olgunun benign hastalık, 16 (%19,5) olgunun ise malign hastalık tanısı aldığı saptandı. Grupların değerlendirme sonuçları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Grup A'da sadece üç (%3,6) olguda boyunda şişlik dışında ek şikayet mevcut idi. Bunlardan bir olguda ateş, bir olguda terleme diğeri olguda ise boğaz ağrısı bulgularının olduğu saptandı. Bu gruptaki tüm olguların çocuk onkoloji polikliniğine gelene kadar geçen izlem süresi ortalama 11,74 ay, ortancası ise 3 ay (1 hafta-144 ay) idi. Tetkiklerine bakıldığında, iki olguda lökositoz, bir olguda lökopeni, bir olguda ise eozinofili saptanmıştı. Lökositoz saptanan olguları ateş ve boğaz ağrısı şikayetleri olan ve üst solunum yolu enfeksiyonu tanısı alan olgular oluştururken, eozinofili saptanan olguda immün yetmezlik saptanmıştı. Olguların %88'inin (n=30) en az bir servikal ultrasonu (USG) mevcuttu. Ortalama servikal USG adeti 2,6 iken ortancası iki (0-7) adet idi. Yedi olguya biyopsi yapılmıştı. Biyopsi sonucu beş olguda RLH, bir olguda immün yetmezliğe sekonder aspergilloz enfeksiyonu, bir olguda ise Kikuchi lenfadeniti olarak sonuçlanmıştı. Ortalama poliklinik başvuru sayısı 3,2 idi. Bir olgunun 14 poliklinik başvurusu mevcuttu. Olgulara 17 ek radyolojik tetkik yapıldığı ve bu tetkiklerin sadece ikisinin tanıya ek katkısı olduğu saptandı (Tablo 2).

**Tablo 1.** Olguların gruplara göre değerlendirme sonuçları

	Grup A	Grup B	Grup C	p
Olgu sayısı (%)	34(%41,4)	32(%39)	16(%19,5)	-
Yaş ortancası (yıl)	7,28	8,44	14,03	<0,001
Cinsiyet (E/K)	27/7	21/11	10/6	0,339
Ek bulgu	3(%8,8)	5(%15,6)	8(%50)	0,002
Ateş	1	2	3	
Öksürük		1		
Terleme	1	1		
Boğaz ağrısı	1	1		
Hepatosplenomegali			4	
Generalize LAP			1	
Kan sayımı patolojisi	4(%11,7)	3(%9,3)	-	1,000
Lökositoz	2	3		
Lökopeni	1			
Eozinofili	1			
Serolojik tetkikler	-	4(%12,5)	-	-
EBV		2		
HIV		1		
Toxoplazma		1		
Ortalama (ortanca) izlem süresi (ay)	11,74(3)	9,77(3,5)	2,7(2)	0,442*
Ortalama servikal USG sayısı	2,6	2,53	2,2	0,676
Ortalama başvuru sayısı	3,2	4,7	1,6	0,026
Biyopsi sayısı	7(%20,5)	13(%40,6)	16(%100)	<0,001

\*Uç değerler mevcut olduğundan ortanca değerler ile p değeri hesaplanmıştır.

Grup B'de ise ek bulgu olarak, iki olguda ateş, bir olguda öksürük, bir olguda terleme, bir olguda boğaz ağrısı şikayeti eşlik etmekte idi. Ortalama izlem süresi 9,77 ay, ortancası ise 3,5 ay (2 hafta-60 ay) idi. Bu olgulardan üçünde lökositoz mevcut iken, diğerlerinde kan sayımı normal saptanmıştı. Serolojik tetkiklerine bakıldığında iki olguda EBV, bir olguda HIV, bir olguda ise toksoplazma enfeksiyonu saptanmıştı. Ortalama servikal USG adeti 2,8 idi. Bir olguya dokuz defa servikal USG çekilmişti. Bu grupta LAP büyüklüğü nedeni ile olguların %40,6'sına (n=13) biyopsi yapılmıştı. Bir biyopsi sonucu yetersiz materyal nedeni ile tanımlanamamışken, bir olgu nodüler fasiit, biri Kikuchi lenfadeniti, biri Rosai Dorfmann, biri Castlemann, biri ise sebace kist, yedi olgu ise RLH tanısı almıştı. Ortalama poliklinik başvuru sayısı 4,7 iken, bir olgunun 18 başvurusu olduğu saptandı. Olguların %46,8'inin (n=15) toplam 27 ek radyolojik tetkiki mevcuttu. Bu tetkiklerin, Rosai Dorfmann, Kikuchi lenfadeniti ve nodüler fasiit tanısı alan olgular dışında tanıya ek katkı sağlamadıkları saptandı.

Grup C'deki olguların lenfadenopati boyutlarına bakıldığında sadece bir olguda 2 cm'in altında iken aynı olguda hepatosplenomegali ve ateş de eşlik etmekte idi. Olguların %50'sinde (n=8) servikal LAP dışı ek bulgu mevcuttu (üç ateş, dört hepatosplenomegali, bir generalize LAP). Çocuk onkoloji polikliniğine başvuru zamanına kadar geçen ortalama izlem süresi 2,7 ay iken, ortancası 2 ay (2hafta-12 ay) idi. Ortalama poliklinik başvuru sayısı ise 1,6 idi. Çekilen ortalama servikal USG sayısı ise iki (1-5) adet olarak saptandı. Olguların hepsine biyopsi yapılmış ve bir olgu Non-hodgkin lenfoma, bir olgu tiroid papiller Ca, 14 olgu ise Hodgkin lenfoma tanısı almıştı. Tanıya kadar beş olguda yapılmış olan ek radyolojik tetkikler, dört olguda tanıya katkı sağlamıştı.

Üç grup değerlendirildiğinde; malign hastalık tanısı alan grupta yaş ortalaması istatistiksel anlamlı olarak diğer gruplara göre daha yüksekti ( $p<0,01$ ). Her üç grupta da erkek cinsiyet hakimiyeti mevcuttu. Ek bulgu, istatistiksel anlamlı olarak malign grupta daha fazla hastada saptandı ( $p=0,02$ ). Tanı konulmadan yapılan poliklinik başvuru sayılarına bakıldığında ise malign grupta istatistiksel anlamlı olarak daha az başvuru sayısı olduğu görüldü ( $p=0,026$ ). Cinsiyet, kan sayımı patolojik bulgusu, ortalama izlem süresi, ortalama servikal USG sayıları açısından değerlendirildiğinde ise üç grup arasında istatistiksel anlamlı olarak fark saptanmadı.

**Tablo-2.** Ek radyolojik tetkik oranları

	Grup A (n=34)	Grup B (n=32)	Grup C (n=16)
Ek radyolojik tetkik	17	27	5
Batin USG	10	6	1
Toraks BT	2	6	4
Batin MR	3	6	1
Boyun MR	2	5	2
Boyun BT	1	4	-
Tanıya katkı sağlayan hasta sayısı	2 (%5,8)	3 (%9,3)	4 (%25)

\*n: Hasta sayısı

## Tartışma

Etyopatogenesinde neoplastik ve non neoplastik pek çok hastalığın yer alabileceği lenfadenopatiler çocukluk çağında sıklıkla görülmektedir. Özellikle 3-5 yaş grubunda mobil ve küçük LAP'lar sıklıkla palpe edilebilmektedir.<sup>4</sup> Yapılan bir çalışmada okul çağı çocuklarının %38-45'de lenf bezlerinin ele geldiği belirtilmiştir.<sup>5</sup> Lenfadenopatinin ilk bulgu olabildiği çocukluk çağı lenfomalarında görülme

yaşı, Non-Hodgkin lenfomalarda ortalama 10 yaş iken Hodgkin lenfomalarda 15-19 yaş arasındadır.<sup>6</sup> Öksüz ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada da yaş arttıkça malignite riskinin arttığı gösterilmiştir.<sup>7</sup> Çalışmamızda malign gruptaki hastaların çoğunu lenfomalar oluşturmaktadır ve yaş ortalaması, literatürle uyumlu ve istatistiksel anlamlı olarak benign gruptan daha yüksek saptanmıştır.

Şişlik dışında ateş, kilo kaybı, halsizlik, terleme gibi ek şikayetler ile fizik muayenede generalize LAP veya hepatosplenomegali gibi ek bulgunun saptanması hem malign hem de sistemik hastalıklarda görülebilmektedir.<sup>8</sup> Bu durumlarda ileri tetkik gerekebilir. Bizim çalışmamızda da ek şikayet ve bulgu, benign gruba göre malign grupta istatistiksel anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır. Bu durum LAP ayırıcı tanısında ek tetkik istemeden önce öykü ve fizik muayenenin önemini bir defa daha göstermektedir.

Lenf nodu boyut ve muayene bulgusu tanıda yol göstericidir. Servikal LAP'lar için 1cm'in üzeri patolojik kabul edilmekte iken çalışmamızda 2 cm sınır değer olarak alınmıştır.<sup>9</sup> Malign grupta sadece bir olguda LAP boyutu 2 cm'in altındadır fakat bu olgu da eşlik eden ek bulgular nedeni ile ileri inceleme gerektirerek tanı aldığı saptanmıştır. Dört yüz elli yedi olgu ile yapılan bir çalışmada da 3 cm'den büyük LAP'ların malignite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>10</sup> Bizim çalışmamızda, çalışma grubumuz malignite şüphesi nedeni ile onkoloji polikliniğine yönlendirilen grup olması nedeni ile olgularımızın %58,5'inde lenf nodu boyutu 2 cm'den büyüktü ve bu olgulardan %33,3'ünde malign hastalık saptanmıştı.

Lenfadenopati tanı ve izleminde, ultrason, her hastada yapılması gereken bir tetkik değildir.<sup>8</sup> Öykü ve fizik muayene bulgusu daha büyük önem taşımaktadır. Ataş ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada da USG'nin hemen yapılamaması gerekçe gösterilerek fizik muayene ile USG bulgusunun uyumlu olmadığı belirtilmiştir.<sup>11</sup> Bizim çalışmamızda polikliniğimize gelene kadar yapılan USG sayılarına bakıldığında, olguların %82,5'inde en az bir USG'si olduğu saptandı. USG'de lenf nodlarının değerlendirilmesi boyut, şekil, iç yapı ve vaskülarite özellikleri gibi parametrelerle yapılır.<sup>12</sup> Genellikle lenf nodunun kısa aksının 1cm'nin üstünde olması patolojik olarak kabul edilir. Bu değer tek başına yeterli olmadığı için bir lenf nodunun sonografik olarak kuşku kabul edilebilmesi için kısa aks/uzun aks oranının 0,5'in üzerinde olması, nekrotik alanlar, mikrokalsifikasyonlar içermesi, yağlı hilusun ekojenitesinin kaybolması, vasküler yapının değişmesi gibi parametreler aranmalıdır.<sup>13</sup> Boyut dışındaki parametrelere çok sık karşılaşılmamaktadır. Bu nedenle USG gibi görüntüleme metodlarının ciddi klinik şüphe varlığında başvurulması akla yatkın bir yöntem olarak ortaya çıkmaktadır. Taniya kadar geçen sürede yapılan ek radyolojik tetkik oranlarına bakıldığında ise benign grupta daha fazla istendiği fakat taniya katkı oranlarının daha düşük olduğu saptanmıştır. Yine gruplar arasında değerlendirildiğinde, istatistiksel fark saptanmasa da benign grupta daha fazla USG yaptırmış olgular olduğu gözlemlendi. Ortalama izlem sürelerinin de yine malign grupta diğer gruplara göre

daha kısa olduğu saptandı. Bu sonuç bize, malign hastalık grubundaki öykü ve fizik muayene bulgularının ek tetkik gerekmeden, daha kısa sürede biyopsiye yönlendirdiğini, benign grupta ise takipten çıkarılmakta tedirginlik yaşandığı izlemine verdi. Yine çocuk onkoloji poliklinik başvurusu öncesi ortalama poliklinik başvuruları değerlendirildiğinde ise malign grupta istatistiksel anlamlı olarak daha az başvuru sayısının olması bu görüşümüzü desteklemekte idi.

Sonuç olarak, çocukluk çağı LAP etyolojisinin en sık sebebinin benign nedenler oluşturmaktadır. Tanıda en önemli basamağı öykü ve fizik muayene oluşturmaktadır. Seçilmiş hastalar dışında ek, özellikle kesitsel tetkikler hem radyasyon maruziyeti hem de ailelerde oluşturacağı stres nedeni ile düşünülerek istenmeli, benign neden düşünülen hastaların takip sürelerinin, hastaya göre seçilerek mümkünse çok uzun tutulmaması gerektiğini düşünmekteyiz.

### Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

### Etik Standartlara Uygunluk

Çalışmamızla ilgili etik kurul onayı, Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (09.2022.118).

### Yazar Katkısı

N.E, K.O.K veri toplama, N.E, A.G.T makale yazım aşamasında katkı sağlamış olup tüm yazarlar makaleyi okuyarak kabul etmiştir.

### Finansal Destek

Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

### Kaynaklar

1. Jackson MA, Chesney PJ. Lymphatic System and Generalized Lymphadenopathy. In: Long SS, ed. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 3rd Edition. Philadelphia. Elsevier Inc., 2008; 135-43.
2. Akyüz C. Lenfadenopatili çocuğa yaklaşım. *İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri*. 2006; 49:17-28.
3. Yaris N, Cakir M, Sözen E, Cobanoğlu U. Analysis of children with peripheral lymphadenopathy. *Clin Pediatr (Phila)*. 2006;45:544-549. doi:10.1177/0009922806290609
4. Karadeniz C, Oğuz A, Ezer Ü, Öztürk G, Dursun A. The etiology of peripheral lymphadenopathy in children. *Pediatr Hematol Oncol*. 1999;16:525-531. doi:10.1080/088800199276813.
5. Larsson LO, Bentzon MW, Berg Kelly K, et al. Palpable lymph nodes of the neck in swedish schoolchildren. *Acta Paediatr*. 1994;83:1091-1094. doi:10.1111/j.16512227.1994.tb12992.x.
6. Lansowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. United States of America. Fifth Edition. Elsevier, 2011.
7. Öksüz RYÇ, Dağdemir A, Acar S, Elli M, Öksüz M. Çocukluk çağı periferik lenfadenopatili olguların retrospektif değerlendirilmesi. *OMÜ Tıp Dergisi*. 2008;25:94-101.

8. Genç D.B. Çocukluk çağında Lenfadenopatiye Yaklaşım. *The Journal of Pediatric Research*. 2014;1(1):6-12. doi: 10.4274/jpr.83703
9. Slap GB, Brooks JS, Schwartz JS. When to perform biopsies of enlarged peripheral lymph nodes in young patients. *JAMA*. 1984;252:1321-1326.
10. Oguz A, Karadeniz C, Temel EA, Citak EC, Okur FV. Evaluation of peripheral lymphadenopathy in children. *Pediatr Hematol Oncol*. 2006;23:549-61. doi:10.1080/0880010600856907
11. Ataş E, Kesik V, Fidancı MK, Kısmet E, Köseoğlu V. Lenfadenopatili çocukların değerlendirilmesi. *Türk Ped Arş*. 2014;49:30-35. doi:10.5152/tpa.2014.847
12. Ahuja A.T, Ying M, Ho S.Y, et al. Ultrasound of malignant cervical lymph nodes. *Cancer Imaging*. 2008;8(1):48-56. doi:10.1102/1470-7330.2008.0006
13. Ying M, Ahuja A, Brook F, Metreweli C. Vascularity and grey-scale sonographic features of normal cervical lymph nodes: variations with nodal size. *Clin Radiol*. 2001;56(5):416-419. Doi: 10.1053/crad.2000.0680



## Araştırma Makalesi | Research Article

# COVID-19 PANDEMİSİNİN TÜRKİYE'DE GELENEKSEL VE TAMAMLAYICI TIP UYGULAMALARINA YÖNELİK GOOGLE TRENDS ARAMALARINA ETKİSİ

## THE EFFECT OF COVID-19 PANDEMIC ON GOOGLE TRENDS SEARCHES ABOUT TRADITIONAL AND COMPLEMENTARY MEDICINE IN TURKEY

 Hamit Sırrı Keten<sup>1\*</sup>,  Ömer Faruk Erkan<sup>1</sup>,  Hatice Tuba Akbayram<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye.



### Öz

**Amaç:** Bu çalışmada COVID-19 pandemi dönemi ve önceki dönemde Google Trends kullanılarak, Türkiye'de insanların Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp (GETAT) uygulama yöntemlerine olan ilgisini belirlemek amaçlandı.

**Yöntem:** Bu çalışmada 09.04.2018-31.01.2021 tarihleri arasında Google Trends üzerinde yapılan araştırma hacimleri değerlendirildi. GETAT uygulamalarına karşı yapılan arama hacimlerini belirlemek üzere 30 'arama terimi' kullanıldı.

**Bulgular:** Arama hacmi arama terimleri arasında 32 defa zirve (100 puan) yapmış olup bunun 7'si 2018 yılında, 13'ü 2019 yılında, 7'si 2020 yılında ve 5'i 2021 yılında meydana gelmiştir. Arama hacmi en yüksek olan terimler yoga (9538), hipnoz (9377), sülük tedavisi (8871), reiki (8677) ve mezoterapi (8523) olarak tespit edildi. Arama hacmi en düşük olan terimler ise hirudoterapi (2127), geleneksel tıp (2285), detoksifikasyon (2442), kayropratik (2712) ve müzik terapi (2954) olarak belirlendi. COVID-19 pandemi öncesi döneme göre, COVID-19 pandemi döneminde artan arama hacimleri aromaterapi (%68,5) ve karyopratik (%72,5) başta olmak üzere ozon terapisi (%15,8), masaj terapi (%3,1), bardak çekme (%18,0), kinezyoloji (%5,0), apiterapi (%27,3), homeopati (%1,0), fitoterapi (%46,0), detoksifikasyon (%21,3) ve ayurveda (%15,0) olarak belirlendi. COVID-19 pandemi öncesi dönemde GETAT uygulamaları arama hacmi, COVID-19 pandemi dönemine göre anlamlı seviyede yüksek olarak saptandı ( $p=0,027$ ).

**Sonuç:** Bu çalışmada Türkiye'de GETAT uygulamalarına yönelik bir ilgi artışı olduğu belirlendi. Bu ilginin arama terimleri üzerinden yoga, hipnoz, sülük tedavisi, reiki ve mezoterapi üzerine yoğunlaştığı belirlendi.

**Anahtar Kelimeler:** Alternatif tıp, geleneksel tıp, tamamlayıcı tıp

### ABSTRACT

**Objective:** This study aims to determine the interests towards Traditional and Complementary Medicine (TCM) methods in Turkey before and after the COVID-19 pandemic using the Google Trends.

**Methods:** This study evaluated the Google Trends search volumes between 09.04.2018-31.01.2021. A total of 30 keywords were employed to determine the search volume for the TCM methods.

**Results:** The search volume revealed 32 peaks (100 points) seven of which were in 2018, 13 in 2019, 7 in 2020, and 5 in 2021. The terms with largest search volume were yoga (9538), hypnosis (9377), leech therapy (8871), reiki (8677), and mesotherapy (8523). The smallest search volumes were found for hirudotherapy (2127), traditional medicine (2285), detoxification (2442), chiropractic (2712), and music therapy (2954). The search volumes which increased after the COVID-19 pandemic were aromatherapy (68.5%) and chiropractic (72.5%) followed by ozone therapy (15.8%), massage therapy (3.1%), cupping (18.0%), kinesiology (5.0%), apitherapy (27.3%), homeopathy (1.0%), phytotherapy (46.0%), detoxification (21.3%), and ayurveda (15.0%). The search volumes for TCM were found to be significantly higher after the COVID-19 pandemic compared to the pre-pandemic term ( $p=0.027$ ).

**Conclusion:** This study found increased interest towards TCM in Turkey. This interest was prominent for the terms yoga, hypnosis, leech therapy, reiki, and mesotherapy.

**Keywords:** Alternative medicine, complementary therapies, traditional medicine

\*İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: Hamit Sırrı Keten; Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye.

Telefon/Phone: +90 (342) 360 60 60

e-posta/e-mail: hsketen@hotmail.com

Başvuru/Submitted: 11.06.2022

Kabul/Accepted: 28.09.2022

Online Yayın/Published Online: 15.10.2022

## Giriş

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) geleneksel tıbbi; "hastalıklardan korunma (bedensel ve ruhsal), hastalıklara tanı koyma, hastalıkları tedavi etmekle birlikte sağlığın sürdürülmesinde de kullanılan, tecrübeler ve teorilere dayalı, kültürlere özgü inanç, bilgi kütesi, beceri ve uygulamalar bütünü" olarak tanımlamıştır.<sup>1</sup>

Geleneksel ve tamamlayıcı tıp (GETAT) uygulamaları, farklı kullanım amaçlarını barındırmakla birlikte bağışıklık sistemini güçlendirmek, ilaçların yan etkilerini azaltmak, hastalıklardan korunmak, hastalığı kontrol altına almak gibi nedenlerle kullanılabilir. <sup>2,3</sup> GETAT yöntemlerinin kullanılma oranları; Amerika'da %42,1, Avustralya'da %48,2, Fransa'da %49,3, Kanada'da %70,4, Kolombiya'da %40 ve Çin'de %70 olarak belirlenmiştir. <sup>4</sup> Türkiye'de ise GETAT uygulamaları kullanım oranı %65,8 olarak tespit edilmiştir. <sup>5</sup> İzmir'de yapılan bir çalışmada ise yaşlı kişilerin ilaç tedavisine ek olarak %62,1'inin fitoterapi, %54,3'ünün ise diğer GETAT yöntemlerini uyguladığı belirlenmiştir. <sup>6</sup>

Türkiye'de GETAT Uygulamaları Yönetmeliği 2014 yılında yürürlüğe girmiş olup, 2018'den itibaren hizmet veren uygulama merkezleri hızla artmaya başlamıştır. <sup>7</sup> Yönetmelikte tanımlanan 15 uygulama için; endikasyonları, kullanım alanları, uygulamaya yetkili kişileri, uygulama merkezleri donanımları konusunda bilgi bulunmaktadır. <sup>7</sup>

COVID-19 Çin'in Wuhan eyaletinde 2019 yılında başlayan ve küresel olarak yaygınlaştıktan sonra, Mart 2020'de DSÖ tarafından pandemi olarak ilan edilen bir enfeksiyon hastalığıdır. 06.09.2022 tarihi itibarı ile dünyada 610.854.103 kişi virüs ile enfekte olmuş ve bunlardan 6.505.350 kişi hayatını kaybetmiştir. <sup>8</sup> Bu süreçte COVID-19 tedavisinin olmaması, bireylerin tedavi konusunda farklı yolları araştırmasına yol açmıştır. Bu yollardan biri bağışıklık artırıcı özellikleri ve semptom giderici etkileri ile GETAT uygulamalarıdır.

Literatür GETAT yöntemlerinin, COVID-19 tedavisinde fayda edebileceğini savunmaktadır. <sup>9-12</sup>

Bir sağlık konusuna halkın ilgisini değerlendirmenin bir yolu, internet aramalarını zaman içinde incelemektir. Amerika'da internet kullanıcılarının %72'si arama yaparak sağlık bilgilerini araştırmaktadır<sup>13</sup>; Google bunlar arasında en popüler olanıdır ve bu arayışın %75'inde kullanılmaktadır. <sup>14</sup> Google belirli bir arama konusunun popülerliği zaman dilimlerine göre ölçmek için Google Trends'i oluşturmuştur.

Bu çalışmada COVID-19 pandemisinde Google Trends üzerinden Türkiye'de insanların GETAT uygulama yöntemlerine ilgisini belirlemek amaçlandı.

## Yöntem

Bu çalışmada 09.04.2018-31.01.2021 tarihleri arasında Google Trends üzerinde yapılan araştırma hacimleri değerlendirildi. GETAT ve yöntemlerine karşı yapılan arama hacimlerini belirlemek üzere 30 'arama terimi'

kullanıldı. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği ve Dünya Sağlık Örgütü kurumsal internet sitesi geleneksel ve tamamlayıcı tıp bölümünde yer alan GETAT uygulamaları incelenerek bu 30 yöntem ve/veya tanımlayıcı kelime arama terimi olarak kullanıldı (geleneksel tıp, tamamlayıcı tıp, alternatif tıp, akupunktur, apiterapi, aromaterapi, ayurveda, detoksifikasyon, fitoterapi, hacamat, hipnoz, hipnoterapi, hirudoterapi, homeopati, kayropratik, kinezyoloji, bardak çekme, maggot, manuel terapi, masaj terapi, müzik terapi, mezoterapi, nöral terapi, osteopati, ozon terapi, proloterapi, reiki, refleksoloji, sülük tedavisi, yoga). <sup>7</sup> COVID-19 pandemi öncesi ve COVID-19 pandemi dönemi ayrımında 15 Mart 2020 tarihi baz alındı. Veriler haftalık olarak analiz edilmekle birlikte Excel ve SPSS programları kullanılarak aylık ve yıllık rakamlar belirlendi. Ortalama; yıllık hacimler toplamının, hafta sayısına bölünmesiyle elde edildi. Google Trends arama hacimleri 0-100 aralığında değişmekle birlikte 0 rakamı ilginin tamamen yok olduğu anlamına gelmemektedir, 100 rakamı ise ilginin pik yaptığını göstermektedir.

Google Trends bir arama terimi için popülerliği değerlendirmede kullanılan bir araç olup bazı kriterlere göre arama yapılmaktadır. Bu çalışmada zaman dilimi, coğrafi konum (ülke, şehir), terim, konu ve dil kategorileri olarak kullanılan filtreleme yöntemleri uygulandı.

## İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde frekans ve ortalama değeri belirlendi. Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri ile verilerin normal dağılım gösterdiği belirlendi. COVID-19 öncesi ve COVID-19 pandemi döneminde gerçekleştirilen sorgu hacimlerinin ortalamaları arasındaki anlamlılık, eşleştirilmiş t testi ile değerlendirildi. COVID-19 pandemi döneminde arama hacmi ile haftalık vaka sayısı (Türkiye'de) arasındaki korelasyonu göstermek için Pearson korelasyon analizi gerçekleştirildi. P değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Arama hacmi arama terimleri arasında 32 defa zirve (100 puan) yapmış olup bunun; 7'si 2018 yılında, 13'ü 2019 yılında, 7'si 2020 yılında ve 5'i 2021 yılında meydana gelmiştir (Tablo 1). Tüm terimlerin 4 yıllık süreç içerisinde en az bir defa pik yaptığı belirlendi.

Arama terimlerinin zirve arama hacmine ulaştığı dönem; 2020 yılı için akupunktur (7-13 Eylül), apiterapi (10-16 Şubat), aromaterapi (14-20 Aralık), fitoterapi (2-8 Mart), hacamat (3-9 Şubat), ozon terapi (13-19 Ocak), yoga (23-29 Mart) olarak tespit edildi. 2021 yılı için kayropratik (21-27 Haziran), bardak çekme (21-27 Haziran), mezoterapi (15-21 Şubat), refleksoloji (21-27 Haziran), sülük tedavisi (21-27 Haziran) olarak saptandı (Tablo 1).

**Tablo 1.** GETAT uygulamaları arama hacmi pik dönemi

Arama Terimi	Tarih Aralığı	Pik Değeri
Geleneksel Tıp	9.04.2018-15.04.2018	100
Tamamlayıcı tıp	2.04.2018-8.04.2018	100
Alternatif tıp	4.02.2019-10.02.2019	100
Akupunktur	7.09.2020-13.09.2020	100
Apiterapi	10.02.2020-16.02.2020	100
Aromaterapi	14.12.2020-20.12.2020	100
Ayurveda	4.02.2019-10.02.2019	100
Detoksifikasyon	5.03.2018-11.03.2018	100
Fitoterapi	2.03.2020-8.03.2020	100
Hacamat	3.02.2020-9.02.2020	100
Hipnoz	1.04.2019-7.04.2019	100
Hipnoterapi	25.11.2019-1.12.2019	100
Hirudoterapi	1.07.2019-7.07.2019	100
Homeopati	15.04.2019-21.04.2019	100
Kayropratik	21.06.2021-27.06.2021	100
Kinezyoloji	11.11.2019-17.11.2019	100
Bardak Çekme	21.06.2021-27.06.2021	100
Maggot	12.11.2018-18.11.2018 ve 21.10.2019-27.10.2019	100
Manuel terapi	2.12.2019-8.12.2019	100
Masaj terapi	2.12.2019-8.12.2019	100
Müzik terapi	2.07.2018-8.07.2018 ve 7.01.2019-13.01.2019	100
Mezoterapi	15.02.2021-21.02.2021	100
Nöral terapi	22.01.2018-28.01.2018	100
Osteopati	18.03.2019-24.03.2019	100
Ozon terapi	13.01.2020-19.01.2020	100
Proloterapi	9.12.2019-15.12.2019	100
Reiki	12.03.2018-18.03.2018	100
Refleksoloji	21.06.2021-27.06.2021	100
Sülük Tedavisi	21.06.2021-27.06.2021	100
Yoga	23.03.2020-29.03.2020	100

Arama hacmi en yüksek olan terimler yoga (9538), hipnoz (9377), sülük tedavisi (8871), reiki (8677) ve mezoterapi (8523) olarak tespit edildi. Arama hacmi en düşük olan terimler ise hirudoterapi (2127), geleneksel tıp (2285), detoksifikasyon (2442), kayropratik (2712) ve müzik terapi (2954) olarak belirlendi (Tablo 2).

**Tablo 2.** GETAT uygulamaları Arama Hacmi (Yıllara Göre)

Arama Terimi	2018 (52) Yıl (Hafta Sayısı)	2019 (52) Yıl (Hafta Sayısı)	2020 (52) Yıl (Hafta Sayısı)	2021 (26) Yıl (Hafta Sayısı)	Toplam (182)
Geleneksel Tıp	875	589	544	277	2285
Tamamlayıcı tıp	1081	877	805	380	3143
Alternatif tıp	2088	2083	1319	896	6386
Akupunktur	2183	2512	1812	861	7368
Apiterapi	781	1092	1244	786	3903
Aromaterapi	893	1627	2272	1175	5967
Ayurveda	1665	1582	1910	991	6148
Detoksifikasyon	619	618	851	354	2442
Fitoterapi	657	923	1195	707	3482
Hacamat	2005	1902	1438	904	6249
Hipnoz	2855	3071	2422	1029	9377
Hipnoterapi	1051	1313	1028	447	3839
Hirudoterapi	555	1014	401	157	2127
Homeopati	1423	1696	1876	828	5823
Kayropratik	597	611	754	750	2712
Kinezyoloji	754	1113	829	582	3278
Bardak Çekme	1017	983	1065	642	3707
Maggot	1002	867	921	321	3111
Manuel terapi	2202	2355	1926	1085	7568
Masaj terapi	815	1424	1136	582	3957
Müzik terapi	889	933	716	416	2954
Mezoterapi	2236	2688	2206	1393	8523
Nöral terapi	1592	1577	1421	822	5412
Osteopati	1371	2095	1083	668	5217
Ozon terapi	993	956	1258	597	3804
Proloterapi	1618	1905	868	689	5080
Reiki	2645	2687	2207	1138	8677
Refleksoloji	1850	1776	1352	602	5580
Sülük Tedavisi	2701	3054	1943	1173	8871
Yoga	2699	2746	2928	1165	9538

Arama hacmi ortalaması en sık görülen terimler 2020 yılı için yoga (56,30), hipnoz (46,57), ve aromaterapi (43,69) olarak saptandı. 2021 yılı için mezoterapi (53,57), aromaterapi (45,19) ve manuel terapi (41,73) olarak belirlendi (Tablo 3).

**Tablo 3.** GETAT uygulamaları haftalık arama hacmi ortalaması

Arama Terimi	2018 (52)	2019 (52)	2020 (52)	2021 (26)	Toplam (182)
Geleneksel Tıp	16,82	11,32	10,46	10,65	12,55
Tamamlayıcı tıp	20,78	16,86	15,48	14,61	17,26
Alternatif tıp	40,15	40,05	25,36	34,46	35,08
Akupunktur	41,98	48,30	34,84	33,11	40,48
Apiterapi	15,01	21,00	23,92	30,23	21,44
Aromaterapi	17,17	31,28	43,69	45,19	32,78
Ayurveda	32,01	30,42	36,73	38,11	33,78
Detoksifikasyon	11,90	11,88	16,36	13,61	13,41
Fitoterapi	12,63	17,75	22,98	27,19	19,13
Hacamat	38,55	36,57	27,65	34,76	34,33
Hipnoz	54,90	59,05	46,57	39,57	51,52
Hipnoterapi	20,21	25,25	19,76	17,19	21,09
Hirudoterapi	10,67	19,50	7,71	6,03	11,68
Homeopati	27,36	32,61	36,07	31,84	31,99
Kayropratik	11,48	11,75	14,50	28,84	14,90
Kinezyoloji	14,50	21,40	15,94	22,38	18,01
Bardak Çekme	19,55	18,90	20,48	24,69	20,36
Maggot	19,26	16,67	17,71	12,34	17,09
Manuel terapi	42,34	45,28	37,03	41,73	41,58
Masaj terapi	15,67	27,38	21,84	22,38	21,74
Müzik terapi	17,09	17,94	13,76	16,00	16,23
Mezoterapi	43,00	51,69	42,42	53,57	46,82
Nöral terapi	30,61	30,32	27,32	31,61	29,73
Osteopati	26,36	40,28	20,82	25,69	28,66
Ozon terapi	19,09	18,38	24,19	22,96	20,90
Proloterapi	31,11	36,63	16,69	26,50	27,91
Reiki	50,86	51,67	42,44	43,76	47,67
Refleksoloji	35,57	34,15	26,00	23,15	30,65
Sülük Tedavisi	51,94	58,73	37,36	45,11	48,74
Yoga	51,90	52,80	56,30	44,80	52,40

COVID-19 pandemi öncesi döneme göre, COVID-19 pandemi döneminde artan arama hacimleri aromaterapi (%68,5) ve karyopratik (%72,5) başta olmak üzere ozon terapisi (%15,8), masaj terapi (%3,1), bardak çekme (%18,0), kinezyoloji (%5,0), apiterapi (%27,3), homeopati (%1,0), fitoterapi (%46,0), detoksifikasyon (%21,3) ve ayurveda (%15,0) olarak belirlendi (Tablo 4).

**Tablo 4.** COVID-19 pandemisi dönemi ve öncesinde GETAT uygulamalarına yönelik arama hacmi ortalaması

Arama Terimi	COVID öncesi (114 hafta)	COVID dönemi (68 hafta)
Geleneksel Tıp	14,07	10,01
Tamamlayıcı tıp	19,46	13,58
Alternatif tıp	40,05	26,76
Akupunktur	45,35	32,32
Apiterapi	19,44	24,79
Aromaterapi	26,10	43,98
Ayurveda	31,98	36,79
Detoksifikasyon	12,42	15,07
Fitoterapi	16,32	23,83
Hacamat	38,17	27,89
Hipnoz	56,93	42,44
Hipnoterapi	22,58	18,58
Hirudoterapi	14,47	7,01
Homeopati	31,86	32,20
Kayropratik	11,72	20,22
Kinezyoloji	17,67	18,57
Bardak Çekme	19,07	22,52
Maggot	18,22	15,19
Manuel terapi	43,51	38,33
Masaj terapi	21,49	22,16
Müzik terapi	18,73	12,02
Mezoterapi	48,16	44,58
Nöral terapi	31,09	27,45
Osteopati	32,01	23,04
Ozon terapi	19,73	22,85
Proloterapi	33,87	17,91
Reiki	51,30	41,58
Refleksoloji	35,24	22,97
Sülük Tedavisi	55,42	37,54
Yoga	52,52	52,20

COVID-19 pandemi öncesinde GETAT uygulamalarına yönelik arama hacmi ortalaması 29,97 iken, COVID-19 pandemi döneminde 26,48 olarak belirlendi. COVID-19 pandemi öncesi dönemde GETAT uygulamaları arama hacmi, COVID-19 pandemi dönemine göre anlamlı seviyede yüksek olarak saptandı ( $p=0.027$ ).

COVID-19 pandemi dönemi haftalık COVID-19 vaka sayısı ile GETAT uygulamaları arama hacmi arasında anlamlı korelasyon apiterapi ( $p=0.033$ ,  $r=0.261$ ), ayurveda ( $p=0.024$ ,  $r=-0.276$ ), detoksifikasyon ( $p=0.047$ ,  $r=0.244$ ), ve yoga ( $p=0.044$ ,  $r=-0.247$ ) için mevcut olup diğer yöntemler için anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 5).

## Tartışma

GETAT uygulamalarının kullanımı ülkelerin etnik, dini, coğrafi ve demografik özelliklerine göre değişkenlik göstermektedir.<sup>15</sup> GETAT uygulamalarının kullanımı yaygın olarak Batı ülkelerinde vitamin, meditasyon, hipnoz tedavisi, gevşeme egzersizleri ve aromaterapi şeklinde olup, Doğu ülkelerinde ise bitkisel tedaviler şeklindedir.<sup>16</sup> Yapılan bir çalışmada Japonya'da en yaygın kullanılan GETAT uygulamaları; masaj, vitaminler, besin

takviyesi olarak saptanmıştır.<sup>17</sup> İngiltere’de ise bitkisel ilaçlar, homeopati, aromaterapi, masaj ve refleksoloji en yaygın kullanılan GETAT yöntemleridir.<sup>18</sup> GETAT yöntemlerinin kullanılma oranları; Türkiye’de %65,8, Amerika’da %42,1, Avustralya’da %48,2, Fransa’da %49,3, Kolombiya’da %40, Çin’de %70 ve Afrika ülkelerinde %80 civarındadır.<sup>4</sup> GETAT uygulamaları ülkelere göre kullanım oranı ve türleri açısından farklılık göstermekle birlikte yaygın kullanılan bir yöntem olduğu ortadadır. GETAT yöntemlerinin medikal tedavi ile entegre olması sağlık hizmet sunumu açısından büyük öneme sahiptir.

**Tablo 5.** GETAT uygulamaları aramaları ile COVID-19 vaka sayısı arasındaki korelasyon

	p	r		p	r
Geleneksel Tıp	0,799	-0,032	Kinezyoloji	0,865	0,021
Tamamlayıcı tıp	0,358	-0,114	Bardak Çekme	0,605	-0,064
Alternatif tıp	0,343	0,118	Maggot	0,220	0,152
Akupunktur	0,279	-0,134	Manuel terapi	0,564	-0,072
Apiterapi	0,033	0,261	Masaj terapi	0,199	-0,159
Aromaterapi	0,074	0,220	Müzik terapi	0,389	-0,107
Ayurveda	0,024	-0,276	Mezoterapi	0,222	0,151
Detoksifikasyon	0,047	0,244	Nöral terapi	0,786	0,034
Fitoterapi	0,157	0,175	Osteopati	0,230	0,149
Hacamat	0,513	0,081	Ozon terapi	0,719	0,045
Hipnoz	0,163	-0,172	Proloterapi	0,719	-0,045
Hipnoterapi	0,403	-0,104	Reiki	0,873	-0,020
Hirudoterapi	0,330	-0,121	Refleksoloji	0,872	-0,020
Homeopati	0,171	-0,169	Sülük Tedavisi	0,302	-0,128
Kayropratik	0,963	-0,06	Yoga	0,044	-0,247

Sönmez ve ark.’nın Türkiye’de Tıp Fakültesi öğrencilerinde yaptığı çalışmada en sık bilinen GETAT uygulamaları sırasıyla; akupunktur (%77,5), kupa uygulaması (%75,3), fitoterapi (%67,3) ve hipnoz (%64) iken; en az bilinenler ise proloterapi (%2,2), homeopati (%6,2) ve karyopratik (%6,2) olarak saptanmıştır. Öğrencilerin en sık kullandıkları GETAT yöntemleri ise: fitoterapi (%33,3) ve kupa uygulaması (%11,5) olarak belirlenmiştir.<sup>19</sup> Bu alanda yapılan başka bir çalışmada öğrenciler arasında en çok bilinen GETAT yöntemleri “dua” ve “masaj” iken, en az bilinen yöntemler “ayurveda” ve “kayropratik”tir.<sup>20</sup> Sakarya ve Atatürk Üniversite’lerin de öğrencilerde yapılan bir çalışmada GETAT yöntemleri arasında en çok bilinen yöntemler masaj, yoga, bitkisel tedavi, dua, spa, hipnoz, müzik terapi ve vitaminler olarak saptanmıştır. En az bilinenler akupunktur, kayropratik, ayurveda ve refleksoloji olarak saptanmıştır. En çok kullanılan metot dua, masaj, vitaminler, bitkisel terapi ve spa şeklinde yer almıştır.<sup>21</sup> Bu çalışmada arama hacmi en yüksek olan terimler sırasıyla yoga, hipnoz, sülük tedavisi, reiki ve mezoterapi olarak tespit edildi. Arama hacmi en düşük olan terimler ise sırasıyla geleneksel tıp, detoksifikasyon, hirudoterapi, kayropratik, müzik terapi ve maggot olarak belirlendi. Yapılan çalışmalarda sorulan GETAT yöntemlerine göre bilinen ve uygulanan yöntemler değişiklik göstermektedir. Çalışmamızda aranan terimler literatürde yapılan çalışmalarda bilinen GETAT yöntemleri ile benzerlik göstermektedir. Yoga, hipnoz ve sülük tedavisi yüksek oranda bilinirliğe sahipken, detoksifikasyon, hirudoterapi, karyopratik ve maggot az bilinirliğe sahipti. Bu duruma ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından uygulanmasına izin verilen yöntemlerin klinik

olarak uygulanması sebebiyle ilgi uyandırması sebep olmuş olabilir.

Bu çalışmada geleneksel, tamamlayıcı ve alternatif tıp terimleri içerisinde alternatif tıp teriminin önemli oranda daha fazla benimsendiği belirlendi. Bu üç terim birbiri yerine kullanılmakla birlikte alternatif tıbbın halk arasında daha yaygın olarak kullanıldığı bu sebeple bu terimleri kullanırken kapsayıcı yaklaşımın kullanılması, bu terimlerin ifade ettiği kavramların daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır.

GETAT konusunda bilgi kaynağı olarak Sönmez ve arkadaşlarının çalışmasında internet (%23,9), sosyal medya (%18,8), gazete (%5,7), TV (%10,1) en önemli etkenler olarak belirlenmiştir (19). Doğanay’ın çalışmasında ise bilgi kaynağı olarak %52,4 internet, %26,1 televizyon, %23,4 arkadaş/akraba/ komşular, %20,3 sağlık personeli gelmektedir.<sup>21</sup> GETAT tedavi yöntemleri hakkındaki bilgilere ulaşmada doğru kaynak kullanımı önemlidir. GETAT hakkındaki bilgi kaynakları en fazla internet gibi kitle iletişim araçlarıdır. Medya geniş kitlelere ulaşmada önemli bir araçtır. Yazılı ve görsel iletişim araçları ile GETAT yöntemleri doğru yöntemlerinin sunumu bilgi, tutum ve davranış gelişimine pozitif katkı sağlayacaktır.

Yapılan çalışmalarda GETAT yöntemlerinin COVID-19 tedavisinde etkili olabileceği savunulmuştur.<sup>9-11</sup> Bununla birlikte, bunların klinik kanıtı yoktur. COVID-19 tedavisi için alternatif tedavi yöntemleri sağlık disiplinleri ve insanlar tarafından araştırılmaktadır. Bu arayışta GETAT yöntemleri önemli bir öğedir. Bu alanda uzun vadeli kontrol gruplu ve yeterli büyüklükte çok sayıda çalışmaya gerek vardır. Türkiye’de sağlık çalışanlarında yapılan bir çalışmada GETAT kullanım oranları COVID-19 pandemi öncesindeki son altı ay içerisinde %31,6 iken, COVID-19 pandemi dönemimdeki bir ayda %45,5 olarak belirlenmiştir.<sup>22</sup> Kullanım amaçları bağışıklık sisteminin güçlendirilmesi (%48,7), hastalıklardan korunmak (%21,5), psikolojik rahatlama (%11,3) olarak belirlenmiştir.<sup>22</sup> Bu durum COVID-19 döneminde GETAT’a ilginin arttığını göstermektedir. Mevcut COVID-19 salgını ve sonraki süreçte çıkacak yeni salgınlar insanoğlu için her zaman risk oluşturacaktır. İnsanlar bu etkenlerle mücadelede farklı arayışlar içerisinde olacaktır. GETAT yöntemleri üzerine çok sayıda klinik çalışmaya ihtiyaç olup bu çalışmaların yapılması GETAT yöntemlerinin sağlık üzerine koruyucu ve tedavi edici etkisinin belirlenmesini sağlayacaktır.

COVID-19 pandemi dönemi haftalık COVID-19 vaka sayısı ile GETAT uygulamaları arama hacmi arasında anlamlı korelasyon apiterapi, ayurveda, detoksifikasyon ve yoga için mevcut olup diğer yöntemler için anlamlı korelasyon saptanmadı. Bu duruma apiterapinin bağışıklık üzerine güçlendirici etkisi, yoga ve ayurvedanın evde yapılabilecek rahatlatıcı ve bağışıklık güçlendirici etkisine yönelik insanların tutum sahibi olması sebep olmuş olabilir.

#### Çalışmanın kısıtlılıkları

Google dünyada kullanılan en önemli arama motoru olmakla birlikte tek değildir ve diğer arama motorlarında

yapılan aramalar, çalışmanın sonuçlarında değişikliğe sebep olabilir. Kullanıcıların COVID-19 dönemi veya öncesindeki dönemde GETAT uygulamalarını sorgulamak için belirtilen anahtar kelimeler dışında veya başka dillerde, başka kelimelerle sorgulama yapmış olması mümkündür. Ayrıca çalışmada modellemeden bağımsız olarak Google Trends aramalarına bağlı olarak bazı sonuçlar çıkarılmıştır. Çalışmada yapılan arama verileri, mevcut hayatımızdaki verilerden farklı olabilecek ve doğrudan sonuç çıkarmak uygun olmayacaktır. Popülasyonun internet kullanımında artış trendi ve aranan teriminde farklı etkenlere bağlı artış trendinin değerlendirilememiş olması diğer bir önemli kısıtlılıktır. Bu çalışmada Türkiye’de GETAT uygulamalarına yönelik bir ilgi artışı olduğu belirlendi. Bu ilgi arama terimleri üzerinden yoga, hipnoz, sülük tedavisi, reiki ve mezoterapi üzerine yoğunlaşmıştı. Halkın büyük ilgi gösterdiği GETAT uygulamaları konusunda internetten öğrenilecek bilgiler bazen yanlış tutum ve davranış gelişmesine sebep olmaktadır. Sağlık Bakanlığının internet ve medya aracılığıyla GETAT uygulamaları tanıtması halkın bilgi tutum ve davranışlarına olumlu yansıtacaktır.

#### Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

#### Etik Standartlara Uygunluk

Bu çalışma etik standartlara uygundur.

#### Yazar Katkısı

HSK: Çalışma tasarımı, veri toplanması, kaynak taraması, veri analizi, makale yazımı; ÖFE: Veri toplanması, veri analizi, makale yazımı, çalışma tasarımı; HTA: Kaynak taraması, makale yazımı.

#### Finansal Destek

Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.






#### Kaynaklar

- General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine. WHO, 2000. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66783/WHO\\_EDM](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66783/WHO_EDM). Erişim tarihi: 23 Eylül, 2018.
- Solmaz T, Altay B. Üniversite Öğrencilerinin Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi Yöntemlerini Kullanma Durumları. *Pam Med J.* 2019;12:387-393. Doi:10.31362/patd.526867
- Aktaş B. Hemşirelik Öğrencilerinin Bütüncül Tamamlayıcı ve Alternatif Tıbbı Karşı Tutumları. *JAREN.* 2017;3(2):55-59. doi:10.5222/jaren.2017.055
- Altın A, Avcı İA. Evde Alzheimer hastasına bakım verenlerin hasta bakımına yönelik kullandıkları tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemleri. *TAF Preventive Medicine Bulletin.* 2016;15(6):525-31. doi:10.5455/pmb.1-1456834579
- Oral B, Öztürk A, Balcı E, ve ark. Aile sağlığı merkezine başvuranların geleneksel/alternatif tıpla ilgili görüşleri ve kullanım durumu. *TAF Prev Med Bul.* 2016;15(2):75. doi:10.5455/pmb.1-1439552842
- Dedeli Ö, Karadakovan A. Yaşlı bireylerde ilaç kullanımı, tamamlayıcı ve alternatif tedavi uygulamalarının incelenmesi. *Spatula DD.* 2011;1(1):23-32. doi:10.5455/spatula.20101209111244
- Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı (2014). Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği. Sayı: 29158. 27 Ekim 2014. <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2014/10/20141027-3.htm>. Erişim tarihi: 02 Ocak 2022.
- Worldometer. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>. Erişim tarihi: 06 Eylül 2022.
- Vellingiri B, Jayaramayya K, Iyer M, ve ark. COVID-19: A promising cure for the global panic. *Sci Total Environ.* 2020;725:138277. doi:10.1016/j.scitotenv.2020.138277
- Bhatwalkar SB, Shukla P, Srivastava RK, ve ark. Validation of environmental disinfection efficiency of traditional Ayurvedic fumigation practices. *J Ayurveda Integr Med.* 2019;10:203-206. doi:10.1016/j.jaim.2019.05.002
- Advisory for Corona virus from AYUSH Ministry. <https://pib.gov.in/PressReleasePage.aspx?PRID=1600895> #. Erişim tarihi: 11 Mayıs 2020.
- Uçar D, Kanat T, Müslümanoğlu AT, ve ark. Coronavirus ve Fitoterapi. *Bütünleyici ve Anadolu Tıbbı Dergisi.* 2020;1(2):49-57.
- Fox S, Duggan M. Health Online 2013. In: Pew Research Center: Internet, Science & Tech. <http://www.pewinternet.org/2013/01/15/health-online-2013/>. Erişim tarihi: 08 Haziran 2018.
- Search engine market share. <https://www.netmarketshare.com/search-engine-market-share>. Erişim tarihi: 21 Haziran 2018.
- Özçelik G, Toprak D. Why is phytotherapy preferred? *Ankara Med J.* 2015;15(2):48-58.
- Gülgün CPD, Kaya H. Complementary and Alternative Medicine Use in Lung Cancer Patients and Its Impact on the Quality of Life. *Kafkas J. Med Sci.* 2015;5(2):41-47.
- Hori S, Mihaylov I, Vasconcelos JC, ve ark. Patterns of complementary and alternative medicine use amongst outpatients in Tokyo, Japan. *BMC Complement Altern Med.* 2008;8(1):14. doi:10.1186/1472-6882-8-14
- Posadzki P, Watson LK, Alotaibi A, ve ark. Prevalence of use of complementary and alternative medicine (CAM) by patients/consumers in the UK: systematic review of surveys. *Clin Med (Lond).* 2013;13(2):126-31. doi:10.7861/clinmedicine.13-2-126
- Sönmez CI, Başer DA, Küçükdağ HN, ve ark. Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp ile İlgili Bilgi Durumlarının ve Davranışlarının Değerlendirilmesi. *Konuralp Tıp Dergisi.* 2018;10(3):276-281. doi:10.18521/ktd.455211
- Ergin A, Hatipoğlu C, Bozkurt AI, ve ark. Level of expertise and knowledge about complementary-alternative medicine and attitudes of medical students: *Pamukkale Medical Journal* 2011;4:136–143.
- Doğanay S. Complementary and alternative medicine: understanding, attitude and usage among Turkish health sciences and medical students. *J Contemp Med.* 2018;8(1):00-00. doi:10.16899/gopctd.0000
- Teke N, Özer Z, Turan GB. Analysis of Health Care Personnel’s Attitudes Toward Complementary and Alternative Medicine and Life Satisfaction due to COVID-19 Pandemic. *Holist Nurs Pract.* 2021;35(2):98–107. doi:10.1097/HNP.0000000000000431

## Research Article | Araştırma Makalesi

### EFFECT OF INTRAVENOUS LIPID (SMOFLIPID®) USE ALONG IN VITRO FERTILIZATION (IVF) TREATMENT IN WOMEN WITH FAILED IVF CYCLES DESPITE GOOD QUALITY EMBRYO TRANSFER: CASE-CONTROL STUDY

#### KALİTELİ EMBRİYO TRANSFERİNE RAĞMEN BAŞARISIZ IVF SİKLUSU OLAN KADINLARDA İN VİTRO FERTİLİZASYON (IVF) TEDAVİSİ BOYUNCA İV LİPİD (SMOFLIPID®) KULLANIMININ ETKİSİ: VAKA KONTROL ÇALIŞMASI

 Bertan Akar<sup>1</sup>,  Ozan Doğan<sup>2</sup>,   Emre Kole<sup>3\*</sup>,  Eray Çalışkan<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Private Kocaeli Hospital, Kocaeli, Turkey Private Practice, Istanbul, Turkey. <sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Private Practice, Istanbul, Turkey. <sup>3</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Alanya Alaaddin Keykubat University School of Medicine, Antalya, Turkey. <sup>4</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Okan University School of Medicine, Istanbul, Turkey.



#### ABSTRACT

**Objective:** Since recurrent implantation failure (RIF) is a challenging fact, effects of different therapeutic immunomodulatory agents are being investigated to overcome this problem. This study aimed to evaluate the effect of intralipid on pregnancy outcomes of IVF patients with RIF.

**Methods:** 116 of the participants who received only the short antagonist protocol allocated in the control group, whereas 106 patients were in intralipid group by additionally receiving intravenous lipid (SMOFlipid®). Intralipid was given on the day of embryo transfer, on the day of positive pregnancy test and continued weekly until the tenth week of pregnancy. Implantation rate, biochemical pregnancy rate, clinical pregnancy rate and live birth rate were evaluated.

**Results:** The positive pregnancy test, clinical pregnancy rate and live birth rate were statistically significantly higher ( $p < 0.001$ ) in the intralipid group (50.9% vs. 22.4%, 41.5% vs. 19.8%, 29.2% vs. 10.3%, respectively). There was not significantly difference between groups in terms of implantation, spontaneous abortion, multiple pregnancy, and chemical pregnancy rates ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** This study revealed that intralipid therapy has better pregnancy outcomes in patients with RIF compared to patients undergo standard IVF protocol only. Further prospective studies are needed to suggest the routine use of intralipid in patients with RIF.

**Keywords:** *In Vitro* fertilization, intravenous lipid emulsions, embryo implantations

#### Öz

**Amaç:** Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı (RIF) zorlu bir gerçek olduğundan, bu sorunun üstesinden gelmek için farklı terapötik immünomodülatör ajanların etkileri araştırılmaktadır. Bu çalışma, intralipidin RIF'li IVF hastalarının gebelik sonuçları üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçlamıştır.

**Yöntem:** Katılımcıların 116'sı sadece kısa antagonist protokolünü alan kontrol grubuna, 106'sı ise intravenöz lipid (SMOFlipid®) verilerek intralipid grubunda yer aldı. İntralipid, embriyo transferinin olduğu gün, pozitif gebelik testinin olduğu gün verildi ve gebeliğin onuncu haftasına kadar haftalık olarak devam edildi. İmplantasyon oranı, biyokimyasal gebelik oranı, klinik gebelik oranı ve canlı doğum oranı değerlendirildi.

**Bulgular:** Pozitif gebelik testi, klinik gebelik oranı ve canlı doğum oranı intralipid grubunda istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,001$ ) (sırasıyla %50,9'a karşı %22,4, %41.5'e karşı %19,8, %29,2'ye karşı %10,3). İmplantasyon, spontan abortus, çoğul gebelik ve kimyasal gebelik oranları açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ).

**Sonuç:** Bu çalışma, intralipid tedavisinin, sadece standart IVF protokolü uygulanan hastalara kıyasla RIF'li hastalarda daha iyi gebelik sonuçlarına sahip olduğunu ortaya koymuştur. RIF'li hastalarda intralipidin rutin kullanımını önermek için daha ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** *In vitro* fertilizasyon, intravenöz lipid emülsiyonları, embriyo implantasyonları

\*Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: Emre Kole; Department of Obstetric and Gynecology, Alanya Alaaddin Keykubat University, Antalya, Turkey

Phone/Telefon: +90 (530) 922 13 37 e-mail/e-posta: emre.kole.41@gmail.com

Submitted/Başvuru: 21.07.2022

Accepted/Kabul: 11.09.2022

Published Online/Online Yayın: 15.10.2022

## Introduction

Recurrent implantation failure (RIF) is defined as failure of implantation despite good quality embryo transfer in more than one in vitro fertilisation (IVF) cycle.<sup>1</sup> RIF is a discouraging fact for couples and physicians.<sup>2</sup> The maximum implantation success achieved in many assistive reproductive technology (ART) centers varies between 40-60%.<sup>3</sup> One-tenth of couples receiving IVF or intrastoplasmic sperm injection (ICSI) experience repeated implantation failure.<sup>4</sup> The mechanism of embryo implantation, where endometrial receptivity plays an important role, is a complicated process and its treatment is still unclear. There are many reasons that can lead to implantation failure. Apart from embryo related factors maternal factors such as uterine anomalies, thrombophilia, immunological problems can be counted among these reasons. Although uterine problems and thrombophilias are routinely tested in patients with IVF, immunological factors are not effectively screening.<sup>5</sup>

Immune dysfunction in the endometrial environment has been raised as an etiology in recent years and the role of immunomodulators in the treatment of this group of patients has started to be focused on.<sup>2</sup> Some different therapeutic immunomodulating agents such as intravenous immunoglobulin, progesterone, low molecular heparin, prednisone, local or systemic granulocyte colony-stimulating factor and intralipid are used due to their potential benefits in IVF/ICSI cycles.<sup>6-7</sup> However we still lack the evidence of their efficacy on implantation.

Intravenous lipid therapy is a sterile, nonpyrogenic parenteral nutrition that includes soybean oil as active component, egg phospholipids and glycerin. Although the immune mechanism of intralipid is still not well known;<sup>8</sup> it is hypothesized to inhibit pro-inflammatory mediators, decrease IL-2 production, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and suppress natural killer cell levels activity.<sup>8-9</sup> A large evidence revealed that intravenous lipid has positive effect on the treatment of some medical problems such as verapamil toxicity, malathion-induced hepatotoxicity and chronic intestinal failure.<sup>10-11</sup>

In the literature, there are few solid data about using intravenous lipid as a feasible, safe, cost-effective agent in the treatment of RIF patients.<sup>12-13</sup>

In this study, it was aimed to investigate the effect of intravenous lipid on outcomes measured in terms of implantation rate and pregnancy rate in patients with unexplained RIF undergoing IVF/ICSI.

## Methods

In this study, records of 6052 patients applied to Konsultan IVF Centres between January 2017-January 2018 were retrospectively evaluated. Patients who had IVF failure despite at least two high quality embryo transfer previously, aged under 45, with normal hormone profile (FSH, LH, TSH, PRL, AMH) were included in the

study. Prior to the enrollment the hysteroscopy and hysterosalpingography reports of patients and semen analysis of the partners were evaluated. A total of 5810 patients who may had implantation failure due to some contributing factors such as paternal genetic abnormality, infertility caused by male factor like severe azoospermia, low-quality embryo or fertilization failure; with poor ovarian reserve, have endometriosis or anatomical abnormalities such as hydrosalpinx, uterine adhesion, polyp, or fibroids and those with positive thrombophilia were excluded from the study. Women that have medical contraindications of intralipid infusion with known allergic predisposition to eggs, lecithin, or soy products were excluded as well. Out of 242 patients, 20 patients were dropped out because their cycles canceled due to agonist trigger, ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) or freezing because of OHSS risk. From the remaining 222 patients, 106 participants were allocated in Intravenous lipid (SMOFlipid®) group, whereas 116 who had received short antagonist IVF protocol without intralipid therapy were assigned to control group. Intralipid treatment has been used in our center for appropriate RIF patients since 2016. At the same time, ethical approval was obtained from the local ethics committee. All included participants were informed about the study and gave written consent before data was collected.

All of the women underwent ovulation induction with short antagonist protocol based on their age, BMI, previous cycle response and hormonal conditions on the discretion of the clinician. Intravenous lipid group received intralipid 20% (SMOFlipid®) infusion therapy in addition to antagonist protocol on the day of embryo transfer, day of positive pregnancy test, and continued weekly until the tenth week of gestation when the luteal-placental shift was occurred. The intralipid was given within hours with close monitoring for signs of any allergic reaction. The lipid profile and liver function tests of all patients were normal prior to intralipid administration.

Primary outcomes were implantation rate (number of gestational sacs implanted per total number of embryos transferred), biochemical pregnancy rate (bhcg>/-100 IU at the day of 14 after embryo transfer), clinical pregnancy rate (presence of gestational sac with fetal cardiac activity) and live birth rate (delivery of live infant after 24 weeks of gestation).

Statistical analyses were completed by using SPSS 20.0 (SPSS, Chicago, IL) program. Categorical variables were expressed as frequencies and percentages and analyzed using chi-square tests. Continuous variables were presented as the mean  $\pm$  standard deviation and analyzed with student independent t-tests. p value lower than 0.05 was considered as statistically significant.



## Results

A total of 222 patients were enrolled in the study; 106 patients were allocated in intralipid therapy receiving group whereas 116 patients were in control group. There was not any side effect recorded due to (SMOFlipid®) in the intralipid group. When the demographic variables were investigated age of the patients and number of patients with at least one previous live birth were higher ( $p=0.003$ ,  $p=0.001$ , respectively) and duration of infertility was shorter ( $p<0.001$ ) in intralipid group. (32.9 vs. 31.03; 17 vs. 4; 4.5 vs. 7.9, respectively) (Table 1).

**Table 1.** Demographic data

	Intravenous lipid group (n=106)	Control group (n=116)	p
Age (mean ± SD)	32.9 ± 5.7	31.03 ± 3.4	0.003
BMI (mean ± SD)	25.1 ± 4.3	24.4 ± 3.3	0.172
Number of patients with previous biochemical loss	1 (0.9%)	3 (2.5%)	0.362
Number of patients with at least one previous live birth (%)	17 (16.1%)	4 (3.4%)	0.001
Number of patients with recurrent miscarriages (%)	13 (12.2%)	12 (10.3%)	0.654
Number of patients with prior ectopic pregnancy (%)	4 (3.7%)	8 (6.8%)	0.305
Tobacco use	2 (1.8%)	8 (6.8%)	0.071
Duration of Infertility (years) (mean ± SD)	4.5 ± 3.4	7.9 ± 3.6	<0.001

When the endometrial thickness on the day of trigger was compared between two groups, endometrium was found to be thinner in the intravenous lipid group ( $p<0.001$ ). The total number of transferred embryos was higher in the intravenous lipid group (182 vs. 149). There was not any statistically significant difference in terms of total dosage of gonadotropin, number of retrieved cumulus oophorus complexes, number of M2 oocytes, number of embryos which were suitable for freezing ( $p>0.05$ ) (Table 2).

**Table 2.** In vitro fertilization cycle characteristics

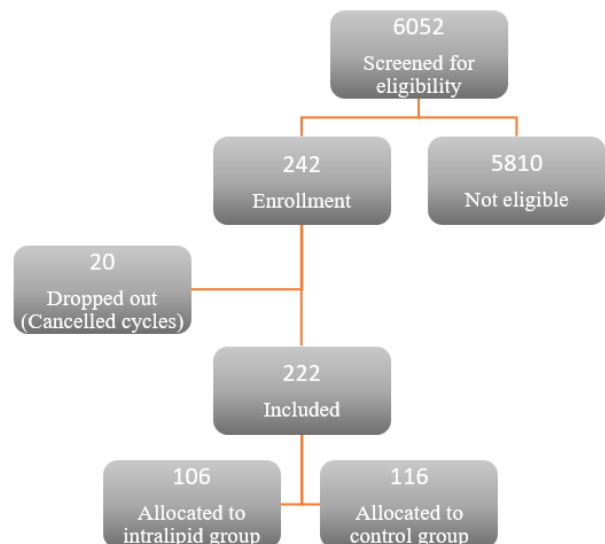
	Intravenous lipid group (n=106)	Control group (n=116)	p
Total gonadotropin dose (IU) (mean ± SD)	2646 ± 804	2491 ± 809	0.154
Endometrial thickness at the day of trigger (mm) (mean ± SD)	9 ± 1	10.2 ± 1.1	<0.001
Number of retrieved cumulus oophorus complex (mean ± SD)	11.7 ± 8.3	9.1 ± 5.8	0.007
M2 oocytes (mean ± SD)	6.4 ± 3.5	6.5 ± 3.8	0.839
Number of transferred embryos	182	149	
Cases who have available embryo for freezing	32 (30.1%)	21 (18.1%)	0.037

The number of patients with positive pregnancy test clinical pregnancy rate and live birth rate were statistically significantly higher ( $p<0.001$ ) in the

intravenous lipid group (50.9% vs. 22.4%, 41.5% vs. 19.8%, 29.2% vs. 10.3%, respectively). There was no statistically significant difference between the groups in terms of implantation, spontaneous abortion, multiple pregnancy and chemical pregnancy rates ( $p>0.05$ ) (Table 3).

**Table 3.** Pregnancy outcomes

	Intravenous lipid group (n=106)	Control group (n=116)	p
Implantation rate	26%	16%	0.067
Positive pregnancy test	54 (50.9%)	26 (22.4%)	<0.001
Chemical pregnancy	10 (9.4%)	3 (2.5%)	0.029
Clinical pregnancy	44 (41.5%)	23 (19.8%)	<0.001
Spontaneous abortion	13 (12.2%)	11 (9.4%)	0.501
Live birth rate	31 (29.2%)	12 (10.3%)	<0.001
Multiple pregnancy	4 (3.7%)	1 (0.8%)	0.141
Chemical pregnancy rate in positive pregnancy tests	18.5%	11.5%	0.144



**Figure 1.** Flow chart of the participants

## Discussion

This study revealed that intravenous lipid therapy has a significant effect on better pregnancy outcomes in patients with unexplained RIF undergoing IVF/ICSI. Compared to patients undergo standard IVF protocol, positive pregnancy test, clinical pregnancy rate and live birth rate were higher in intralipid receiving patients. Although immunomodulation in IVF patients has emerged as an additional treatment in recent years, the exact mechanism by which intravenous lipid is acting is still unclear.<sup>14-15</sup> Uterine natural killer (uNK) cells are one of the critical immune cells involved in the implantation stage,<sup>16</sup> and in the literature, there are many studies about association between uNK and RIF.<sup>17</sup> As immune modulatory agents both immunoglobulin and intralipid can prevent immunological attacks that can cause implantation failure. However, in the literature there is no difference in pregnancy outcomes among women with RIF who received IVIG or intralipid, making intralipid

a more attractive option due to its low cost. In a study of Allahbadia et al., it is proved that intravenous lipids suppress NK cytotoxicity in vitro studies.<sup>18</sup> In the study of Ledee et al., they focused on intravenous lipid treatment due to its immunosuppressive effect on natural killer (NK) cells, in patients with unexplained RIF undergoing IVF/ICSI and showed that the live birth rate was increased at the next embryo transfer.<sup>19</sup>

In the literature, there are a few randomized controlled studies about using intravenous lipid therapy in IVF treatment.<sup>12,20</sup> In a recent randomized controlled research, among patients with prior implantation failure higher pregnancy rate, implantation rate and take home baby rate was found in women who received intralipid.<sup>12</sup> However, primary infertile patients with at least one implantation failure, in which the population did not meet current RIF definitions, were included in this study.<sup>12</sup> In our study, we included primary infertile patients with at least two failed IVF cycles despite quality embryo transfer in accordance with the RIF definition.

A cochrane systematic review on immune therapies for women with unsuccessful implantation suggested that intralipid therapy increases live birth rate in comparison to patients with no additional treatment.<sup>21</sup> On the contrary, a retrospective study demonstrated 43.3% positive pregnancy test rate among patients receiving intralipid treatment, which was not statistically significant.<sup>22</sup> Similarly, early outcomes of a case-control study showed no better pregnancy outcomes among intralipid group over control group.<sup>23</sup>

Dakhly et al., evaluated the effect of intravenous lipid therapy in patients of recurrent spontaneous abortion with increased NK cells activity, and showed an increased rate of ongoing pregnancy and live birth.<sup>20</sup> The superiority of this study to other studies is it was conducted among patients with elevated levels of NK.<sup>20</sup> In our study patients did not underwent any laboratory tests to identify immun dysfunction so it could not clarified whether the benefit of intralipid treatment can be generalized to all patients or to those only with immun dysfunction. Since this is a limitation of our study, we suggest that the immunological biomarker status of patients should be taken into consideration in future studies on this subject. The other limitation of the study was its retrospective design.

Intravenous lipid treatment is suggested to improve pregnancy outcomes of patients with RIF. Nevertheless, when comparing women with or without intralipid therapy, in subsequent studies immunological tests should be performed to show the benefits of treatment more clearly. Further better powered, prospective randomized controlled studies with larger series are needed to evaluate its efficacy or usage as a therapeutic agent for RIF patients.

#### Compliance with Ethical Standards

This study was approved by Alanya Alaaddin Keykubat University, Health Sciences Scientific Research and Publication Ethics Committee (Decision number: 03/09, Date: 07.07.2022)

#### Conflict of Interest

The authors have no conflicts of interest relevant to this article.

#### Author Contribution

Authors contributed equally to this work.

#### Financial Disclosure

The authors declared that this study has received no financial support.

#### References

1. Simon A, Laufer N. Assessment and treatment of repeated implantation failure (RIF). *J Assist Reprod Genet.* 2012; 29:1227–1239. doi:10.1007/s10815-012-9861-4
2. Bashiri A, Halper KI, Orvieto R. Recurrent Implantation Failure-update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;16(1):121. doi:10.1186/s12958-018-0414-2
3. Rinehart J. Recurrent implantation failure: definition. *J Assist Reprod Genet.* 2007;24(7):284-7.
4. Kumar P, Mahajan S. Preimplantation and post implantation therapy for the treatment of reproductive failure. *J Hum Reprod Sci* 2013;6(2):88–92 doi:10.4103/0974-1208.117165
5. Chaouat G, Dubanchet S, Ledee N. Cytokines: important for implantation? *J Assist Reprod Genet.* 2007;24:491–505. doi:10.1007/s10815-007-9142-9
6. Li J, Chen Y, Liu C, et al. Intravenous immunoglobulin treatment for repeated IVF/ICSI failure and unexplained infertility: a systematic review and a meta-analysis. *Am J Reprod Immunol.* 2013;70:434–47. doi:10.1111/aji.12170
7. Zeyneloglu HB, Tohma YA, Onalan G, Moran U. Granulocyte colony-stimulating factor for intracytoplasmic sperm injection patients with repeated implantation failure: which route is best? *J Obstet Gynaecol.* 2019;1-5. doi:10.1080/01443615.2019.1631772
8. Roussev RG, Acacio B, Ng SC, Coulam CB. Duration of intralipid's suppressive effect on NK cell's functional activity. *Am J Reprod Immunol.* 2008;9(3):258–63. doi:10.1111/j.1600-0897.2008.00621.x
9. Tan BK, Vandekerckhove P, Kennedy R, et al. Investigation and current management of recurrent IVF treatment failure in the UK. *BJOG.* 2005;112(6):773-80. doi:10.1111/j.1471-0528.2005.00523.x
10. Klek S, Szczepanek K, Scislo L, et al. Intravenous lipid emulsions and liver function in adult chronic intestinal failure patients: results from a randomized clinical trial. *Nutrition.* 2018;55-56:45-50. doi:10.1016/j.nut.2018.03.008
11. Ozen SB, Celebi SH, Coskun D, et al. Effect of Intravenous lipid administration on calcium therapy in verapamil toxicity. *Bratisl Lek Listy.* 2019;120(10):789. doi:10.4149/bl\_2019\_132
12. Singh N, Davis AA, Kumar S, et al. The effect of administration of intravenous lipid on pregnancy outcomes in women with implantation failure after IVF/ICSI with non-donor oocytes: A randomised controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;240:45-51. doi:10.1016/j.ejogrb.2019.06.007

13. Al-Zebeidi J, Agdi M, Lary S, et al. Effect of empiric intravenous lipid therapy on pregnancy outcome in women with unexplained recurrent implantation failure undergoing intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer cycle: a randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol.* 2019;1-4. doi:10.1080/09513590.2019.1631280
14. Achilli C, Duran-Retamal M, Saab W, et al. The role of immunotherapy in in vitro fertilization and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2018;110(6):1089-100. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.07.004
15. Nobijari FF, Arefi SS, Moini A, et al. Endometrium immunomodulation by intrauterine insemination administration of treated peripheral blood mononuclear cell prior frozen/thawed embryos in patients with repeated implantation failure. *Zygote.* 2019;27(4):214-8. doi:10.1017/S0967199419000145
16. Liu S, Diao L, Huang C, et al. The role of decidual immune cells on human pregnancy. *J Reprod Immunol.* 2017;124:44-53. doi:10.1016/j.jri.2017.10.045
17. Ledee N, Prat-Ellenber L, Petitbarat M, et al. Impact of prednisone in patients with repeated embryo implantation failures: Beneficial or deleterious? *J Reprod Immunol.* 2018;127:11-5. doi:10.1016/j.jri.2018.03.003
18. Allahbadia GN. Intravenous lipid Infusion is the Current Favorite of Gynecologists for Immunotherapy. *J Obstet Gynaecol India.* 2015;65(4):213-7. doi:10.1007/s13224-015-0732-7
19. Ledee N, Vasseur C, Petitbarat M, et al. Intravenous lipid(R) may represent a new hope for patients with reproductive failures and simultaneously an over-immune endometrial activation. *J Reprod Immunol.* 2018; 130:18-22. doi:10.1016/j.jri.2018.09.050
20. Dakhly DM, Bayoumi YA, Sharkawy M, et al. Intravenous lipid supplementation in women with recurrent spontaneous abortion and elevated levels of natural killer cells. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016;135(3):324-7. doi:10.1016/j.ijgo.2016.06.026
21. Asif S, Al Ahwany H, Bhawe Chittawar P, et al. Immune therapies for women with history of unsuccessful implantation undergoing IVF/ICSI treatment - A Cochrane collaboration systematic review. Abstracts of the 34th Annual meeting of the ESHRE, Barcelona, 2018. *Hum Reprod.* 2018;33 (suppl. (1)) i84.
22. Al-Zebeidi J, Sahar Lary S, Al-Jaroudi D. The effect of fat emulsion intralipid 20% in reproductive outcome for patients with multiple implantation failure. *Int J Women's Health Reprod Sci.* 2017;6:144-149. doi:10.15296/ijwhr.2018.24
23. Check JH, Check DL. Intravenous intralipid therapy is not beneficial in having a live delivery in women aged 40-42 years with a previous history of miscarriage or failure to conceive despite embryo transfer undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2016;43:14-15. doi:10.12891/ceog2166.2016

## Research Article | Araştırma Makalesi

# PERIARTICULAR INJECTION OF RANAWAT SUSPENSION IN COMBINATION WITH TRANEXAMIC ACID REDUCES BLEEDING AND POSTOPERATIVE PAIN IN TOTAL KNEE ARTHROPLASTY

## RANAWAT SÜSPANSİYONUNUN TRANEKSAMİK ASİT İLE KOMBİNE PERİARTİKÜLER ENJEKSİYONU TOTAL DİZ ARTROPLASTİSİNDE KANAMA VE AMELİYAT SONRASI AĞRIYI AZALTABİLİR

 Ülker Moralar<sup>1</sup>,   Çağdaş Pamuk<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Silivri Anadolu Hospital, Orthopedics and Traumatology Clinic, Istanbul, Türkiye.



### ABSTRACT

**Objective:** The benefits of periarticular injections of local anesthetic agents or tranexamic acid have been previously evaluated in terms of their effects on postoperative pain in a number of orthopedic studies. However, data is lacking on the efficacy of local anesthetic and tranexamic acid combinations that may be used for this purpose. We aimed to investigate the effects of periarticular injection of both tranexamic acid and Ranawat suspension on postoperative pain and bleeding in patients undergoing total knee arthroplasty.

**Methods:** A total of 124 patients who underwent total knee arthroplasty were consecutively enrolled in this study. Patients were divided into two groups: those receiving the periarticular injection of a cocktail containing the combination of Ranawat suspension and Tranexamic acid and those receiving no injections. Postoperative pain, postoperative tramadol requirement and blood loss were compared between groups.

**Results:** Hemoglobin and hematocrit levels were significantly higher at third day postoperatively in recipients of periarticular Ranawat suspension and tranexamic acid combination ( $p=0.044$  and  $p=0.047$ , respectively). In addition, the amount of drainage blood loss ( $p<0.001$ ) and need for blood transfusions ( $p=0.009$ ) were significantly higher in patients receiving no periarticular injections. Moreover, analgesic requirements were also significantly lower during the first 72 hours in recipients of periarticular injections compared to those receiving no injections.

**Conclusion:** Periarticular injection of a cocktail containing the combination of Ranawat suspension and tranexamic acid in patients undergoing total knee arthroplasty is effective in reducing blood loss, pain and additional analgesic requirement, without causing an increase in major complications.

**Keywords:** Ranawat suspension, tranexamic acid, postoperative pain, blood transfusion, postoperative analgesia

### ÖZ

**Amaç:** Lokal anestezi ajanlarının veya traneksamik asidin periartiküler enjeksiyonlarının faydaları daha önce birçok ortopedik çalışmada postoperatif ağrı üzerindeki etkileri açısından değerlendirilmiştir. Ancak bu amaçla kullanılacak lokal anestezi ve traneksamik asit kombine kullanımının etkinliğine ilişkin veriler henüz ortaya koyulmamıştır. Bu çalışmada total diz artroplastisi uygulanan hastalarda hem traneksamik asit hem de Ranawat süspansiyonunun periartiküler enjeksiyonunun postoperatif ağrı ve kanama üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

**Yöntem:** Bu çalışmaya total diz artroplastisi uygulanan toplam 124 hasta dahil edildi. Hastalar iki gruba ayrıldı: Ranawat süspansiyonu ve Traneksamik asit kombinasyonunu içeren bir kokteylin periartiküler enjeksiyonunu alanlar ve enjeksiyon yapılmayanlar. Gruplar arasında ameliyat sonrası ağrı, ameliyat sonrası tramadol ihtiyacı ve kan kaybı karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Periartiküler Ranawat süspansiyonu ve traneksamik asit kombinasyonu uygulanlarda postoperatif üçüncü günde hemoglobin ve hematokrit seviyeleri anlamlı olarak yüksek (sırasıyla  $p=0,044$  ve  $p=0,047$ ). Ayrıca periartiküler enjeksiyon yapılmayan hastalarda drenaj kan kaybı miktarı ( $p<0,001$ ) ve kan transfüzyonu ihtiyacı ( $p=0,009$ ) anlamlı olarak daha yüksekti. Ayrıca, periartiküler enjeksiyon alan hastalarda, enjeksiyon yapılmayanlara kıyasla ilk 72 saat içinde analjezik gereksinimleri de önemli ölçüde daha düşüktü.

**Sonuç:** Total diz artroplastisi uygulanan hastalarda Ranawat süspansiyonu ve traneksamik asit kombinasyonunu içeren bir kokteylin periartiküler enjeksiyonu majör komplikasyonlarda artışa neden olmadan kan kaybı, ağrı ve ek analjezik gereksinimini azaltmada etkilidir.

**Anahtar Kelimeler:** Ranawat süspansiyonu, traneksamik asit, postoperatif ağrı, kan transfüzyonu, postoperatif analjezi

\* Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: Çağdaş Pamuk; Silivri Anadolu Hospital, Orthopedics and Traumatology Clinic, Istanbul, Türkiye

Phone/Telefon: +90 (505) 813 33 36 e-mail/e-posta: cagdaspamuk@hotmail.com

Submitted/Başvuru: 21.07.2022

Accepted/Kabul: 07.10.2022

Published Online/ Online Yayın: 15.10.2022

## Introduction

Total knee arthroplasty (TKA) has become a common procedure worldwide. It improves the degree of motion of the joint, increases mobility and reduces pain during daily activities in advanced cases of osteoarthritis. Excessive blood loss and postoperative pain are major complications of this surgical procedure. Severe surgical pain in the early postoperative period primarily delays the restoration of range of motion as well as the whole rehabilitation process, which might lead to joint contractures and could limit daily activity.<sup>1</sup> In addition, pain relief following surgery and the improvement in knee function has been shown to be the main components of patient satisfaction in TKA surgery.<sup>2</sup> From this point of view, early postoperative pain is likely a major concern for patients and increased pain may also cause the overuse of non-steroidal anti-inflammatory drugs and oral and iv. narcotic agents, which could potentially lead to serious adverse events including impaired homeostasis, acute renal dysfunction, urinary retention, respiratory depression, hypoxia and delirium.<sup>3</sup> Therefore, adequate pain control is crucial to minimize the risk for postoperative pain and avoid its complications.

Severe bleeding, another serious complication of TKA is associated with anemia, poor wound healing, and increased risk for surgical site infections that may adversely affect outcome. Accordingly, substantial blood loss may necessitate blood transfusions which carry the risk of transfusion transmissible diseases, immunological transfusion reactions and mistransfusions.<sup>4</sup> Therefore, it is apparent that measures to decrease the frequency and volume of postoperative bleeding are essential.

Recently, periarticular injections have emerged as an option to decrease the level of postoperative pain.

A modified version of Ranawat's suspension containing ropivacaine, epinephrine, ketorolac and clonidine was shown to reduce the surgical pain particularly in the early postoperative period.<sup>5</sup> Tranexamic acid (TXA) is a plasminogen activator inhibitor, that inhibits the activation of plasminogen to plasmin and consequently improves hemostasis. Recent data indicates that periarticular injection of TXA during TKA might prevent bleeding and reduce the number of transfusions.<sup>6</sup>

Although the benefits of periarticular injections of local anesthetic agents or TXA is evaluated in a number of studies, there is very little data on the efficacy of periarticular use of local anesthetic and TXA combinations.

In the present study, we aimed to investigate the effect of periarticular injection of a cocktail containing TXA and Ranawat's suspension in terms of postoperative pain and bleeding in patients undergoing TKA. The primary outcome of the study was postoperative pain and the requirement for analgesics (Tramadol dose), and secondary outcome was blood loss and complications

## Methods

This study received ethics committee permission from Bakırköy Dr. Sadi Konuk Education and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee with the decision no. 2019-06-05 (dated 03.18.2019). Our study was retrospective and no written consent was attempted.

Retrospective data of all consecutive patients who underwent unilateral TKA in our Hospital at the Orthopedics and Traumatology Service between August 2014 and December 2018 were screened and patients who did not fulfil any of the exclusion criteria were enrolled in this retrospective study. A total of 23 patients were excluded as follows: those who underwent bilateral TKA (7 patients) or revision arthroplasty (8 patients), patients who required general anesthesia (4 patients) and those with previous knee surgery (5 patients). A final total of 124 patients were included in statistical analysis. Patients were divided into two groups: those receiving the periarticular injection of a cocktail containing the combination of Ranawat suspension and TXA (Group A) and those receiving no injections (Group B). We began to use periarticular injections of the aforementioned cocktail in July 2016; therefore, patients who underwent surgery after this date comprised Group A, while those which had undergone surgery before July 2016 comprised Group B. The surgical procedures, post-operative care and clinical follow-up of patients remained similar throughout this period. The primary outcome of the study was postoperative pain and the requirement for analgesics (Tramadol dose), and secondary outcome was blood loss and complications.

### Surgical Procedure

All surgical procedures were carried out by the same surgical team with the same primary surgeon. Each procedure was performed with a uniform approach under spinal anesthesia and a tourniquet was applied from bone resection to skin closure in all patients to maintain adequate homeostasis. Through a medial parapatellar approach, a midline skin incision was executed. The Genesis II Complete Knee System (Smith & Nephew INC, Memphis, TN) was fixed with cement in all procedures. Patellar resurfacing and desensitization with electrocautery were not performed in any of the patients. In group A, 1000 mg TXA (25 mg/mL) in combination with a modified Ranawat suspension including 49.25 mL of ropivacaine (5 mg/mL), 1 mL of ketorolac (30 mg/mL), and 0.8 mL of clonidine (0.1 mg/mL) which was diluted with 48.85 mL of saline, was injected via 22-gauge needles into deep tissues including the capsule, collaterals, and extensor mechanism along with the subcutaneous tissue. A surgical drain was placed into the knee joint and clamped while the patients were transferred to the recovery unit. The clamp was removed at the second hour postoperatively and was left to spontaneous drainage up to 36 hours and was then removed. All patients received the same postoperative pain control protocol consisting of acetaminophen 1000 mg every 8 hours and tenoxicam every 12 hours for 24

hours. Fifty mg iv. Tramadol, which is a unique analgesic medication that inhibits monoaminergic reuptake and demonstrates opioid receptor agonist activity, was administered when the aforementioned protocol was insufficient in relieving pain. The amount of Tramadol administered to each patient was recorded. Allogenic blood transfusion was performed when postoperative hemoglobin levels dropped below 9 g/dL. Subcutaneous enoxaparin (40 mg/day) was administered to prevent deep venous thrombosis. Active range of motion exercises and full weight-bearing walking with the use of a walker or rails were allowed at post-op 24th hour.

### Clinical Evaluation and Laboratory Measurements

Demographic features, preoperative and postoperative hematocrit and hemoglobin levels, amount of blood drainage, postoperative pain and the total dose of tramadol administered were retrieved from hospital records. Postoperative pain was evaluated using the visual analogue scale (VAS, 0: no pain, 10: severe pain).

### Statistical Analysis

Statistical analyses were carried out using SPSS for Windows, version 17 (SPSS, Chicago, IL, USA). Normal distribution of the variables was studied with the Kolmogorov-Smirnov test. Continuous variables are presented as the mean  $\pm$  standard deviation and categorical variables as percentage. Comparisons among groups with respect to demographic data, hemoglobin and hematocrit levels and VAS scores were performed using the student's t-test. Chi-square tests were used for univariate analysis of the categorical variables. Two-sided  $p \leq 0.05$  was accepted to show statistical significance.

### Results

A total of 124 patients (mean age  $69 \pm 8$  years, 17 male) were enrolled in the study. Among these, 64 patients were recipients of the periarticular injection of Ranawat suspension and TXA (Group A) and 60 patients did not receive any injection (Group B). There were no significant differences between the groups with respect to age, sex, height, weight and BMI (Table 1).

Visual analogue scale scores indicating surgical pain were significantly lower at postoperative 6 hours ( $3.2 \pm 0.7$  vs.  $5.2 \pm 0.7$ ,  $p < 0.001$ ), 24 hours ( $3.7 \pm 0.8$  vs.  $4.9 \pm 0.8$ ,  $p < 0.001$ ), and 72 hours ( $3.0 \pm 0.8$  vs.  $3.5 \pm 0.7$ ,  $p = 0.002$ ) in patients receiving periarticular injections compared to those receiving no injections (Table 2). Moreover, the number of tramadol injections were also significantly lower during the 72-hour follow-up in patients receiving periarticular injections compared to those receiving no injections (Table 2).

**Table 1.** Demographic features of the study population

	Group A PAI (+) n=64	Group B PAI (-) n=60	p value
Age, years	69 $\pm$ 8	70 $\pm$ 7	0.571
Sex (female/male)	58/6	(49/11)	0.145
Height, cm	165 $\pm$ 4	163 $\pm$ 4	0.465
Weight, kg	80 $\pm$ 5	79 $\pm$ 6	0.170
BMI, kg/m <sup>2</sup>	29.6 $\pm$ 2.1	29.6 $\pm$ 1.8	0.860
Varus osteoarthritis, n	61 (95%)	58 (97%)	0.702

Data are presented as mean  $\pm$  standard deviation. BMI: body mass index; PAI: periarticular injection

**Table 2.** Postoperative pain and need for additional analgesic

	Group A PAI (+) n=64	Group B PAI (-) n=60	p value
VAS score			
Preoperative	2.6 $\pm$ 0.7	2.7 $\pm$ 0.7	0.823
Postoperative 1 <sup>st</sup> Hour	1.7 $\pm$ 0.5	1.7 $\pm$ 0.5	0.727
Postoperative 6 <sup>th</sup> Hour	3.2 $\pm$ 0.7	5.2 $\pm$ 0.7	<0.001
Postoperative 24 <sup>th</sup> Hour	3.7 $\pm$ 0.8	4.9 $\pm$ 0.8	<0.001
Postoperative 72 <sup>nd</sup> Hour	3.0 $\pm$ 0.8	3.5 $\pm$ 0.7	0.002
Additional analgesic (Tramadol), n			
Postoperative 0-6 hours	1 (1%)	9 (15%)	<0.001
Postoperative 6-24 hours	8 (13%)	20 (33%)	0.006
Postoperative 24-72 hours	13 (20%)	21 (35%)	0.043

Data are presented as mean  $\pm$  standard deviation. PAI: periarticular injection; VAS: visual analogue scale

**Table 3.** Parameters related to blood loss

	Group A PAI (+) n=64	Group B PAI (-) n=60	p value
Hemoglobin, g/dL			
Preoperative	12.3 $\pm$ 1.4	12.7 $\pm$ 1.5	0.197
Immediately postoperative	10.6 $\pm$ 1.9	11.0 $\pm$ 1.3	0.143
Postoperative 1 <sup>st</sup> Day	10.7 $\pm$ 4.4	10.1 $\pm$ 1.2	0.234
Postoperative 3 <sup>rd</sup> Day	10.7 $\pm$ 3.9	9.3 $\pm$ 1.0	0.047
Hematocrit, %			
Preoperative	38.4 $\pm$ 3.7	38.6 $\pm$ 3.9	0.781
Immediately postoperative	34.1 $\pm$ 2.8	33.7 $\pm$ 3.3	0.516
Postoperative 1 <sup>st</sup> Day	30.4 $\pm$ 5.0	30.7 $\pm$ 3.4	0.721
Postoperative 3 <sup>rd</sup> Day	30.2 $\pm$ 2.8	28.1 $\pm$ 2.9	0.044
Drainage blood (mL)	200 $\pm$ 69	280 $\pm$ 53	0.001
Allogenic blood transfusion, n	5 (8%)	14 (23%)	0.009

Data are presented as mean  $\pm$  standard deviation. PAI: periarticular injection

While the preoperative hemoglobin and hematocrit levels were similar in the two groups, both parameters were significantly higher at third day postoperatively in those receiving periarticular injection of Ranawat suspension and TXA ( $30.2 \pm 2.8$  vs.  $28.1 \pm 2.9$ ,  $p = 0.044$  for hematocrit, and  $10.7 \pm 3.9$  vs.  $9.3 \pm 1.0$ ,  $p = 0.047$  for

hemoglobin level). In addition, blood drainage was significantly higher in patients receiving no periarticular injections ( $280 \pm 53$  mL vs.  $200 \pm 69$  mL,  $p < 0.001$ ). Patients receiving the periarticular cocktail required fewer transfusions compared to those receiving no injections (8% to 23%,  $p = 0.009$ , Table 3). During hospitalization, no severe complications such as DVT or localized infection and minor complications were observed in any group.

## Discussion

The present study demonstrates that utilization of a cocktail containing both Ranawat's suspension and TXA not only improves pain control but also reduces postoperative blood loss. Our findings show that blood drainage and the need for allogenic blood transfusion are lower in patients receiving a periarticular injection of a combination of Ranawat suspension and TXA. Moreover, the cocktail reduces postoperative pain throughout the hospital course and minimizes the need for narcotic administration.

Total knee arthroplasty is increasingly being utilized as the treatment of choice in patients with osteoarthritis worldwide. However, postoperative pain continues to be of major concern both for patients and healthcare professionals.<sup>7</sup> Failure in pain control following TKA is related to several unpleasant consequences including delayed functional recovery, prolonged hospitalization and increased costs. Various strategies to control postoperative pain, such as peripheral nerve blocks, multimodal analgesia and epidural anesthesia have been established.<sup>8</sup> Multimodal analgesia in the form of periarticular injection has garnered much attention in recent years due to its positive effects on diminishing postoperative pain with minimal side effects. Opioids, non-steroidal anti-inflammatory drugs, steroid hormones and local anesthetic agents are commonly used in these cocktails.<sup>9,10</sup> However, there is still no consensus among surgeons regarding the content of the cocktails used in periarticular injections.

A few trials have been conducted to compare the efficacy of various cocktails or agents in reducing postoperative pain. In general, bupivacaine and ropivacaine based cocktails showed similar performance in decreasing the pain scores and opioid consumption.<sup>11,12</sup> In a recent prospective and randomized trial, Collins et al.<sup>5</sup> investigated the comparative efficacy of liposomal bupivacaine and a modified version of Ranawat Suspension containing ropivacaine, epinephrine, ketorolac and clonidine in 105 patients undergoing primary TKA. The authors demonstrated that both liposomal bupivacaine and modified Ranawat suspension showed similar efficacy in decreasing pain levels and reducing narcotic usage. Therefore, in our study, we used the validated and potent modified Ranawat suspension to address pain in our group of TKA patients. In accordance with the results of the study conducted by Collins et al., we found that the ropivacaine based

cocktail used in the present study not only reduced the need for tramadol but also decreased pain scores up to 72 hours postoperatively.

An important aspect of the present study is that we used a cocktail combining modified Ranawat suspension and TXA in order to obtain an additional benefit in blood loss which occurs frequently in TKA. It has been shown that an excessive amount of bleeding ranging between 1000 mL to 2000 mL may occur during TKA and 10% to 38% of patients require transfusion of around 1–2 units of blood.<sup>13,14</sup> However, blood transfusions jeopardize the healing process due to the possibility of infections, hemolysis problems, immunological reactions and transfusion-related lung injury; furthermore, transfusions cause increased health costs.<sup>15</sup> Therefore, minimizing the requirement for blood transfusions is also an important target when performing TKA.

Tranexamic acid, a competitive inhibitor of plasminogen activation, is an antifibrinolytic agent that has been shown to be effective in reducing blood loss following TKA.<sup>16</sup> It has been investigated in recent years as a condition where blood values decrease beyond the visible known as hidden blood loss after major surgical operations. Likewise, inhibition of TXA plasminogen activation has been shown to prevent hidden bleeding that may occur after arthroplasty surgeries by providing a direct anti-inflammatory effect. In our study, despite the termination of the residual drain (visible blood loss) on the third day between the groups, the hemoglobin levels were significantly higher in the group using TXA, suggesting that the ongoing hidden bleeding was decreased.<sup>17</sup>

A Considerable amount of data reveals that the application of intravenous TXA reduces postoperative bleeding and demand for blood transfusions.<sup>18</sup> However, there are some concerns regarding the intravenous administration of TXA in the context that it may be associated with increased risk for deep venous thrombosis, cerebrovascular events and cardiovascular events which are common in the medical history of patients undergoing TKA. These clinical limitations led to the implementation of intraarticular and periarticular injections of TXA in TKA. Although periarticular injection of TXA appears safe, the efficacy of this method has only been reviewed in a few studies. Recently, Yozawa et al.<sup>6</sup> studied the efficacy of periarticular TXA (1000 mg) in combination with 40 mL of 0.25% ropivacaine and 1:200,000 epinephrine on blood loss in 82 patients undergoing TKA. They showed that hemoglobin and hematocrit reduction were less in patients receiving TXA compared to those not receiving TXA. They also noted that blood drainage was lower in the TXA group. Furthermore, no severe complications, including deep venous thromboembolism or infection were observed in those receiving TXA. In our study, we used a similar dose of TXA in our patients and found that TXA use was associated with less bleeding, less blood drainage, and fewer allogenic blood transfusions. In accordance with the previous results, there were no severe complications in the early postoperative period among patients

receiving the combination of Ranawat suspension and TXA cocktail in this study.

Local infiltration analgesia and intraarticular TXA is recommended by Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society.<sup>19</sup> We applied both in the same solution in our study.

Our findings show that periarticular injection of a single cocktail combining a modified Ranawat suspension and TXA is a safe method which is associated with less bleeding, less pain and reduced need for additional analgesics in patients undergoing TKA.

There are some limitations to be acknowledged. Firstly, the present study is a retrospective observational study and the sample size is relatively small to reach a definite conclusion. Secondly, the follow-up period of patients was quite short. A longer follow-up is required to accurately address the impact of the cocktail on bleeding and major complications such as deep venous thrombosis. In addition, data regarding the functional improvement of patients and the effects of healthcare costs were not evaluated. However, we believe that our results are satisfactory to provide sufficient information for the efficacy of the cocktail in the early postoperative period.

In conclusion, periarticular injection of a cocktail containing the combination of Ranawat suspension and TXA in patients undergoing TKA is effective in reducing blood loss, pain scores and additional analgesic requirements without increasing major complications in the early postoperative period. We suggest that the use of this cocktail might enhance recovery after surgery, will increase patient satisfaction and could decrease healthcare costs.

#### Compliance with Ethical Standards

Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Research Hospital Clinical Research Review Board: Decision No:2019.06.05.123.

#### Conflict of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

#### Author Contribution

ÜM: Hypothesis, study design, material preparation, data collection and analysis; ÇP: Study idea, writing the first draft of the article, critical review of the article finalization and publication process.

#### Financial Disclosure

None.

#### References

- Curtin B, Yakkanti M, Malkani A. Postoperative pain and contracture following total knee arthroplasty comparing parapatellar and subvastus approaches. *J Arthroplasty*. 2014;29(1):33-36. doi:10.1016/j.arth.2013.03.021
- Gunaratne R, Pratt DN, Banda J, Fick DP, Khan RJK, Robertson BW. Patient Dissatisfaction Following Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review of the Literature. *J Arthroplasty*. 2017;32(12):3854-3860. doi:10.1016/j.arth.2017.07.021
- Wheeler M, Oderda GM, Ashburn MA, Lipman AG. Adverse events associated with postoperative opioid analgesia: a systematic review. *J Pain*. 2002;3(3):159-180. doi:10.1054/jpai.2002.123652
- Madjdipour C, Heindl V, Spahn DR. Risks, benefits, alternatives and indications of allogenic blood transfusions. *Minerva Anesthesiol*. 2006;72(5):283-298.
- Collis PN, Hunter AM, Vaughn MDD, Carreon LY, Huang J, Malkani AL. Periarticular Injection After Total Knee Arthroplasty Using Liposomal Bupivacaine vs a Modified Ranawat Suspension: A Prospective, Randomized Study. *J Arthroplasty*. 2016;31(3):633-636. doi:10.1016/j.arth.2015.09.025
- Yozawa S, Ogawa H, Matsumoto K, Akiyama H. Periarticular Injection of Tranexamic Acid Reduces Blood Loss and the Necessity for Allogeneic Transfusion After Total Knee Arthroplasty Using Autologous Transfusion: A Retrospective Observational Study. *J Arthroplasty*. 2018;33(1):86-89. doi:10.1016/j.arth.2017.08.018
- Biedert RM, Stauffer E, Friederich NF. Occurrence of free nerve endings in the soft tissue of the knee joint. A histologic investigation. *Am J Sports Med*. 1992;20(4):430-433. doi:10.1177/036354659202000411
- Elmallah RK, Chughtai M, Khlopas A, et al. Pain Control in Total Knee Arthroplasty. *J Knee Surg*. 2018;31(6):504-513. doi:10.1055/s-0037-1604152
- Sporer SM, Rogers T. Postoperative Pain Management After Primary Total Knee Arthroplasty: The Value of Liposomal Bupivacaine. *J Arthroplasty*. 2016;31(11):2603-2607. doi:10.1016/j.arth.2016.05.012
- Motifard M, Omidian A, Badii S. Pre-emptive injection of peri-articular-multimodal drug for post-operative pain management in total knee arthroplasty: a double-blind randomized clinical trial. *Int Orthop*. 2017;41(5):939-947. doi:10.1007/s00264-016-3357-2
- Bagsby DT, Ireland PH, Meneghini RM. Liposomal bupivacaine versus traditional periarticular injection for pain control after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2014;29(8):1687-1690. doi:10.1016/j.arth.2014.03.034
- Barrington JW, Emerson RH, Lovald ST, Lombardi A v, Berend KR. No Difference in Early Analgesia Between Liposomal Bupivacaine Injection and Intrathecal Morphine After TKA. *Clin Orthop Relat Res*. 2017;475(1):94-105. doi:10.1007/s11999-016-4931-z
- Bong MR, Patel V, Chang E, Issack PS, Hebert R, di Cesare PE. Risks associated with blood transfusion after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2004;19(3):281-287. doi:10.1016/j.arth.2003.10.013
- Bierbaum BE, Callaghan JJ, Galante JO, Rubash HE, Tooms RE, Welch RB. An analysis of blood management in patients having a total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 1999;81(1):2-10. doi:10.2106/00004623-199901000-00002
- Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. *Blood*. 2009;113(15):3406-3417. doi:10.1182/blood-2008-10-167643
- Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs*. 1999;57(6):1005-1032. doi:10.2165/00003495-199957060-00017
- Akti S, Zeybek H, Burak Bilekli A, Özgül Çelebi N, Erdem Y, Çankaya D. The effect of tranexamic acid on hidden blood loss in total hip arthroplasty. *Jt Dis Relat Surg*. 2022;33(1):102-108. doi:10.52312/jdrs.2022.446



18. Good L, Peterson E, Lisander B. Tranexamic acid decreases external blood loss but not hidden blood loss in total knee replacement. *Br J Anaesth.* 2003;90(5):596-599. doi:10.1093/bja/aeg111
19. Wainwright TW, Gill M, McDonald DA, et al. Consensus statement for perioperative care in total hip replacement and total knee replacement surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Acta Orthop.* 2020;91(1):3-19. doi:10.1080/17453674.2019.1683790

## Research Article | Araştırma Makalesi

# THE RELATIONSHIP BETWEEN GOOD COLLATERAL DEVELOPMENT AND MAGNESIUM/PHOSPHATE RATIOS IN CHRONIC TOTAL OCCLUSION

## KRONİK TOTAL OKLÜZYONDA İYİ KOLLATERAL GELİŞİMİ İLE MAGNEZYUM/FOSFAT ORANLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ

 Mehmet Kis<sup>1\*</sup>,  Oktay Senoz<sup>2</sup>,  Tuncay Guzel<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology, İzmir, Türkiye. <sup>2</sup>Bakircay University, Cigli Training and Research Hospital, Department of Cardiology, İzmir, Türkiye. <sup>3</sup>Dicle University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Diyarbakir, Türkiye.



### ABSTRACT

**Objective:** Coronary collateral formation can be triggered by many acquired factors such as ischemia and growth factors, which ultimately manifests as differences in the quality of the coronary collateral circulation (CCC) in patients. Low magnesium (Mg) levels can increase endothelial cell dysfunction and potentially increase the risk of thrombosis and atherosclerosis. However, it has been reported that high serum phosphate (P) levels are correlated with the development of atherosclerosis and mortality. In this article, we aimed to reveal the relationship between CCC quality and Mg/P ratio in chronic total occlusion (CTO).

**Methods:** A total of 269 patients with detected CTO in coronary angiography between March 2014 and June 2018 were included in the study. The patients were divided into two groups as group I (127 patients) and group II (142 patients) according to the Rentrop classification. The study is a retrospective, observational study.

**Results:** In the multivariable regression analysis; smoking ( $p=0.004$ ), triglyceride ( $p<0.001$ ) and Mg/P ratio ( $p<0.001$ ) parameters were independent predictors affecting CCC in CTO. Mg/P value was statistically lower in the group I ( $0.49\pm 0.17$ ) than group II ( $0.62\pm 0.12$ ) ( $p<0.001$ ). The ideal Mg/P cut-off value was 0.56 that calculated by the Youden index had 69% sensitivity, and 64% specificity for collateral development of CTO.

**Conclusion:** Mg/P is a parameter that affects coronary collateral development. High Mg/P ratio level is associated with good collateral development in patients who had CTO.

**Keywords:** Coronary artery disease, chronic total occlusion, Mg/P ratio, collateral development

### Öz

**Amaç:** Koroner kollateral oluşumu, iskemi ve büyüme faktörleri gibi birçok edinsel faktör tarafından tetiklenebilir bu da hastalarda koroner kollateral dolaşımın (KKD) kalitesinde farklılıklar olarak ortaya çıkar. Düşük magnezyum (Mg) seviyeleri endotel hücrelerinin fonksiyon bozukluğunu artırabilir ve potansiyel olarak tromboz ve ateroskleroz riskini artırabilir. Bununla birlikte yüksek serum fosfat (P) seviyelerinin ateroskleroz gelişimi ve mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada kronik total oklüzyonda (KTO) KKD kalitesi ile Mg/P oranı arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

**Yöntem:** Temmuz 2014 ile Şubat 2018 tarihleri arasında koroner anjiyografide KTO saptanan toplam 269 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar Rentrop sınıflamasına göre grup I (127 hasta) ve grup II (142 hasta) olarak iki gruba ayrıldı. Çalışma retrospektif, gözlemsel bir çalışmadır.

**Bulgular:** Çok değişkenli regresyon analizinde; sigara ( $p=0,004$ ), trigliserid ( $p<0,001$ ) ve Mg/P oranı ( $p<0,001$ ) KTO'da KKD'ı etkileyen bağımsız prediktörlerdir. Mg/P değeri grup I'de ( $0,49\pm 0,17$ ) grup II'ye ( $0,62\pm 0,12$ ) göre istatistiksel olarak daha düşüktü ( $p<0,001$ ). Youden indeksi ile hesaplanan ideal Mg/P cut-off değeri 0,56 olup, KTO'da iyi kollateral gelişimi için %69 duyarlılık ve %64 özgüllüğe sahiptir.

**Sonuç:** Mg/P oranı, koroner kollateral gelişimi etkileyen bir parametredir. Yüksek Mg/P oranı, KTO'su olan hastalarda iyi kollateral gelişim ile ilişkilidir.

**Anahtar Kelimeler:** Koroner arter hastalığı, kronik total oklüzyon, Mg/P oranı, kollateral gelişim

\*Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: Mehmet Kis; Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology, 355035, Balçova, İzmir, Türkiye.

Phone/Telefon: +90 (553) 534 00 16 e-mail/e-posta: drmehmet.kis@hotmail.com

Submitted/Başvuru: 23.07.2022

Accepted/Kabul: 10.10.2022

Published Online/Online Yayın: 15.10.2022

## Introduction

Coronary collateral circulation (CCC) protects the myocardial tissue from ischemia and provides its adaptation, thus restoring myocardial perfusion. Normal individuals have coronary collateral vessels between the main coronary arteries. Since they provide negligible blood circulation, they cannot be visualized in coronary angiography (CAG).<sup>1</sup> Coronary collateral formation can be triggered by many factors such as growth factors, pressure gradients, and ischemia.<sup>1,2</sup> CCC plays an important role in reducing myocardial ischemia and possible infarction in patients with chronic total occlusion (CTO). Well-developed CCC is correlated with improved cardiac function and reduced cardiovascular (CV) mortality.<sup>3</sup> Many non-congenital factors influence arterial remodeling, which ultimately manifests as differences in the development of CCC.

Magnesium (Mg) and phosphate (P) are important minerals in the pathophysiology of atherogenesis. Mg plays an important role in many conditions that regulate CV functions, such as endothelial function, regulation of vascular tone, and myocardial excitability.<sup>4,5</sup> It has been shown that high circulating Mg values and Mg intake are correlated with a slight reduction in the risk of CV disease, including coronary artery disease (CAD).<sup>6,7</sup> Low plasma Mg levels can increase endothelial cell dysfunction and potentially increase the risk of thrombosis and atherosclerosis.<sup>8</sup> It has been stated that even high serum P values in the reference range in patients without renal failure are associated with the occurrence of atherosclerosis and mortality.<sup>9,10</sup>

So, in this study, we aimed to investigate the relationship between good coronary collateral development and Mg/P ratios in patients with CTO.

## Methods

This trial was planned as a retrospective study. In line with this purpose, it was planned to include patients who applied to Dicle University Medicine Faculty Department of Cardiology. A total of 269 patients with detected CTO in coronary angiography between March 2014 and June 2018 were included in the study. There were 2 groups formed according to coronary collateral development: Rentrop 0-1 group I (127 patients), Rentrop 2-3 group II (142 patients).

Our study was designed in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Approval was obtained from the local ethics committee of our hospital before starting the study.

Patients with a history of coronary artery bypass graft and/or percutaneous coronary intervention, severe renal impairment, severe hepatic impairment, moderate or severe heart valve disease, evidence of ongoing infection or inflammation, active malignancy, and patients in whom optimal angiographic examination cannot be performed were excluded. Since the plasma Mg and P levels may change in acute conditions such as

dehydration and diarrhea, patients with acute general condition disorder, dehydration and diarrhea were excluded from the study. In addition, patients with serious comorbid diseases such as peripheral artery disease, hematological disorders, aortic dissection and pulmonary embolism were excluded from the study.

## Coronary Angiography

CAG was performed via femoral or radial access using 6F or 7F catheters with the Judkins technique. The level of stenosis in the coronary arteries was determined according to the angle at which the highest stenosis was observed. CCC was classified semi-quantitatively between 0 and 3 according to the Rentrop classification.<sup>11,12</sup> The patients were divided into 2 groups according to the degree of collateral vessel formation: poor collateral (Rentrop 0-1), good collateral (Rentrop 2-3).<sup>11,12</sup> The highest Rentrop level was considered in the presence of two or more coronary artery lesions and coronary collateral.

## Statistical Analysis

IBM SPSS Statistics 25.0 program was used to perform and evaluate all statistical analyzes. Normally distributed numerical parameters were analyzed using the Kolmogorov-Smirnov test. Numerical parameters are presented with mean and standard deviation values. To compare the numerical parameters between the two groups; the independent sample T test was used if it was normally distributed, and the Mann-Whitney U test was used if it did not show normal distribution. Categorical parameters were specified as numbers (n) and percent (%). The relationship between categorical parameters was analyzed based on Pearson's chi-square or Fisher's exact tests. ROC (Receiver Operating Characteristic) analysis was used to determine the cut-off value of Mg/P. For all hypotheses, the significance level of the p value was taken as <0.05.

## Results

The 269 patients included in the study were divided into two groups as Group I (Rentrop 0-1) and Group II (Rentrop 2-3). The mean age of the patients included in the study was 60.9±10.6 years, and the mean age was statistically significantly higher group II than group I (62.1±11.1 vs. 59.5±9.7 years, p=0.046). Male gender comprised 72.5% of the study population. There was no significant difference between the groups in terms of gender (male sex ratio 71.7% vs. 73.2%, p=0.771).

The rate of smoking was higher in poor collateral development group than good collateral group (53.5% vs. 26.8%, p<0.001). Between the two groups; hypertension (HT) (40.9% vs. 34.5%, p=0.276) and previous myocardial infarction (MI) (19.7% vs. 15.5%, p=0.366) rate were similar. The rate of diabetes mellitus (DM) was higher in group I than group II (38.6%, 23.2%, p=0.006). There was no significant difference between the groups in terms of the medical treatments used by the patients before the

procedure. Demographic data and comorbid diseases of the study population, and medical treatments that used by the patients before the procedure are given in Table 1.

In biochemical and hemogram parameters; there was a statistically significant difference between the two groups in terms of platelet ( $p=0.020$ ), fasting blood glucose ( $p=0.007$ ), total cholesterol ( $p=0.001$ ), triglyceride ( $p<0.001$ ), high density lipoprotein (HDL) cholesterol ( $p<0.001$ ), Mg ( $p<0.001$ ) and P ( $p<0.001$ ). Left ventricular ejection fraction (LVEF) was similar in the two groups ( $48.5 (\pm 8.3)$  vs.  $49.6 (\pm 11.0)$ ,  $p=0.366$ ) (Table 2).

In the univariable regression analysis performed among the collateral influencing factors in CTO; age (OR: 1.02; 95% CI: 1.0-1.05,  $p=0.047$ ), DM (OR: 0.48; 95% CI: 0.28-0.82,  $p=0.007$ ), smoking (OR: 0.32; 95% CI: 0.19-0.53,  $p<0.001$ ), platelet (OR: 1.00; 95% CI: 0.99-1.00,  $p=0.025$ ), fasting glucose (OR: 1.00; 95% CI: 0.99-1.00,  $p=0.009$ ),

triglyceride (OR: 0.99; 95% CI: 0.98-0.99,  $p<0.001$ ), total cholesterol (OR: 0.99; 95% CI: 0.98-1.00,  $p=0.001$ ), HDL (OR: 1.06; 95% CI: 1.02-1.09,  $p=<0.001$ ) and Mg/P ratio (OR: 3.94; 95% CI: 2.37-6.54,  $p<0.001$ ) were a predictor.

In the multivariable regression analysis, we found that; smoking (OR: 2.43; 95% CI: 0.19-0.72,  $p=0.004$ ), triglyceride (OR: 0.99; 95% CI: 0.98-0.99,  $p<0.001$ ) and Mg/P ratio (OR: 4.56; 95% CI: 2.50-8.32,  $p<0.001$ ) were independent predictors for good coronary collateral development (Table 3).

The mean value of the Mg/P ratio is  $0.56 (\pm 0.16)$ . The Mg/P ratio was statistically significantly higher in group II than group I ( $0.62 \pm 0.12$  vs.  $0.49 \pm 0.17$ ,  $p<0.001$ ). Magnesium/phosphorus ratio  $>0.56$ , with 69% sensitivity and 64% specificity (ROC area under curve: 0.721, 95% CI: 0.658-0.784,  $p<0.001$ ), is associated with good collateral development in patients with CTO (Figure 1).

**Table 1.** Demographic and clinical characteristics

	Grup I (n=127)	Grup II (n=142)	Total (n=269)	p value
Age (year), mean $\pm$ std	59.5 $\pm$ 9.7	62.1 $\pm$ 11.1	60.9 $\pm$ 10.6	<b>0.046</b>
Male gender, n (%)	91 (71.7)	104 (73.2)	195 (72.5)	0.771
Smoking, n (%)	68 (53.5)	38 (26.8)	106 (39.4)	<b>&lt;0.001</b>
Hypertension, n (%)	52 (40.9)	49 (34.5)	101 (37.5)	0.276
Diabetes mellitus, n (%)	49 (38.6)	33 (23.2)	82 (30.5)	<b>0.006</b>
Previous MI, n (%)	25 (19.7)	22 (15.5)	47 (17.5)	0.366
Success of interventional procedure, n (%)	104 (81.9)	119 (83.8)	223 (82.9)	0.677
Betablockers, n (%)	36 (28.3)	34 (23.9)	70 (26.0)	0.411
ACEi, n (%)	60 (47.2)	56 (39.4)	116 (43.1)	0.197
CCB, n (%)	23 (18.1)	15 (10.6)	38 (14.1)	0.076
Long-acting nitrate, n (%)	16 (9.4)	12 (8.4)	28 (10.4)	0.266
Statine, n (%)	24 (18.9)	30 (21.1)	54 (20.0)	0.649
ASA, n (%)	24 (18.9)	21 (14.8)	45 (16.7)	0.367
Clopidogrel, n (%)	6 (4.7)	11 (7.7)	17 (6.3)	0.309

ACEi: Angiotensin converting enzyme inhibitor, ASA: Acetyl salicylic acid, CCB: Calcium channel blocker, MI: Myocardial infarction

**Table 2.** Biochemical and imaging findings

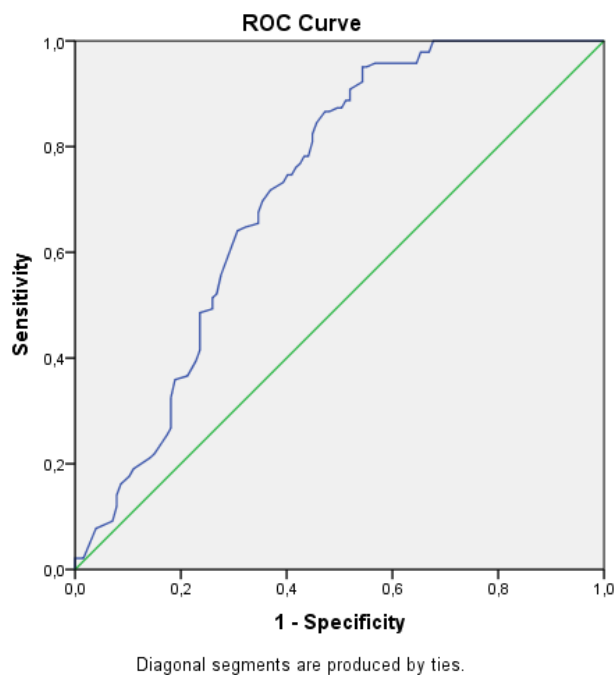
	Group I (n=127)	Group II (n=142)	Total (n=269)	p value
Creatinine, mg/dl	1.08 ( $\pm 0.64$ )	1.09 ( $\pm 0.99$ )	1.09 ( $\pm 0.84$ )	0.927
WBC, $\times 10^9$ /L	9.33 ( $\pm 2.82$ )	8.81 ( $\pm 2.65$ )	9.05 ( $\pm 2.74$ )	0.124
Hemoglobin, g/dl	13.66 ( $\pm 2.36$ )	13.80 ( $\pm 1.88$ )	13.73 ( $\pm 2.12$ )	0.586
Platelet, $\times 10^9$ /L	265.31 ( $\pm 97.12$ )	240.95 ( $\pm 73.54$ )	252.5 ( $\pm 86.2$ )	<b>0.020</b>
Fasting glucose, mg/dl	153.98 ( $\pm 78.36$ )	131.28 ( $\pm 57.89$ )	142.1 ( $\pm 69.1$ )	<b>0.007</b>
Total cholesterol, mg/dl	177.47 ( $\pm 47.52$ )	158.97 ( $\pm 43.03$ )	167.7 ( $\pm 46.1$ )	<b>0.001</b>
Triglyceride, mg/dl	200.51 ( $\pm 103.54$ )	127.92 ( $\pm 63.10$ )	162.2 ( $\pm 91.9$ )	<b>&lt;0.001</b>
HDL, mg/dl	39.97 ( $\pm 8.87$ )	43.69 ( $\pm 7.65$ )	41.9 ( $\pm 8.4$ )	<b>&lt;0.001</b>
LDL, mg/dl	92.52 ( $\pm 38.67$ )	92.25 ( $\pm 33.62$ )	92.4 ( $\pm 36.0$ )	0.951
Sodium, mEq/L	136.64 ( $\pm 2.71$ )	137.45 ( $\pm 3.31$ )	137.1 ( $\pm 3.1$ )	<b>0.031</b>
Potassium, mmol/L	4.44 ( $\pm 0.38$ )	4.39 ( $\pm 0.45$ )	4.41 ( $\pm 0.42$ )	0.278
Calcium, mg/dl	9.23 ( $\pm 0.69$ )	9.12 ( $\pm 0.57$ )	9.17 ( $\pm 0.63$ )	0.182
Magnesium, n (%)	1.82 ( $\pm 0.35$ )	2.05 ( $\pm 0.20$ )	1.94 ( $\pm 0.31$ )	<b>&lt;0.001</b>
Phosphate, n (%)	3.97 ( $\pm 0.97$ )	3.41 ( $\pm 0.57$ )	3.67 ( $\pm 0.83$ )	<b>&lt;0.001</b>
Mg/PO4 ratio	0.49 ( $\pm 0.17$ )	0.62 ( $\pm 0.12$ )	0.56 ( $\pm 0.16$ )	<b>&lt;0.001</b>
LVEF, %	48.51 ( $\pm 8.31$ )	49.60 ( $\pm 11.00$ )	49.09 ( $\pm 9.82$ )	0.366

HDL: High density lipoprotein; LDL: Low density lipoprotein; LVEF: Left ventricular ejection fraction; Mg: Magnesium; PO4: phosphate; WBC: White blood cell  
\*The values in the table are shown as mean ( $\pm$  std).

**Table 3.** Univariable and multivariable regression analysis for determine predictor of CTO collateral development

Variables	Univariate, OR (95% CI)	p value	Multivariate, OR (95% CI)	p value
Age	1.02 (1.00-1.05)	0.047	0.98 (0.95-1.01)	0.174
DM	0.48 (0.28-0.82)	0.007	0.73 (0.32-1.67)	0.459
Smoking	0.32 (0.19-0.53)	<b>&lt;0.001</b>	2.43 (0.19-0.72)	<b>0.004</b>
Platelet	1.00 (0.99-1.00)	0.025	1.00 (0.99-1.00)	0.261
Fasting glucose	1.00 (0.99-1.00)	0.009	1.00 (0.99-1.00)	0.609
Triglyceride	0.99 (0.98-0.99)	<b>&lt;0.001</b>	0.99 (0.98-0.99)	<b>&lt;0.001</b>
Total cholesterol	0.99 (0.98-1.00)	0.001	1.00 (0.99-1.00)	0.371
HDL	1.06 (1.02-1.09)	<b>&lt;0.001</b>	1.03 (0.99-1.07)	0.207
Mg/PO4 ratio	3.94 (2.37-6.54)	<b>&lt;0.001</b>	4.56 (2.50-8.32)	<b>&lt;0.001</b>

CI: Confidence interval; DM: Diabetes mellitus; HDL: High density lipoprotein; OR: Odds ratios



**Figure 1.** ROC analysis of the sensitivity and specificity of Mg/P ratio to good collateral development in patients with chronic total occlusion.

## Discussion

In this study, we found that coronary collateral development is relatively good in patients with coronary chronic total occlusion who had high Mg/P levels. These results shed light on the fact that magnesium supplementation or phosphate-lowering treatments may be effective methods in the development of good collateral in patients with CTO and low Mg/P ratio. And it may lead to future studies on this subject.

It is known that Mg regulates vascular tone and acts as a cofactor for acetylcholine-induced endothelium-dependent vasodilation.<sup>13</sup> The roles of Mg in regulating smooth muscle cells and endothelial function are well known. In addition, it is thought that nitric oxide (NO) may change vascular tone by taking part in the classical pathway. In an animal experiment study, it was shown that Mg increases the production of prostacyclin and NO, which provoke endothelium-independent and endothelium-dependent vasodilation.<sup>14</sup> Mg has been shown to potentially protect against CAD by increasing endothelium-induced vasodilation and reducing vascular resistance, oxidative stress, oxidized lipids, inflammation, and thrombosis.<sup>15</sup>

It has been stated that low Mg levels are a serious factor in the development of CVD and thrombosis in the general population, and are also important in the pathogenesis of CVD.<sup>5</sup> It was stated that after controlling for standard CV risk factors, low serum Mg values significantly increased cardiac mortality during follow-up.<sup>6</sup>

In addition, even if serum P levels are within the normal limits, it has been reported that its elevation is closely correlated with the development of systemic

atherosclerosis.<sup>16</sup> Due to the negative effects of P on the NO synthesis pathway, it may lead to chronic ischemic heart diseases by impairing endothelium-dependent vasomotor functions.<sup>17</sup> In addition, it has been shown that endothelial cells faced with high P levels have high oxygen radical formation, resulting decrease NO synthesis and increase apoptosis rate.<sup>10</sup>

In the light of this information, Mg/P ratio was used in our study to emphasize the practical importance of these two elements that play a role in endothelial functions. It was investigated whether this ratio was correlated with collateral development in CTO. In this study, we observed a positive correlation between the Mg/P ratio and good collateral development. This result shows that these elements, which are detected by a simple and rapid blood test, are actually of great clinical importance.

Coronary collateral development is an important factor in the nutrition of the myocardium in the CTO region. Good CCC development can reduce the infarct area and preserve left ventricular systolic function in case of CTO.<sup>18</sup>

In a study in which 216 patients who underwent primary PCI for STEMI were analyzed, normal coronary artery flow could not be achieved (no reflow) in 15.7% of the patients. The high rate of patients who could not achieve normal coronary artery blood flow in this study makes us think that CCC development is important to protect the heart from the harmful effects of ischemia.<sup>19</sup>

Many acquired factors can cause differences in the quality of the CCC.<sup>20</sup> In a study, the relationship between the development of CTO and oxidative stress parameters in patients with chronic coronary syndrome was investigated.<sup>21</sup> In this context, 29 CTO cases and 29 control group patients were included.<sup>21</sup> As a result of the study, it was stated that low serum vitamin A and C values and low vitamin C/vitamin E values may be determinative in estimating the risk of CTO.<sup>20</sup> In another study involving 176 patients with CTO and acute coronary syndrome, smoking, HT, and LVEF were not found to be significantly associated with collateral development.<sup>12</sup> In our study, we did not observe an important difference between the two groups in terms of mean LVEF value and HT frequency. However, in our regression analysis, smoking was statistically significantly higher in group I than group II.

In conclusion, Mg/P ratio is a parameter that affects coronary collateral development. High Mg/P ratio is associated with good collateral development in patients who had CTO. We think that our study will lead to controlled studies that can be done to determine whether low Mg/P ratio treatment is a predictive of clinical events in patients with coronary CTO.

## Study Limitations

Our study has some limitations. Since the healthy control group was not arranged, it would not be correct to generalize the results to all patients with CAD. Another one is that angiographically visualized collaterals constitute only a fraction of the total collateral arteries development, because very small collateral arteries cannot be visualized. Despite these limitations, it is the

first study in the literature to show that the Mg/P ratio is directly related to collateral development in CTO.

### Compliance with Ethical Standards

Ethics committee approval of the study was obtained from the Izmir Bakircay University Clinical Research Ethics Committee (Decision no: 618, Date: 01.06.2022). Signed voluntary consent was obtained from all patients included in the study.

### Conflict of Interest

The author declares no conflicts of interest.

### Author Contribution

MK, TG: Study idea, hypothesis, study design; TG, OŞ: Material preparation, data collection and analysis; MK: Writing the article; MK, OŞ: Critical review and publication process

### Financial Disclosure

None


### References

- McMurtry MS, Lewin AM, Knudtson ML, et al. The clinical profile and outcomes associated with coronary collaterals in patients with coronary artery disease. *Can J Cardiol.* 2011;27(5):581-588. doi:10.1016/j.cjca.2011.02.011
- Nacar AB, Erayman A, Kurt M, et al. The relationship between coronary collateral circulation and neutrophil/lymphocyte ratio in patients with coronary chronic total occlusion. *Med Princ Pract.* 2015;24(1):65-69. doi:10.1159/000365734
- Cui K, Lyu S, Song X, et al. Effect of coronary collaterals on prognosis in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Angiology.* 2018;69:803-811. doi:10.1177/0003319718768399
- Volpe SL. Magnesium, the metabolic syndrome, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2008;48:293-300. doi:10.1080/10408390701326235
- DiNicolantonio JJ, Liu J, O'Keefe JH. Magnesium for the prevention and treatment of cardiovascular disease. *Open Heart.* 2018;5(2):e000775. doi:10.1136/openhrt-2018-000775
- Li Q, Chen Q, Zhang H, et al. Associations of serum magnesium levels and calcium-magnesium ratios with mortality in patients with coronary artery disease. *Diabetes Metab.* 2020;46(5):384-391. doi:10.1016/j.diabet.2019.12.003
- Fang X, Liang C, Li M, Montgomery S, et al. Dose-response relationship between dietary magnesium intake and cardiovascular mortality: a systematic review and dose-based meta-regression analysis of prospective studies. *J Trace Elem Med Biol.* 2016;38:64-73. doi:10.1016/j.jtemb.2016.03.014
- Maier JA, Malpuech-Brugère C, Zimowska W, Rayssiguier Y, Mazur A. Low magnesium promotes endothelial cell dysfunction: implications for atherosclerosis, inflammation and thrombosis. *Biochim Biophys Acta.* 2004;1689(1):13-21. doi:10.1016/j.bbadis.2004.01.002
- Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Gao Z, Curhan G, Cholesterol and recurrent events trial investigators. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation.* 2005;112(17):2627-2633. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.553198
- Peng A, Wu T, Zeng C, et al. Adverse effects of simulated hyper- and hypo-phosphatemia on endothelial cell function and viability. *PLoS One.* 2011;6(8):e23268. doi:10.1371/journal.pone.0023268
- Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Philips RA. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *J Am Coll Cardiol.* 1985;5:587-592. doi:10.1016/s0735-1097(85)80380-6
- Karadeniz M, Karadeniz T, Sarak T, Alp Ç. The relationship between serum homocysteine levels and development of coronary collateral circulation in patients with acute coronary syndrome. *J Health Sci Med.* 2020;3(2):92-96. doi:10.32322/jhsm.657326
- Kostov K, Halacheva L. Role of Magnesium deficiency in promoting atherosclerosis, endothelial dysfunction, and arterial stiffening as risk factors for hypertension. *Int J Mol Sci.* 2018;19(6):1724. doi:10.3390/ijms19061724
- Banjanin N, Belojevic G. Relationship of dietary magnesium intake and serum magnesium with hypertension: a review. *Magnes Res.* 2021;34(4):166-171. doi:10.1684/mrh.2021.0492
- Zheltova AA, Kharitonova MV, Iezhitsa IN, Spasov AA. Magnesium deficiency and oxidative stress: an update. *Biomedicine (Taipei).* 2016;6(4):20. doi:10.7603/s40681-016-0020-6
- Onufrak SJ, Bellasi A, Shaw LJ, et al. Phosphorus levels are associated with subclinical atherosclerosis in the general population. *Atherosclerosis.* 2008;199(2):424-431. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2007.11.004
- Stevens KK, Denby L, Patel RK, et al. Deleterious effects of phosphate on vascular and endothelial function via disruption to the nitric oxide pathway. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(10):1617-1627. doi:10.1093/ndt/gfw252
- Jang WJ, Yang JH, Choi SH, et al. Long-term survival benefit of revascularization compared with medical therapy in patients with coronary chronic total occlusion and well-developed collateral circulation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(2):271-279. doi:10.1016/j.jcin.2014.10.010
- Senoz O, Yurdam FS. The effect of postdilatation on coronary blood flow and inhospital mortality after stent implantation in st-segment elevation myocardial infarction patients. *Int J Cardiovasc Acad.* 2021;7:132-139. doi:10.4103/ijca.ijca\_35\_21
- Pei J, Wang X, Xing Z. Traditional cardiovascular risk factors and coronary collateral circulation: a meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:743234. doi:10.3389/fcvm.2021.743234
- Aksu E, Celik E, Dagli M, Tolun FI, Balcioglu AS. Relationship between oxidative stress markers and presence of chronic total occlusion in coronary artery disease. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2022;32(4):430-434. doi:10.29271/jcpsp.2022.04.430

## Research Article | Araştırma Makalesi

### CAPSAICIN ATTENUATES BUPIVACAINE ANESTHESIA-INDUCED NEUROTOXICITY IN SH-SY5Y CELLS BY REGULATING APOPTOSIS

#### KAPSAİSİN APOPTOZU DÜZENLEYEREK SH-SY5Y HÜCRELERİNDE BUPİVAKAİN ANESTEZİSİNİN NEDEN OLDUĞU NÖROTOKSİSİTEYİ HAFİFLETMEKTEDİR

 Ahmet Altun<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Sivas Cumhuriyet University, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, Sivas, Türkiye.



#### ABSTRACT

**Objective:** Bupivacaine administered for local anesthesia can cause critical neurotoxicity and neurological dysfunctions. Any substance that can reduce bupivacaine-mediated toxic effects will be of great interest during surgical procedures and in the pain management process. In this context, we evaluated capsaicin, an alkaloid of *Capsicum annuum* (cayenne pepper), which has been intensively researched for its neuroprotective effect due to its various biological effects such as cardioprotective, anti-inflammatory, analgesic, thermogenic, and benefits on the gastrointestinal tract.

**Methods:** In this study, we researched the *in vitro* effect of capsaicin in SH-SY5Y cells with a model of bupivacaine-mediated neurotoxicity. Cell proliferation assay was handled by XTT, and apoptosis was determined by flow cytometry analysis.

**Results:** We observed a notable increase in apoptosis induction with a significant decrease in the viability of cells exposed to bupivacaine at 1 mM. We found that bupivacaine-mediated cytotoxicity was reduced when increasing concentrations of capsaicin were applied to bupivacaine-treated cells. At the same time, capsaicin also reduced apoptosis in SH-SY5Y cells exposed to bupivacaine.

**Conclusion:** According to our results, it is thought that the administration of capsaicin against bupivacaine-mediated neurotoxicity may be an alternative neuroprotective agent by suppressing the apoptosis response in neurons.

**Keywords:** Apoptosis, capsaicin, neurotoxicity, SH-SY5Y

#### Öz

**Amaç:** Lokal anestezi için uygulanan bupivakain, nöronlarda ciddi nörotoksosite ve nörolojik komplikasyonlara neden olabilmektedir. Bupivakain aracılı toksik etkileri azaltabilen olası bir maddenin, cerrahi işlemler sırasında ve ağrı yönetimi sürecinde büyük ilgi görecektir. Bu kapsamda, kardiyoprotektif, anti-inflamatuar, analjezik, termojenik gibi çeşitli biyolojik etkileri ve gastrointestinal sistem üzerinde faydaları nedeniyle yoğun olarak araştırılan kırmızı biberin (*Capsicum annuum*) bir alkaloidi olan kapsaisinin nöroprotektif etkisini değerlendirdik.

**Yöntem:** Bu çalışmada, kapsaisinin SH-SY5Y hücrelerinde bupivakain kaynaklı nörotoksosite üzerindeki *in vitro* etkisini araştırdık. Hücre canlılığı, XTT testi ile ölçüldü ve apoptoz, akış sitometri analizi ile ölçüldü.

**Bulgular:** 1 mM'de bupivakaine maruz kalan hücrelerin canlılığında önemli bir azalma ile apoptoz indüksiyonunda kayda değer bir artış gözlemledik. Bupivakain ile tedavi edilen hücrelere artan konsantrasyonlarda kapsaisin uygulandığında bupivakain aracılı sitotoksitenin azaldığını bulduk. Aynı zamanda kapsaisin, bupivakaine maruz kalan SH-SY5Y hücrelerinde apoptozu da azaltmıştır.

**Sonuç:** Elde ettiğimiz sonuçlara göre, bupivakain aracılı nörotoksositeye karşı kapsaisin uygulanmasının, nöronlardaki apoptoz yanıtının baskılanması yoluyla, alternatif bir nöroprotektif ajan olabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Apoptoz, kapsaisin, nörotoksosite, SH-SY5Y

\*Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: Ahmet Altun; Sivas Cumhuriyet University, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, Sivas, Türkiye.

Phone/Telefon: +90 (541) 381 73 31 e-mail/e-posta: md.ahmetaltun@gmail.com

Submitted/Başvuru: 01.08.2022

Accepted/Kabul: 06.09.2022

Published Online/Online Yayın: 15.10.2022

## Introduction

Local anesthetics have a good efficacy profile and a wide range of applications, from surgical pain relief to postoperative pain management. However, the neuron damage and neurotoxicity they cause remain a problem.<sup>1</sup> Clinical studies have shown that prolonged or high-dose exposure to local anesthetics can cause spinal neurotoxicity or cause irreversible neurological dysfunctions. A growing body of evidence shows that bupivacaine, which is frequently preferred due to its effect of blocking the impulse transmission in the nerves by inhibiting the permeability of sodium ions, causes severe neurotoxicity in both animals and humans through various neuronal signaling pathways.<sup>2</sup> Since local anesthetic drugs are necessary for clinical applications in medicine, developing a safe-effective agent that can prevent neurodysfunction is of critical importance in protecting against bupivacaine-mediated neurotoxicity. To date, there is still no effective method to reduce local anesthetic-induced neurotoxicity. For this reason, it is very important to reveal the mechanisms that lead to local anesthesia-induced neurotoxicity and to add potent and effective adjuvants to clinical local anesthetic administration protocols.<sup>3</sup>

Capsaicin, which constitutes 80-90% of capsaicinoids, is responsible for the bitterness of red pepper and is the alkaloid found naturally and mainly in *Capsicum* species.<sup>4</sup> Capsaicin and capsaicinoids, which are stated to have beneficial effects on many metabolic and dermatological diseases, have beneficial activities such as antioxidant, analgesic, anti-inflammatory, and neuroprotective effects.<sup>5</sup>

Despite the fact indicating that capsaicin exhibited an important effect against neurotoxicity, the effect of capsaicin on bupivacaine-induced neurotoxicity in SH-SY5Y cells remains unclear. Thus, the present study attempted to investigate whether capsaicin may protect bupivacaine-induced SH-SY5Y cells from death and explore the underlying mechanisms under such effects.

## Methods

### Cell Culture

SH-SY5Y human neuroblastoma cells were purchased from American Type Culture Collection (Manassas, VA, USA) and maintained in DMEM (Lonza, Walkersville, MD, USA) supplemented with 10% FBS (Sigma-Aldrich St. Louis, MO, USA), 2 mM L-glutamine, 100 mg/ml streptomycin, and 100 units/ml penicillin (Gibco Thermo Fisher Scientific) at 37°C in a humidified incubator containing 5% CO<sub>2</sub>.

### XTT Assay

To determine the neuroprotective effect of capsaicin, cell viability and XTT assay were applied. For experimental conditions, SH-SY5Y cells were maintained in a humidified incubator with 5% CO<sub>2</sub> at 37°C. Four different groups were assigned for the experimental protocol: 1.

control group, 2. capsaicin group (5, 10, 20, 40, 80, and 100 μM), 3. bupivacaine group (0.1, 0.5, 1, 2, 2.5, and 5 mM), 4. capsaicin + bupivacaine group (Cells exposed to capsaicin at concentrations of 2.5, 5, and 10 μM for 24 hours were then treated with bupivacaine (1 mM) for 2 hours. XTT test reagent was added to the groups whose incubation times were completed, and absorbance measurements were made by means of a spectrophotometer (Thermo, Germany) at 450 nm. Test results obtained with three independent replicates were expressed as % viability compared to control.

### Determination of Cell Apoptosis by Flow Cytometry

Apoptotic and late-apoptotic cells were determined in accordance with the Muse<sup>®</sup> Annexin V & Dead Cell kit manufacturer's instructions by flow cytometry analysis. SH-SY5Y cells treated with bupivacaine (1 mM) and/or capsaicin (60 μM) for 24 hours were then incubated with Annexin V and Dead Cell Reagent (Luminex, Austin, USA) for 20 minutes at 20-22°C. After that, early and late apoptotic cells were determined by the Guava<sup>®</sup> Muse<sup>®</sup> Cell Analyzer (Luminex, Europe).

### Statistical Analysis

All data offered as mean ± SD were analyzed with GraphPad Prism 7.0 software. ANOVA or Student's t-test was used for statistical comparisons. Statistical significance was accepted as  $p < 0.05$ .

## Results

### Bupivacaine-induced Neurotoxicity in SH-SY5Y Cells was Relieved by Capsaicin

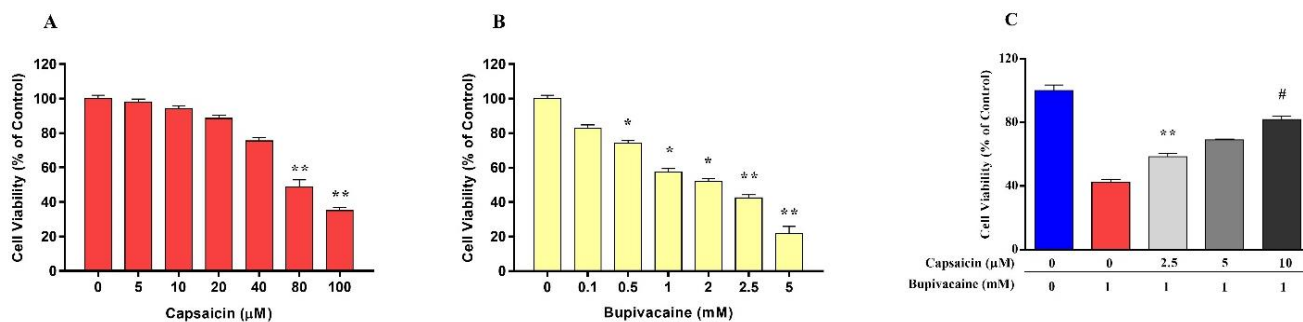
The XTT assay was applied to appraise the effects of capsaicin on the SH-SY5Y cell proliferation. There was no significant change in the viability of the cells with the alone administration of capsaicin (5, 10, 20, or 40 μM) compared to the control (Figure 1A). The IC<sub>50</sub> for capsaicin was 63 μM. In contrast, increasing concentrations of bupivacaine suppressed SH-SY5Y cell viability, while the concentration that induced 50% cell growth inhibition was 1 mM for bupivacaine (Figure 1B). Therefore, 1 mM bupivacaine was maintained in the subsequent experiment steps. Besides, 10 μM capsaicin administration strikingly reversed the inhibition of bupivacaine on SH-SY5Y cell viability (Figure 1C). These findings proposed that capsaicin could decrease bupivacaine-induced neurotoxicity in SH-SY5Y cells.

### Capsaicin Suppressed Bupivacaine-induced Apoptosis of SH-SY5Y Cells

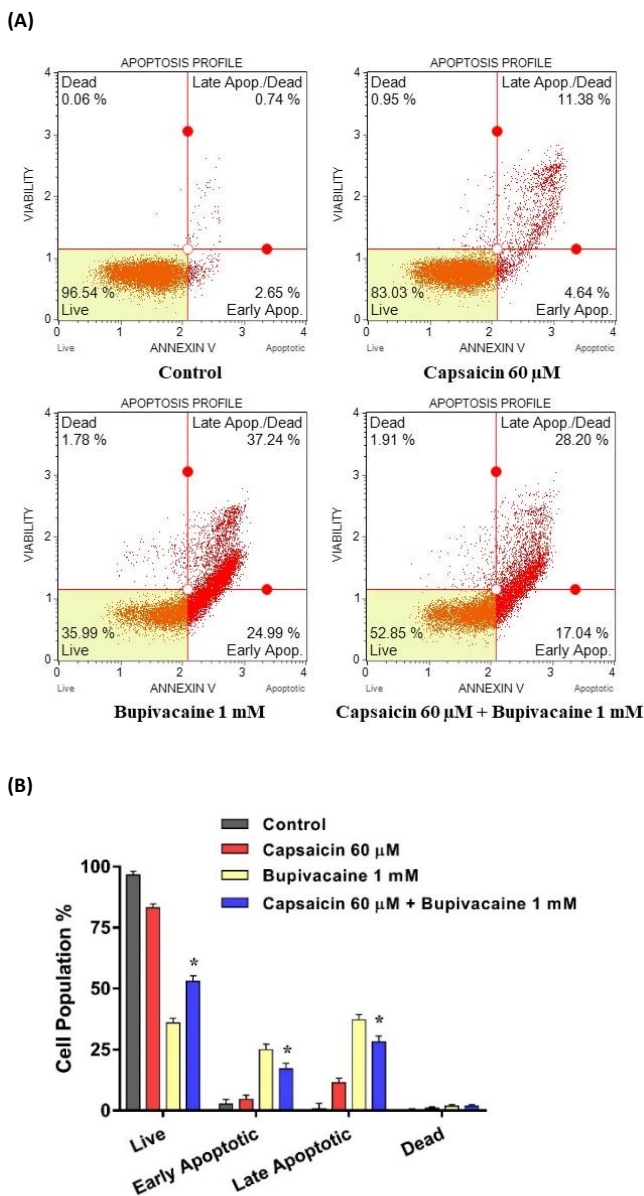
To understand the mechanism mediating the contribution of capsaicin to the reversal of bupivacaine-induced neurotoxicity, its effect on apoptosis was investigated by flow cytometry. The induction of apoptosis with bupivacaine alone was markedly suppressed by capsaicin (Figure 2). As a result, it has been suggested that capsaicin's suppression of SH-SY5Y cell



apoptosis is the mechanism mediating the alleviation of bupivacaine-induced neurotoxicity.



**Figure 1.** Capsaicin attenuated bupivacaine-induced cytotoxicity in SH-SY5Y cells. **(A)** Cell proliferation of SH-SY5Y cells treated with capsaicin (0, 5, 10, 20, 40, 80, and 100  $\mu$ M) for 24 h was determined using XTT assay. **(B)** Cell proliferation of SH-SY5Y cells exposed with bupivacaine (0.1, 0.5, 1, 2, 2.5, and 5 mM) for 24 h was detected using XTT assay. **(C)** Cell viability of SH-SY5Y cells treated with capsaicin (0, 2.5, 5, and 10  $\mu$ M) and/or bupivacaine (1 mM) was detected using XTT assay. \* $p$ <0.05, \*\* $p$ <0.01 compared with 0  $\mu$ M group; # $p$ <0.01 compared with 1 mM bupivacaine group.



**Figure 2.** Capsaicin decreased bupivacaine-induced cytotoxicity via inhibition of apoptosis in SH-SY5Y cells. SH-SY5Y cells were treated with 60  $\mu$ M capsaicin with or without 1 mM bupivacaine. **(A)** The quadrant graph representation of apoptotic cells detected by Annexin V and PI double staining. **(B)** The bar graph representation of calculated apoptosis cell rates.

### Discussion

Capsaicin, the irritant cause of cayenne peppers, is an inhibitor of TRPV1 ion channels. According to the exhaustively describing the effects of capsaicin on sensory receptors, it was found that it initiates the painful burning sensation in peripheral sensory receptors by TRPV1 channel activation mechanism.<sup>6</sup> There is evidence in the literature that TRPV1 is related to neurodegeneration: (I). Marinelli et al. suggested that TRPV1 has an essential role in brain ischemia by regulation of glutamate release and activating excitatory amino-acid receptors. (II). It has been shown that TRPV1 receptors are present at the brain sites where the cells are more susceptible to neurodegeneration.<sup>7,8</sup> (III). Capsaicin and vanilloid antagonist capsazepine (CZP) showed a neuroprotective effect against the ouabain-induced neurotoxicity in rats when administrated peripherally.<sup>9</sup> It has been reported that capsaicin has protective effects in terms of neurotoxicity and oxidative stress; however, no studies to date have focused on the role of capsaicin in bupivacaine-induced neurotoxicity. Although there are many studies focusing on protection against local anesthetic-mediated nerve injury, it remains a clinical challenge.<sup>10</sup> New methods and deeper understandings are still needed. SH-SY5Y cells are extensively used to study the neurotoxicity of bupivacaine as they can simulate the biological properties of neurons.<sup>11,12</sup> Increasing evidence has suggested that a number of biochemical processes and molecular mechanisms, such as excessive oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and activation of the apoptotic cascade, are recognized as mediators of bupivacaine-induced neurotoxicity.<sup>13</sup> Oxidative stress occurs when ROS is overproduced, and this is considered an important reason for promoting neuronal cellular dysfunction. Oxidative stress-mediated DNA damage is one of the most important threats to the genome stability of neurons.<sup>14</sup> Neuroblastoma SH-SY5Y cell, a type of tumor cell with low differentiation in the human nervous system, is frequently used in studies designed to

investigate the pathogenesis, prevention, and treatment of central nervous system diseases. Hence, scientists are using this model to study the mechanisms that mediate the peripheral neurotoxicity of local anesthetics.<sup>15,16</sup>

The concentrations used in *in vitro* experiments investigating the neurotoxicity of Local Anesthetics varied widely. In the previous study of Zhao et al., the IC<sub>50</sub> (half-maximum inhibitory concentration) of bupivacaine in the SH-SY5Y cell line model was approximately 1.5 mMol/L.<sup>10</sup> Wang et al. used 500 μM bupivacaine applied model in their study designed to investigate the neuroprotective effect of TET in SH-SY5Y cells.<sup>16</sup> In our study, considering the concentrations presented in the literature to determine the IC<sub>50</sub> of bupivacaine, when we applied increasing concentrations of bupivacaine, we determined the IC<sub>50</sub> of bupivacaine as 1 mM, for *in vitro* neurotoxicity modeling. In this study, 1 mM bupivacaine remarkably suppressed SH-SY5Y cell proliferation, as demonstrated by the XTT assay results. In addition, it was observed that capsaicin had no significant effect on SH-SY5Y cell proliferation in the concentration range of 5-100 μM, but the toxicity of bupivacaine-induced SH-SY5Y cells was able to prevent it.

Apoptosis is an essential process that accompanies a variety of physiological conditions. Increased oxidative stress and DNA damage caused by it have been accepted as basic mechanisms for the induction of cytotoxicity and apoptosis in neurons treated with bupivacaine.<sup>2</sup> Based on this observation; we performed apoptosis assay by flow cytometry to further demonstrate the protective function of capsaicin against bupivacaine-induced neurotoxicity. The results confirmed that capsaicin administration attenuated bupivacaine-induced neuronal apoptosis. After promising studies back in the literature, Pezzoli et al. showed that capsaicin crosses the blood-brain barrier and affects the central nervous system.<sup>17</sup> Lee et al. demonstrated that capsaicin reduces kainic acid-mediated epileptogenesis.<sup>18</sup> Huang et al. reported that capsaicin maintains cortical neurons against ischemia/reperfusion injury. They also show that this neuroprotective effect is strictly related to the dose.<sup>19</sup> In the present study, we also found that the apoptosis induced by bupivacaine in SH-SY5Y cells was reduced by the administration of capsaicin.

The findings of the present study are in accordance with the literature. In the current study, we managed to show that bupivacaine has a concentration-dependent strong cytotoxic effect on neuron cells. This finding verified that we could establish our neurotoxicity model. The single administration of capsaicin has shown another cornerstone of our hypothesis. Capsaicin did not have any cytotoxic effect on neuron cells which is relatively new data for literature since single administration of capsaicin is usually missed in the study setups.

Consequently, this study showed for the first time that capsaicin can alleviate bupivacaine-mediated neurotoxicity in SH-SY5Y cells by suppressing apoptosis. As a result, it has been suggested that capsaicin may be an attractive candidate for reducing the neurotoxicity

resulting from the use of bupivacaine and other similar local anesthetics.

### Compliance with Ethical Standards

Ethical approval for this study was granted by the Cumhuriyet University Clinical Research Ethics Committee with the approval number of 2021-06/18.

### Conflict of Interest

The author declares no conflicts of interest.

### Author Contribution

AA: Study idea, hypothesis, study design, material preparation, data collection and analysis

### Financial Disclosure

This study has been supported by Cumhuriyet University Scientific Research Projects Commission.

### References

- Petrar S, Montemurro T. Total local anesthetic administered is integral to the syndrome of local anesthetic systemic toxicity. *Anesthesiology*. 2014;121(5):1130-1131. doi:10.1097/ALN.0000000000000425
- Verlinde M, Hollmann MW, Stevens MF, Hermanns H, Werdehausen R, Lirk P. Local anesthetic-induced neurotoxicity. *Int J Mol Sci*. 2016;17(3):339. doi:10.3390/ijms17030339
- Yu X-J, Zhao W, Li Y-J, et al. Neurotoxicity comparison of two types of local anaesthetics: amide-bupivacaine versus ester-procaine. *Sci Rep*. 2017;7:45316. doi:10.1038/srep45316
- Chaudhary A, Gour JK, Rizvi SI. Capsaicin has potent anti-oxidative effects in vivo through a mechanism which is nonreceptor mediated. *Arch Physiol Biochem*. 2019;1-7.
- Zhang S, Wang D, Huang J, Hu Y, Xu Y. Application of Capsaicin as a potential new therapeutic drug in human cancers. *J Clin Pharm Ther*. 2020;45(1):16-28. doi:10.1111/jcpt.13039
- Yang F, Zheng J. Understand spiciness: mechanism of TRPV1 channel activation by capsaicin. *Protein Cell*. 2017;8(3):169-177. doi:10.1007/s13238-016-0353-7
- Marinelli S, Pascucci T, Bernardi G, Puglisi-Allegra S, Mercuri NB. Activation of TRPV1 in the VTA excites dopaminergic neurons and increases chemical- and noxious-induced dopamine release in the nucleus accumbens. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30(5):864-870. doi:10.1038/sj.npp.1300615
- Molot J, Sears M, Marshall LM, Bray RI. Neurological susceptibility to environmental exposures: pathophysiological mechanisms in neurodegeneration and multiple chemical sensitivity. *Rev Environ Health*. 2021;16. doi:10.1515/reveh-2021-0043
- Kukula O, Çiçekli MN, Şafak S, Günaydın C. Role of TRPV1 channels on glycogen synthase kinase-3β and oxidative stress in ouabain-induced bipolar disease. *J Recept Signal Transduct Res*. 2022;42(4):338-348. doi:10.1080/10799893.2021.1955928
- Zhao W, Liu Z, Luo J, et al. The roles of PARP-1 and XPD and their potential interplay in repairing bupivacaine-induced neuron oxidative DNA damage. *Aging (Albany NY)*. 2021;13(3):4274-4290. doi:10.18632/aging.202390

11. Liu ZJ, Zhao W, Lei HY, et al. High Glucose Enhances Bupivacaine-Induced Neurotoxicity via MCU-Mediated Oxidative Stress in SH-SY5Y Cells. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:7192798. doi:10.1155/2019/7192798
12. Yang Z, Hu S, He Y, Ji L. LINC00665 rescues bupivacaine induced neurotoxicity in human neural cell of SH-SY5Y through has-miR-34a-5p. *Brain Res Bull.* 2021;177:210-216. doi:10.1016/j.brainresbull.2021.10.004
13. Park CJ, Park SA, Yoon TG, Lee SJ, Yum KW, Kim HJ. Bupivacaine induces apoptosis via ROS in the Schwann cell line. *J Dent Res.* 2005;84(9):852-857. doi:10.1177/154405910508400914
14. Naoi M, Maruyama W, Shamoto-Nagai M, Yi H, Akao Y, Tanaka M. Oxidative stress in mitochondria: decision to survival and death of neurons in neurodegenerative disorders. *Mol Neurobiol.* 2005;31(1-3):81-93. doi:10.1385/MN:31:1-3:081
15. Friederich P, Schmitz TP. Lidocaine-induced cell death in a human model of neuronal apoptosis. *Eur J Anaesthesiol.* 2002;19(8):564-570. doi:10.1017/s0265021502000911
16. Wang S, Xia B, Qiao Z, et al. Tetramethylpyrazine attenuated bupivacaine-induced neurotoxicity in SH-SY5Y cells through regulating apoptosis, autophagy, and oxidative damage. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:1187-1196. doi:10.2147/DDDT.S196172
17. Pezzoli M, Elhamdani A, Camacho S, et al. Dampened neural activity and abolition of epileptic-like activity in cortical slices by active ingredients of spices. *Sci Rep.* 2014;4:6825. doi:10.1038/srep06825
18. Lee TH, Lee JG, Yon JM, et al. Capsaicin prevents kainic acid-induced epileptogenesis in mice. *Neurochem Int.* 2011;58(6):634-640. doi:10.1016/j.neuint.2011.01.027
19. Huang M, Cheng G, Tan H, et al. Capsaicin protects cortical neurons against ischemia/reperfusion injury via down-regulating NMDA receptors. *Exp Neurol.* 2017;295:66-76. doi:10.1016/j.expneurol.2017.05.001

## Research Article | Araştırma Makalesi

### RELATION OF CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC SCORE WITH SEVERITY AND COMPLEXITY OF CORONARY ARTERY DISEASE IN PATIENTS WITH NON-ST SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION

#### ST SEGMENT YÜKSELMESİZ MİYOKARD ENFARKTÜSÜ OLAN HASTALARDA CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> - VASC SKORUNUN KORONER ARTER HASTALIĞININ CİDDİYET VE KARMAŞIKLIĞI İLE İLİŞKİSİ

 Muhammed Rasit Tanircan<sup>1</sup>,  Ibrahim Ulas Ozturan<sup>2\*</sup>,  Nihat Sen<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Mardin Training and Research Hospital, Department of Cardiology, Mardin, Türkiye. <sup>2</sup>Kocaeli University, Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine, Kocaeli, Türkiye. <sup>3</sup>Defne Hospital, Department of Cardiology, Hatay, Türkiye.



#### ABSTRACT

**Objective:** This study aimed to determine the correlation between CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> -VASC score and the Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX) scoring system for predicting severity and complexity of coronary artery disease in patients with non-ST segment elevation myocardial infarction (NSTEMI).

**Methods:** This is a retrospective cross-sectional study conducted in a tertiary care center. The patients admitted to the emergency department (ED) with NSTEMI and who underwent the PCI were included. The patients' demographic, clinical and angiographic characteristics were gathered from the hospital electronic medical records. Echocardiography and angiography images were evaluated by an experienced interventional cardiologist blinded to the patients' clinical information. The CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC and SYNTAX scores were calculated. The primary outcome of this study was the correlation between the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC and SYNTAX scores.

**Results:** A total of 216 patients were included. The mean CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC and SYNTAX scores were 2.9±1.7 and 16.6±7.9, respectively. There were significant differences in the mean CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC scores between the low and moderate (2.8±1.7 and 3.4±1.7, respectively, p<0.001), and low and high-risk groups (2.8±1.7 and 3.7±1.8, respectively, p<0.001) according to the SYNTAX score risk classification. The rank correlation analysis showed a significant positive correlation between the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC and SYNTAX scores (Spearman's rho= 0.454, p=0.02).

**Conclusion:** This study showed a fair, positive correlation between the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC and SYNTAX scores. The use CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC score might be practical to predict the severity and complexity of coronary artery disease in patients admitted to the ED with NSTEMI.

**Keywords:** Non-ST elevation acute coronary syndrome, coronary artery disease, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC score, SYNTAX score

#### Öz

**Amaç:** Bu çalışmada ST segment yükselmesiz miyokard enfarktüsü (NSTEMI) olan hastalarda CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> -VASC skorunun koroner arter hastalığının ciddiyet ve karmaşıklığını predikte eden SYNTAX (Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery) skoru ile korelasyonunun belirlenmesi amaçlandı.

**Yöntem:** Bu retrospektif kesitsel çalışma bir üçüncü basamak sağlık merkezinde yürütüldü. Acil serviste NSTEMI tanısı alan ve perkütan koroner girişim uygulanan hastalar dahil edildi. Hastaların demografik, klinik ve anjiyografik özellikleri hastanenin elektronik veri sisteminden elde edildi. Ekokardiyografi ve anjiyografi görüntüleri hastaların klinik özelliklerine kör, deneyimli bir girişimsel kardiyolog tarafından değerlendirildi. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC ve SYNTAX skorları hesaplandı. Çalışmanın primer sonlanımı CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC ve SYNTAX skorları arasındaki korelasyondur.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 216 hasta dahil edildi. Ortalama CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC ve SYNTAX skorları sırasıyla 2,9±1,7 ve 16,6±7,9 olarak belirlendi. SYNTAX skoruna göre risk gruplarına ayrılan hastaların CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC skorları arasında düşük ve orta risk arasında (sırasıyla 2,8±1,7 ve 3,4±1,7, p<0,001), düşük ve yüksek risk arasında (sırasıyla, 2,8±1,7 ve 3,7±1,8, p<0.001) anlamlı fark izlendi. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC ve SYNTAX skorları arasında yapılan korelasyon analizinde anlamlı pozitif korelasyon belirlendi (Spearman's rho= 0,454, p=0,02).

**Sonuç:** Bu çalışmada CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC ve SYNTAX skorları arasında kabul edilebilir bir pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Acil serviste NSTEMI tanısı alan hastalarda koroner arter hastalığının ciddiyeti ve karmaşıklığını ön görmede CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC skorunun kullanılması fayda sağlayabilir.

**Anahtar Kelimeler:** ST segment yükselmesiz miyokard enfarktüsü, koroner arter hastalığı, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC skoru, SYNTAX skoru

\*Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: Ibrahim Ulas Ozturan; Kocaeli University, Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine, Kabaoglu, Baki Komsuoğlu Bulvarı No: 515, Umutepe, 41001 İzmit, Kocaeli, Türkiye.

Phone/Telefon: +90 (542) 660 94 11 e-mail/e-posta: ozturan.iu@gmail.com

Submitted/Başvuru: 01.08.2022

Accepted/Kabul: 19.09.2022

Published Online/Online Yayın: 15.10.2022

## Introduction

Coronary artery disease (CAD) is the most common reason for mortality among cardiovascular diseases.<sup>1</sup> Many factors can affect the complexity of CAD and treatment strategies, including the number and location of affected vessels, degree of stenosis, lesion characteristics or calcification of vessels.<sup>2</sup> These factors also affect the technical feasibility of percutaneous coronary intervention (PCI) and patient prognosis.<sup>2</sup> The Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX) scoring system has been developed to support clinical decision making in determining optimal treatment strategy, predicting prognosis, and taking early measures to prevent complications in high-risk patients who underwent to the PCI.<sup>3</sup> Risk stratification is angiographically made according to the coronary system dominancy, total occlusion, bifurcation or trifurcation lesion, aorto-ostial lesion, thrombus inclusion, tortuosity, length of lesion, calcification, and diffuseness of CAD.<sup>3</sup> Although validated, utility of SYNTAX is limited since it is an angiographic based system that focuses on anatomical complexity rather than predictive clinical variables or individualized risk predictions.<sup>4</sup> Additionally, early use of the SYNTAX score is not possible in some clinical conditions that emergent angiography is not required or in resource-limited settings where the angiography is not accessible.<sup>5-7</sup> Therefore, an easy-to-use risk prediction tool for predicting the severity of CAD could be beneficial where emergent angiography cannot be performed especially in emergency department or critical care setting.<sup>5-7</sup>

CHA2DS2-VASc score is recommended to assess thromboembolic risk in patients with non-valvular atrial fibrillation (A-fib).<sup>8</sup> The need for anticoagulation treatment is determined in high-risk patients according to the CHA2DS2-VASc score.<sup>8</sup> Thromboembolic risk factors include congestive heart failure (CHF), hypertension, advanced age ( $\geq 65$  years), diabetes mellitus (DM), female sex, stroke/transient ischemic attack (TIA) or thromboembolism and vascular disease (history of myocardial infarct, peripheral arterial disease, aortic plaque).<sup>8,9</sup> The risk variables for thromboembolism that included in CHA2DS2-VASc score, is also pose risks for CAD caused by atherosclerosis and inflammation.<sup>9</sup> However, the studies evaluated the value of CHA2DS2-VASc as a prediction tool for the severity and complexity of CAD is limited in the literature.<sup>4,9,10</sup>

This study aimed to determine the correlation between the CHA2DS2-VASc score and, the severity and complexity of CAD. We hypothesized that CHA2DS2-VASc score might be associated with the severity and complexity of CAD correlating with SYNTAX score.

## Methods

### Study Design, Settings and Population

This was a single center, retrospective, cross-sectional study conducted in a tertiary care hospital in January 2016. Institutional review board approval was obtained for the study (Mustafa Kemal University, Tayfur Sokmen Medical Faculty, Ethics Committee No: 20/10/2015/104). All adult patients diagnosed with non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI) in the ED and admitted to the coronary care unit between January 2015 and January 2016 were evaluated for the eligibility.

Exclusion criteria are listed below:

1. Patients who were <18 years old,
2. Patients with ST segment elevation myocardial infarction (STEMI),
3. Patients who had a history of A-fib,
4. Patients whose past medical history and other clinical characteristics that were required to calculate CHA2DS2-VASc score were not recorded in the hospital electronic medical record (EMR) system,
5. Patients whose echocardiography and angiography images were not included in the hospital EMR system to calculate left ventricular ejection fraction (LVEF) and SYNTAX score.

### Study Protocol

The patients' charts who admitted to coronary care unit from the ED with the diagnosis of NSTEMI were reviewed. The diagnosis of NSTEMI was defined as a positive cardiac biomarker (Troponin-I of 0.06 ng/mL) with no detectable ST segment elevation in electrocardiogram (ECG). Data screening was carried out using ICD-10 coding system (I20-I25). Before the enrollment, each patients' chart was reviewed in detail to gather data on the patients' demographic, clinical, and angiographic characteristics to calculate CHA2DS2-VASc and SYNTAX scores. The data of the patients in whom the eligibility criteria met were recorded on a standardized data collection form. Echocardiography and angiography images at the time of the diagnosis were evaluated by an experienced interventional cardiologist who was blinded to clinical information of the patients. SYNTAX score was determined according to angiography images. CHA2DS2-VASc score was calculated according to patients' past medical history recorded in the hospital EMR.

### Measurements

The CHA2DS2-VASc score was calculated by scoring 1 point for CHF (LVEF<40%), hypertension, advanced age (>65 years), DM, female sex, stroke/TIA or thromboembolism and vascular disease (history of myocardial infarct, peripheral arterial disease, aortic plaque), and 2 points for an age of >75 years and a history of stroke/TIA with a total score of 9 points<sup>8</sup>. The patients were classified in three risk groups (low: 0-2, moderate: 3-4, and high:  $\geq 5$ ) according to their CHA2DS2-VASc score<sup>11</sup>. LVEF was calculated from the recorded echocardiographic images using the modified Simpson method. The SYNTAX score was calculated using the 12-

item online calculator from [www.syntaxscore.org](http://www.syntaxscore.org). The score for each coronary lesion that was  $\geq 1.5$  millimeter (mm) and led a  $\geq 50\%$  of vessel stenosis was separately added to the overall SYNTAX scores. According to the overall score, the patients classified in low (<23 points), moderate (23-32) and high (>32) risk groups.

### Outcome Measures

The primary outcome of this study was the correlation between CHA2DS2-VAsC and SYNTAX scores in patients with NSTEMI.

### Data Analysis

IBM SPSS Statistics 18 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used to analyze the data. Normality of distribution was assessed using Kolmogorov-Smirnoff test for continuous variables. Continuous variables were expressed as mean and standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR) according to the normality of distribution. Categorical variables were expressed as numbers (n) and percentages (%). Kruskal-Wallis or ANOVA tests were used to compare independent groups for continuous variables, whereas the Chi-square test was used for categorical variables. Post-hoc pairwise comparisons were performed if a significant difference was detected in three group comparisons. Spearman correlation analysis was used to determine the correlation between CHA2DS2-VAsC and SYNTAX score. Significance was set at a p value of 0.05. Decimals were rounded for a better read.

### Results

A total of 216 NSTEMI patients were included in the study. Of the patients, 158 (78%) were male and the mean age was  $62 \pm 13$  years. The mean CHA2DS2-VAsC and SYNTAX scores were  $2.9 \pm 1.7$  and  $16.6 \pm 7.9$ , respectively. Other characteristics, including demographic and clinical features were shown in the Table 1.

There were significant differences in patients' smoking status, blood glucose level, glomerular filtration rate (GFR), LVEF and SYNTAX scores between the CHA2DS2-VAsC scores of 0-2, 2-5 and  $\geq 5$  points. Also, differences were detected in variables (age, sex, history of diabetes and hypertension) that included in CHA2DS2-VAsC score as expected (Table 2).

When the patients were classified according to severity and complexity of CAD (SYNTAX score), the CHA2DS2-VAsC score was significantly different among the three risk groups ( $p < 0.001$ ). In the post-hoc pairwise comparisons, this difference was detected between low-risk and moderate-risk ( $2.8 \pm 1.7$  and  $3.4 \pm 1.7$ , respectively,  $p < 0.001$ ), and low and high-risk groups ( $2.8 \pm 1.7$  and  $3.7 \pm 1.8$ , respectively,  $p < 0.001$ ). No significant difference was detected between moderate and high-risk groups ( $3.3 \pm 1.7$  and  $3.7 \pm 1.8$ , respectively,  $p = 0.318$ ) (Table 3).

**Table 1.** Demographics and clinical characteristics of the patients

	All patients, n= 216
<b>Demographics</b>	
Sex (male), n (%)	158 (73)
Age (years), M (IQR)	61.7 (12.8)
HTN, n (%)	144 (67)
DM, n (%)	149 (69)
HL, n (%)	69 (32)
Smoking, n (%)	96 (44)
<b>Clinical characteristics</b>	
Blood glucose (mg/dl) M (IQR)	155.0 (102.2)
GFR (ml/min) M (IQR)	72.5 (23.5)
Hgb (g/dl) M (IQR)	14.2 (1.8)
Total cholesterol (mg/dl) M (IQR)	194.3 (42.2)
LDL (mg/dl) M (IQR)	121.4 (34.8)
HDL (mg/dl) M (IQR)	36.9 (8.8)
Triglyceride (mg/dl) M (IQR)	173.5 (109.1)
LVEF %, M (IQR)	42.4 (9.5)
SYNTAX score, m (SD)	16.6 (7.9)
CHA2DS2VAsC score, m (SD)	2.9 (1.7)

M: median, IQR: interquartile range, HTN: hypertension, DM: diabetes mellitus, HL: hyperlipidemia, GFR: glomerular filtration rate, Hgb: hemoglobin, LDL: low density lipoprotein, HDL: high density lipoprotein, LVEF: left ventricle ejection fraction, m: mean, SD: standard deviation.

The rank correlation analysis showed a significant positive correlation between the CHA2DS2-VAsC and SYNTAX scores (Spearman's  $\rho = 0.454$ ,  $p = 0.02$ ).

### Discussion

This study showed a fair positive correlation between the CHA2DS2-VAsC and SYNTAX score in patients who underwent coronary angiography with a diagnosis of NSTEMI. This result indicated that the use of CHA2DS2-VAsC score might be suggestive in predicting the severity and complexity of CAD.

Risk assessment is essential in patients with CAD for identifying high risk patients to predict cardiac morbidity and mortality, potential complications and determining revascularization strategies.<sup>2</sup> To date, many clinical risk stratification tools have been recommended to use in the decision-making of patients who are admitted with findings suggesting acute coronary syndrome.<sup>12</sup> These scoring systems generally include risks related to clinical history, physical exam, ECG, echocardiography findings and cardiac biomarkers.<sup>12,13</sup> Although they are very sensitive for ruling out low risk patients in the clinical settings; additional evaluation and/or interventions are required to predict cardiac adverse events in those with higher risk groups.<sup>12,14</sup> The SYNTAX is an angiographic-based scoring system that help clinicians to determine treatment strategies and prognosis in high-risk patients.<sup>3</sup> However, angiographic evaluation of the coronary vessels is not always feasible in the clinical settings.<sup>5-7</sup> The

CHA2DS2-VASc score is a validated easy-to-use risk assessment tool for thromboembolism.<sup>11</sup> Although it has been used to assess stroke risk in patients with A-fib,

utilization of the CHA2DS2-VASc is suggested for predicting adverse outcomes in several cardiovascular diseases.<sup>15</sup>

**Table 2.** Comparison of the demographic and clinical characteristics according to the CHA2DS2VASc risk assessment

	Low CHA2DS2VASc score (0-2) n=100	Moderate CHA2DS2VASc score (2-5) n=74	High CHA2DS2VASc score (≥5) n=42	P value
<b>Demographics</b>				
Sex (male), n (%)	85 (85)	40 (54)	33 (78.5)	<0.001
Age (years), M (IQR)	61.5 (12.8)	63.4 (12.6)	59.3 (12.9)	<0.001
HTN, n (%)	56 (56)	53 (72)	35 (83)	<0.001
DM, n (%)	60 (60)	52 (70)	37 (88)	<0.001
HL, n (%)	33 (33)	22 (29)	14 (33)	0.131
Smoking, n (%)	58 (58)	31 (42)	7 (17)	<0.001
<b>Clinical characteristics</b>				
Blood glucose (mg/dl) M (IQR)	151.8 (73.2)	209.3 (97.8)	238.4 (145.6)	<0.001
GFR (ml/min) M (IQR)	89.3 (20.8)	78.2 (16.1)	66.3 (18.6)	<0.001
Hgb (g/dl) M (IQR)	151.1 (1.6)	14.8 (1.5)	13.3 (1.9)	<0.001
Total cholesterol (mg/dl) M (IQR)	191.3 (46.8)	172.4 (34.5)	181.7 (52.8)	0.132
LDL (mg/dl) M (IQR)	121.1 (21.2)	103.5 (28.6)	121.7 (34.2)	0.74
HDL (mg/dl) M (IQR)	31.8 (8.9)	36.2 (8.4)	38.3 (9.9)	0.25
Triglyceride (mg/dl) M (IQR)	178.2 (114.3)	163.1 (92.5)	153.7 (94.9)	0.64
LVEF %, M (IQR)	41.6 (8.4)	33.8 (8.9)	33.7 (9.3)	<0.001

M: median, IQR: interquartile range, HTN: hypertension, DM: diabetes mellitus, HL: hyperlipidemia, GFR: glomerular filtration rate, Hgb: hemoglobin, LDL: low density lipoprotein, HDL: high density lipoprotein, LVEF: left ventricle ejection fraction

**Table 3.** Comparison of the risk groups according to the SYNTAX and CHA2DS2VASc scores

	All groups	Low SYNTAX score (<23)	Moderate SYNTAX score (23-32)	High SYNTAX score (>32)	p value
CHA2DS2VASc score, m (SD)	2.9 (1.7)	2.8 (1.7)	3.3 (1.7)	3.7 (1.8)	<0.001
		Low CHA2DS2VASc score (0-2)	Moderate CHA2DS2VASc score (2-5)	High CHA2DS2VASc score (> 5)	
SYNTAX score, m (SD)	16.6 (7.4)	16.6 (7.4)	16.9 (7.7)	17.8 (7.6)	<0.001

m: mean, SD: standard deviation

In the recent years, the CHA2DS2-VASc score has been studied as an alternative prediction tool for cardiac adverse events in patients with acute coronary syndrome (ACS). Kurtul et al. conducted a retrospective validation study for CHA2DS2-VASc score for predicting higher atherosclerotic burden in patients with ACS.<sup>9</sup> The CHA2DS2-VASc score was found to be significantly higher in patients with high SYNTAX score than the patients with moderate and low SYNTAX score ( $4.24 \pm 1.49$ ,  $2.89 \pm 1.49$ , and  $2.40 \pm 1.36$ , respectively,  $p < 0.001$ ).<sup>9</sup> It was suggested that higher CHA2DS2-VASc score could be an independent predictor for higher coronary atherosclerotic burden in patients with ACS. Another study by Akboga et al. evaluated the prognostic value of CHA2DS2-VASc for predicting high risk patients according to the SYNTAX score in patients with NSTEMI.<sup>4</sup> A significant positive correlation has been reported between CHA2DS2-VASc and SYNTAX scores ( $r=0.320$ ).

Also, the CHA2DS2-VASc score of  $> 4$  had been found to be associated with in-hospital mortality (OR: 1.445, 95% CI, 1.268-1.648,  $p < 0.001$ ).<sup>4</sup> It was suggested that both CHA2DS2-VASc and SYNTAX scores could be beneficial in predicting prognosis in patients with NSTEMI. Moreover, the CHA2DS2-VASc score has been reported to have a better predictive performance than SYNTAX score for in-hospital mortality (hazard ratio of 1.9 and 1.05, respectively).<sup>4</sup> Similarly, our study also showed that the CHA2DS2-VASc score was significantly higher in patients with high SYNTAX score than in those with moderate and low SYNTAX scores.

There are some other risk stratification tools has been studied as an alternative to the SYNTAX score. Tasolar et al. compared the Global Registry for Acute Coronary Events (GRACE), Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) and CHA2DS2-VASc scores in predicting severity and complexity of CAD, and in hospital MACE in patients

with NSTEMI.<sup>10</sup> The CHA2DS2-VAsC score has been found to be comparable with the GRACE and TIMI for predicting severity and complexity of CAD, and in-hospital MACE. Also, consistent with our study results, a fair positive correlation was reported between the CHA2DS2-VAsC and SYNTAX scores ( $r=0.574$ ,  $p<0.001$ ).<sup>10</sup> Ma et al. evaluated the prognostic value of CHADS2 and CHA2DS2-VAsC scores for post-discharge outcomes in patients with ACS who underwent PCI.<sup>16</sup> The performance of CHA2DS2-VAsC score was found to be associated with MACE with a c statistic of 0.614, whereas CHADS2 did not reach statistical significance.<sup>16</sup> Although the primary outcome of our study was only correlation of CHA2DS2-VAsC with SYNTAX score, interpreting our results with previous studies, it could be deducible that the use of CHA2DS2-VAsC in variety clinical settings including EDs, critical care or hospital wards, could be practical in predicting risks for in-hospital or post-discharge mortality, and other non-lethal cardiovascular complications. Therefore, in patients with no prior angiographic evaluation, or when an emergent angiographic intervention is not feasible, the CHA2DS2-VAsC score could help clinicians to determine cardiovascular risk and optimize treatment opportunities.

#### Limitations

This study has a number of limitations. First, this is a single-center, retrospective study conducted with a relatively limited number of patients. This limits the generalizability of study results. Second, the primary outcome of this study was the correlation of the CHA2DS2-VAsC score with the SYNTAX score. Therefore, the predictive performance of the CHA2DS2-VAsC score for the clinical outcomes was not evaluated in this study. The association between the patient risk and adverse outcomes cannot be interpreted from this study. Third, the study included NSTEMI patients who were admitted from the ED. Including patients from critical care units or hospital wards might affect the study results.

#### Conclusion

The CHA2DS2-VAsC score could be a practical risk assessment tool that is correlated with the severity and complexity of CAD in patients admitted to the ED with NSTEMI. The use of this score might help clinicians in decision-making where the angiographic evaluation of coronary vessels is not readily available.

#### Compliance with Ethical Standards

This study was approved by the Ethics Committee of Mustafa Kemal University, Tayfur Sokmen Medical Faculty (No:20/10/2015/104).

#### Conflict of Interest

None.

#### Author Contribution

Authors contributed equally to this work.

#### Financial Disclosure

None.

#### References

- Ralapanawa U, Sivakanesan R. Epidemiology and the magnitude of coronary artery disease and acute coronary syndrome: a narrative review. *J Epidemiol Glob Health*. 2021;11(2):169-177. doi:10.2991/jegh.k.201217.001
- Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-1367. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575
- Head SJ, Farooq V, Serruys PW, Kappetein AP. The SYNTAX score and its clinical implications. *Heart*. 2014;100(2):169-177. doi:10.1136/heartjnl-2012-302482
- Akboğa MK, Yılmaz S, Yalçın R. Prognostic value of CHA2DS2-VAsC score in predicting high syntax score and in-hospital mortality for non-ST elevation myocardial infarction in patients without atrial fibrillation. *Anatol J Cardiol*. 2021;25(11):789-795. doi:10.5152/AnatolJCardiol.2021.03982
- Hatamnejad MR, Heydari AA, Salimi M, Jahangiri S, Bazrafshan M, Bazrafshan H. The utility of SYNTAX score predictability by electrocardiogram parameters in patients with unstable angina. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022;22(1):1-11. doi:10.1186/s12872-022-02455-6
- Maleki M, Tajil A, Separham A, et al. Association of neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) with angiographic SYNTAX score in patients with non-ST-Segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS). *J Cardiovasc Thorac Res*. 2021;13(3):216-221. doi:10.34172/jcvtr.2021.40
- Bedel C, Korkut M, Aksoy F, Kuş G. Usefulness of Immature Granulocytes to Predict High Coronary SYNTAX Score in acute coronary syndrome; a cross-sectional study. *Arch Acad Emerg Med*. 2020;8(1):e73.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the Europe. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612
- Kurtul A, Acikgoz SK. Validation of the CHA2DS2-VAsC Score in predicting coronary atherosclerotic burden and in-hospital mortality in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2017;120(1):8-14. doi:10.1016/j.amjcard.2017.03.266
- Taşolar H, Çetin M, Ballı M, et al. CHA2DS2-VAsC-HS score in non-ST elevation acute coronary syndrome patients: Assessment of coronary artery disease severity and complexity and comparison to other scoring systems in the prediction of in-hospital major adverse cardiovascular events. *Anatol J Cardiol*. 2016;16(10):742-748. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2015.6593
- Friberg L, Rosenqvist M, Lip GYH. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*. 2012;33(12):1500-1510. doi:10.1093/eurheartj/ehr488
- Alyeşil C, Yılmaz S, Özturan İU, Pekdemir M, Yaka E, Doğan NÖ. Reliability of chest pain risk scores in cancer patients with suspected acute coronary syndrome. *Clin Exp Emerg Med*. 2020;7(4):275-280. doi:10.15441/ceem.19.088



13. Duyan M, Ünal AY, Özturan İU, Günsoy E. Contribution of caval index and ejection fraction estimated by e-point septal separation measured by emergency physicians in the clinical diagnosis of acute heart failure. *Turkish J Emerg Med.* 2020;20(3):105-110. doi:10.4103/2452-2473.290065
14. Rahmani R, Majidi B, Ariannejad H, Shafiee A. The Value of the GRACE Score for Predicting the SYNTAX Score in Patients with Unstable Angina/Non-ST Elevation Myocardial Infarction. *Cardiovasc Revascularization Med.* 2020;21(4):514-517. doi:10.1016/j.carrev.2019.07.023
15. Fauchier L, Lecoq C, Ancedy Y, et al. Evaluation of 5 Prognostic Scores for Prediction of Stroke, Thromboembolic and Coronary Events, All-Cause Mortality, and Major Adverse Cardiac Events in Patients with Atrial Fibrillation and Coronary Stenting. *Am J Cardiol.* 2016;118(5):700-707. doi:10.1016/j.amjcard.2016.06.018
16. Ma X, Shao Q, Dong L, et al. Prognostic value of CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores for post-discharge outcomes in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(30):e21321. doi:10.1097/MD.00000000000021321



## Research Article | Araştırma Makalesi

# THE EFFECT OF MECLOFENAMIC ACID ON THE INVASION AND MIGRATION OF LNCaP PROSTATE CARCINOMA CELLS

## MEKLOFENAMİK ASİTİN LNCaP PROSTAT KANSERİ HÜCRELERİNİN İNVAZYON VE MİGRASYONUNA ETKİSİ

Aylin Kanlı<sup>1</sup>, Sevinc Yanar<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Kocaeli University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Kocaeli, Türkiye. <sup>2</sup>Sakarya University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Sakarya, Türkiye.



### Abstract

**Objective:** The treatment of prostate cancer has not significantly advanced despite several research to enhance early diagnosis and the introduction of innovative therapy agents. Prostate cancer metastasis is also a significant obstacle to treatment approaches. Therefore, the aim of the current investigation was to examine how the non-steroidal anti-inflammatory medicine meclufenamic acid (MA) affected the invasion and migration of LNCaP prostate cancer cells.

**Methods:** Firstly, the non-toxic concentrations of MA on LNCaP cells were determined by trypan blue exclusion assay. After that, the effect of MA on migration and invasion was evaluated by wound healing assay and matrigel invasion assay, respectively. Finally, western blotting was used to determine the vimentin expression level, a marker for the transition of epithelial to mesenchymal cells.

**Results:** The results of trypan blue exclusion assay showed that 60 and 80  $\mu$ M concentrations of MA were non-toxic to the cells. The migration rate of non-treated control cells was 44.4%, while it was significantly reduced to 12.9% and 2.9% in 60 and 80  $\mu$ M MA-treated groups, respectively. When the cells were treated with 80  $\mu$ M MA, it significantly reduced the invasion of LNCaP cells from 52% to 30.3%. Vimentin expression was considerably decreased in MA-treated cells, according to the results of a western blot.

**Conclusion:** This study demonstrates for the first time that MA inhibits the migration and invasion of prostate cancer LNCaP cells by decreasing the expression level of vimentin.

**Keywords:** Meclofenamic acid, prostate cancer, invasion, migration, vimentin

### Öz

**Amaç:** Prostat kanserinde erken teşhise ve yeni tedavi ajanlarının geliştirilmesine yönelik çeşitli çalışmalara rağmen, tedavide önemli bir ilerleme kaydedilememiştir. Ayrıca, prostat kanserinde metastaz tedavide büyük zorluk oluşturmaktadır. Bu nedenle, bu çalışmada nonsteroid antiinflamatuar bir ilaç olan meclufenamik asidin (MA) LNCaP prostat kanseri hücrelerinin migrasyonu ve invazyonu üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** İlk olarak, MA'nın LNCaP hücrelerine toksik olmayan konsantrasyonları, tripan mavisi analizi ile belirlendi. Daha sonra, MA'nın migrasyon ve invazyon üzerindeki etkisi, sırasıyla yara iyileştirme analizi ve matrigel invazyon analizi ile değerlendirildi. Son olarak, epitelyal-mezenkimal hücre geçişi için bir belirteç olan vimentinin ifade düzeyi western blotlama ile tespit edildi.

**Bulgular:** Tripan mavisi analizinin sonuçları, 60 ve 80  $\mu$ M MA konsantrasyonlarının hücreler için toksik olmadığını göstermiştir. İlaç uygulanmamış kontrol hücrelerinin migrasyon oranı %44,4 iken, bu oran 60 ve 80  $\mu$ M MA uygulanmış gruplarda istatistiksel olarak önemli ölçüde, sırasıyla, %12,9 ve %2,9'a düşmüştür. 80  $\mu$ M MA uygulanan hücrelerde invazyon oranının %52'den %30.3'e düştüğü görülmüştür. Western blotlama sonuçları, MA verilen hücrelerde vimentin ifade seviyesinin önemli ölçüde azaldığını göstermiştir.

**Sonuç:** Çalışma sonucunda, MA'nın vimentin ekspresyon seviyesini azaltarak LNCaP prostat kanseri hücrelerinin migrasyonu ve invazyonunu azalttığı ilk kez gösterilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Meklofenamik Asit, prostat kanseri, invazyon, migrasyon, vimentin

\*Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: Sevinc Yanar; Sakarya University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Sakarya, Türkiye.

Phone/Telefon: +90 (264) 295 31 42

e-mail/e-posta: sevincyanar@sakarya.edu.tr

Submitted/Başvuru: 25.08.2022

Accepted/Kabul: 13.09.2022

Published Online/ Online Yayın: 15.10.2022

## Introduction

Prostate cancer (PC) has become one of the most often diagnosed cancer and the second-leading cause of cancer related deaths in men globally. Age has a significant impact on both the incidence and mortality rates of PC with the average age at the time of diagnosis being sixty-six years.<sup>1</sup> PC develops slowly at first and needs androgens to expand. Early-stage PC responds to androgen-depletion treatment because it is androgen-sensitive. Unfortunately, following the first response to medication, the majority of patients relapse, and the condition advances from being androgen-dependent to being androgen-independent (i.e., castration-resistant PC).<sup>2</sup> Furthermore, castration resistance brings great challenges to the treatment of patients. Therefore, the focus of the PC battle has shifted to the creation of new therapy approaches.

Despite various studies to improve the early detection and development of novel treatment agents, no significant progress has been made in the treatment of PC. Unfortunately, the mortality rate of PC is still very high. Moreover, the metastasis of prostate carcinoma is a major challenge in clinical trials.<sup>3</sup> Beginning with the detachment of cancerous cells from primary tumor area, the multi-stage process of metastasis includes migration, invasion of the tissues nearby, intravasation, circulation-system-based transport, secondary-site arrest, extravasation with the help of matrix metalloproteinases (MMPs), and finally growth in the secondary organ.<sup>4</sup> Epithelial-to-mesenchymal cell transition (EMT) enables invasion and metastasis in cancer cells. During this transition, the expression of several proteins is regulated including extracellular matrix (ECM) proteins and enzymes involved in the breakdown of ECM.<sup>5</sup> Inflammation significantly contributes to the metastasis of tumors. Inflammatory proteins are accepted as potent inducers of EMT. Inflammatory cytokines including TGF $\beta$ , and TNF $\alpha$  activate transcription factors including NF- $\kappa$ B, STAT3, Smads, Twist, and Snail which promote EMT. A significant indicator of EMT is the loss or decrease of E-cadherin expression and overexpression of mesenchymal cell proteins like N-cadherin, vimentin, and MMPs.<sup>6,7</sup> The challenge of EMT for cancer patients is that it induces resistance to anticancer therapy.<sup>6</sup> Therefore, inhibition of EMT, hence migration and invasion, is important as an effective treatment strategy against cancer.

Recently, anti-inflammatory drugs have emerged as promising anticancer agents that act via several mechanisms, including inhibition of growth, cell cycle arrest, and apoptosis of several carcinoma cells.<sup>8</sup> Meclofenamic acid (MA), a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID), has been shown to have anti-carcinogenic effects in addition to its anti-inflammatory properties.<sup>9-13</sup> It has been shown that MA inhibited the growth of several cancer types including uterine cervical cancer and bladder cancer. However, it was realized that there is no study investigating the role of MA on androgen-dependent PC. Therefore, in this study, it was

aimed to investigate the effect of MA on the invasion and migration of LNCaP PC cells.

## Methods

### Cell culture and reagents

The human PC cell line LNCaP was purchased (ATCC, Rockville, MD, USA). The cells were maintained in RPMI-1640 medium (Thermo Fisher Scientific, USA) containing high glucose, supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS) and 100 U/mL penicillin, and 100  $\mu$ g/mL streptomycin. They were grown at 37°C in an incubator that was humidified with 5% CO<sub>2</sub>. MA was purchased (Sigma-Aldrich, M4531, USA) and prepared by dissolving 200 mg in 1 ml of DMSO. After this stock solution was obtained, different concentrations were prepared using the RPMI medium.

### Cell Proliferation Assay

The proliferation of cells was determined by trypan blue exclusion (TBE) assay. The cells were seeded in triplicates at a density of 4 $\times$ 10<sup>4</sup> cells per well on 24-well culture plates. The cells were exposed to various concentrations of MA (20, 40, 60, 80, 100, and 120  $\mu$ M) for 24, 48, and 72 hours after adhering overnight at 37°C. Harvested cells in PBS were combined with an equivalent volume of trypan blue solution following the incubation period. Live and dead cells in the mixed solution were counted by using a hemocytometer.

### Wound Healing Assay

A wound healing assay was used to study the migration of LNCaP cells. 6-well plates were used to seed the cells (3 $\times$ 10<sup>5</sup>). Using the plate lid as a ruler, cells in each well were scraped uniformly throughout the well with a sterile 200  $\mu$ l tip when they had reached 90% confluence. The cells were rinsed three times with PBS before being added to a growth medium containing 1% FBS and treated with MA at appropriate concentrations (60 and 80  $\mu$ M) for 48 hours. Images were taken under a microscope immediately after wounding and 12, 24 h post wounding (Nikon, Tokyo, Japan). The wound widths were analyzed by using ImageJ.<sup>14</sup> Using Graphpad Prism 9.1.0, the percentage of wound closure was determined and the graph was created (La Jolla, CA, ABD). The tests were carried out three times.

### Matrigel Invasion Assay

The BD BioCoat Matrigel Invasion Chambers were used to evaluate the invasive capacity of LNCaP cells (Corning, BD No. 354480, USA). 500  $\mu$ l of serum-free media was used to hydrate the 8 mm porous membranes coated with matrigel for 2 hours. After the hydration period, 1 $\times$ 10<sup>5</sup> cells per insert in 500  $\mu$ l of RPMI were put into upper chambers, and 750  $\mu$ l of RPMI with 20% FBS into the lower chambers. Non-invasive cells on top of the membrane were eliminated using cotton swabs following a 24 h incubation period at 37°C. Using a diff-quick staining kit (Polysciences, 26419-8), the cells that invaded

the other side of the membranes were stained after fixation. After cells were fixed with solution A for 4 minutes, they were stained with solution B and C, respectively, for 4 minutes. Finally, the cells were gently rinsed twice with distilled water. Under a microscope, the stained cells were counted and photographed in five randomly chosen fields. The same procedure was followed by using control inserts that were not coated with matrigel. All the experiments were performed in triplicate. The percentage of invasion was calculated using the formula as suggested by the manufacturer (Corning, BD No. 354480, USA)

**Western Blotting**

Total proteins were extracted as previously described.<sup>15</sup> 20 µg of protein from each sample was separated on 12% SDS-PAGE and then transferred to PVDF membranes (Roche, Indianapolis, IN, USA). The membrane was blocked by non-fat milk and incubated with goat anti-mouse primary antibodies against vimentin (1:2000, Clone E-5, sc-373717, Santa Cruz, USA) overnight at 4°C. The protein bands were identified by ECL after one hour of incubation with HRP-conjugated goat anti-mouse secondary antibody (1:1000 dilution). For band normalization, the same membrane was stripped and treated with beta-actin (1:2000, ACTBD, sc-81178, Santa Cruz, USA). ImageJ was used for band analysis.<sup>14</sup>

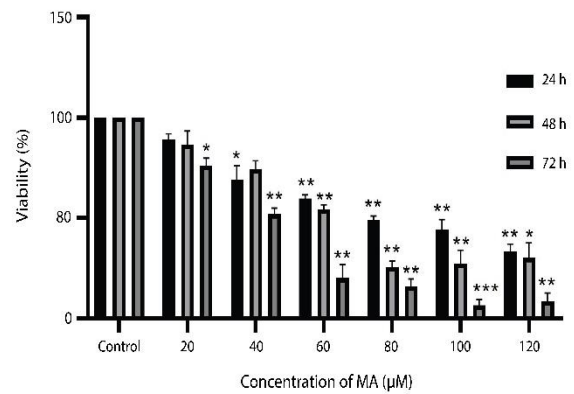
**Statistical Analysis**

The data were statistically analyzed using GraphPad Prism 9.1.0 (La Jolla, CA, ABD) and reported as the mean ± standard deviation of three independent experiments. For multiple comparisons, one-way analysis of variance (ANOVA) and Tukey's test were utilized. In order to compare groups, a two-way ANOVA analysis was also carried out. p values under 0.05 were considered statistically significant.

**Results**

**MA reduces prostate cancer cell proliferation**

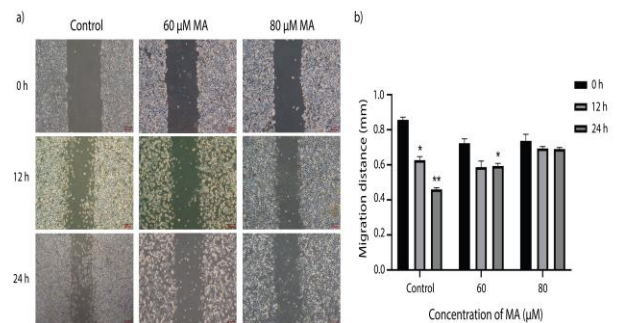
LNCaP cells were exposed to increasing concentrations of MA (20, 40, 60, 80, 100, and 120 µM) for different time periods (24, 48, and 72 hours) to compare their relative sensitivities to the growth inhibition of MA. It was aimed to determine the suitable concentrations and exposure time for further experiments. The outcomes showed that MA inhibited the proliferation of LNCaP cells in a dose- and time-dependent manner. The viability of cells was statistically significantly reduced (p<0.05) at 40 µM and higher concentrations of MA after 24 h incubation, whereas significantly reduced viability (p<0.05) was detected at 20 µM and higher concentrations for 72 h treatment (Figure 1). 80 µM of MA treatment for 24 h decreased the viability of LNCaP cells to 49.2%, while 60 µM reduced the viability to 54.1% when treated for 48 h. Thus, 60 and 80 µM concentrations of MA were chosen for further analysis to evaluate the effect of the drug on the migration of LNCaP cells.



**Figure 1.** The effects of MA on the proliferation of LNCaP cells. Relative cell viability was measured after treatment with 20, 40, 60, 80, 100 and 120 µM of MA (\*p<0.05, \*\* p<0.005, \*\*\*p<0.0005).

**MA inhibits the migration and invasion of LNCaP cells**

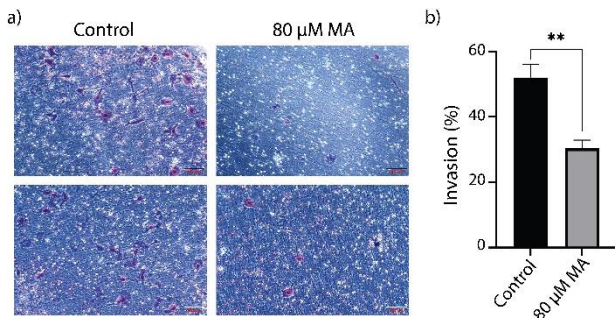
To analyze the suppressive effect of MA on the migration of LNCaP cells, a wound-healing assay was performed. As shown in Figure 2a, treatment with MA suppressed the migration of these cells. Furthermore, this enormous inhibitory impact was dose- and time-dependent. The migration rate of non-treated control cells was 44.4%, while it was 12.9% and 2.9% in 60 and 80 µM MA treated groups, respectively. The initial wound distances were 0.84, 0.70, and 0.70 mm for control, 60, and 80 µM MA treated groups, respectively. The distance was statistically significantly reduced (p<0.005) to 0.47 mm in the control group and to 0.61 (p<0.05) in the 60 µM MA treated group (Figure 2b). However, there was not statistically significant drop in wound distance in the 80 µM MA treated group. Thus, 80 µM MA treatment for 24 hours inhibited the migration of LNCaP cells.



**Figure 2.** The effect of MA on LNCaP cell migration. The migration of LNCaP cells was evaluated using wound healing assay. a) After 12 and 24 h of incubation, the scratches were photographed (magnification, ×40) and b) the migration distances were measured (\*p<0.05, \*\* p<0.005). The data are presented as mean ± standard deviation of three independent experiments.

We further examined the effect of MA on the invasion of LNCaP cells using the Matrigel invasion assay. Since treatment by 80 µM MA for 24 h inhibited the migration

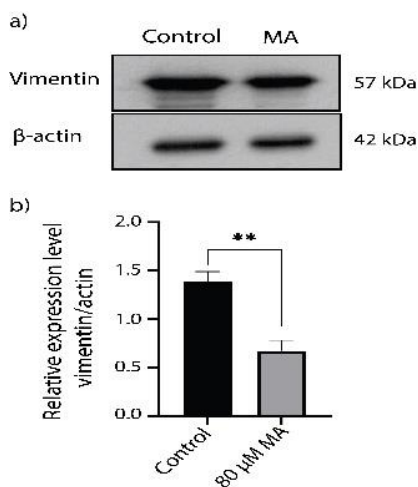
of cells, only this concentration and incubation time were used for the invasion assay. The number of invasive cells was determined and it was found that the invasion of LNCaP cells into collagen-coated basement membrane was inhibited by the presence of 80  $\mu$ M MA (Figure 3a). MA statistically significantly ( $p < 0.005$ ) reduced the invasion of LNCaP cells from 52% to 30.3% (Figure 3b). Thus, the invasion capacity was inhibited by 21% upon drug treatment. These observations indicate that critical doses of MA may provide considerable inhibition of migration and invasion of LNCaP cells.



**Figure 3.** The effect of MA on LNCaP cell invasion. The invasion of LNCaP cells was assessed using Transwell invasion assay. a) After 80  $\mu$ M MA treatment for 24 h, the cells invading the matrigel membranes were photographed and b) invaded cells were calculated (\*\* $p < 0.005$ ). All experiments were repeated three times. Data were expressed as means  $\pm$  S.E.M.

**MA decreases vimentin expression in LNCaP cells**

EMT provide cancerous cells to undergo invasion and metastasis. An important hallmark of EMT is the upregulation of mesenchymal cell proteins including MMPs and vimentin.<sup>6</sup> To verify the inhibitory effect of MA on migration and invasion, a change in vimentin level, an EMT marker, was detected by Western blotting (Figure 4a).



**Figure 4.** a) Representative Western Blot images and b) the relative expression level of vimentin in 80  $\mu$ M MA treated and non-treated cells. 20  $\mu$ g proteins per lane were loaded from each sample. The band intensities were measured by performing densitometric analysis using ImageJ software.

The findings of the experiment showed that the expression level of vimentin had significantly decreased ( $p < 0.005$ ) in MA-treated cells when compared to the non-treated control cells (Figure 4b). Treatment with 80  $\mu$ M MA for 24 hours caused a 2.1-fold decrease in vimentin protein level. The data implies that reduction of LNCaP cells' invasion and migration following MA treatment may be caused by down-regulation of vimentin.

**Discussion**

After PC relapses, it progresses to an androgen-independent form, which is more resistant to therapy.<sup>2</sup> Various biological agents have not become effective for the treatment.<sup>8,16,17</sup> Thus, the development of novel treatment regimens for PC is needed.

When working on PC, it is important to take into account the many characteristics of PC cells, such as androgen dependence. An active androgen receptor causes the LNCaP cell line to release prostate-specific antigen and express special membrane antigen and prostatic acid phosphatase. This cell line, which developed from a PC patient's lymph node metastasis, is tumorigenic and metastatic in castrated hosts.<sup>18</sup> It is also proposed that LNCaP cells are a better model for simulating cancer development *in vivo*.<sup>19</sup> Both for these reasons and since the effects of MA on the migration and invasion of these cells have never been studied, it was decided to use LNCaP cells in this study.

Meclofenamic acid (MA), an NSAID, has been shown to have anti-carcinogenic effects on various types of cancer.<sup>9-11,20</sup> However, the effect of the drug on LNCaP cell migration and invasion has not been fully elucidated. In the present study, its effect on migration and invasion was assessed by wound healing assay and matrigel invasion assay. Before starting these assays, the effect of MA on cell proliferation was investigated. TBE assay results showed that MA exerted an anti-proliferative effect on LNCaP cells in a dose- and time-dependent manner. In our previous study, the effect of MA on healthy/ normal PC cell line PNT1A was assessed and it was found to be non-toxic to these normal cells.<sup>21</sup> Overall, these findings suggest that MA could be safely used as an anti-carcinogenic agent in studies conducted on LNCaP cells.

The metastasis of prostate carcinoma is a major challenge in clinical trials.<sup>3</sup> Two major steps of metastasis, migration, and invasion, have been tried to be inhibited using several agents in PC by targeting multiple pathways.<sup>2,22,23</sup> A new histone deacetylase inhibitor MHY219<sup>3</sup>, 5- $\alpha$  reductase inhibitor finasteride<sup>24</sup>, core3 O-Glycan Synthase<sup>25</sup>, Flavonoids from *Orostachys japonicus* A. Berger<sup>26</sup>, an EP4 Antagonist ONO-AE3-208<sup>2</sup>, green tea polyphenol EGCG<sup>17</sup> and cordycepin (3'-deoxyadenosine) and a major bioactive compound of *Cordyceps militaris*<sup>4</sup> were reported to inhibit the migration and invasion of the LNCaP cells.

There are just a few researches on the anti-carcinogenic effects of MA on PC.<sup>9,12,27</sup> In their *in vitro* and *in vivo* study, Soriano-Hernandez et al. showed that this drug increases survival by reducing tumor growth.<sup>27</sup> The analysis of histological changes in the MA-treated androgen-independent PC3 cells revealed that MA had a slowing effect on cell growth.<sup>9</sup> In the PC-3 and LNCaP cells, MA has been reported to increase the effect of simvastatin alone in reducing cell proliferation and migration. Furthermore, MA was found to inhibit IGF1-induced Akt activation and has been suggested to be particularly effective in the treatment of castration-resistant PC.<sup>12</sup> Recently, Guzman-Esquivel et al. conducted a prospective and randomized clinical trial.<sup>28</sup> They reported that MA treatment slowed the course of the castration-resistant PC, enhanced the life quality and raised body mass index in individuals with castration-resistant PC. The outcomes of our research are consistent with the aforementioned findings. Additionally, for the first time, it was shown that MA could inhibit the migration and invasion of PC LNCaP cells. Treatment of cells with 80  $\mu$ M MA for 24 hours had statistically significantly inhibited the migration in comparison to non-treated cells. Although the lower dose of MA (60  $\mu$ M) significantly inhibited migration, it did not inhibit as much as in the 80  $\mu$ M-treated group, which seems to be a result of an adaptive response of the cells to the low-dose MA environment. Sekine et al. evaluated the combination impact of simvastatin and MA in the PC3 cells, but not in LNCaP cells. They found that administration with simvastatin or MA alone decreased cell growth and migration and reported that the effect of the drug is increased when used in combination.<sup>12</sup> Thus, further studies including a combinatory agent might improve the effect of MA on LNCaP cells. To investigate the effect of MA on the invasion of LNCaP cells, the Matrigel invasion assay was used. The assay allows determining the number of invasive cells which penetrate through a matrigel membrane. The results of the assay showed that MA statistically significantly reduced the invasion of LNCaP cells from 52% to 30.3%. This is the first finding showing the inhibitory effect of MA on PC. Taken together with the results of migration, it could be postulated that MA inhibits the migration and invasion of LNCaP cells.

A key protein related to invasion and migration is vimentin. This protein is a type III mesenchymal filament-forming structural cytoskeletal protein in mammals. Vimentin is overexpressed during epithelial-to-mesenchymal cell transition and abnormal expression is related well with upregulated cell migration or invasion both in the fetus and in malignancy.<sup>6,29</sup> Various investigations reported that vimentin might have an effect on the invasion and migration of PC cells and is a potential marker for predicting metastatic and aggressive PC.<sup>30,31</sup> In our research, to further validate the inhibitory effect of MA on migration and invasion, the expression level of vimentin was investigated. The outcome of Western blotting showed that the level of vimentin was statistically significantly reduced. According to their

characteristics of metastatic growth, LNCaP cells typically exhibit increased vimentin expression. Thus, the decrease in the expression level of vimentin verified the potential of MA as an inhibitor of migration and invasion in LNCaP cells.

### Conclusion

In conclusion, we report for the first time that MA inhibits the invasion and migration of prostate carcinoma LNCaP cells by regulating the expression level of vimentin. When the cells were treated with 80  $\mu$ M of MA for 24 hours, the level of the protein was statistically significantly decreased, which demonstrate the inhibitory effect of MA. The data indicate that MA might be used as a potential therapeutic drug in the treatment of metastatic cancers. Elucidating the underlying mechanisms and signaling pathways will open up avenues for developing novel therapeutic strategies.

### Compliance with Ethical Standards

Ethics approval was not required for this study.

### Conflict of Interest

None declared.

### Author Contribution

AK and SY: Study design, performed the experiments; AK: Data interpretation; SY: Literature scanning; AK and SY: Writing manuscript; AK: Critical revision.

### Financial Disclosure

No financial support was received for this research.

### References





1. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol*. Apr 2019;10(2):63-89. doi:10.14740/wjon1191
2. Xu S, Zhang Z, Ogawa O, et al. An EP4 antagonist ONO-AE3-208 suppresses cell invasion, migration, and metastasis of prostate cancer. *Cell Biochem Biophys*. Sep 2014;70(1):521-7. doi:10.1007/s12013-014-9951-2
3. De U, Kundu S, Patra N, et al. A New Histone Deacetylase Inhibitor, MHY219, Inhibits the Migration of Human Prostate Cancer Cells via HDAC1. *Biomol Ther (Seoul)*. Sep 2015;23(5):434-41. doi:10.4062/biomolther.2015.026
4. Jeong JW, Jin CY, Park C, et al. Inhibition of migration and invasion of LNCaP human prostate carcinoma cells by cordycepin through inactivation of Akt. *Int J Oncol*. May 2012;40(5):1697-704. doi:10.3892/ijo.2012.1332
5. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013
6. Chattopadhyay I, Ambati R, Gundamaraju R. Exploring the Crosstalk between Inflammation and Epithelial-Mesenchymal Transition in Cancer. *Mediators Inflamm*. 2021;2021:9918379. doi:10.1155/2021/9918379
7. Markopoulos GS, Roupakia E, Marcu KB, Kolettas E. Epigenetic Regulation of Inflammatory Cytokine-Induced Epithelial-To-Mesenchymal Cell Transition and Cancer Stem Cell Generation. *Cells*. 2019;8(10)doi:10.3390/cells8101143

8. Rayburn ER, Ezell SJ, Zhang R. Anti-Inflammatory Agents for Cancer Therapy. *Mol Cell Pharmacol.* 2009;1(1):29-43. doi:10.4255/mcpharmacol.09.05
9. Delgado-Enciso I, Soriano-Hernandez AD, Rodriguez-Hernandez A, et al. Histological changes caused by meclofenamic acid in androgen-independent prostate cancer tumors: evaluation in a mouse model. *Int Braz J Urol.* 2015;41(5):1002-7. doi:10.1590/S1677-5538.IBJU.2013.00186
10. Soriano-Hernandez AD, Madrigal-Perez D, Galvan-Salazar HR, et al. Anti-inflammatory drugs and uterine cervical cancer cells: Antineoplastic effect of meclofenamic acid. *Oncol Lett.* 2015;10(4):2574-2578. doi:10.3892/ol.2015.3580
11. Cui Q, Shi H, Ye P, et al. m(6)A RNA Methylation Regulates the Self-Renewal and Tumorigenesis of Glioblastoma Stem Cells. *Cell Rep.* 2017;18(11):2622-2634. doi:10.1016/j.celrep.2017.02.059
12. Sekine Y, Nakayama H, Miyazawa Y, et al. Simvastatin in combination with meclofenamic acid inhibits the proliferation and migration of human prostate cancer PC-3 cells via an AKR1C3 mechanism. *Oncol Lett.* 2018;15(3):3167-3172. doi:10.3892/ol.2017.7721
13. Wen L, Pan X, Yu Y, Yang B. Down-regulation of FTO promotes proliferation and migration, and protects bladder cancer cells from cisplatin-induced cytotoxicity. *BMC Urol.* 2020;20(1):39. doi:10.1186/s12894-020-00612-7
14. Image Proceessing and Analysis in Java (ImageJ). <https://imagej.nih.gov/ij/>
15. Kanli A, Kasap, M., Akpınar, G., Yanar, S. . Changes occurring in the proteome of SH-SY5Y cells caused by fat mass and obesity associated (FTO) protein expression reveals multifaceted properties of the FTO protein. . *Journal of Health Sciences of Kocaeli University.* 2020;6(2):101-112.
16. Ahmed S, Alam W, Jeandet P, et al. Therapeutic Potential of Marine Peptides in Prostate Cancer: Mechanistic Insights. *Mar Drugs.* 2022;20(8)doi:10.3390/md20080466
17. Siddiqui IA, Malik A, Adhami VM, et al. Green tea polyphenol EGCG sensitizes human prostate carcinoma LNCaP cells to TRAIL-mediated apoptosis and synergistically inhibits biomarkers associated with angiogenesis and metastasis. *Oncogene.* 2008;27(14):2055-63. doi:10.1038/sj.onc.1210840
18. Koshida K, Konaka H, Imao T, Egawa M, Mizokami A, Namiki M. Comparison of two in vivo models for prostate cancer: orthotopic and intratesticular inoculation of LNCaP or PC-3 cells. *Int J Urol.* 2004;11(12):1114-21. doi:10.1111/j.1442-2042.2004.00961.x
19. Koeneman KS, Yeung F, Chung LW. Osteomimetic properties of prostate cancer cells: a hypothesis supporting the predilection of prostate cancer metastasis and growth in the bone environment. *Prostate.* 1999;39(4):246-61. doi:10.1002/(sici)1097-0045(19990601)39:4<246::aid-pros5>3.0.co;2-u
20. Chen H, Jia B, Zhang Q, Zhang Y. Meclofenamic Acid Restores Gefinitib Sensitivity by Downregulating Breast Cancer Resistance Protein and Multidrug Resistance Protein 7 via FTO/m6A-Demethylation/c-Myc in Non-Small Cell Lung Cancer. *Front Oncol.* 2022;12:870636. doi:10.3389/fonc.2022.870636
21. Sahinoz B, Kanli, A. Meclofenamic Acid, a Pharmacological Agent, Regulates the m6A Level by Inhibition the FTO Protein in Prostate Cancer Cell Line LNCaP Cells. *IKSAD GLOBAL PUBLISHING HOUSE.* 2021:195-204.
22. Araldi EM, Dell'aica I, Sogno I, Lorusso G, Garbisa S, Albini A. Natural and synthetic agents targeting inflammation and angiogenesis for chemoprevention of prostate cancer. *Curr Cancer Drug Targets.* 2008;8(2):146-55. doi:10.2174/156800908783769382
23. Albini A, Tosetti F, Li VW, Noonan DM, Li WW. Cancer prevention by targeting angiogenesis. *Nat Rev Clin Oncol.* 2012;9(9):498-509. doi:10.1038/nrclinonc.2012.120
24. Moroz A, Delella FK, Almeida R, et al. Finasteride inhibits human prostate cancer cell invasion through MMP2 and MMP9 downregulation. *PLoS One.* 2013;8(12):e84757. doi:10.1371/journal.pone.0084757
25. Lee SH, Hatakeyama S, Yu SY, et al. Core3 O-glycan synthase suppresses tumor formation and metastasis of prostate carcinoma PC3 and LNCaP cells through down-regulation of alpha2beta1 integrin complex. *J Biol Chem.* 2009;284(25):17157-17169. doi:10.1074/jbc.M109.010934
26. Shin DY, Lee WS, Jung JH, et al. Flavonoids from *Orostachys japonicus* A. Berger inhibit the invasion of LNCaP prostate carcinoma cells by inactivating Akt and modulating tight junctions. *Int J Mol Sci.* 2013;14(9):18407-20. doi:10.3390/ijms140918407
27. Soriano-Hernandez AD, Galvan-Salazar HR, Montes-Galindo DA, et al. Antitumor effect of meclofenamic acid on human androgen-independent prostate cancer: a preclinical evaluation. *Int Urol Nephrol.* 2012;44(2):471-7. doi:10.1007/s11255-011-0012-0
28. Guzman-Esquivel J, Mendoza-Hernandez MA, Tiburcio-Jimenez D, et al. Decreased biochemical progression in patients with castration-resistant prostate cancer using a novel mefenamic acid anti-inflammatory therapy: A randomized controlled trial. *Oncol Lett.* 2020;19(6):4151-4160. doi:10.3892/ol.2020.11509
29. Kokkinos MI, Wafai R, Wong MK, Newgreen DF, Thompson EW, Waltham M. Vimentin and epithelial-mesenchymal transition in human breast cancer--observations in vitro and in vivo. *Cells Tissues Organs.* 2007;185(1-3):191-203. doi:10.1159/000101320
30. Zhao Y, Yan Q, Long X, Chen X, Wang Y. Vimentin affects the mobility and invasiveness of prostate cancer cells. *Cell Biochem Funct.* 2008;26(5):571-7. doi:10.1002/cbf.1478
31. Lang SH, Hyde C, Reid IN, et al. Enhanced expression of vimentin in motile prostate cell lines and in poorly differentiated and metastatic prostate carcinoma. *Prostate.* 2002;52(4):253-63. doi:10.1002/pros.10088

## Araştırma Makalesi | Research Article

# OBEZİTE CERRAHİSİNDE ANESTEZİ YÖNETİMİ: RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

## ANAESTHESIA MANAGEMENT IN BARIATRIC SURGERY

 Sevim Cesur<sup>1\*</sup>,  Tülay Çardaköz<sup>1</sup>,  Nur Nazire Yuca<sup>1</sup>,  Sertaç Ata Güler<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye. <sup>2</sup>Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye.



### ÖZ

**Amaç:** Retrospektif çalışmada hastanemizde laparoskopik bariatrik cerrahi uygulanan hastalardaki anestezi deneyimimizin aktarılması ve perioperatif yönetimin literatür eşliğinde tartışılması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Obezite cerrahisi geçiren ASA II-III olan 72 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, cerrahi süresi, peroperatif dönemde görülen komplikasyonlar (akut kidney injury-AKI), yoğun bakım ihtiyacı kaydedilmiştir.

**Bulgular:** Hastaların havayolu yönetiminde 7 (%10,3) hastada zor maske ventilasyon, 11 (%16,2) hastada zor entübasyon olduğu değerlendirilmiştir. İntraoperatif dönemde görülen komplikasyonlar arasında bradikardi, hipotansiyon görülmüştür. Ortalama cerrahi süre 135 dakika, cerrahi bitiminde 4 hasta yoğun bakım ünitesinde 24saat takip edilmiştir. Bu hastaların 2'sinde obstrüktif uyku apnesi sendromu (OSAS) tanısı vardı. Hastaların postoperatif 24 saatlik takiplerinde 1 hastada (%1,5) Akut kidney injury (AKI) gelişmiştir.

**Sonuç:** Laparoskopik obezite cerrahisinde oluşabilecek komplikasyonların önlenmesinde preoperatif hazırlık, uygun perioperatif sıvı yönetimi ideal anestezi için gereklidir.

**Anahtar Kelimeler:** Obezite cerrahisi, anestezi yönetimi, laparoskopi, sıvı yönetimi

### ABSTRACT

**Objective:** It was aimed to convey our anesthesia experience in patients who underwent laparoscopic bariatric surgery in our hospital and to discuss perioperative management in the light of the literature.

**Methods:** Seventy-two patients with ASA II-III who underwent bariatric surgery were evaluated retrospectively. Demographic characteristics of the patients, surgical time, complications that seen in the perioperative period, and need for intensive care were recorded.

**Results:** In the airway management of the patients, it was evaluated that 7 (10.3%) patients had difficult mask ventilation and 11 (16.2%) patients had difficult intubation. Complications seen during intraoperative period were bradycardia, hypotension. Mean operation time was 135 minutes, at the end of the surgery, 4 patients were sent to the intensive care unit (ICU), 2 had a diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS).

**Conclusion:** Preoperative preparation and appropriate perioperative fluid management are essential for ideal anesthesia in the prevention of complications that may occur in laparoscopic bariatric surgery.

**Keywords:** Bariatric surgery, anesthesia management, laparoscopy, fluid management

\*İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: Sevim Cesur; Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Umuttepe, 41001, Kocaeli, Türkiye.

Telefon/Phone: +90 (541) 911 41 00 e-posta/e-mail: svmcscr@gmail.com

Başvuru/Submitted: 31.08.2022

Kabul/Accepted: 07.10.2022

Online Yayın/Published Online: 15.10.2022





## Giriş

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre, obezite; günümüzün en net görünen ve yine de en çok ihmal edilen halk sağlığı sorunlarından biridir.<sup>1</sup> Obezite, vücut kitle indeksi (VKİ) ile tanımlanır. Sınıf 1 obezite; VKİ = 30,0-34,9 kg/m<sup>2</sup>; sınıf 2 obezite (şiddetli) VKİ = 35,0-39,9 kg/m<sup>2</sup> ve sınıf 3 (Morbid obezite) VKİ ≥ 40 kg/m<sup>2</sup> olarak kategorilendirilmektedir.<sup>2</sup> Ülkemizde de obezite sıklığı hem yetişkin hem de çocuk ve adolesanlarda giderek artmaktadır. Bariatrik cerrahi VKİ ≥ 40 kg/m<sup>2</sup> ve/veya VKİ ≥ 35 kg/m<sup>2</sup> olan ve obeziteyle ilişkili komorbiditeleri olan hastalarda endikedir. Ayrıca bu hasta gruplarında bariatrik cerrahinin kullanılması; sürdürülebilir kilo verme, metabolik komorbiditelerin iyileştirilmesi ve yaşam kalitesinin artırılması gibi faydalar sağlamaktadır.<sup>3</sup>

Baritrik hasta popülasyonunda anestezi yönetimi ve postoperatif komplikasyonların insidansının azaltılması hastanın iyileşme sürecine, cerrahi başarıya katkı sağlayacağı için oldukça önemlidir. Perioperatif stresi minimize etmek, hem cerrahi öncesi modalitelerle hem de intraoperatif ve postoperatif dönemdeki yönetimle anestezi ve cerrahin işbirliği içinde yürütüleceği bir süreçtir.<sup>4</sup> Perioperatif bakıma multimodal ve ekip olarak yaklaşımın morbiditeyi azaltarak hastanede kalış süresini kısaltması oldukça önemlidir.

## Yöntem

Bu retrospektif kohort çalışmasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun onayı (GOKAEK-2022/07.18 D) alındıktan sonra Ocak 2017 ve Ocak 2021 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde laparoskopik bariatrik cerrahi geçiren 72 hasta değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil etme kriterleri; 18 yaşından büyük olan, elektif cerrahi geçiren ve preoperatif American Society of Anesthesiologists (ASA) skorlamaları II ve III olan hastalar olarak belirlendi. Çalışmanın dışlama kriterleri; ASA III ve IV, 18 yaşından küçük ve re-opere olan hastalardır. Tüm prosedürler, kurumsal ve/veya ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına ve 1964 Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada hasta bilgileri için anestezi preoperatif, intraoperatif kayıt formlarından, hastane medikal bilgi programından ve genel cerrahi servisindeki dosyalar ve taburculuk kayıtlarından yararlanıldı. Çalışmamızda hastalara ait demografik veriler, preoperatif American Society of Anesthesiologists (ASA) skorlamaları, ek hastalıklar, intraoperatif anestezi yöntemi, havayolu yönetimi, intraoperatif sıvı yönetimi, kullanılan kan ve kan ürünleri miktarı, cerrahi süre, gelişen komplikasyonlar (Akut kidney injury (AKI) insidansı, vs), yoğun bakım ihtiyacı ve post-operatif hastanede kalış süresi ile ilgili veriler kaydedildi.

## İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 22.0 (IBM statistics for Windows version 17, IBM Corporation, Armonk, New York, USA)

paket programıyla yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile araştırıldı. Sürekli sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma ve medyan (25.-75. persentil), kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare Testi kullanıldı. Verilerin sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları, uygun olduğu şekilde bağımsız örneklem t testi/Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmada değerlendirilen 72 hastadan 4'ünde postoperatif döneme ait verilerde eksiklik olduğu için bu hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların operasyon masasına alındıktan sonra rutin ASA monitorizasyonu (elektrokardiyografi (EKG), periferik arteriyel oksijen satürasyonu (SPO<sub>2</sub>), non-invaziv kan basıncı) uygulandığı ve entübasyon sonrası radial arter kateterizasyonu ve monitörizasyonu yapılarak, vaka süresince arter kan gazı ölçümü yapıldığı, end tidal CO<sub>2</sub> ölçümlerinin (ETCO<sub>2</sub>) kaydedildiği gözlemlendi. Hastaların demografik özellikleri ve komorbiditeleri Tablo 1' de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Hastaların demografik verileri ve komorbiditeleri

Parametreler	
Yaş	35,30 ± 1 0,82
Cinsiyet (K/E), n(%)	50 (%73,5) / 18 (%26,5)
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	44,30 (40,85 - 49,60)
ASA Skoru (II/III), n(%)	42 (%61,7) / 26 (%38,2)
Sigara kullanımı (var/yok)	19 (%27,9) / 49 (%72,1)
Ek hastalık	
HT	8 (%11,8)
DM	13 (%19,1)
OSAS	5 (%7,3)
Yok	42 (%61,8)

HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes mellitus, OSAS: obstrüktif uyku apnesi sendromu, VKİ: Vücut kitle indeksi; K/E:Kadın/Erkek; ASA: American Society of Anesthesiologists skorlaması

Hastaların tamamında inhalasyon anestezi (sevofluran ya da desfluran) + opioid (remifentanil) ile anestezi idamesi sağlanmıştır. Havayolu yönetiminde mallampati III-IV olan hasta sayısı 21 (%30,9) iken 7 hastada (%10,3) zor maske ventilasyonu olmuş ve 11 hasta (%16,2) zor entübasyon olarak belirtilmiştir. Zor entübasyon ile zor maske ventilasyonu ile arasında istatistiksel olarak anlam saptanırken (p=0,001); zor entübasyonla mallampati arasında istatistiksel olarak anlamlılık görülmedi (p=0,042) (Tablo 2). 1 (%1,4) hastada bradikardi görülürken, 2 (%2,9) hastada torakar gişinden sonra intraabdominal basınç artışıyla hipotansiyon gelişmiş, 2 (%2,9) hastada ise kan ürünlerine ihtiyaç duyulmuştur. Bradikardi gelişen hastada atropin intravenöz 0,5 mg, hipotansiyon için ise intravenöz 5 mg efedrin kullanıldığı saptandı. Nöromusküler bloğun geri çevrilmesinde %95 oranında

sugammadeks ve %5 oranında neostigminin kullanıldığı görüldü. Ortalama cerrahi süresi 135,44 ± 26,17 dakikaydı ve 4 (%5,9) hasta cerrahi bitiminde yoğun bakım ünitesi (YBÜ) e gönderildi. (Tablo 3). Yoğun bakıma giden 4 hastadan 2 'sinde obstrüktif uyku apnesi sendromu (OSAS) tanısı vardı ve OSAS ile yoğun bakıma gidiş arasında istatistiksel olarak anlam saptandı (p=0,003). Hastaların postoperatif 24 saatlik takiplerinde 1 hastada (%1,5) Akut kidney injury (AKI) gelişmiştir.

Tablo 2. Havayolu yönetimi

Zor entübasyon	Evet	Hayır	Toplam	p
<b>Mallampati</b>				
I-II	4	43	47	0,042
III- IV	7	14	21	
<b>Zor maske ventilasyonu olanlar</b>	5	2	7	0,001*

Tablo 3. İntraoperatif ve postoperatif veriler

Parametreler	
<b>Operasyon Süresi (dakika)</b>	135,44 ± 26,17
<b>Kristalloid sıvı infüzyon miktarı (ml)</b>	1250,00 (1000,00-2000,00)
<b>Toplam idrar çıkışı (ml)</b>	30,00 (0,00-200,00)
<b>Preoperatif kreatinin değeri (mg/dL)</b>	0,68 ± 0,15
<b>Postoperatif kreatinin değeri (mg/dL)</b>	0,67 ± 0,15
<b>AKI</b>	
Var	1 (%1,5)
Yok	67 (%98,5)
<b>Kan ve kan ürünleri kullanımı</b>	
Var	2 (%3,0)
Yok	66 (%97,0)
<b>Yoğun bakım yatışı</b>	
Var	4 (%5,9)
Yok	64 (%94,1)

AKI: Akut kidney injury

## Tartışma

Morbid obez hastada anestezi yönetimi entübasyon, ventilasyon, oksijenizasyon, anestezi ilaçların dozu, sıvı yönetimi, postoperatif komplikasyonlar gibi birçok problemi beraberinde getirmektedir.

Obez hasta popülasyonunda havayolu yönetimi anesteziyi birçok açıdan zorlayabilir. Bazı çalışmalar zor havayolu ile obeziteyi ilişkilendirmiştir.<sup>5</sup> Lundström LH ve ark.'nın yaptığı 91.332 hasta verisi içeren çalışmada, VKİ ≥ 35 kg/m<sup>2</sup> olan hastalarla trakeal entübasyondaki zorluk arasında ilişkinin zayıf ama istatistiksel olarak anlamlı olduğunu belirtti.<sup>6</sup> Bizim çalışmamızda VKİ ile zor entübasyon arasında istatistiksel bir ilişki gözlenmedi. Metanalizlerde bariatrik popülasyonda zor entübasyon insidansı %10-15 olarak belirtilmiştir.<sup>7</sup> İnsidansın bu kadar yüksek olması geçmiş çalışmalarda entübasyon için 'koklama' pozisyonunun kullanılmış olması olabilir. Obez hastalarda rampa pozisyonu ile havayolu yönetimi sağlanmaya başlandıktan sonra zor entübasyon insidansın %1'in altında olduğu görülmektedir.<sup>8</sup> Preoksijenasyon; apneik süreyi uzatırken; başın yükseltildiği rampa pozisyonu laringoskopik görüntüyü iyileştirip abdominal

yağlanmanın ve karın içeriğinin diyafram üzerindeki olumsuz etkisini de azaltmaktadır.<sup>9</sup> Bizim çalışmamız bariatrik cerrahi de kliniğimizdeki zor havayolu (zor maske ventilasyonu ve/veya zor entübasyon) insidansı %16 olarak bulunmuştur. İnsidansın yüksek olmasını kliniğimizin üniversite kliniği olmasına ve asistan eğitimi veriliyor olmasına bağlıyoruz.

OSAS prevalansı orta yaş kadın ve erkeklerde %3-5 arasındayken morbid obez hastalarda bu oran %50'lere kadar yükselmektedir.<sup>10</sup> OSAS anatomik ve fonksiyonel olarak birçok değişiklikle birlikte bu popülasyonu hipnotik ilaçların ve opioidlerini depresan etkisine daha duyarlı hale getirmektedir. Perioperatif ve postoperatif dönemde bu hasta grubunu kardiyak ve respiratuvar olaylar açısından yakın monitorize takibi komplikasyonların insidansını azaltabilir.<sup>11</sup> Bizim çalışmamızda da yoğun bakım takibi gerektiren hastalarda en sık ek hastalığın OSAS olduğu gözlemlendi. Postoperatif dönemde non invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı ve opioidlere duyarlılıklarının artması nedeniyle bu hasta grubunda postoperatif monitorizasyon oldukça önemlidir.

Obez hastalarda peroperatif sıvı yönetimi önemli bir rol oynamaktadır. Obez hastalarda, su miktarında bir artış olmasına rağmen toplam vücut ağırlığına orantılanarak yüzde olarak ifade edildiğinde vücut su içeriği düşüktür. Pösö ve ark.'nın yaptığı çalışmada bariatrik cerrahi geçirecek hastaların preoperatif volüm değerlendirmesinde %70,6 gibi yüksek bir oranda hipovolemik oldukları saptanmıştır.<sup>12</sup> Bu sebeple sıvı yönetimi literatürde tartışılardan önemli başlıklarından biri olmuştur ve en efektif verim elde edilebilmesi için hangi sıvı çeşitlerinin kullanılacağı, volümleri, infüzyon hızları, postoperatif klinik etkileri gibi başlıklar üzerinde pek çok tartışma devam etmektedir. Literatürde restriktif, liberal sıvı rejimleriyle ilgili farklı metodlara sahip çalışmalar ve metaanalizler bulunmaktadır.<sup>13</sup> Major abdominal cerrahide restriktif sıvı rejimine göre liberal sıvı rejiminin böbrekle ilgili postoperatif komplikasyonlar açısından bir adım önde olduğu belirtilse de bu metaanalizlerde morbid obez hasta popülasyonuna ait çalışmalar kısıtlıdır. Impact of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) protokolleri postoperatif morbidite ve mortalitenin iyileştirilmesinde önemli bir basamak oluşturmaktadır. Preoperatif ve postoperatif bakım ve yönetim oldukça önemli olduğu obez hasta popülasyonu için de 2021 bariatrik cerrahi ERAS protokolü güncellemesi hedefe yönelik sıvı tedavisini güçlü öneri düzeyinde sunmaktadır.<sup>4</sup> Postoperatif dönemde AKI, rabdomiyoliz gibi risklerin insidansı daha yüksek olan bu hasta grubunda övolemiyi sağlamak oldukça önemlidir.<sup>14</sup> Ancak Shen W. ve ark.'larının metaanalizi; ERAS protokollerinin postoperatif AKI insidansı üzerinde olumlu etkisi olmadığını ama yine de ERAS protokollerinin güvenle uygulanması gerektiğini belirtmektedir.<sup>15</sup> Bizim çalışmamızda kliniğimizdeki AKI insidansı 1 hastada (%1,5) olarak saptandı. Major abdominal cerrahiden sonra yaygın bir komplikasyon olan AKI insidansı %15 civarındadır.<sup>16,17</sup> Çalışmamızda insidansın bu kadar düşük olması hedefe yönelik sıvı tedavisi uygulanmasıyla birlikte hasta

popülasyonumuzun genç, ASA skorları düşük hastalar olmasından kaynaklanıyor olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızın en önemli kısıtlaması; uygulanan ventilasyon modları her olgunun anestezi kaydından elde edilemediği için ayrıca invaziv kan basıncı monitörizasyonu her hasta da uygulansa da arter kan gazı verilerine her hastada ulaşamadığı için gerekli analiz ve değerlendirmenin yapılamamasıdır. Postoperatif komplikasyonlardan bulantı-kusma derecelendirmesi ve insidansı verilerine her hasta için ulaşamadığımızdan bariatrik cerrahi için oldukça önemli olan bu komplikasyonu da analiz edemedik.

### Etik Standartlara Uygunluk

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun onayı (GOKAEK-2022/07.18 D). Tüm prosedürler, kurumsal ve/veya ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına ve 1964 Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

### Çıkar Çatışması

Bu çalışmada yazarlar arasında herhangi bir konuda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

### Yazar Katkısı

SC: Çalışmanın planlanması, verilerin toplanması, analiz, kaynak taraması, yazım; NNY: Verilerin toplanması, kaynak taraması; SAG: Verilerin toplanması; TÇ: Analiz, yorum

### Finansal Destek

Çalışmamız bir kurum ve kuruluşça finanse edilmemiştir.

### Kaynaklar






1. World Health Organization. Controlling the global obesity epidemic. 2018. <http://www.who.int/nutrition/topics/obesity/en>
2. Europe W. 2019. Available at: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/diseaseprevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>. Accessed: May 6, 2019.
3. Sinha AC. *Oxford Textbook of Anaesthesia for the Obese Patient*. Oxford University Press; 2021. doi:10.1093/med/9780198757146.001.0001
4. Stenberg E, Dos Reis Falcão LF, O'Kane M, et al. Guidelines for perioperative care in bariatric surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) society recommendations: A 2021 update. *World J Surg*. 2022;46(4):729-751. doi:10.1007/s00268-021-06394-9
5. Collins JS, Lemmens HJ, Brodsky JB. Obesity and difficult intubation: where is the evidence? *Anesthesiology*. 2006;104(3):617; author reply 618-619. doi:10.1097/00000542-200603000-00036
6. Lundstrøm LH, Møller AM, Rosenstock C, Astrup G, Wetterslev J. High body mass index is a weak predictor for difficult and failed tracheal intubation. *Anesthesiology*. 2009;110(2):266-274. doi:10.1097/ALN.0b013e318194cac8
7. Collins JS, Lemmens HJM, Brodsky JB, Brock-Utne JG, Levitan RM. Laryngoscopy and morbid obesity: a

- comparison of the 'sniff' and 'ramped' positions. *Obes Surg*. 2004;14(9):1171-1175. doi:10.1381/0960892042386869
8. Zvara DA, Calicott RW, Whelan DM. Positioning for intubation in morbidly obese patients. *Anesth Analg*. 2006;102(5):1592. doi:10.1213/01.ANE.0000215164.12793.CD
9. De Jong A, Molinari N, Pouzeratte Y, et al. Difficult intubation in obese patients: incidence, risk factors, and complications in the operating theatre and in intensive care units. *Br J Anaesth*. 2015;114(2):297-306. doi:10.1093/bja/aeu373
10. Gami AS, Caples SM, Somers VK. Obesity and obstructive sleep apnea. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003;32(4):869-894. doi:10.1016/s0889-8529(03)00069-0
11. Valencia-Flores M, Orea A, Castaño VA, et al. Prevalence of sleep apnea and electrocardiographic disturbances in morbidly obese patients. *Obes Res*. 2000;8(3):262-269. doi:10.1038/oby.2000.31
12. Pösö T, Kesek D, Aroch R, Winsö O. Morbid obesity and optimization of preoperative fluid therapy. *Obes Surg*. 2013;23(11):1799-1805. doi:10.1007/s11695-013-0987-y
13. Messina A, Robba C, Calabrò L, et al. Perioperative liberal versus restrictive fluid strategies and postoperative outcomes: a systematic review and meta-analysis on randomised-controlled trials in major abdominal elective surgery. *Crit Care*. 2021;11;25(1):205. doi:10.1186/s13054-021-03629-y
14. Tolone S, Pilone V, Musella M, et al. Rhabdomyolysis after bariatric surgery: a multicenter, prospective study on incidence, risk factors, and therapeutic strategy in a cohort from South Italy. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12(2):384-390. doi:10.1016/j.soard.2015.11.005
15. Shen W, Wu Z, Wang Y, Sun Y, Wu A. Impact of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) protocol versus standard of care on postoperative Acute Kidney Injury (AKI): A meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(5):e0251476. doi:10.1371/journal.pone.0251476
16. Romagnoli S, Zagli G, Tuccinardi G, et al. Postoperative acute kidney injury in high-risk patients undergoing major abdominal surgery. *Journal of Critical Care*. 2016;35:120-125. doi:10.1016/j.jccr.2016.05.012
17. O Connor ME, O Connor ME, Kirwan CJ, et al. Incidence and associations of acute kidney injury after major abdominal surgery. *Intensive Care Medicine*. 2016;42:521-530. doi:10.1007/s00134-015-4157-7

## Araştırma Makalesi | Research Article

# SUBAKROMİYAL SIKIŞMA VE NERVUS SUPRASCAPULARİS SIKIŞMASI SENDROMLARI İLE İLİŞKİLİ SCAPULA MORFOMETRİK ÖZELLİKLERİ

## SCAPULA MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS ASSOCIATED WITH SUBACROMIAL IMPINGEMENT AND NERVUS SUPRASCAPULARIS IMPINGEMENT SYNDROMES

 Cem Erçalık<sup>1\*</sup>,  Ahmet Ertaş<sup>2</sup>,  Mehmet Üzel<sup>2</sup>,  Mahmut Ercan Tanyeli<sup>2</sup>,  Ali İhsan Soyloğlu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Istanbul Arel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Yüksekokulu, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, İstanbul, Türkiye. <sup>2</sup>Istanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.



### ÖZ

**Amaç:** Subakromiyal sıkışma ve nervus suprascapularis sıkışması sendromları ile ilişkili olabilen scapula morfometrik özelliklerini incelemek.

**Yöntem:** Anatomi Anabilim Dalı laboratuvarında bulunan, yaşı ve cinsiyeti belirsiz, toplam 71 adet scapula çalışmaya dahil edildi. Scapula'lar incisura scapulae şekline göre ve acromion alt yüzeyinin eğimi ve şekline göre tiplere ayrıldı. Buna ek olarak Incisura scapulae -tuberculum supraglenoidale, acromion-tuberculum supraglenoidale ve acromion- processus coracoideus arasındaki mesafe ölçüldü.

**Bulgular:** Incisura scapulae şekillerinden J tipi en fazla (%36,6) görülürken, en az oranda foramen tipine (%4,2) rastlandı. Acromion'lar alt yüzey eğimlerine göre sınıflandırdıklarında, en sık Tip I (düz) acromion (%69), acromion'lar şekillerine göre sınıflandırıldıklarında ise en sık tip 2 (kare) tipi (%38) saptandı. Incisura scapulae -tuberculum supraglenoidale arasındaki mesafe ortalama 31,97±3,08 mm, acromion-tuberculum supraglenoidale arasındaki mesafe ortalama 24,7±3,97 mm, acromion-processus coracoideus arasındaki mesafe ise ortalama 33,1±5,53 mm olarak bulundu. Bu mesafelerin incisura scapulae tiplerine göre değerlendirilmesinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca rastlanmadı.

**Sonuç:** Scapula morfometrik özelliklerinin belirlenmesi klinikte subakromiyal sıkışma ve nervus suprascapularis sıkışması sendromlarına daha iyi ışık tutabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Scapula, morfometri, sıkışma sendromları

### ABSTRACT

**Objective:** To examine the morphometric properties of the scapula that may be associated with subacromial impingement and nervus suprascapularis compression syndromes.

**Methods:** A total of 71 scapula in the anatomy department laboratory, whose age and gender were unknown, were included in the study. Scapulae were divided into types according to the incisura scapulae shape, and according to the slope and shape of the lower surface of acromions. In addition, the distance between the incisura scapulae -tuberculum supraglenoidale, acromion-tuberculum supraglenoidale and acromion- processus coracoideus was measured.

**Results:** Among the incisura scapulae shapes, the J type incisura scapulae was the most common (36.6%), while the least foramen type was observed (4.2%). When acromions were classified according to their sub-surface slopes, the most common type I (flat) acromion (69%) was found, and when acromions were classified according to their shape, the most common type was (square) type 2 (38%). The mean distance between the incisura scapulae -tuberculum supraglenoidale was 31.97±3.08 mm, the mean distance between the acromion-tuberculum supraglenoidale was 24.7±3.97 mm, and the mean distance between the acromion- processus coracoideus was 33.1±5.53 mm. No statistically significant result was found when evaluating these distances according to incisura scapulae types.

**Conclusion:** Determination of the scapula morphometric properties may shed better light on subacromial impingement and nervus suprascapularis impingement syndromes in the clinic.

**Keywords:** Scapula, morphometry, impingement syndromes

## Giriş

Omuz ağrısı toplumda sık görülen morbidite nedenlerinden biridir. Tüm omuz ağrılarının %1-2'sinin n. suprascapularis'in sıkışması nedeniyle olduğu bildirilmiştir.<sup>1</sup> Nervus suprascapularis, omuz ekleminin %70'lik bölümüne duysal lifler sağlar.<sup>2</sup> Incisura scapulae, lig. transversum scapulae superius tarafından bir foramene dönüşür ve n. suprascapularis için bir pasaj görevi görür.<sup>3,4</sup> İlk kez 1959'da Thomson n. suprascapularis'in çeşitli sebeplerle incisura scapulae'de sıkışabileceğini belirtmiştir ve n. suprascapularis sıkışma sendromunu tanımlamıştır.<sup>5</sup> Incisura scapulae'nin şekli ve boyutları varyasyon gösterebilir ve bazı tipleri n. suprascapularis sıkışması sendromu açısından potansiyel tehdit oluşturmaktadır.<sup>3</sup>

Diğer bir omuz ağrısı sebebi olan subakromiyal sıkışma sendromu (omuz sıkışma sendromu), kolun fleksiyon veya abduksiyonu sırasında rotator manşet tendonlarının humerus üst ucu, acromion ve ligamentum coracoacromiale arasında sıkışmasıyla ortaya çıkan ağrılı bir durumdur. Neer 1972'de caput humeri ile acromion'un alt yüzü arasındaki omuz sıkışma sendromunu ilk kez tanımlamıştır ve acromion'un şekil ve eğim varyasyonlarının bu sendromda esas etyolojik faktör olduğunu belirtmiştir.<sup>6</sup>

Omuz ve scapula'ya ait hastalıkların cerrahi tedavisi için scapula anatomisinin ayrıntılı olarak bilinmesi gerekir. Omuz protezi tasarlanırken de bu bilgilere ihtiyaç vardır. Bunun yanısıra scapula'daki ırka ve cinse bağlı morfometrik farklılıkların açığa çıkarılması adli tıp ve antropoloji alanları açısından da önemlidir. Biz de konunun önemi nedeniyle Incisura scapulae'nin anatomik varyasyonları ile acromion tiplerinin insidansı ile ilgili elde ettiğimiz morfometrik verileri sunmayı amaçladık.

## Yöntem

Çalışmamıza, Anatomi Anabilim Dalı laboratuvarı arşivinde bulunan, yaşı ve cinsiyeti belirsiz, toplam 71 adet kuru erişkin scapula'sı dâhil edildi. Yüzeyi bozulmuş ya da kırık olan scapula'lar çalışma dışı bırakıldı.

Bu çalışmada Iqbal ve ark.'nın yayınlarında önerdikleri sınıflama kullanılarak, scapula'lar incisura scapulae tiplerine göre (çentiksiz tip, J tipi, U tipi, V tipi, indentasyon tipi, foramen tipi) altı tipe ayrıldı (Şekil 1).<sup>7,8</sup> Scapula'lar acromion şekillerine göre, Edelson ve Taitz'in sınıflaması kullanılarak Tip I (kobra), Tip II (kare) ve tip Tip III (ara) olarak sınıflandırıldı (Şekil 2).<sup>9</sup> Acromion alt yüzeyinin eğimlerine göre, Bigliani ve ark.'nın sınıflaması kullanılarak, Tip 1 (düz), Tip 2 (kavisli), Tip 3 (çengelli) olarak üç gruba ayrıldı (Şekil 3).<sup>10</sup> Çalışmada kullanılan scapula'ların özellikleri Tablo 1'de görülmektedir.

Ayrıca, incisura scapulae-tuberculum supraglenoidale, acromion-tuberculum supraglenoidale ve acromion-processus coracoideus arasındaki mesafeler ölçüldü (Tablo 2). Acromion-tuberculum supraglenoidale ve

acromion- processus coracoideus arasındaki mesafeler incisura scapulae tiplerine göre değerlendirildi (Tablo 3). Ölçümler dijital kumpas ile gerçekleştirildi. Ölçümlerin standardizasyonu açısından tüm ölçümler aynı araştırmacı tarafından yapıldı ve iki kez tekrarlanarak ortalamaları alındı. Sınıflamalar da aynı araştırmacı tarafından değerlendirildi.

## İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlarının (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) yanı sıra normal dağılım göstermeyen nicel verilerin üç ve üzeri grup karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Anlamlılık en az  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

## Bulgular

Çalışmaya dahil edilen scapula'ların %45,1'i (n=32) sağ, %54,9'u (n=39) ise sol scapula idi. Incisura scapulae tipleri incelendiğinde; %26,8'inde (n=19) çentik yokken, %36,6'sının (n=26) J tipi, %18,3'ünün (n=13) U tipi, %8,5'inin (n=6) V tipi, %5,6'sının (n=4) indentasyon tipi, %4,2'sinin (n=3) foramen tipi olduğu görüldü. Ossifikasyon görülme oranları incelendiğinde; olguların %90,1'inde (n=64) ossifikasyon görülmezken, %5,6'sında (n=4) parsiyel ve %4,2'sinde (n=3) komplet ossifikasyon saptandı. Bu özellikler Tablo 1'de sıralanmıştır.

Acromion tipleri alt yüzeyin eğimine göre incelendiğinde; %69,0'ının (n=49) tip I (düz), %29,6'sının (n=21) tip II (kavisli) ve %1,4'ünün (n=1) tip III (çengelli) olduğu görüldü. Acromion tipleri şekline göre değerlendirildiğinde; %29,6'sının (n=21) tip 1 (kobra), %38'inin (n=27) tip 2 (kare) ve %32,4'ünün (n=23) tip 3 (ara) olduğu bulundu. Acromion alt yüzeyleri incelendiğinde; %57,7'sinin (n=41) pürüzlü, %42,3'ünün (n=30) pürüzsüz olduğu saptandı. Bu özellikler Tablo 1'de görülmektedir.

Incisura scapulae-tuberculum supraglenoidale ölçümleri 25,8 ile 42,7 mm arasında değişmekte olup, ortalama  $31,97 \pm 3,08$  mm; acromion-tuberculum supraglenoide ölçümleri 17 ile 32,8 mm arasında değişmekte olup, ortalama  $24,7 \pm 3,97$  mm ve acromion-processus coracoideus ölçümleri 15,7 ile 45,8 mm arasında değişmekte olup, ortalama  $33,1 \pm 5,53$  mm olarak saptandı (Tablo 1). Acromion-tuberculum supraglenoidale ve acromion- processus coracoideus arasındaki mesafeler incisura scapulae tiplerine göre değerlendirildi, bu tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmadı (sırayla  $p=0,908$ ,  $p=0,707$ ) (Tablo 3).

**Tablo 1.** Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı

		n (%)
<b>Taraf</b>	Sağ	32 (45,1)
	Sol	39 (54,9)
<b>Incisura scapulae tipi</b>	Çentiksiz tip	19 (26,8)
	J tipi	26 (36,6)
	U tipi	13 (18,3)
	V tipi	6 (8,5)
	İndentasyon tipi	4 (5,6)
	Foramen tipi	3 (4,2)
<b>Ossifikasyon</b>	Yok	64 (90,1)
	Parsiyel ossifikasyon	4 (5,6)
	Komplet ossifikasyon	3 (4,2)
<b>Alt yüzey eğimine göre acromion tipi</b>	Tip I (Düz)	49 (69)
	Tip II (Kavisli)	21 (29,6)
	Tip III (Çengelli)	1 (1,4)
<b>Şekline göre acromion tipi</b>	Kobra tipi	21 (29,6)
	Ara tip	23 (32,4)
	Kare tip	27 (38,0)
<b>Acromion alt yüzeyi</b>	Pürüzlü	41 (57,7)
	Pürüzsüz	30 (42,3)
<b> Tuberculum supraglenoidale- Incisura scapulae (n=53)</b>	Min-Mak (Medyan) (mm)	25,8-42,7 (32)
	Ort±Ss	31,97±3,08
<b>Acromion-tuberculum supraglenoidale (n=71)</b>	Min-Mak (Medyan)(mm)	17-32,8 (24,5)
	Ort±Ss	24,70±3,97
<b>Acromion-processus coracoideus (n=67)</b>	Min-Mak (Medyan) (mm)	15,7-45,8 (33,3)
	Ort±Ss	33,10±5,53

**Tablo 2.** Çalışmada kullanılan ölçümler

**Incisura scapulae -tuberculum supraglenoidale:** Tuberculum supraglenoidale ile incisura scapula' nın en derin noktası arası mesafe.

**Acromion-tuberculum supraglenoidale:** Acromion' un anteroinferior ucundan tuberculum supraglenoidale' ye olan mesafe.

**Acromion- processus coracoideus:** Processus coracoideus' un ucu ile acromion ucu arası mesafe.

**Tablo 3.** Incisura scapulae tipine göre değerlendirmeler

Incisura Scapulae tipi		Acromion-Tuberculum Supraglenoidale	Acromion-Processus Coracoideus
<b>Çentiksiz tip (n=19)</b>	Min-Mak (Medyan)	17,3-32,7 (24)	25,9-45,8 (35,2)
	Ort±Ss	24,68±3,98	34,29±5,34
<b>J tipi (n=26)</b>	Min-Mak (Medyan)	17,1-32,8 (24)	15,8-44,9 (33,1)
	Ort±Ss	24,62±4,30	32,61±6,08
<b>U tipi (n=13)</b>	Min-Mak (Medyan)	17,8-30 (26)	24,3-45,2 (32,1)
	Ort±Ss	24,91±3,41	32,53±5,61
<b>V tipi (n=6)</b>	Min-Mak (Medyan)	19,4-26,2 (24,6)	26,9-38,2 (30,5)
	Ort±Ss	23,37±2,87	31,97±5,07
<b>İndentasyon tipi/ Foramen tipi (n=7)</b>	Min-Mak (Medyan)	20,4-32,3 (25,5)	29,2-41,6 (33,4)
	Ort±Ss	25,85±5,09	34,19±4,53
	<b>p</b>	<b>0,908</b>	<b>0,707</b>

**Şekil 1.** Incisura scapulae tipleri**Şekil 2.** Acromion şekilleri**Şekil 3.** Acromion alt yüzey eğimine göre tipler

## Tartışma

Nervus suprascapularis sıkışması sendromunda predispozan etkiye sahip olması nedeniyle incisura scapulae anatomik varyasyonları ve morfometrisinin bilinmesi, omuz ağrılarının etyopatolojisinin anlaşılması ve bu bölgeye yapılacak cerrahi girişimler açısından önem taşımaktadır. Çeşitli araştırmalarda, supraskapular çentiğin şeklinin ve boyutlarının varyasyon gösterebileceği vurgulanmıştır.<sup>3</sup>

Literatürde 1942-2011 yılları arasında yapılan birçok çalışmada değişik incisura scapulae sınıflamaları tanımlanmıştır.<sup>11</sup> Rengachary ve ark. Scapula'ları incisura şekillerine göre altı tipe ayırmışlardır ve bu farklılıkların n. suprascapularis sıkışması sendromunda predispozan faktör olabileceğini belirtmişlerdir. Bu tipler: Tip 1 (incisura yok), Tip 2 (V tipi), Tip 3 (U tipi), Tip 4 (küçük V), tip 5 (parsiyel ossifikasyon), tip 6 (komplet ossifikasyon) olarak isimlendirilmiştir. Bu sınıflamaya göre, özellikle tip IV (%3) ve tip VI (%4) incisura'larda supraskapular sinirin sıkışma riskinin arttığı bildirilmiştir.<sup>3</sup> Ülkemizden Sabancıoğulları ve ark. bu sınıflamayı kullanarak incisura

scapulae tiplerini sırasıyla şu şekilde bulmuşlardır: tip 3 (%29,33), tip 1 (%28), tip 4 (%14,66), tip 5 (%13,33), tip 6 (%9,33) ve tip 2 (%5,33).<sup>12</sup>

İqbal ve ark. 2010 ve 2011 yıllarında yeni incisura scapulae sınıflaması tanımlamışlardır. Buna göre incisura scapulae tipleri; incisura yok, J tipi, U tipi, V tipi, indentasyon tipi, foramen tipi olarak bildirilmiştir.<sup>7,8</sup> İqbal ve ark.'nın 250 kuru scapula'yı inceledikleri çalışmalarında 55 (%22) scapula'da J tipine, 33 (%13,2) scapula'da U tipine, 50 (%20) scapula'da V tipine, ve 67 (%26,8) scapula'da indentasyon tipine rastlamışlardır, 45 (%18) scapula'da incisura bulunmamıştır.<sup>7</sup> Patra ve ark.'nın, İqbal sınıflamasını kullanarak yaptıkları çalışmada en sık %39,09 J tipi, sonrasında %31,81 U tipi, %9,09 V tipi, %7,27 indentasyon tipi bulunmuştur, %4,54 incisura görülememiştir ve %3,63'ünde parsiyel ossifikasyon, %4,54'ünde komplet ossifikasyon saptanmıştır.<sup>13</sup> Biz de İqbal sınıflamasını kullanarak incisura scapulae'yi sınıfladık. Bildiğimiz kadarıyla ülkemizde bu sınıflamayı kullanarak yapılan ilk çalışma bulgularımızı sunduğumuz bu çalışmadır. Biz çalışmamızda en sık J tipi ve en az foramen tipi incisura'ya rastladık. Biz %26,8 scapula'da ise incisura scapulae saptayamadık. İqbal ve ark. çalışmalarında incisura scapulae'nin %18 oranında bulunmadığını bildirmişlerdir.<sup>7</sup>

Incisura scapulae tipinin yanısıra lig. transversum scapulae superius ossifikasyonu da n. suprascapularis sıkışmasının nedenleri arasında tanımlanmıştır. Ossifikasyonun incisura'yı foramene dönüştürerek n. suprascapularis'in sıkışmasını kolaylaştırdığı bildirilmiştir.<sup>13</sup> Bu oran Patra ve ark.'nın<sup>13</sup> çalışmasında %4,54, Rengachary ve ark.'nın<sup>3</sup> çalışmasında %4 olarak raporlanmıştır. Biz de çalışmamızda scapula'larda %4,2 komplet ossifikasyona rastladık, bu oran Patra ve Rengachary'nin çalışmaları ile benzer bulunmuştur. Bununla birlikte çeşitli serilerde farklı oranların %3,7 ile %12,5 arasında bildirilmiştir.<sup>14-18</sup> Ülkemizden yapılan Bayramoğlu ve ark.'nın<sup>18</sup> çalışmasında bu oran %12,5, Ürgüden ve ark.'nın çalışmasında ise %3 olarak bulunmuştur.<sup>19</sup>

Acromion morfolojisi ve subakromial mesafe; subakromiyal sıkışma sendromu ve rotator manşet yırtıklarına predispozisyon yaratabilmektedir. Bigliani çengel şeklinde olan acromion'ları subakromiyal sıkışma sendromu ve rotator manşet yırtığı ile ilişkilendirmiştir.<sup>10</sup> Biz çalışmamızda acromion tipleri alt yüzeyin eğimine göre incelendiğinde en sık tip 1 (düz), acromion tipleri şekline göre değerlendirildiğinde ise en sık tip 2 (kare) bulundu. Edelson ve ark. en sık olarak %45 oranı ile ara tip akromionları gözlemlemişlerdir.<sup>9</sup> Ülkemizden yapılan Boyan ve ark.'nın çalışmasında acromion şekline göre en sık ara tip (%47) ve eğimine göre en sık kavisli tip (%84,8) saptanmıştır.<sup>20</sup> Coşkun ve ark.'nın yaptığı kadavra çalışmasında acromion eğimine göre değerlendirildiğinde en sık kavisli tip bulunmuştur.<sup>21</sup> Aktan ve ark. acromionları şekillerine göre değerlendirerek grupladığında en sık (%38,17) kare şeklinde acromion tespit etmişlerdir.<sup>22</sup>

Çalışmamızda incisura scapulae-tuberculum supraglenoidale, acromion-tuberculum supraglenoidale ve acromion-processus coracoideus arasındaki mesafeler ölçüldü. Bu mesafelerin ölçümü omuz ağrılarının etyolojisi değerlendirilirken önemlidir ve aralığın fazla olması olumlu bir özellik olarak bildirilmiştir.<sup>23</sup> Çalışmamızda ayrıca acromion-tuberculum supraglenoidale ve acromion-processus coracoideus arasındaki mesafeler incisura scapulae tiplerine göre değerlendirildi. Bu mesafeler incisura tiplerine göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca rastlanmadı.

Incisura scapulae'nin şekli incisura scapulae-tuberculum supraglenoidale arasındaki mesafeyi de etkileyebilir. Bu mesafe n. suprascapularis'in yaralanma riski nedeniyle omuz cerrahisinde güvenli alan açısından önemlidir.<sup>24</sup> Çalışmamızda incisura scapulae-tuberculum supraglenoidale ölçümleri ortalama 31,97±3,08 mm olarak bulundu. Ülkemizden Ürgüden ve ark. çalışmalarında supraskapular çentik-tuberculum supraglenoidale arasındaki mesafeyi ortalama 2,49 cm olarak bulmuşlardır.<sup>19</sup> Bu mesafe Boyan ve ark.'nın çalışmasında ortalama 28,2 mm, Sabancioğulları ve ark.'nın çalışmasında ortalama 26,5 mm olarak bulunmuştur.<sup>12,20</sup> Von Schroeder ve ark.'nın kadavra üzerinde yaptıkları çalışmada, incisura scapula ile cavitas glenoidalis'in üst kenarı arası mesafenin 32±3 mm olduğunu söylemişlerdir.<sup>15</sup> Bizim bulgularımız Von Schroeder ve ark.'nın çalışması ile uyumludur.<sup>25</sup> Kuru scapula'larda yapılan ölçümlerin, biceps yapışma noktası yerine tuberculum supraglenoidale'den yapılması ve çentiğin en derin noktasından ölçümlerin yapılması nedeniyle, kuru scapula'larda ölçülen mesafelerin çeşitli çalışmalarda farklı olabileceği de ayrıca bildirilmiştir.<sup>19</sup> Çalışmamızda acromion-tuberculum supraglenoidale ölçümleri ortalama 27,70±3,9 mm olarak ölçülmüştür. Mallon ve ark.'nın yaptığı radyolojik çalışmada acromion'un en lateral ucu ile superior glenoid arasındaki mesafe 29,4±3,8 mm bulunmuştur.<sup>26</sup> Taşer ve ark.'nın çalışmasında acromion'un alt yüzü ile cavitas glenoidalis'in üst kenarı arasındaki minimum uzaklık kadınlarda ortalama 20,4±4,0 mm ve erkeklerde 23,2±3,8 mm olarak bulunmuştur.<sup>23</sup> Bulgularımız Mallon ve arkadaşlarının çalışması ile uyumludur.

Çalışmamızda acromion-processus coracoideus ölçümleri ortalama 33,10±5,53 mm olarak saptandı. Taşer ve ark.'nın çalışmasında korakoakromiyal mesafe kadınlarda ortalama 30,8±4,5 mm ve erkeklerde 35,5±3,7 mm olarak bulunmuştur.<sup>23</sup> Ünal ve ark.'nın çalışmasında korakoakromiyal mesafe en dar yerinde ortalama 21,4 mm, en geniş yerinde ortalama 33,3 mm olarak saptanmıştır.<sup>27</sup> Bulgularımız Ünal ve arkadaşlarının çalışması ile uyumlu gözükmemektedir. Acromion-cavitas glenoidalis ve acromion-processus coracoideus ölçümünün rotator manşet yırtıkları ve sıkışma sendromunda önemli bir parametre olduğu bildirilmiştir.<sup>28</sup>

Scapula'nın morfometrik çalışmaları omuza ait rahatsızlıkların cerrahi tedavisi, omuz protezi çalışmaları ve adli tip ve antropolojik çalışmalar açısından önemlidir.

Scapula morfometrik özelliklerinin belirlenmesi klinikte subakromiyal sıkışma ve n. suprascapularis sıkışması sendromlarına daha iyi ışık tutabilir.

#### Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

#### Etik Standartlara Uygunluk

Çalışma için etik kurul kararına gerek yoktur.

#### Yazar Katkısı

CE: Çalışma tasarımı, veri analizi, kaynak taraması, makale yazımı; AE: Veri analizi, makale yazımı; MÜ: Çalışma tasarımı, veri toplanması, makale yazımı; MET: Çalışma tasarımı, veri analizi, makale yazımı; AİS: Veri analizi, makale yazımı, kaynak taraması, makale yazımı.

#### Finansal Destek

Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

#### Kaynaklar




- Zehetgruber H, Noske H, Lang T, et al. Suprascapular nerve entrapment. A meta-analysis. *Int Orthop.* 2002;26(6):339-343. doi:10.1007/s00264-002-0392-y
- Shanahan EM, Ahern M, Smith M, et al. Suprascapular nerve block (using bupivacaine and methylprednisolone acetate) in chronic shoulder pain. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(5):400-406. doi:10.1136/ard.62.5.400
- Rengachary SS, Burr D, Lucas S, et al. Suprascapular entrapment neuropathy: a clinical, anatomical, and comparative study. Part 2: anatomical study. *Neurosurgery.* 1979;5(4):447-451.
- Natsis K, Totlis T, Tsikaras P, et al. Proposal for classification of the suprascapular notch: a study on 423 dried scapulas. *Clin Anat.* 2007;20(2):135-139. doi:10.1002/ca.20318
- Thompson WA, Kopell HP. Peripheral entrapment neuropathies of the upper extremity. *N Engl J Med.* 1959;260(25):1261-1265. doi:10.1056/NEJM195906182602503
- Neer CS 2nd. Anterior acromioplasty for the chronic impingement syndrome in the shoulder: a preliminary report. *J Bone Joint Surg Am.* 1972;54(1):41-50.
- Iqbal K, Iqbal R, Khan SG. Anatomical variations in shape of suprascapular notch of scapula. *J Morphol Sci.* 2010;27:1-2.
- Iqbal K, Iqbal R. Classification of suprascapular notch according to anatomical measurements in human scapulae. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2011;21(3):169-170.
- Edelson JG, Taitz C. Anatomy of the coraco-acromial arch. Relation to degeneration of the acromion. *J Bone Joint Surg Br.* 1992;74(4):589-94. doi:10.1302/0301-620X.74B4.1624522
- Bigliani LH, Morrison DS, April EW. The morphology of the acromion and its relationship to rotator cuff tears. *Orthop trans.* 1986; 10:228. doi:10.1302/0301-620X.74B4.1624522
- Polguy M, Sibiński M, Grzegorzewski A, et al. Variation in morphology of suprascapular notch as a factor of suprascapular nerve entrapment. *Int Orthop.* 2013;37(11):2185-2192. doi:10.1007/s00264-013-2005-3
- Sabancıoğulları V, Koşar Mİ, Erdil FH, et al. Incisura scapula morfometrisi. *CMJ.* 2006;28(2):45-49.
- Patra A, Singh M, Kaur H. Variations in the shape and dimension of the suprascapular notch in dried human scapula-An osteological study with its clinical implications. *IJARS.* 2016;5(2):1-5. doi:10.1016/j.jasi.2016.08.167
- Rengachary SS, Neff JP, Singer PA, et al. Suprascapular entrapment neuropathy: a clinical, anatomical, and comparative study. Part 1: clinical study. *Neurosurgery.* 1979;5(4):441-446.
- Edelson JG. Bony bridges and other variations of the suprascapular notch. *J Bone Joint Surg Br.* 1995;77(3):505-506. doi:
- Ticker JB, Djurasovic M, Strauch RJ, et al. The incidence of ganglion cysts and other variations in anatomy along the course of the suprascapular nerve. *J Shoulder Elbow Surg.* 1998;7(5):472-478. doi:10.1016/s1058-2746(98)90197-5
- Prescher A. Anatomical basics, variations, and degenerative changes of the shoulder joint and shoulder girdle. *Eur J Radiol.* 2000;35(2):88-102. doi:10.1016/s0720-048x(00)00225-4
- Bayramoglu A, Demiryürek D, Tüccar E, et al. Variations in anatomy at the suprascapular notch possibly causing suprascapular nerve entrapment: an anatomical study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2003;11(6):393-398. doi:10.1007/s00167-003-0378-3
- Urguden M, Ozdemir H, Dönmez B, et al. Is there any effect of suprascapular notch type in iatrogenic suprascapular nerve lesions? An anatomical study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2004;12(3):241-245. doi:10.1007/s00167-003-0442-z
- Boyan N, Ozsahin E, Kizilkanat E, et al. Assessment of scapular morphometry. *Int. J. Morphol.* 2018;36(4):1305-1309. doi:10.4067/S0717-95022018000401305
- Coskun N, Karaali K, Cevikol C, et al. Anatomical basics and variations of the scapula in Turkish adults. *Saudi Med J.* 2006;27:1320-1325. doi:10.21608/EJANA.2018.16908
- Aktan A, Pala Ş, Taşkıran Ö, et al. Acromion tipleri ve uzunluk ortalamaları: Bunların dejeneratif değişikliklerle ilişkisi. *Morfoloji dergisi.* 1996;4(1-2):6-10.
- Taşer FA, Başaloğlu H. Skapulanın morfometrik ölçümleri. *Ege Tıp Dergisi.* 2003;42(2):73-80.
- De Mulder K, Marynissen H, Van Laere C, et al. Arthroscopic transglenoid suture of Bankart lesions. *Acta Orthop Belg.* 1998;64(2):160-166.
- Von Schroeder HP, Kuiper SD, Botte MJ. Osseous anatomy of the scapula. *Clin Orthop Relat Res.* 2001;(383):131-139. doi:10.1097/00003086-200102000-00015
- Mallon WJ, Brown HR, Vogler JB, et al. Radiographic and geometric anatomy of the scapula. *Clin Orthop Relat Res.* 1992;(277):142-154.
- Ünal N, Özden H, Özçelik A, et al. Subakromial aralık, akromion kalınlığı ilişkisi. *Morfoloji Dergisi.* 1997;5(1-2):10-12.
- Lingamdenne PE, Marapaka P. Measurement and analysis of anthropometric measurements of the human scapula in Telangana region, India. *International Journal of Anatomy and Research.* 2016;4:2677-83. doi:10.16965/ijar.2016.302



## Araştırma Makalesi | Research Article

# KARDİYAK KATATERİZASYON SONRASI GELİŞEN FEMORAL PSÖDOANEVRİZMALARIN ULTRASONOGRAFİK KOMPRESYON YÖNTEMİYLE KAPATMA İŞLEMİ SONRASINDAKİ KISA VE ORTA DÖNEM SONUÇLARI

## SHORT AND INTERMEDIATE TERM RESULTS OF ULTRASONOGRAPHY-GUIDED COMPRESSION THERAPY IN PSEUDOANEURYSMS

  Faysal Şaylık<sup>1\*</sup>,  Serdar Sevimli<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Van, Türkiye. <sup>2</sup>Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye.



### Öz

**Amaç:** Femoral arter yoluyla yapılan işlemlerden sonra psödoanevrizma gelişim riski sıktır. USG aracılı kapatma işlemi cerrahiye alternatif tedavi yaklaşımı olarak öne sürülmektedir. Bu çalışmada psödoanevrizmalı hastalarda USG aracılı kapatma işleminin etkinliğini ve güvenilirliğini test etmeyi amaçladık.

**Yöntem:** Femoral arter yoluyla yapılan girişimlerden sonra psödoanevrizma gelişmiş olan 100 hasta retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların USG kayıtları, psödoanevrizma çapı, lobül sayısı ve kese boyun uzunluğu ile eni açısından incelendi. USG probu ile psödoanevrizma kesesi boynuna kompresyon uygulandı ve kese boynu tromboze olana kadar bası uygulandı. İlk bası ile kapanmayan hastalara ikinci ve üçüncü kez bası uygulandı.

**Bulgular:** Hastaların ortalama yaşları 61,9±12,6 idi ve hastaların %52'si erkekti. Çalışma grubunun %69'unu akut koroner sendrom, %25'ini stabil anjina pectoris, ve geri kalan %6'lık kısmını koroner olmayan hastalar oluşturmaktaydı. Hastaların %56'sına koroner anjiyografi, %39'una perkütan koroner girişim ve %5'ine perkütan mitral balon valvuloplasti işlemi uygulanmıştı. 100 hastanın ilk yapılan USG kapatma işlemlerinde (ortanca 38 dk'lık kompresyon süresi) %80'ninde başarılı kapanma izlendi. Başarılı kapanma olmayan 20 hastaya yapılan ikinci USG kompresyonu (ortanca 40 dk'lık kompresyon süresi) sonucunda 12 hastada tam kapanma sağlanırken, 8 hastada tam kapanma sağlanamadı. Bu 8 hastaya üçüncü kez USG ile kompresyon (ortanca 40 dk'lık kompresyon süresi) uygulandı ve 5 hastada tam kapanma sağlandı. Sonuç olarak, hasta popülasyonunun %3'ünde (3 hasta) etkili USG kompresyonuna rağmen tam kapanma sağlanamazken, hastaların %97'sinde USG kompresyonu ile başarılı tam kapanma sağlanmıştır.

**Sonuç:** USG aracılı kompresyon yüksek (%97) başarı oranına sahiptir ve cerrahi tedavi yerine kullanılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Psödoanevrizma, ultrasonografi eşliğinde kompresyon, kardiyak girişim

### ABSTRACT

**Objective:** Development of femoral pseudoaneurysms (PSAs) after the procedures are common. It is suggested that USG guided compression may be an alternative to surgery. We aimed to test the efficacy and safety of USG guided therapy in patients with femoral PSAs.

**Methods:** One hundred patients with PSAs after diagnostic or interventional cardiac procedures via femoral artery were included in this retrospective study. USG has been applied for the diameter of PSAs, numbers of lobules, length and width of the PSA neck. Compression was applied with USG probe to the neck of PSA until thrombosis occurred. Second and third compression seance was applied if the first one was unsuccessful.

**Results:** Mean age of patients was 61.9±12.6 and 52% were men. Of the study population; 69% had acute coronary syndrome, 25% stabil angina pectoris, and remaining 6% non-coronary interventional procedures. 56% of patients underwent coronary angiography, 39% percutaneous coronary angioplasty and 5% percutaneous mitral balloon valvuloplasty. PSA's were succesfully treated in 80% of patients at first compression seance (median 38 minute). PSAs were succesfully treated in 12 patients (median 40 minutes) at the second seance. But process failed in 8 patients again. Then the third compression seances were applied on these failed group and 5 of these patients were succesfully treated (mean 40 minutes). Finally, USG guided compression was succesfully applied on 97% of the patients and failed at 3% of the patients.

**Conclusion:** USG guided compression therapy had a very high success rate and may be an alternative to surgery.

**Keywords:** Pseudoaneurysm, ultrasonography guided compression, cardiac intervention

\*İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: Faysal Şaylık; Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Süphan Caddesi, Havaalanı Yolu, Edremit, 65100, Van, Türkiye

Telefon/Phone: +90 (505) 891 56 15 e-posta/e-mail: faysalsaylik@gmail.com

Başvuru/Submitted: 12.04.2022

Kabul/Accepted: 19.05.2022

Online Yayın/Published Online: 15.10.2022

## Giriş

Günümüzde intravasküler kateter teknolojisindeki ilerlemeler ve hekimlerin deneyimlerinin artmasıyla birlikte anjiyografik ve girişimsel prosedürlerin sayısı hızlıca artış göstermiştir. Koroner anjiyografi, kardiyak kateterizasyon ve perkütan koroner girişim sonrası en sık görülen komplikasyonlardan birisi vasküler komplikasyonlardır.<sup>1</sup> Günümüzde tanısız ve tedavi amaçlı perkütan koroner girişimlerin artması ve kullanılan yeni antiagregan ve antikoagülan ilaçlar nedeni ile bu komplikasyonlar daha da önemli bir hal almıştır. Genellikle rutin uygulamada, vasküler girişim için en sık kullanılan yol femoral yaklaşımdır.<sup>2</sup> Yapılan çalışmalarda femoral girişime bağlı komplikasyonlar tanısız işlemlerde %1,8 ve girişimsel işlemlerde %4 olarak bildirilmiştir.<sup>1</sup> Bu komplikasyonlar kanama (hematom ya da retroperitoneal kanama), tromboz, periferik emboli, diseksiyon, anevrizma, psödoanevrizma, arteriyovenöz fistül, enfeksiyon ve lokal yapılarla ilgili diğer yaralanmalardır.<sup>3,4</sup> Bunlar içinde en sık gözlenen komplikasyon femoral psödoanevrizmalardır.<sup>5</sup> Psödoanevrizma sıklığı %0,6-6 arasında değişmektedir.<sup>6,7</sup> Bu komplikasyonlar için öngörülen risk faktörleri ileri yaş, artmış vücut kitle indeksi (VKİ), hipertansiyon (HT), kadın cinsiyet, antikoagülan kullanımı, vasküler girişimin seviyesi, damar kalsifikasyonu, venöz kılıf kullanılması ve arteriyel kılıfın boyutlarıdır.<sup>8,9</sup> Mevcut komplikasyonlar, koroner girişim yapılan hastalarda hastanede kalış süresini uzatmakta, ek tanı ve tedavi işlemlerine neden olmakta ve en önemlisi de morbiditeyi artırmaktadır. Femoral psödoanevrizmalı hastalarda eskiden uygulanan standart cerrahi tedavinin yanında yeni geliştirilen (USG eşliğinde kompresyon, USG eşliğinde trombin enjeksiyonu, koil yerleştirme, fibrin yapıştırıcıları ve balon oklüzyon tedavisi v.b.) tedavi yöntemleri ile başarılı şekilde hastalar tedavi edilmiş ve hastanede kalış süreleri azaltılmıştır. En önemlisi, hastalığın morbiditesi en aza indirilmiştir. Bunlar içerisinde, en başarılı şekilde kullanılan yöntem Fellmeth ve ark. tarafından geliştirilen USG eşliğinde kompresyon (USEK) yöntemidir.<sup>6</sup> Başarı oranları, %75 ile %98 arasında değişmektedir.<sup>10,11</sup> Bizim çalışmamızın amacı, kliniğimizde 2010-2012 yılları arasında femoral yol ile koroner anjiyografi, kardiyak kateterizasyon ve perkütan koroner girişim yapılan, sonrasında femoral psödoanevrizma saptanmış ve tedavisinde ultrason eşliğinde kompresyon yöntemi kullanılan hastalarda, işlemin yakın ve orta dönem sonuçlarını araştırarak başarı oranı ve etkinliğini belirlemek ve bu başarıyı etkileyen faktörleri ortaya koyabilmektir.

## Yöntem

### Hasta Popülasyonu

Çalışmaya Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji kliniğinde Ocak 2010 ile Kasım 2012 tarihleri arasında femoral yoldan koroner ve/veya periferik anjiyografi, perkütan koroner girişim (balon anjiyoplasti

ve/veya stent uygulaması) veya mitral balon valvuloplasti yapılan ve sonrasında USG ile psödoanevrizma tanısı konulup tedavisinde USEK yapılmış olan 100 hasta alındı. Bası işlemini tolere edemeyen hastalar çalışma dışında tutulmuştur. Hastaların demografik özellikleri, koroner arter hastalığı (KAH) için risk faktörlerinin varlığı, prosedürün şekli, girişimsel işlemin şekli, femoral vasküler girişim öyküsü, uygulanan antiagregan ve antikoagülan tedavi, eşlik eden hastalıklar, intra-aortik balon pompası (İABP) ve venöz kılıf kullanımı açısından retrospektif olarak değerlendirildi. Psödoanevrizma gelişen hastalar kaydedildi. Değerlendirme yapılırken anjiyo laboratuvar kayıtları, ameliyathane kayıtları, ultrasonografi raporları, hasta dosya ve epikriz kayıtları kullanıldı. Çalışmamız Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'nca görüşülmüş ve 27.09.2012 tarih ve 6 nolu oturumunun 7 nolu kararı ile etik kurallara uygun görülmüştür.

### Klinik Tanımlamalar

Koroner arter hastalığı tanısı, daha önceden bilinen perkütan koroner girişim uygulanmış, koroner bypass operasyonu geçirmiş ya da daha önce yapılan koroner anjiyografisinde herhangi bir epikardiyal koroner damarında %50'den daha fazla darlık saptanmış olan hastalar olarak tanımlanmıştır. Şeker hastalığı (DM) tanısı, açlık kan şekeri > 126 mg /dL, tokluk kan şekeri > 200 mg/dL olan ve/veya oral antidiyabetik, insülin tedavisi kullanıyor olmak şeklinde tanımlanmıştır. HT tanısı, daha önceden herhangi bir anti-hipertansif ilaç kullanan ya da en az iki kez ölçülen sistolik kan basıncının > 140mmHg olması ve/veya diastolik kan basıncının >90 mmHg olarak kabul edilmiştir. Kronik böbrek yetmezliği, düzenli olarak hemodiyaliz ya da periton diyalizi yapan ya da hesaplanan glomerüler filtrasyon düzeyinin < 30 olması şeklinde tanımlanmıştır.

### Femoral Vasküler Girişim Prosedürü

Kliniğimizde, arteriyel girişimler standart olarak seldinger yöntemi kullanılarak femoral yoldan yapılmaktadır. Genellikle hastalara 6fr ya da 7fr kılıf yerleştirilmektedir. Hastanın damar yapısına ve yapılacak işleme göre sağ ya da sol femoral arteriyel yol kullanılmaktadır. Venöz ponksiyon gereken hastalarda yine aynı yöntemle yerleştirilen 6fr ya da 7fr kılıf kullanılmaktadır. Mitral balon valvuloplasti yapılan hastalarda hem arteriyel hem de venöz kılıf yerleştirilmektedir. Elektrofizyolojik çalışmalarda, ablasyon işlemi yapılmayacak ise tek taraflı iki venöz kılıf yerleştirilirken eğer ablasyon işlemi yapılacaksa hastaya yapılacak işlemin kalbin hangi tarafında olduğuna bağlı olarak arteriyel ya da venöz bir kılıf daha yerleştirilmektedir.

### Antikoagülan ve Antiagregan Tedavi Prosedürü

Kliniğimizde, tanısız amaçlı koroner anjiyografi yapılan hastalarda rutin antikoagülan tedavi olarak, fraksiyone olmayan heparin (FOH) veya düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) kullanılmakta ve gerekli hastalarda bu tedavi hekimin insiyatifine bırakılmaktadır. Perkütan girişim yapılacak hastalarda, girişim öncesinde

antikoagülan tedavi almamış ise rutin 100 ünite/kg venöz yoldan FOH uygulanmaktadır. Eğer hastaya perkütan koroner girişim yapılmışsa, kiloya göre 0,1Ü/kg subkütan DMAH yapılmaktadır. Hastalarda, hastanede yattığı süre boyunca DMAH'e en fazla 8 gün devam edilmektedir. Antiagregan tedavi ise hastanın klinik tanısına, koroner trombüs durumuna, hastanın koroner risk sınıfına göre ve yapılan işleme göre sorumlu hekim tarafından belirlenmektedir.

### Femoral Kılıfın Çekilmesi ve Bölgesel Hemostazın Sağlanması

Kliniğimizde, tanısız amaçlı koroner anjiyografi veya kardiyak kateterizasyon yapıp işlem esnasında antikoagülan tedavi verilmeyen hastaların vasküler kılıfları işlem bittikten hemen sonra çekilmektedir. Antikoagülan tedavi verilen hastaların kılıfları ise aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) normale döndükten sonra çekilmektedir.

Kılıf çekilirken insizyon yerinin birkaç cm yukarısına elle kompresyon yapılmakta ve sonrasında kılıf tamamen çıkarılmaktadır. Daha sonra kanama kontrolü sağlanana kadar yaklaşık 15-20 dakika kadar elle bası işlemine devam edilmektedir. Daha sonra bası işlemi steril kum torbaları ile 6-8 saat kadar sürdürülmektedir. Venöz kılıf yerleştirilmiş ise arteriyel kılıf çekildikten 3-5 dakika sonra aynı yöntemle venöz kılıf çıkarılmaktadır. Bu dönemde yapılan vasküler girişimlerde vasküler kapatma cihazı veya kasık bandı kullanılmamıştır.

Hastaların femoral giriş bölgeleri, yattığı süre boyunca ve taburculuk öncesi değerlendirilmekte ve femoral komplikasyon şüphesi olan hastalarda (girişim yapılan bölgede ağrı, şişlik şikayeti olması, fizik muayenede hassasiyet veya pulsatil kitlesine olması) ultrasonografik değerlendirme yapılmaktadır.

### Psödoanevrizma Tanısının Konulması

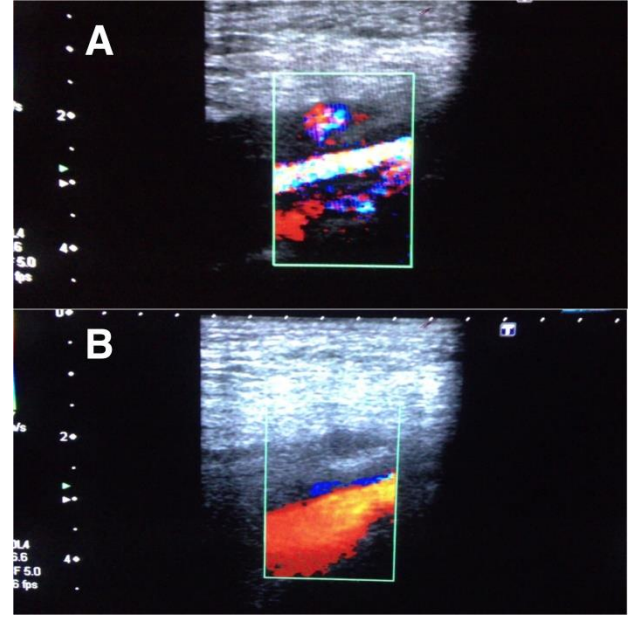
Psödoanevrizma tanısı, hastanemizin radyoloji kliniği tarafından yapılan iki boyutlu ultrasonografik inceleme ve renkli doppler değerlendirme ile konulmuştur. Psödoanevrizmaların tanısında ultrasonografi dışında noninvaziv ya da invaziv herhangi bir tanı yöntemi kullanılmamıştır.

İki boyutlu ultrasonografik incelemede, psödoanevrizma kesesi dar bir boyunla ana damar lümenine bağlanan hipoekojenik bir kavite olarak görülmektedir. Doppler incelemede ise psödoanevrizma boynunda tipik olarak to-and-fro akımı ve kese içerisinde karakteristik yin-yang görüntüsü elde edilmektedir.

### Ultrason Eşliğinde Kompresyon Tedavisi

USEK işlemi kontraendikasyon bulunmayan hastalarda uygulanmıştır. Bası işlemi tüm hasta popülasyonunda aynı operatör tarafından yapılmıştır. Bu işlemde, USG probu ile PSA boynuna baskı uygulanarak boyun bölgesindeki akımın tamamen kesilmesi sağlanmıştır. Sonrasında 1-2 dakikalık aralarla akım kontrol edilmiştir. Kese boynunda trombüs oluşumu izlendikten ve akım tamamen kesildiği görüldükten sonra işlem sonlandırılmıştır (Şekil 1). Eğer ilk seans ile başarı

sağlanmamışsa ikinci ve üçüncü seanslar uygulanarak işlem tekrarlanmıştır. Üçüncü seans sonrası başarı halen sağlanamamışsa hasta cerrahiye verilmiştir. Her seans arasında en az 24 saat en fazla 48 saat ara verilmiştir. Başarılı şekilde kapatılan hastalar birinci ayda tekrar kontrole çağırılarak USG ile tekrar kontrol edilmişlerdir. Hastaların kese boyutlarına, kese boynunun boyutlarına, kesenin lobül sayısına, bası seans sayılarına ve bası seans sürelerine kayıtlardan ulaşılmıştır.



Şekil 1. Psödoanevrizmalı bir hastada kapatma öncesi (A) ve başarılı kapatma sonrası renkli doppler ultrasonografik görüntüleri.

### İstatiksel Analiz

Normal dağılan sayısal değişkenler ortalama±standart sapma, normal dağılmayan sayısal değişkenler ortanca şeklinde belirtilirken, kategorik değişkenler yüzde olarak belirtildi. Değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığını test etmek için Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı. Verilerin analizi SPSS 17 bilgisayar istatistik programı kullanılarak yapıldı.

### Bulgular

Çalışmamıza toplam 100 hasta alınmıştır. Bu hastaların ortalama yaşları 61,9±12,6 ve hastaların %52'si erkekti. Çalışma grubunun %69'u akut koroner sendrom, %25'i stabil anjina pektoris, ve geri kalan %6 lık kısmı ise non-koroner girişim uygulanan hastalardan oluşmaktaydı. Bu hastaların %56'sına koroner anjiyografi, %39'una perkütan koroner girişim ve %5'ine perkütan mitral balon valvuloplasti işlemi uygulanmıştı. Bu işlemlerde, hastaların %88 inde vasküler giriş yeri olarak sağ kasık ve %12'sinde sol kasık ve %87'sinde 6F vasküler kılıf, %13'ünde 7F vasküler kılıf kullanılmıştı. Hasta grubunun %39'unda bilinen KAH, %30'unda DM, %29'da HT, %1'inde KBY mevcuttu ve %17'si sigara içmekteydi. Hastaların %1'inde eski femoral yolla yapılmış girişim öyküsü mevcuttu. Bu hastaların %5'ine femoral arter yolunun yanı sıra femoral ven yoluyla da kateterizasyon

yapıldı. Diğer temel klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

**Tablo 1.** Hasta popülasyonuna ait temel, klinik, biyokimyasal özellikler

Yaş, yıl	61,9±12,6
Cinsiyet (erkek, %)	52
Klinik tanı, %	
Akut koroner sendrom	69
Stabil anjina pektoris	25
Diğer	6
Yapılan işlem, %	
Koroner anjiyografi	56
Perkütan koroner girişim	39
Perkütan mitral balon valvuloplasti	5
Koroner arter hastalığı hikayesi, %	39
Diabetes mellitus, %	30
Hipertansiyon, %	29
Sigara, %	17
Kronik böbrek yetmezliği, %	1
Vücut kitle indeksi, kg/m <sup>2</sup>	26,9±2,8
Serum kreatinin (mg/dl)	1±0,23
INR	1,1±0,17
Trombosit sayısı, X10 <sup>3</sup> /ml	261±46

Tablo 2'de çalışma grubunun ultrasonografik bulguları, USEK işlem sonuçları ve ilaç tedavilerine yer verilmiştir. Psödoanevrizmaların, en geniş çaplarının ortalaması 30±9 mm, ortalama boyun uzunluğu 6,8±4,3 mm ve ortalama boyun genişliği 5±3,4 mm olarak ölçüldü. Bunların %45'inde psödoanevrizmanın en geniş çapı ≥30 mm idi. Çalışmaya alınan 100 hastanın ilk yapılan USG kompresyonlarında (ortanca 38 dk'lık kompresyon süresi) %80'inde başarılı kapanma izlenirken, %20 (20 hasta) hastada tam kapanma izlenmedi. Başarılı kapanma olmayan 20 hastaya yapılan ikinci USG kompresyonu (ortanca 40 dk'lık kompresyon süresi) sonucunda 12 hastada tam kapanma gerçekleşirken, 8 hastada tam kapanma yine sağlanamadı. Bu 8 hastaya üçüncü kez USG kompresyonu (ortanca 40 dk'lık kompresyon süresi) uygulandı ve 5 hastada tam kapanma sağlandı. Sonuçta, hasta popülasyonunun %3'ünde (3 hasta) etkili USG kompresyonuna rağmen tam kapanma sağlanamazken, hastaların %97'sinde USG kompresyonu ile tam kapanma başarıyla sağlanmıştır. Başarılı kapanma sağlanmayan iki olguda hem arteriyel hem de eş zamanlı venöz girişim (PMBV) yapılmıştı. Üçüncü hastaya da perkütan koroner girişim uygulanmıştı (82 yaşında, erkek). Bu üç hasta da işlem öncesinde aspirin ve DMAH ve işlem esnasında FOH almaktaydı. Ayrıca, kapanma sağlanamayan iki hasta atriyal fibrilasyon tanısı ile warfarin almaktaydı. Son olarak, tam kapanma sağlanamayan bu üç hasta çalışmaya ilk alınan hastalardı.

**Tablo 2.** Çalışma grubunun ultrasonografik bulguları, USEK işlem sonuçları ve ilaç tedavileri

Psoödoanevrizmanın en geniş çapı, ort±SS (mm)	30±9
Psödoanevrizma boyununun uzunluğu, ort±SS (mm)	6,8±4,3
Psödoanevrizma boyununun eni, ort±SS (mm)	5±3,4
Psödoanevrizma lobül sayısı ≥2, %	18,4
İlk kompresyon süresi, ortanca (dk)	38
İlk kompresyon ile kapanan hasta %	80
İkinci kompresyon süresi, ortanca (dk)	40
İkinci kompresyon ile kapanan hasta %	92
Üçüncü kompresyon süresi, ortanca (dk)	40
Üçüncü kompresyon ile kapanan hasta %	97
Aspirin, %	89
Klopidogrel, %	53
Warfarin, %	3
DMAH, %	51
FOH, %	37
Tirofiban, %	3

USEK: ultrason eşliğinde kapatma işlemi, ort: ortalama, DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin, FOH: Fraksiyone olmayan heparin, dk: dakika

## Tartışma

Çalışma sonuçlarımız, femoral arter girişimi sonrasında femoral arter psödoanevrizması gelişen hastalarda USG kompresyonunun çok yüksek (%97) başarı oranına sahip olduğunu göstermiştir.

Periferik arter psödoanevrizmaları son yıllarda periferik arterlere uygulanan cerrahi girişim sonrası, penetran yaralanmalara, künt travmalara, invaziv radyolojik girişimlere ve tekrarlayan minör travmalara bağlı olarak artan sıklıkta görülmektedir.<sup>12</sup> İatrojenik psödoanevrizmalar en çok kardiyak kateterizasyon sonrası gelişmektedir ve vakaların %70-80'ini tanısız ve/veya girişimsel uygulamalar oluşturmaktadır.<sup>13</sup> İatrojenik femoral psödoanevrizma gelişimine neden olan çok sayıda faktör olmakla birlikte son yıllarda tanısız ve tedavi amaçlı perkütan girişimlerin sayısında ve kompleksliğinde artış olması psödoanevrizma komplikasyonunu daha da sık karşılaşılan bir durum haline getirmiştir.<sup>14</sup> İatrojenik femoral psödoanevrizma her ne kadar mortalitede önemli bir artışa neden olmasa da önemli bir morbidite nedenidir.<sup>15</sup> Bu komplikasyon hastanede yatış süresini uzatmakta, ek tanı ve tedavi gereksinimlerine neden olarak maliyet artışı oluşturmaktadır. Gerçek anevrizmaların oluşumunda sıklıkla dejeneratif faktörler rol alırken, psödoanevrizmalar travmatik orjinlidir.<sup>16</sup> Gerçek anevrizmalar arter duvarının tüm katmanlarını içeren dilatasyon sonucu oluşmakta iken, psödoanevrizmalarda arteriyel duvarda çeşitli nedenlerden dolayı meydana gelen hasardan sızan kan çevre dokular tarafından sınırlandırılarak lokalize hematolara neden olmaktadır.<sup>16</sup> Zamanla etrafı fibröz bir kapsülle sarılan psödoanevrizmanın gerçek anevrizmadan en önemli farkı tüm arteriyel duvar tabakalarını içermemesidir.<sup>16</sup> Aynı

zamanda iatrojenik psödoanevrizmalar, yırtılma, enfeksiyon, emboli, tromboz gibi komplikasyonlardan dolayı yakın takip ve erken müdahale gerektirmektedir.<sup>17</sup> İatrojenik femoral psödoanevrizma komplikasyonunun oluşumunda ponksiyonun yapıldığı bölge önemlidir. Özellikle süperfisiyal femoral arterden yapılan girişimlerde arterin anatomik yerleşimi ve damar yapısından kaynaklanan nedenlerle psödoanevrizma daha sık oluşmaktadır.<sup>16</sup> Yine işlem bittikten sonra kılıf çekilirken de aynı hassasiyetin gösterilmesi, kompresyonun yeterli sürede ve uygun şekilde yapılması gerekmektedir.<sup>18</sup>

Fizik muayenede pseudoanevrizma veya başka bir vasküler komplikasyon şüphesi olan hastalar kesin tanı için ultrasonografi ve/veya başka ileri tanı yöntemleri ile değerlendirilmelidir.<sup>16</sup> Psödoanevrizma tanısı ultrasonografi, anjiyografi, BT, MRI ve hatta sintigrafi ile konulabilir. Arteriyel doppler inceleme %100'e yakın tanı koyma özelliği ile iatrojenik psödoanevrizma tanısında kullanılan altın standart incelemedir.<sup>19</sup> Ultrasonografi ayrıca tedavi yöntemlerinin bir parçası olarak da kullanılabilir.<sup>16</sup>

Tedavisinde; cerrahi altın standart olarak kabul edilse de özellikle 1990 yıllarından sonra USEK, USG eşliğinde trombin enjeksiyonu, fibrin yapıştırıcıları, koil yerleştirme ya da balon oklüzyon tedavileri başarılı bir şekilde uygulanmaya başlanmıştır.<sup>6,20-22</sup> Özellikle USEK tedavisi, ilk kez 1991 yılında Fellmeth ve ark. tarafından tanımlandıktan sonra yaygın olarak kullanılmış ve başarılı bir şekilde hastalar tedavi edilmiştir.<sup>6</sup> USEK tedavisi, psödoanevrizma tanısı USG ile kesinleştikten hemen sonra uygulanabilir bir yöntem olması nedeniyle cerrahiye göre üstündür.<sup>16</sup> PSA boyun bölgesine USG probu ile uygulanan baskı sonrasında boyun bölgesindeki akımın engellenip tromboze olması amaçlanmaktadır.<sup>15</sup> Ayrıca bu yöntemin cerrahi tedaviye göre bir diğer avantajı da hasta konforunu sağlaması ve erken mobilizasyona neden olabilmesidir. Ayrıca cerrahi tedavi gibi genel anestezi gerektirmez ve cerrahinin ortaya çıkarabileceği genel komplikasyonlara yol açmamaktadır.<sup>15</sup>

Bizim çalışmamızda başarılarımız %97 gibi oldukça yüksek bir orandaydı. Ceylan ve ark.<sup>23</sup> yaptıkları çalışmada başarı oranını %90 olarak belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda başarı oranının daha yüksek olmasının nedeni Ceylan ve ark. yaptıkları çalışmada, hastalara seanslar şeklinde kompresyon uygulanmış ve ağrıyı tolere edemeyen hastalar da işlem iptal edilip cerrahiye verilmiştir. Bizim çalışmamızda ağrı intoleransı olduğu zaman kompresyonu biraz azaltmakla birlikte tamamen kesilmemiştir. Ayrıca bu çalışmada 30 dk'lık kompresyona rağmen trombüs gözlenmeyen olgularda kompresyon sonlandırılmıştır. Bizim çalışmamızda trombüs oluşumunu tamamen gözlemlemek için 30 dakikanın üzerinde bir kompresyon süresi uygulanmıştır ve bazı hastalarda 30 dakikanın üzerindeki kompresyonlarda başarılı olunmuştur. Biz tedaviye yanıtta 30 dakika gibi bir zamanın yeterli olmayacağını düşünmekteyiz. Yine ağrı intoleransı durumunda kompresyonun iptal edilmesi yerine azaltılmasına rağmen devam edilmesinin faydalı

ve etkin olabileceğini düşünmekteyiz. Yine bu çalışmada ortalama kese boyun uzunluğu 11,9±7,79 saptanmışken bizim çalışmamızda ortalama kese boyun uzunluğu 6,8±4,3 olarak saptanmıştır. Her ne kadar boyun uzunluğu tedavi başarısını belirlemede istatistiksel olarak anlamlı çıkmadıysa da kese boyununun uzunluğunun artmasıyla işlem başarısı arasında ters ilişki olabileceğini düşünmekteyiz. Friedemann ve ark. yaptıkları çalışmada, 53 psödoanevrizma hastasında USEK sonrasında %73 başarı oranı sağlayabilmişlerdir.<sup>24</sup> Bu çalışmada başarı oranının bizim çalışmamızdan daha düşük olmasını; işlem sırasında her 10-15 dakikada bir operatör değiştirilmesine, yine 20 dakikada bir 15 dakika ara verilmesine ve bazı hastalarda kompresyonun direk olarak kese boynuna yapılmamasına bağlamaktayız. Bizim çalışmamızda işlem sadece tek operatör tarafından yapılmıştır. USEK tedavisi operatöre bağımlı bir işlem olduğu için aynı seans ve hatta aynı hasta için bu tür birden fazla operatör değişiminin başarı oranını azaltacağını düşünmekteyiz. Yine bu çalışmada yapılan 15'er dakikalık aralık verilmesinin çok uzun olduğunu düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda sadece arada 1-2 dakika ara verilerek trombozun olup olmadığı kontrol edilmiştir. Arada kompresyonun bırakıldığı sürenin uzun olmasının işlem başarısını azalttığını düşünmekteyiz. Yine bu çalışmanın bizim çalışmamızdan bir diğer farkı da bu çalışmada 80 dakikalık ilk seans sonrasında başarı sağlanamamış ise işlemin sonlandırılması olmuştur. Ancak bizim çalışmamızda ilk seansta işlem uzun süreli kompresyona rağmen başarılı olunamamış ise, ikinci seans ile başarılı olunabilmiştir. Bu nedenle işlem başarısının değerlendirilmesinde tek seans tedavinin yeterli olmadığı ve ikinci ve hatta başarı sağlanamamış ise üçüncü seans kompresyonların uygulanması gerektiğini düşünmekteyiz. Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak 10 hastada kompresyon iyi görüntülenemediği için kesenin boyun kısmına değil de kesenin direk üzerine yapılmıştır. Halbuki bizim çalışmamızda bütün hastalarımızda kompresyon direk olarak kesenin boyun kısmına uygulanmıştır. Bu da bizim çalışmamızın başarı oranının daha fazla olmasının, uygulamanın direk olarak kesenin boyun kısmına yapılmasıyla ilişkili olabileceğini desteklemektedir.

Subodh ve ark.<sup>25</sup> yaptıkları çalışmada 15 hastanın tamamında %100 başarı ile kapatma işlemi yapmışlardır. Bu çalışmada bizim çalışmamızdan daha yüksek başarı oranı saptanmasında hem alınan hasta sayısının bizim çalışmamızda alınan hasta sayısına göre çok az olması hem de çalışmaya alınan hastaların sadece 7'si oral antikoagülan ve oral antiagregan kullanmakta olup antikoagülan tedavileri işlemden 6 saat önce kesilmiştir. Bizim çalışmamızda ise 89 hastada aspirin, 59 hastada klopidogrel ve 51 hastada antikoagülan kullanımı mevcuttu. Antikoagülan tedaviye bizim hasta grubunda kompresyon işlemi sırasında devam edilmiştir. İşlem başarısını negatif yönde etkileyebilecek bu bulgulara rağmen bu çalışmaya göre yakın bir başarı oranı sağlanmıştır. Bizim çalışmamızda başarısız olunan üç hastanın ikisi oral antikoagülan almaktaydı. Üçüncü hastamız da FOH kullanmaktaydı. Çalışmamızda

istatistiksel olarak anlamlı çıkmadıysa da literatürde genel olarak bildirildiği üzere antikoagülan ve antiagregan tedavi kullanımı ile işlem başarısı arasında ters bir ilişki olabileceğini düşünmekteyiz. Eisenberg ve ark. yaptıkları çalışmada %74,4 oranında başarı saptamışlardır.<sup>10</sup> Bizim çalışmamızın başarı oranının daha yüksek olmasının nedeni, bu çalışmaya alınan hastalarda bizim çalışmamızdan farklı olarak 8F, 10,5 F sheath'lerin kullanılmış olması olabilir. Kullanılan sheath büyüklüğü arttıkça başarı oranında azalma olabileceğini düşünmekteyiz. Yine bu çalışmada 15 hastada 2 ya da 3 psödoanevrizma aynı anda bulunmakta ve hepsine ayrı ayrı kompresyon uygulanmıştır. Birden çok psödoanevrizmanın birlikte bulunması işlem başarısını azaltabilmektedir. 25 hastada psödoanevrizma lob sayısı üç ya da üzerinde saptanmış ve kompresyon uygulanmıştır. Bizim çalışmamızdaki hastalarımızın en fazla 3 loblu psödoanevrizmaya sahip olmaları başarı oranında lob sayısı ile negatif bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Yine bu çalışma hastalarının bir kısmında psödoanevrizma ile birlikte büyük hematoma varlığı kompresyonu engellemiş ve işlem başarısını düşürmüştür. Bizim çalışmamızda hiçbir hastamızda eşlik eden hematoma yoktu. PSA'ya hematoma eşlik etmesinin işlem başarısını düşürebileceğini düşünmekteyiz. Bu çalışmada başarısız olunan grupta %44 oranında psödoanevrizma çapının >5 cm olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda çapın 5 cm ve üzerinde olan hiçbir hasta olmaması özellikle çapın bu değerin üzerinde olmasının işlem başarısının azaltabileceğini düşündürmektedir.

Demirbaş ve ark. yaptıkları çalışmada hasta sayısı düşük olmasına rağmen %58,8 gibi düşük bir başarı oranı elde etmişlerdir.<sup>26</sup> Bizim çalışmamızın daha yüksek bir başarı oranına sahip olmasında ortalama kompresyon süresinin bu çalışmadaki ortalama kompresyon süresine göre daha yüksek olması ve yapılan işlem ile kapatma tedavisi arasında geçen sürenin uzun olması etkili olmuş olabilir. Bizim çalışmamızda, tüm hastalara işlemden en geç 48 saat sonra kapatma işlemi uygulanmıştır. Kapatma işlemi başarısı ile psödoanevrizma yaşı arasında negatif bir ilişki olabileceğini düşünmekteyiz. El-Kayali'nin yaptığı çalışmada iki-üç günlük işlem sonrasında toplam %81 oranında başarı sağlanmıştır.<sup>27</sup> Bu çalışmada bizim çalışmamızdan daha düşük oranda başarı sağlanmasının nedeni kompresyon işleminin her seansta 10'ar dakikalık üç kez uygulanmış olması ve çalışmada > 6cm'den büyük psödoanevrizma boyutuna sahip hastaların da bulunmasıdır. Biz kompresyon seanslarımızda, kompresyon işlemi 10 dk.'dan daha uzun süre uyguladık ve hastalarımızın ilk kompresyon sonrasında %80'inde başarı sağladık. Üçüncü kompresyon seansından sonra %97 başarı oranı yakaladık. Toplam uygulanan seanstan ziyade uygulama süresinin uzunluğunun başarı ile daha yakından ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Homayan ve ark. yaptıkları çalışmada %95 gibi bir başarı oranı saptamışlardır.<sup>28</sup> Çalışmada genel literatürde bilinen tedavi başarısını kötü yönde etkileyebilecek ve bizim çalışmamızda bulunmayan geniş çaplı arteriyel/venöz kılıf kullanımı ve geç psödoanevrizma yaşı olması gibi negatif

faktörler olmasına rağmen hastaların işlem sırasında aldıkları antikoagülan tedaviye ara verilmesi ve uygulanan ortalama kompresyon süresinin (ort. 45 dk) uzun olması bu çalışmada başarı oranını artırmıştır. Bu çalışmanın başarı oranı bizim çalışmamıza yakın çıkmıştır. Burada ortalama kompresyon süresinin uzunluğunun ve antikoagülan kullanımına ara verilmesinin işlem başarısını iyi yönde etkileyebileceğini düşünmekteyiz. Paulson ve ark. yaptıkları çalışmada %77 başarı oranı sağlamışlardır.<sup>29</sup> Bizim çalışmamıza göre daha düşük başarı oranına sahip olmalarının nedeninin çalışmadaki 40 hastanın 5'inde psödoanevrizmaya A-V fistülün eşlik etmesinin olabileceğini düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda hiçbir hastamızda psödoanevrizmaya A-V fistül eşlik etmiyordu. Genel literatürde de bilindiği üzere psödoanevrizmaya A-V fistül eşlik etmesinin başarı oranını azaltacağını düşünmekteyiz. Oelerich ve ark. yaptıkları çalışmada %82 gibi bir başarı oranı saptamışlardır.<sup>30</sup> Bizim çalışmamıza göre düşük olan bu başarı oranının yapılan çalışmada bizim çalışmamıza göre az sayıda hasta alınmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Perkins ve ark. yaptıkları çalışmada %77 başarı oranı sağlamışlardır.<sup>31</sup> Bizim çalışmamıza göre daha düşük başarı oranı sağlanmasının nedenleri arasında hasta sayısının az olması, çalışmadaki 12 hastadan bir hastaya İABP takılmak üzere 9F arteriyel kılıf kullanılmış olması ve kompresyonun işlemden ortalama 5 gün içinde yapılmış olmasıdır. Bizim çalışmamızda büyük kılıf kullanılmamış ve işlem en geç 48 saat içinde yapılmıştır. Biz daha büyük arteriyel, venöz kılıf kullanımı ile ve geç psödoanevrizma yaşıyla başarı arasında negatif korelasyon olabileceğini düşünmekteyiz. Kumins ve ark. 6 aylık takiplerinde hiçbir hastada rekürrens saptamamışlardır.<sup>32</sup> Bizim çalışmamızda benzer şekilde takiplerimizde hiçbir hastada rekürrens saptanmamıştır. Bu da psödoanevrizma tedavisinde USG eşliğinde kompresyon tedavisinin orta dönemde başarılı bir tedavi şekli olduğunu ortaya koymaktadır.

Bu çalışma ile; günümüzde yapılan tanısız ve tedavi edici kardiyak işlemlerin sayısının ve kompleksliğinin zamanlarda giderek artması nedeniyle; çok sık karşılaştığımız işlem sonrası meydana gelebilen femoral psödoanevrizmalarda erken tanı sonrasında tedavi seçiminde USEK'in başarılı ve güvenilir bir şekilde kullanılabilmesi ve USEK tedavi başarısının tecrübeli bir operatör tarafından doğru bir şekilde uygulandığında başarı oranının çok yüksek olabileceğini göstermiş olduk. USEK tedavisi, eskiden inanılan psödoanevrizma tedavisinde altın standart olan cerrahi yerine rahatlıkla ve güvenle kullanılacak etkin bir tedavi yöntemi olabilir.

#### **Çalışmanın Kısıtlılıkları**

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı çalışmaya alınan hasta sayısının görece olarak az olmasıdır. Bunun yanı sıra, başarı oranının yüksek olması ve tam kapanma sağlanamayan hasta sayısının düşük olması nedeniyle istatistiksel analiz yapılamamıştır. Ayrıca, çalışma retrospektif tarzda yapıldığından dolayı, bu tip çalışmaların içerdiği kısıtlılıkları da beraberinde getirmektedir.

**Sonuç**

Psödoanevrizma femoral arteriyel girişim sonrası yaygın olarak görülen ve morbidite artışına neden olan vasküler bir komplikasyondur. USG klavuzluğunda yapılan kompresyon oldukça yüksek başarı oranına sahiptir (%97). Sonuç olarak, USG aracılı kompresyon, oldukça yüksek başarı oranına sahip ve cerrahinin yerini alabilecek bir tedavi yöntemi olabilir.

**Çıkar Çatışması**

Yazarların herhangi bir çıkara dayalı ilişkisi yoktur.

**Etik Standartlara Uygunluk**

Çalışmamız Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'nca görüşülmüş ve 27.09.2012 tarih ve 6 nolu oturumunun 7 nolu kararı ile etik kurallara uygun görülmüştür.

**Yazar Katkısı**

ŞF, SS: Kritik revizyon, data analizi ve değerlendirmesi, data toplama, literatür tarama, makale yazımı, çalışma dizaynı.

**Finansal Destek**

Çalışmada herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

**Kaynaklar**

- Chandrasekar B, Doucet S, Bilodeau L, et al. Complications of cardiac catheterization in the current era: a single-center experience. *Catheter Cardiovasc Interv.* Mar 2001;52(3):289-95. doi:10.1002/ccd.1067
- Lee MS, Applegate B, Rao SV, Kirtane AJ, Seto A, Stone GW. Minimizing femoral artery access complications during percutaneous coronary intervention: a comprehensive review. *Catheter Cardiovasc Interv.* Jul 1 2014;84(1):62-9. doi:10.1002/ccd.25435
- Steinhubl SR, Berger PB, Mann Iii JT, et al. Early and Sustained Dual Oral Antiplatelet Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2002;288(19):2411-2420. doi:10.1001/jama.288.19.2411
- Grainger Ronald G AD, Adam Andreas, Dixon Adrian K, Carty Helen, Sprigg Alan. *Grainger and Allison's diagnostic radiology: a textbook of medical imaging.* 4 ed. Harcourt Health Sciences; 2001.
- Fransson SG, Nylander E. Vascular injury following cardiac catheterization, coronary angiography, and coronary angioplasty. *European Heart Journal.* 1994;15(2):232-235. doi:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060481
- Fellmeth BD, Roberts AC, Bookstein JJ, et al. Postangiographic femoral artery injuries: nonsurgical repair with US-guided compression. *Radiology.* 1991;178(3):671-675. doi:10.1148/radiology.178.3.1994400
- Chatterjee T, Do DD, Kaufmann U, Mahler F, Meier B. Ultrasound-guided compression repair for treatment of femoral artery pseudoaneurysm: acute and follow-up results. *Cathet Cardiovasc Diagn.* Aug 1996;38(4):335-40. doi:10.1002/(sici)1097-0304(199608)38:4<335::Aid-ccd1>3.0.Co;2-8
- Popma JJ, Satler LF, Pichard AD, et al. Vascular complications after balloon and new device angioplasty. *Circulation.* 1993;88(4):1569-1578. doi:10.1161/01.CIR.88.4.1569
- Baim DS GW. *Grossman's cardiac catheterization, angiography, and intervention.* 6 ed. Lipincott Williams and Wilkins; 2000.
- Eisenberg L, Paulson EK, Kliewer MA, Hudson MP, DeLong DM, Carroll BA. Sonographically guided compression repair of pseudoaneurysms: further experience from a single institution. *American Journal of Roentgenology.* 1999;173(6):1567-1573. doi:10.2214/ajr.173.6.10584803
- Steinkamp HJ, Werk M, Felix R. Treatment of Postinterventional Pseudoaneurysms by Ultrasound-Guided Compression. *Investigative Radiology.* 2000;35(3).
- Chase CW, Layman TS, Barker DE, Clements JB. Traumatic abdominal aortic pseudoaneurysm causing biliary obstruction: A case report and review of the literature. *Journal of Vascular Surgery.* 1997;25(5):936-940. doi:https://doi.org/10.1016/S0741-5214(97)70226-X
- Ates M, Sahin S, Konuralp C, et al. Evaluation of risk factors associated with femoral pseudoaneurysms after cardiac catheterization. *Journal of Vascular Surgery.* 2006;43(3):520-524. doi:https://doi.org/10.1016/j.jvs.2005.11.009
- La Perna L, Olin JW, Goines D, Childs MB, Ouriel K. Ultrasound-Guided Thrombin Injection for the Treatment of Postcatheterization Pseudoaneurysms. *Circulation.* 2000;102(19):2391-2395. doi:10.1161/01.CIR.102.19.2391
- Webber GW, Jang J, Gustavson S, Olin JW. Contemporary Management of Postcatheterization Pseudoaneurysms. *Circulation.* 2007;115(20):2666-2674. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.681973
- Franklin JA, Brigham D, Bogey WM, Powell SC. Treatment of Iatrogenic False Aneurysms. *Journal of the American College of Surgeons.* 2003;197(2)
- Alhan C TA, Alhan S. Kardiyak kateterizasyona bağlı periferik vasküler komplikasyonların tanısında renkli Doppler sonografinin yeri. *Haydarpaşa Kardiyoloji ve Kardiyovasküler Cerrahi Bülteni.* 1996;4:27-31.
- Schwartz LB. Anastomotic and other pseudoaneurysms. *Vascular surgery.* 2000:752-760.
- Abu-Yousef MM. The "To-and-Fro" sign : Duplex doppler evidence of femoral artery pseudoaneurysm. *AM J Roentogenol.* 1988;150:632-634.
- Dangas G, Mehran R, Duvvuri S, Ambrose JA, Sharma SK. Use of a pneumatic compression system (FemoStop) as a treatment option for femoral artery pseudoaneurysms after percutaneous cardiac procedures. *Cathet Cardiovasc Diagn.* Oct 1996;39(2):138-42. doi:10.1002/ccd.1810390202
- Pan M, Medina A, de Lezo JS, et al. Obliteration of Femoral Pseudoaneurysm Complicating Coronary Intervention by Direct Puncture and Permanent or Removable Coil Insertion. *American Journal of Cardiology.* 1997;80(6):786-788. doi:10.1016/S0002-9149(97)00518-3
- Loose HW, Haslam PJ. The management of peripheral arterial aneurysms using percutaneous injection of fibrin adhesive. *The British Journal of Radiology.* 1998;71(852):1255-1259. doi:10.1259/bjr.71.852.10318997
- Ceylan M, Şahin S, Çelik L, Bilgin Ş. Arteriyel kateterizasyondan sonra görülen iatrojenik Femoral ve Brakiyal Psödoanevrizmaların Renkli Doppler US Eşliğinde




- Kompresyonla tedavisi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi*. 2004;12:287-292.
24. Schaub F, Theiss W, Heinz M, Zagel M, Schömig A. New aspects in ultrasound-guided compression repair of postcatheterization femoral artery injuries. *Circulation*. 1994;90(4):1861-1865. doi:10.1161/01.CIR.90.4.1861
  25. Agrawal Subodh K, Pinheiro L, Roubin Gary S, et al. Nonsurgical closure of femoral pseudoaneurysms complicating cardiac catheterization and percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992;20(3):610-615. doi:10.1016/0735-1097(92)90015-F
  26. Demirbas O, Guven A, Batyraliev T. Management of 28 consecutive iatrogenic femoral pseudoaneurysms with ultrasound-guided compression. *Heart and Vessels*. 2005;20(3):91-94. doi:10.1007/s00380-004-0809-1
  27. Abdul Rahman EK. Ultrasound guided compression repair of post-catheterization femoral pseudo-aneurysm. *Kuwait Medical Journal*. 2003;35(3):192-195.
  28. Hajarizadeh H, LaRosa CR, Cardullo P, Rohrer MJ, Cutler BS. Ultrasound-guided compression of iatrogenic femoral pseudoaneurysm failure, recurrence, and long-term results. *Journal of Vascular Surgery*. 1995;22(4):425-433. doi:https://doi.org/10.1016/S0741-5214(95)70010-2
  29. Paulson EK, Kliewer MA, Hertzberg BS, et al. Ultrasonographically guided manual compression of femoral artery injuries. *J Ultrasound Med*. Sep 1995;14(9):653-9. doi:10.7863/jum.1995.14.9.653
  30. Oelerich M, Lentschig MG, Vestring T, Peters PE. [The color Doppler-guided compression therapy of pseudoaneurysms. The authors' own experiences and a review of the literature]. *Rofo*. Nov 1996;165(5):484-90. Farb-Doppler-gesteuerte Kompressionstherapie von Pseudoaneurysmen. Eigene Erfahrungen und Literaturübersicht. doi:10.1055/s-2007-1015795
  31. Perkins JM, Gordon AC, Magee TR, Hands LJ. Duplex-guided compression of femoral artery false aneurysms reduces the need for surgery. *Ann R Coll Surg Engl*. 1996;78(5):473-475.
  32. Kumins NH, Landau DS, Montalvo J, et al. Expanded indications for the treatment of postcatheterization femoral pseudoaneurysms with ultrasound-guided compression. *The American Journal of Surgery*. 1998;176(2):131-136. doi:https://doi.org/10.1016/S0002-9610(98)00159-7



## Research Article | Araştırma Makalesi

# NON-MASS ENHANCEMENT OF BREAST MRI: THE COMPARISON OF BENIGN AND MALIGNANT PATHOLOGICAL DIAGNOSIS AND ASSOCIATION OF INTERNAL ENHANCEMENT PATTERN AND DISTRIBUTION WITH BREAST CANCER MOLECULAR SUB-TYPES

## MEME MRG'DE KİTLESEL OLMAYAN KONTRASTLANMA: BENIGN-MALİGN PATOLOJİK TANI VE MEME KANSERİNDE MOLEKÜLER ALT GRUPLARIN DAĞILIM VE KONTRASTLANMA PATERNLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

 Hande Uslu<sup>1\*</sup>,  Mesude Tosun<sup>1</sup>,  Arzu Serpil Arslan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Radiology, School of Medicine, Kocaeli University, Kocaeli, Turkey.



### ABSTRACT

**Objective:** The aim of our study is to investigate the distribution of lesions (focal, linear, segmental, regional, multiple regions, diffuse) and internal enhancement patterns (IEP) (homogeneous, heterogeneous, clumped, clustered ring) between benign and malignant type of non-mass enhancement (NME) and to evaluate the difference between Ki-67 and molecular subtypes (Luminal A, Luminal B, Basal-like, and HER2(+)) in malignant group.

**Methods:** A total of 923 women who underwent routine breast MRI between January 2015 and May 2018 were retrospectively reviewed. 88 MR images were included in the study. Histopathological results were 46 benign and 35 malignant lesions. We compared the distribution and IEPs between benign and malignant type of NME. In the malignant group, distribution and IEPs of different molecular subtypes and Ki-67 values were compared.

**Results:** Clustered ring internal enhancement were significantly associated with malignancy, while focal distribution and homogeneous enhancement pattern were associated with benignancy. A binomial logistic regression model explained 52.4% of the variance in benign-malignant status and correctly classified 77.3% of cases. Model sensitivity was 74.3%, specificity was 79.2%, positive predictive value was 70.2% and negative predictive value was 82.3%. There were not statistically significant differences in either distribution type of lesions or IEPs between molecular subtypes of malignant NME with different Ki-67 values.

**Conclusion:** 3-T MRI findings of focal distribution and homogeneous enhancement pattern were found to be a significant predictor of benign NME. Clustered ring enhancement can predict the probability of malignancy for non-mass like enhancement lesions.

**Keywords:** Breast MRI, non-mass enhancement, distribution, internal enhancement pattern, molecular sub-type, Ki-67.

### Öz

**Amaç:** Çalışmamızın amacı, benign ve malign tip kitlesel olmayan kontrastlanma (KOK) ile malign grupta farklı Ki-67 değerleri ve moleküler alt gruplar (Luminal A, Luminal B, Bazal-benzeri ve HER2 (+)) arasında lezyonların dağılımı (fokal, lineer, segmental, rejyonel, multiple alanlar, diffüz) ve internal kontrastlanma paternleri (İKP) (homojen, heterojen, kümeli, kümelenmiş halka) açısından farklılık olup olmadığını değerlendirmektir.

**Yöntem:** Ocak 2015-Mayıs 2018 tarihleri arasında rutin meme MRG uygulanan toplam 923 kadın retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya 88 MR görüntüsü dahil edildi. Histopatolojik sonuçlarda 46 benign ve 35 malign lezyon vardı. Benign ve malign KOK tipleri arasındaki dağılım ve İKP'leri karşılaştırdık. Malign grupta farklı moleküler alt gruplar ve Ki-67 değerleri dağılım ve İKP'leri ile karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Kümelenmiş halka internal kontrastlanma paterni malignite ile anlamlı olarak ilişkiliyken, fokal dağılım ve homojen internal kontrastlanma paterni benignite ile ilişkiliydi. Binominal lojistik regresyon modeli, benign-malign durumdaki varyansın % 52.4'ünü açıklamış ve olguların % 77.3'ünü doğru sınıflandırmıştır. Model duyarlılığı %74.3, özgüllük %79.2, pozitif prediktif değer %70.2 ve negatif prediktif değer %82.3 idi. Farklı Ki-67 değerlerine sahip malign KOK'ların moleküler alt grupları arasında lezyonların dağılımı veya İKP'lerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

**Sonuç:** 3 Tesla (T) MRG'de fokal dağılım ve homojen internal kontrastlanma paterninin benign KOK'ların anlamlı bir belirleyicisi olduğu bulundu. Kümelenmiş halka internal kontrastlanma paterni, KOK'larda malignite olasılığını tahmin edebilir. **Anahtar Anahtar Kelimeler:** Meme MRG, kitlesel olmayan kontrastlanma, dağılım, internal kontrastlanma paterni, moleküler alt grup, Ki-67.

\*İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: Hande Uslu; Department of Radiology, School of Medicine, Kocaeli University Kocaeli, Turkey.

Telefon/Phone: +90 (530) 346 81 86 e-posta/e-mail: hande.uslu@kocaeli.edu.tr

Başvuru/Submitted: 09.06.2022

Kabul/Accepted: 09.09.2022

Online Yayın/Published Online: 15.10.2022

## Introduction

According to the BI-RADS MRI lexicon, non-mass enhancement (NME) has been defined as an area of enhancement, distinct from the surrounding parenchyma and, not a space-occupying mass or focus (<5 mm area of enhancement).<sup>1</sup> NME can be distinguished from background parenchymal enhancement (BPE) and may be benign or malignant. 10-42% of the NME seen on MRI are malignant.<sup>2</sup> BI-RADS fifth edition mentions two morphologic characteristics of NME on MRI: IEP which includes homogeneous, heterogeneous, clumped, and clustered ring enhancement and distribution of lesion which includes focal, linear, segmental, regional, multiple regions, and diffuse.

Breast cancer subtypes were defined by clinicopathological criteria using molecular prognostic factors including ER, PR, HER2 and Ki-67 expressions. "Luminal" was defined ER and/or PR positive, HER2 negative with any Ki-67; "HER2(+)" (luminal) was defined ER and/or PR positive, HER2 overexpressed or amplified, any Ki-67; "HER2(+)" (non-luminal) was defined HER2 over-expressed or amplified, ER and PR negative; and "triple negative" was defined ER, PR and HER2 negative.<sup>3,4</sup> For HER2 expression, scores of 0 and 1+ were accepted negative for overexpression of the HER2 gene, while scores of 3+ were accepted positive. Gene amplification by 'fluorescence in situ hybridization' (FISH) was used to determine HER2 status in tumors with a 2+ score. Ki-67 positive cancer nuclei of 14% or greater were considered a high value. Specifically, Luminal A tumors characterized by positive ER/PR and negative HER2, show the most favorable clinical features among the four subtypes. Luminal B tumors show less favorable clinical outcomes compared to Luminal A tumors. Triple negative tumors are characterized by the expression of cytokeratins 5/6 (CK5/6) and CK17 and are prevalent in patients with BRCA1 mutations.<sup>5</sup> Triple negative and non-luminal HER2 over-expressing groups both are ER/PR-negative and have been associated with poor clinical features and survival.

In addition to conventional histopathologic parameters, proliferation is one of the major factors for the treatment decision in breast cancer patients and for predicting the risk of recurrence.<sup>6</sup> Ki-67 proliferation index is a nuclear protein that is positively associated with cellular proliferation. Inwald et al. found that Ki-67 was an independent prognostic parameter of disease-free and overall survival in breast cancer patients and tumors with a high Ki-67 proliferation index were associated with poorer disease-free and overall survival than tumors with a low Ki-67 proliferation index.<sup>7</sup>

Although there are many studies of NME on breast MRI, there are few studies on the relationship between Ki-67 proliferation index and molecular subtyping. The aim of our study is to investigate the distribution of lesions (focal, linear, segmental, regional, multiple regions, diffuse) and IEP (homogeneous, heterogeneous, clumped, clustered ring) between benign and malignant

type of NME and to evaluate the difference between Ki-67 expression and molecular subtypes (Luminal A, Luminal B, Basal-like, and HER2(+)) in malignant group and report the situation in our department.

## Methods

A total of 923 women (age range: 26-72) who underwent routine breast MRI with 3 Tesla (T) MR devices between January 2015 and May 2018 were retrospectively reviewed which was approved by our local ethical committee (KUGOKAEK2018/240). The inclusion criteria were as follows; a) presence of NME on breast MRI, b) patients with pathological diagnosis or no change in 2 years follow-up, c) molecular subtyping in malignant group, d) patients for whom MRI was indicated for preoperative staging prior to neoadjuvant chemotherapy and surgery. Patients with an NME lesion suggestive of BIRADS-3 but with follow-up duration shorter than 12 months, patients whose biopsy results were absent from our records and patients whose images were not accessible through the PACS database were excluded from the study. Regardless of the distribution, if enhancement was symmetrical or showed a slow onset increase of less than 50% with a persistent kinetic curve, it was considered as BPE and was not included in the study. According to these criteria, a total of 88 MR images (from 88 patients) were included in the study.

### MRI Acquisition

All breast MRI were performed with a 3T MRI scanner (Achieva; Philips, Best, The Netherlands) using an 8-channel dedicated breast radiofrequency coil in a prone position before biopsy and treatment. The protocol included T1-weighted images, T2-weighted images, diffusion-weighted images, Short tau inversion recovery (STIR) images and a dynamic contrast enhancing (DCE) series. Axial T2 weighted images with fat suppression [repetition time (TR)/ echo time (TE), 4747/80 ms; flip angle (FA), 90°; field of view (FOV), 340x340 mm<sup>2</sup>; matrix size, 340x247; slice thickness, 3mm] were obtained. For the DCE series, post contrast axial T1 weighted images with fat suppression (TR/TE, 4.6/2.3ms; FA, 90°; FOV, 340x340 mm<sup>2</sup>; slice thickness, 2 mm, no gap) were obtained before and 1,2,3,4,5,6,7 min after an injection of 0.2 ml/kg of body weight of gadoteric acid (DOTAREM®; Guerbet, Aulnay-sous-Bois, France) at a rate of 3 ml/s, followed by a 20-ml saline flush. Axial images of both breasts were obtained for DCE-MRI.

### Image Analysis

All 3T DCE-MR images were reviewed retrospectively for NME by three experienced breast radiologists (A.S.A., H.U. and M.T. with 20, 10 and 9 years of experience). Three radiologists worked independently of each other's evaluation and histopathological results. The evaluation of NME was based on IEP and the distribution type based on the descriptors of BI-RADS fifth edition. NME distribution was classified as focal, linear, segmental,

regional, multiple regions, diffuse; and IEP as homogeneous, heterogeneous, clumped, or clustered ring. Firstly, the NME lesion was identified on axial images via BPE (obtained at 128 seconds after contrast injection). Later, the distribution characteristics of lesions and IEP's were determined according to the following images: post-contrast axial images, maximum intensity projection (MIP) images and sagittal multi-planar reconstruction (MPR) images.

### Pathologic Evaluation

Pathologic diagnoses were obtained from the electronic records at our institution, where all tissues' specimens were examined by a pathologist with more than 12 years of experience in breast pathology. The pathological diagnosis by surgical specimen, including excisional biopsy was representative; however, if the patients did not undergo surgery, the diagnosis was obtained by core needle biopsy (CNB) or stereotactic (ST) biopsy. The pathological diagnosis was established by core biopsy (n=10), excisional biopsy (n=7), or examination of lumpectomy or mastectomy specimens (n=64). There were histopathological results of 46 benign and 35 malignant lesions. NMEs with no changes in size and appearance for at least 2 years were included in benign group (n=7). Cases which were ER/PR-positive, CerbB2-negative and Ki-67 proliferation index $\leq$ 14% were accepted as luminal A; ER/PR-positive, CerbB2-negative and Ki-67 proliferation index $>$ 14% were accepted luminal B; CerbB2-positive (ER/PR positive or negative) were accepted HER2(+); and ER/PR, CerbB2-negative were accepted triple negative molecular subtypes.

### Statistical Analysis

A retrospective sample of 88 patients who had NME in DCE- MR imaging were included in the study. According to BI-RADS fifth edition, MR images were evaluated by three radiologists regarding the distribution of NME and IEP. Each radiologist rated the images in a room at different times where they could not influence each other's decision to avoid bias. Fleiss' kappa was run to determine if there was an agreement between radiologists' judgement on distribution type and IEP. Differences between benign and malignant NME groups in distribution types and IEP were analyzed by Fisher's exact test due to inadequate subgroup sample size for the chi-square test of homogeneity. With Fisher's exact test, molecular subtype groups were compared between distribution type and IEP. A one-way ANOVA test was conducted to determine if the mean Ki-67 proliferation index was different for distribution type and IEP for malignant NME's. All statistical analyses were performed using IBM SPSS for Windows version 23.0 (SPSS, Chicago, IL, USA).

## Results

### Study Participants

88 NMEs were identified in 88 patients (age range 26–72 years; mean age 47.5 years). The histopathologic analysis of the 88 NME lesions revealed 35 malignant (39.7%) and 53 benign (60.3%) lesions. The 35 malignant NME lesions were identified as : ductal carcinoma in situ (DCIS) (n=11), invasive lobular carcinoma (ILC) (n=1), and invasive ductal carcinoma (IDC) (n=23) while the 53 benign NME lesions were diagnosed as : atypical ductal hyperplasia (n=2), fibrocystic changes (n=10), intraductal papilloma (n=4), granulomatous mastitis (n=10), adenosis-fibrosis (n=2), and unspecified benign lesions or benign breast tissue (n=18).

### Inter-observer Agreement Regarding the Distributions and Internal Enhancement Patterns of NMEs

Fleiss 'kappa was run to determine if there was agreement between radiologists' judgement on distribution type and IEP. There was very good and good agreement between the radiologists' judgements,  $\kappa=0.97$  (95% CI, 0.90 to 1.03),  $p<0.0005$  for distribution type and  $\kappa=0.76$  (95% CI, 0.69 to 0.84),  $p<0.0005$  for internal enhancement pattern, respectively.

### Relations between Distributions and Internal Enhancement Patterns and Histopathologic Factors

Fisher's exact test was conducted due to an insufficient subgroup sample size for the chi-square test of homogeneity for analyzing NME distribution type. There was a statistically significant difference in distribution type of lesions between benign and malignant groups of NME,  $p=0.011$ . Observed frequencies and percentages of distribution type for benign and malignant NME are presented in Table 1.

**Table 1.** Crosstabulation of distribution type versus benign and malignant NME groups

Distribution of Lesions	Benign n (%)	Malignant n (%)	Post hoc p
Focal	25 (47.2)	4 (11.4)	<0.0005*
Linear	9 (17.0)	6 (17.1)	0.98
Segmental	9 (17.0)	13 (37.1)	0.04
Regional	7 (13.2)	7 (20.0)	0.55
Multiple Regions	2 (3.8)	3 (8.6)	0.38
Diffuse	1 (1.9)	2 (5.7)	0.56
Total	53 (100.0)	35 (100.0)	

\*Statistically significant results at  $p<0.0083$

Post hoc analysis involved pair-wise comparisons using multiple Fisher's exact tests (2x2) for distribution of lesions. Since distribution type of NME has six nominal category, a Bonferroni correction was applied, making the statistical significance at  $p<0.0083$  ( $0.05/6= 0.0083$ ). There was a statistically significant difference in the proportion of benign NME group compared to malignant one in focal distributions (n=25, 47.2% versus n=4, 11.4%),  $p<0.0083$ . No other pairwise comparisons were statistically significant in distribution type. Fisher's exact test was applied again to analyze IEP for the same reason.

There was a statistically significant difference in internal enhancement patterns between benign and malignant groups of NME,  $p < 0.001$ . Observed frequencies and percentages of IEP for benign and malignant NME are presented in Table 2.

**Table 2.** Crosstabulation of internal enhancement patterns versus benign and malignant NME groups

Internal Enhancement Patterns	Benign	Malignant	Post hoc p
	n (%)	n (%)	
Homogeneous	17 (32.1)	0 (0.0)	<0.0005*
Heterogeneous	30 (56.6)	21 (60.0)	0.82
Clumped	4 (7.5)	5 (14.3)	0.47
Clustered Ring	2 (3.8)	9 (25.7)	<0.006*
Total	53 (100.0)	35 (100.0)	

\*Statistically significant results at  $p < 0.0125$

For IEP, post hoc analysis involved pair-wise comparisons using multiple Fisher's exact tests (2x2). Since IEP of NME has four nominal category, statistical significance was accepted at  $p < 0.0125$  ( $0.05/4 = 0.0125$ ) with a Bonferroni correction. There were statistically significant differences between proportions of benign and malignant NME groups in homogeneous enhancement pattern ( $n = 17$ , 32.1% versus  $n = 0$ , 0.0%),  $p < 0.001$ , and in clustered ring enhancement pattern ( $n = 2$ , 3.8% versus  $n = 9$ , 25.7%),  $p < 0.0125$ . Differences in the proportion of benign NME group compared to malignant one in heterogeneous enhancement pattern ( $n = 30$ , 56.6% versus  $n = 21$ , 60.0%),  $p = 0.82$  or in clumped enhancement pattern ( $n = 4$ , 7.5% versus  $n = 5$ , 14.3%),  $p = 0.47$  were not statistically significant.

A binomial logistic regression was performed to ascertain the effects of lesion distribution type and IEP on the likelihood of having malignancy. The logistic regression model was statistically significant,  $\chi^2(8) = 43.117$ ,  $p < 0.0005$ . The model explained 52.4% (Nagelkerke R<sup>2</sup>) of the variance in benign-malignant status and correctly classified 77.3% of cases. Sensitivity was 74.3%, specificity was 79.2%, positive predictive value was 70.2% and negative predictive value was 82.3% (Table 3). Of the two predictor variables only distribution type was statistically significant (as shown in Table 4). Since focal distribution significantly differed between benign and malign group, it was used as a reference category while comparing other categories with focal type. All distribution categories except diffuse type had higher odds to have malignancy compared to focal type, most prominent one was linear distribution with 32.15 times higher odds. IEP categories compared with homogeneous pattern as a reference, but none of them had significantly higher odds to have malignancy. In malignant groups of NME, distribution type and IEP of molecular subtype groups were compared with Fisher's exact test. Differences were not statistically significant in either distribution type of lesions or IEP,  $p = 0.46$  and  $p = 0.33$ , respectively. Observed frequencies and percentages of distribution type and IEP for benign and malignant NME groups are presented in Table 5.

**Table 3.** Logistic regression model classification table

Observed	Predicted		
	Benign	Malignant	Correct Percentage
Benign	42	11	79.2% *
Malignant	9	26	74.3% †
Overall Percentage	77.3%6		

\* Sensitivity; † Specificity

**Table 4.** Logistic regression predicting likelihood of malignancy based on lesion distribution type and internal enhancement pattern

	B	SE	Wald Statistics	df	p	Odds Ratio	95% CI for Odds Ratio	
							Lower	Upper
Distribution Type			11.047	5	0.050			
Linear	3.470	1.239	7.850	1	0.005	32.15	2.83	364.35
Segmental	1.530	0.743	4.243	1	0.039	4.61	1.07	19.79
Regional	1.975	0.831	5.648	1	0.017	7.20	1.41	36.73
Multiple Regions	2.060	1.087	3.588	1	0.058	7.84	0.93	66.11
Diffuse	19.794	7376.025	0.00	1	0.998	-	-	-
IEP			4.144	3	0.24			
Heterogeneous	35.808	10495.1	0.00	1	0.99	-	-	-
Clumped	36.739	10495.1	0.00	1	0.99	-	-	-
Clustered Ring	37.559	10495.1	0.00	1	0.99	-	-	-
Constant	-37.630	10495.1	0.00	1	0.99	-	-	-

**Note:** Reference categories were focal type and homogeneous pattern for distribution type and internal enhancement pattern, respectively (B: coefficient of predictor; SE: standard error; df: degree of freedom; CI: confidence interval; IEP: internal enhancement pattern)

A one-way ANOVA test was conducted to determine if the mean Ki-67 proliferation index was different for distribution type and IEP for malignant NME's. The differences between distribution type and IEP for malignant NME's was not statistically significant,  $p = 0.93$  and  $p = 0.95$ , respectively.

**Table 5.** Crosstabulation of distribution type and internal enhancement patterns versus molecular subtype of malignant NME groups

Distribution of Lesions	Molecular Subtype								p
	Luminal A		Luminal B		HER2(+)		Triple (-)		
	n	%	n	%	n	%	n	%	0.46
Focal	2	15.4	0	0.0	1	8.3	1	33.3	
Linear	4	30.8	1	33.3	1	8.3	0	0.0	
Segmental	1	7.7	1	33.3	6	50.0	1	33.3	
Regional	4	30.8	1	33.3	1	8.3	1	33.3	
Multiple Regions	1	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
Diffuse	1	7.7	0	0.0	1	8.3	0	0.0	
Internal Enhancement Patterns	n	%	n	%	n	%	n	%	0.33
Heterogeneous	10	76.9	1	33.3	5	41.7	3	100	
Clumped	1	7.7	0	0.0	3	25.0	0	0.0	
Clustered Ring	2	15.4	2	66.7	4	33.3	0	0.0	
Total	13	100%	3	100%	12	100%	3	100%	

Note: Homogeneous enhancement pattern not included to analysis due to lack of case.

## Discussion

In the present study, the DCE features of breast NME lesions detected on 3.0 T MRI were analyzed to identify significant predictors of malignancy based on the fifth BI-RADS MRI lexicon. The study revealed that clustered ring internal enhancement pattern is a significant indicator of malignancy for breast NME ( $p < 0.006$ ) (Table 1,2). The clustered ring internal enhancement pattern has been reported by several studies to be a reliable predictor of malignancy.<sup>5,8-10</sup> The PPV of clustered-ring enhancement was 81.8%. Yang et al. showed that the most frequent

internal enhancement both for NMEs and malignant lesions was clustered ring (34.5% and 44.2%, respectively).<sup>11</sup> The frequency of clustered ring IEP was significantly different between malignant and benign lesions ( $p=0.017$ ). The PPV for malignancy was 79.3%, which is higher than Uematsu's 12 result (77%), but lower than Tozaki's<sup>9</sup> (96%). Our study's PPV result was similar with Yang et al.<sup>11</sup> However, the specificity and PPV values of clustered ring pattern vary from study to study; which may be explained by various factors such as, differences in study group size, use of different BI-RADS lexicons leading to different internal enhancement classifications, and variations in evaluation.

The most frequent internal enhancement pattern in our study was the heterogeneous pattern (Table 3). There was no association between malignancy and heterogeneous pattern enhancement which was also true when analysis was performed with distribution type and heterogeneous pattern combinations.

The results showed that in the benign group, focal distribution and homogeneous IEP were significantly frequent ( $p<0.0005$ ,  $p<0.0005$ , respectively) (Table 4). The homogeneous pattern was not observed in any malignant lesions, making it the most favorable enhancement pattern. Likewise, various studies have reported a lack of association between malignancy and homogeneous pattern and very low PPV values.<sup>5,9,12-14</sup>

Previous studies have reported a wide range of PPV results for focal and linear distribution; however, these values were consistently lower than that of segmental distribution. Furthermore, a couple of studies have reported that association with malignancy was the lowest with linear distribution.<sup>13,15</sup> In our study, the most frequent distribution types were focal (32.9%), segmental (25%) and linear (17%) distribution. 4 (11.4%) of the 35 malignant lesions and 25 (47.2%) of 53 benign lesions showed focal distribution. Focal distribution pattern was more frequent in benign lesions than malignant lesions and the difference was statistically significant ( $p<0.0005$ ). Baltzer et al. found that focal distribution was more frequent in benign lesions but it was not statistically significant.<sup>16</sup> As reported in the literature, the PPV of segmental enhancement was the highest for malignant NME, ranging from 67% to 100% (10,15). 13 (37.1%) of the 35 malignant lesions and 9 (17%) of 53 benign lesions showed segmental distribution. While segmental was the second most frequent distribution type overall, it was the most frequent distribution type among malignant lesions; however, no statistically significant difference was found between benign and malignant lesions ( $p=0.04$ , cut-off  $p$  value accepted at 0.0083 with Bonferroni correction). This likely reflects the considerable size difference between benign and malignant lesions, which is discussed in the study limitations below. Other distribution patterns such as linear, regional, and multiple regions, were detected in both malignant and benign lesions with no significant differences.

A binomial logistic regression was performed to ascertain the effects of lesion distribution type and IEP on the

likelihood that having malignancy. The model explained 52.4% of the variance in benign-malignant status and correctly classified 77.3% of cases. Sensitivity was 74.3%, specificity was 79.2%, PPV was 70.2% and negative predictive value was 82.3%. Of the two predictor variables only distribution type was statistically significant. Since focal distribution significantly differed between benign and malign group, we took it as a reference category and compared other categories with focal type. All distribution categories except diffuse type had higher odds to have malignancy compared to focal type, most prominent one was linear distribution with 32.15 times higher odds. Liberman et al. reported that the overall PPV for linear- and branching-ductal patterns was 26%.<sup>17</sup> Morakkabati-Spitz et al. found a 34% PPV for linear and segmental enhancement.<sup>18</sup> Wilhelm et al. reported a 39.7% and 36.7% PPV for linear and ductal enhancement, respectively.<sup>19</sup> Because "ductal" enhancement is reclassified as "linear" in the updated BI-RADS lexicon, we surmise that the previous PPV for "ductal" enhancement contributes to the high PPV for "linear" enhancement in the current data. When IEP categories were compared with homogeneous pattern as a reference, none of them had significantly higher odds to have malignancy.

In the malignant group, we found that most frequent subtypes were Luminal A and HER2(+) tumors (41.9% and 38.7% respectively). In Luminal A subtype, linear and regional distributions were most frequent (30.8%, either). In HER2 subtype, segmental distribution was the most frequent (50%). When we considered molecular subtype groups, differences were statistically not significant in either distribution type of lesions or IEP between molecular subtype of malignant NME,  $p=0.46$  and  $p=0.33$ , respectively. Ko et al. described that HER2(+) tumors more often correspond to non-mass lesions compare to other breast cancer subtypes.<sup>20</sup> For HER2(+) cancers manifesting as masses, microlobulated or angular margins were most frequent type of margins. Also, Youk et al. described that the majority HER2(+) cancers presented most often round or oval shape, spiculated or irregular margins and heterogeneous enhancement.<sup>21</sup> Other researchers have reported that the HER2(+) subtype often shows microcalcifications.<sup>22,23</sup> However, no studies have examined the direct association of the HER2(+) subtype with NME, and more studies are required to determine the association of MRI findings with molecular subtypes.

In the present study, inter-observer agreement were very good and good,  $\kappa=0.97$  (95% CI, 0.90 to 1.03),  $p<0.0005$  for distribution type and  $\kappa=0.76$  (95% CI, 0.69 to 0.84),  $p<0.0005$  for internal enhancement pattern, respectively, whereas Machida et al.<sup>15</sup> found only fair to moderate inter-observer agreement ( $\kappa=0.26-0.45$ ) for the distributions and moderate agreement ( $\kappa=0.41-0.42$ ) for a clustered ring IEP. We ascribe the better results obtained in the present study to the consensus pretesting conducted by the three readers using the BI-RADS lexicon fifth edition.

Lee et al. found that clustered ring IEP was significantly associated with invasive cancer, the absence of necrosis and high Ki-67 expression.<sup>2</sup> In the present study, we looked to determine if the mean Ki-67 proliferation index was different for distribution type and IEP for malignant NME's. The differences between distribution type and IEP for malignant NME's was not statistically significant,  $p=0.93$  and  $p=0.95$ , respectively.

The greatest limitation of this study was a relatively small sample size where some of the tumor subtypes included a low number of tumors. Second limitation was the retrospective nature of our study; however, the design was unavoidable due to the rarity of NME lesions. Third limitation was the readers had different levels of experience, which might explain the different results, although overall inter-observer agreement was good to very good. Fourth limitation was our study included only NMEs without a mass, although cancers present more frequently as masses than NME lesions.

In conclusion, 3-T MRI findings of focal distribution and homogeneous enhancement pattern were found to be a significant predictor of benign NMEs. Clustered ring enhancement can predict the probability of malignancy for NMEs. Further prospective multi-institutional studies are warranted to validate our results.

#### Conflict of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

#### Compliance with Ethical Standards

This study was approved by Kocaeli University local ethical committee (8 August 2018) (KUGOKAEK2018/240).

#### Author Contribution

HU: Study idea, hypothesis, study design; HU, MT, ASA: Material preparation, data collection and analysis; HU: Writing the first draft of the article; HU, MT, ASA: Critical review of the article finalization and publication process.

#### Financial Disclosure

The authors declared that this study has received no financial support.

#### References

- Ikeda D, Hylton N, Kuhl C. BI-RADS: Magnetic resonance imaging. In: D'Orsi CJ, Mendelson EB, Ikeda DM, et al, editors. Breast Imaging Reporting and Data System: ACR BI-RADS - Breast imaging atlas. 1st ed. Virginia: American College of Radiology; 2003.pp. 1-114.
- Lee SM, Nam KJ, Choo KS, et al. Patterns of malignant non-mass enhancement on 3-T breast MRI help predict invasiveness: using the BI-RADS lexicon fifth edition. *Acta Radiol.* 2018;59(11):1292-9. doi: 10.1177/0284185118759139
- Perou CM, Sørli T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;406(6797):747-52. doi: 10.1038/35021093
- Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(14):8418-23. doi: 10.1073/pnas.093269210.
- Sakamoto N, Tozaki M, Higa K, et al. Categorization of non-mass-like breast lesions detected by MRI. *Breast Cancer.* 2008;15(3):241-6. doi: 10.1007/s12282-007-0028-6.
- Wirapati P, Sotiriou C, Kunkel S, et al. Meta-analysis of gene expression profiles in breast cancer: toward a unified understanding of breast cancer subtyping and prognosis signatures. *Breast Cancer Res.* 2008;10(4):1-11. doi:10.1186/bcr2124.
- Inwald E, Klinkhammer-Schalke M, et al. Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry. *Breast Cancer Res. Treat.* 2013;139(2):539-52. doi :10.1007/s10549-013-2560-8.
- Yuen S, Uematsu T, Masako K, et al. Segmental enhancement on breast MR images: Differential diagnosis and diagnostic strategy. *Eur. Radiol.* 2008;18(10):2067-75. doi: 10.1007/s00330-008-0980-3.
- Tozaki M, Igarashi T, Fukuda K. Breast MRI using the VIBE sequence: clustered ring enhancement in the differential diagnosis of lesions showing non-masslike enhancement. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;187(2):313-21. doi: 10.2214/AJR.05.0881
- Shimauchi A, Ota H, Machida Y, et al. Morphology evaluation of nonmass enhancement on breast MRI: Effect of a three-step interpretation model for readers' performances and biopsy recommendations. *Eur. J. Radiol.* 2016;85(2):480-8. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.11.043.
- Yang Q-X, Ji X, Feng L-L, et al. Significant MRI indicators of malignancy for breast non-mass enhancement. *J. X-Ray Sci. Technol.* 2017;25(6):1033-44. doi: 10.3233/XST-17311.
- Uematsu T, Kasami M. High-spatial-resolution 3-T breast MRI of nonmasslike enhancement lesions: an analysis of their features as significant predictors of malignancy. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;198(5):1223-30. doi: 10.2214/ajr.11.7350.
- Asada T, Yamada T, Kanemaki Y, et al. Grading system to categorize breast MRI using BI-RADS 5th edition: a statistical study of non-mass enhancement descriptors in terms of probability of malignancy. *Jpn J. Radiol.* 2018;36(3):200-8. doi: 10.1007/s11604-017-0717-9.
- Mahoney MC, Gatsonis C, Hanna L, et al. Positive predictive value of BI-RADS MR imaging. *Radiology.* 2012;264(1):51-8. doi: 10.1148/radiol.12110619.
- Machida Y, Tozaki M, Shimauchi A, et al. Two distinct types of linear distribution in nonmass enhancement at breast MR imaging: difference in positive predictive value between linear and branching patterns. *Radiology.* 2015;276(3):686-94. doi: 10.1148/radiol.2015141775.
- Baltzer PA, Benndorf M, Dietzel M, et al. False-positive findings at contrast-enhanced breast MRI: a BI-RADS descriptor study. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194(6):1658-63. doi:10.2214/AJR.09.3486.
- Lieberman L, Morris EA, Lee MJ-Y, et al. Breast lesions detected on MR imaging: features and positive predictive value. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;179(1):171-8. doi: 10.2214/ajr.179.1.1790171.
- Morakkabati-Spitz N, Leutner C, Schild H, et al. Diagnostic usefulness of segmental and linear enhancement in dynamic breast MRI. *Eur. Radiol.* 2005;15(9):2010-7. doi: 10.1007/s00330-005-2755-4.
- Wilhelm A, McDonough MD, DePeri ER. Malignancy Rates of Non-masslike Enhancement on Breast Magnetic Resonance Imaging Using American College of Radiology

- Breast Imaging Reporting and Data System Descriptors. *Breast J.* 2012;18(6):523-6. doi: 10.1111/tbj.12008.
20. Ko ES, Lee BH, Kim H-A, et al. Triple-negative breast cancer: correlation between imaging and pathological findings. *Eur. Radiol.* 2010;20(5):1111-7. doi: 10.1007/s00330-009-1656-3.
  21. Youk JH, Son EJ, Chung J, et al. Triple-negative invasive breast cancer on dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR imaging: comparison with other breast cancer subtypes. *Eur. Radiol.* 2012;22(8):1724-34. doi: 10.1007/s00330-012-2425-2.
  22. Yamada T, Mori N, Watanabe M, et al. Radiologic-pathologic correlation of ductal carcinoma in situ. *Radiographics.* 2010;30(5):1183-98. doi: 10.1148/rg.305095073
  23. Tse G, Tan PH, Pang AL, et al. Calcification in breast lesions: pathologists' perspective. *J. Clin. Pathol.* 2008;61(2):145-51. doi: 10.1136/jcp.2006.046201.



## Araştırma Makalesi | Research Article

# İSTANBUL VE ÇEVRESİNDEN ELDE EDİLEN GIDALARDAN İZOLE EDİLEN *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* SUŞLARININ ÇEŞİTLİ ANTİBİYOTİKLERE KARŞI DUYARLILIKLARININ ARAŞTIRILMASI

## INVESTIGATION ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY OF ISOLATED *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* STRAINS OBTAINED FROM VARIOUS FOODS IN İSTANBUL AND SURROUNDINGS

Ghassan İssa<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Kocaeli Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi, Avrupa Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı, Kocaeli, Türkiye.



### Öz

**Amaç:** Bu çalışmada, İstanbul ve çevresinde bulunan çeşitli market, şarküteri ve semt pazarlarından 70 adet peynir, 70 adet yufka ve 10 adet çiğ süt olmak üzere toplam 150 adet gıda örneği toplanarak *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) yönünden incelenmesi ve devamında izole edilen *S. aureus* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması amaçlandı.

**Yöntem:** Laboratuvara getirilen gıda örneklerinden, kültür yöntemleri kullanılarak *S. aureus* suşları izole edildi. *S. aureus* olarak tanımlanan suşların disk difüzyon yöntemiyle her biri için 21 farklı antibiyotik diski kullanarak duyarlılıkları belirlendi.

**Bulgular:** Çalışmada analiz edilen 150 gıda örneğinden 10 (% 6,66) adedi peynirden, 7 (% 4,66) adedi yufkadan ve 2 (% 1,33) adedi çiğ süttten olmak üzere 19 (%12,66) *S. aureus* suşu izole edildi. İzole edilen 19 *S. aureus* suşundan 3 (% 15,78) tanesinin birçok antibiyotiğe karşı (Metisilin, Penisilin, Oksasilin, Ampisilin, Ampisilin Sulbaktam) dirençli olduğu belirlendi.

**Sonuç:** Antibiyotik dirençli *S. aureus* suşları direkt temas yoluyla bulaşabileceği gibi hayvansal kökenli gıdaların tüketimi yoluyla da bulaşabilmektedir. Ülkemizde gerek tıp ve gerek veteriner hekimlik alanında antimikrobiyal direnç sorunu üzerinde entegre sürveyans sistemleri oluşturulmalı ve antimikrobiyal direnç olgusunun kontrolü için gerekli stratejiler geliştirilip uygulamaya konmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Süt, *Staphylococcus aureus*, antimikrobiyal direnç, hijyen

### ABSTRACT

**Objective:** This study aims to examine the antibiotic susceptibility of *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) strains isolated from 70 pieces of cheese, 70 pieces of phyllo, and 10 pieces of raw milk total of 150 food samples collected from various markets, delicatessens, and local markets.

**Methods:** *S. aureus* strains were isolated from food samples using cultural methods in laboratory. The susceptibility of the defined strains as *S. aureus* was determined by the disc diffusion method using 21 different antibiotic discs.

**Results:** Of the 150 food samples analyzed in this study 19 (12.66%) *S. aureus* strains were isolated of which 10 pieces (6.66%) were from cheese, 7 pieces (4.66%) are made of phyllo, and 2 pieces (1.33%) from raw milk. It was determined that 3 (15.78%) of 19 isolated *S. aureus* strains were resistant to many antibiotics (Methicillin, Penicillin, Oxacillin, Ampicillin, Ampicillin Sulbactam).

**Conclusion:** Antibiotic-resistant *S. aureus* strains can be transmitted via direct contact or through the consumption of foods of animal origin. In our country, integrated surveillance systems should be established on the problem of antimicrobial resistance in both human and veterinary medicine, and the necessary strategies for the control of antimicrobial resistance should be developed and put into practice.

**Keywords:** Milk, *Staphylococcus aureus*, antimicrobial resistance, hygiene

\*İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: Ghassan İssa, Kocaeli Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi, Avrupa Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı, Kocaeli, Türkiye.

Telefon/Phone: +90 (542) 731 59 31 e-posta/e-mail: ghassan.issa@kocaelisaglik.edu.tr

Başvuru/Submitted: 25.07.2022

Kabul/Accepted: 13.09.2022

Online Yayın/Published Online: 15.10.2022





## Giriş

Süt ve süt ürünleri gelişme çağında olan bebekler ve çocuklar başta olmak üzere tüm bireylerin günlük diyetlerinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Ancak sütte çeşitli mikrobiyal kontaminantların bulunması sağlık açısından belirli riskleri de beraberinde getirmektedir. Bu mikrobiyal kontaminantlardan biri olan *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), hayvanlarda ve insanlarda önemli enfeksiyonlara sebep olmaktadır. Özellikle insanlarda hastane ve toplum kaynaklı enfeksiyonlara neden olmaktadır.<sup>1-3</sup>

Antibiyotik direnci halk sağlığını tehdit eden yaygın bir sorundur. Farklı amaçlarla antibiyotik kullanımı direnç gelişimine ve bu direncin bakteriler arasında yayılmasına sebep olabilmektedir. Özellikle metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) enfeksiyonları direkt temas veya hayvansal kökenli gıdaların tüketimi yoluyla bulaşabilmekte ve halk sağlığı açısından önemli problemlere neden olabilmektedir.<sup>4</sup>

Bu çalışmada, İstanbul ve çevresinde bulunan çeşitli market, şarküteri ve semt pazarlarından 70 adet peynir, 70 adet yufka ve 10 adet çiğ süt olmak üzere toplanan 150 gıda örneği kültürel yöntemler kullanılarak *S. aureus* yönünden incelendi. İnceleme sonunda çeşitli antibiyotik diskleri kullanılarak izole edilen *S. aureus* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları araştırıldı.

## Yöntem

### Örneklerin Toplanması

Bu çalışmada, İstanbul ve çevresinde bulunan çeşitli market, şarküteri ve semt pazarlarından farklı dönemlerde 70 adet peynir, 70 adet yufka ve 10 adet çiğ süt olmak üzere 150 adet gıda örneği toplandı. Aseptik koşullarda toplanan örnekler soğuk zincir şartlarını sağlayan özel taşıma kapları içerisinde laboratuvara getirildi.

### *S. aureus*'un İzolasyonu ve İdentifikasyonu

Uygun muhafaza koşullarında laboratuvara ulaştırılan örneklerde *S. aureus*'un varlığını tespit etmek amacı ile Baird Parker Agar besiyerine yayma ekim yöntemi kullanılarak örneklerin ekimi gerçekleştirildi. Ekimi yapılan petri kutuları 37°C'de 24-48 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon süresi sonunda yuvarlak, düzgün kenarlı konveks, gri/siyah renkli opak ve etrafında 2-5mm şeffaf bir zon (Lesitinaz pozitif) bulunan koloniler *S. aureus* şüpheli koloniler olarak değerlendirildi. Şüpheli koloniler seçilerek identifikasyon testleri (Gram boyama, DNase, Katalaz, Mannitol fermantasyonu, Pigment oluşumu) yapıldı.<sup>5,6</sup>

### *S. aureus* Suşları Antibiyotik Duyarlılıklarının Belirlenmesi

*S. aureus* olarak tanımlanan suşların antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesinde Kirby-Bauer disk diffüzyon yöntemi, CLSI (2009)'nin önerileri doğrultusunda gerçekleştirildi (CLSI, 2009).<sup>7</sup> İzole edilen

*S. aureus* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesinde kullanılan antibiyotik diskleri Tablo 1'de gösterilmektedir.

## Bulgular

Yapılan analizlerin sonucunda peynirden 10 (%14,28), yufkadan 7 (%10) ve süttten 2 (%20) olmak üzere 150 gıda örneğinden 19 (%12,66) *S. aureus* suşu izole edildi. Gıda örneklerinden izole edilen *S. aureus*'un dağılımı ve oranı Tablo 2'de gösterilmektedir. İzole edilen 19 *S. aureus* suşundan 3 (%15,78) tanesinin çeşitli antibiyotiklere karşı (Metisilin, Penisilin, Oksasilin, Ampisilin, Sulbaktam) dirençli olduğu belirlendi. İzole edilen *S. aureus* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi için yapılan disk diffüzyon yöntemine ait sonuçlar Tablo 1'de gösterilmektedir.

## Tartışma

Stafilokoklar, hayvanlarda ve insanlarda önemli enfeksiyonlara neden olmaktadır. Bunlar içerisinde yer alan *S. aureus*, bütün dünyada süt ineklerinde görülen mastitisin en önemli nedenlerindedir. İnsanlarda ise hastane ve toplum kaynaklı enfeksiyonlara neden olurlar. Ayrıca, son yıllarda MRSA izolatlarının sıklığında meydana gelen artışlar, stafilokok enfeksiyonlarının ve antibiyotiklere karşı mikroorganizmalardaki direnç gelişiminin kontrolü için etkili stratejiler geliştirilmesi gerekliliğini ortaya çıkarmıştır. Bu nedenle, *S. aureus* epidemiyolojisinin, patogenezinin ve popülasyon genetiğinin iyi bilinmesi gerekmektedir.<sup>8</sup>

Sürdürülebilir sağlıklı bir yaşam için, günlük beslenme ve diyet uygulamalarında sıklıkla süt ve süt ürünleri tercih edilmektedir. Ancak sütte diğer kontaminantların yanı sıra özellikle mikrobiyal kontaminantların bulunması sağlık açısından belirli riskleri de beraberinde getirmektedir. Çeşitli önemli patojen etkenlerin süt ve süt ürünlerinde bulunması istenmemektedir. Bu patojen etkenlerden birisi de *S. aureus*'dur. Gıdalarda *S. aureus* varlığı toplum sağlığı açısından oldukça önem arz etmektedir.<sup>1,2</sup>

*S. aureus* yaygınlığının farklı ortamlarda ve farklı gıda maddelerinde belli bir yaygınlıkta bulunabildiği görülmektedir. *S. aureus* sıklıkla insanlardan gıda maddelerine bulaşabilen bir mikroorganizmadır. Gülbandılar yaptığı bir çalışmada, gıda işleyicilerinden (aşçı, fırıncı, pastacı vb.) ve halkla direkt temas eden esnaf gruplarından (berber, kuaför gibi) toplam 3,048 kişinin burun mukozasından örnek alıp incelemiş ve 217 (%7,12) *S. aureus* izole etmiştir.<sup>9</sup> Çeşitli hayvansal kaynaklı gıda maddeleri de önemli oranlarda *S. aureus* içerebilmektedir. İssa ve Aydın tarafından yapılan bir çalışmada, 700 gıda örneğinden 67 (%9,57) *S. aureus* izole etmişlerdir.<sup>3</sup> İssa ve Aksu yaptıkları bir çalışmada, 406 çiğ süt örneğinden 119 (%29,31) *S. aureus* izole etmişlerdir.<sup>10</sup>

**Tablo 1.** İzole edilen *S. aureus* suşlarının duyarlılıklarının belirlenmesinde kullanılan antibiyotik diskleri ve antibiyotiklere duyarlılık sonuçları

AbD	P2	P9	P38	P39	P40	P49	P50	P59	P62	P64	Y1	Y3	Y5	Y9	Y37	Y48	Y51	S1	S5
1	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
2	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
3	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
4	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
5	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
6	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
7	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
8	Du	Du	Di	Di	Du	Du	Du	Di	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
9	Du	Du	Di	Di	Du	Du	Du	Di	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
10	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
11	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
12	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
13	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
14	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
15	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
16	Du	Du	Di	Di	Du	Du	Du	Di	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
17	Du	Du	Di	Di	Du	Du	Du	Di	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
18	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
19	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
20	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
21	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du

**AbD:** Kullanılan Antibiyotik Disk, **P:** Peynir, **Y:** Yufka, **S:** Çiğ Süt, **1-** Amikasin 30 µg, **2-** Cephalotin 30 µg, **3-** Clindamycin 2 µg, **4-** Enrofloxacin (Baytril) 5 µg, **5-**Gentamisin 10 µg, **6-** Lincomycin 2 µg, **7-** Neomycin 10 µg, **8-** Oksasilin 1 µg, **9-** Penisilin G 10 ünite, **10-** Streptomisin 10 µg, **11-** SXT 25 µg, **12-** Tetracycline 30 µg, **13-** Vancomycin 30 µg, **14-** amoxicillin 25 µg, **15-** Amoxicillin/Clavulanic Acid 30 µg, **16-** Ampisilin 10 µg, **17-** Ampisilin Sulbaktam 20 µg, **18-** Azithromycin 15 µg, **19-** Cefaclor 30 µg, **20-** Cefepime 30 µg, **21-** Cefixime 5 µg. **Du:** Duyarlı, **Di:** Dirençli.

Lee tarafından yapılan bir araştırmada, sığır, domuz ve tavuklardan toplanan 1,913 örnek, *S. aureus* yönünden incelenmiş ve 421 (%22) örnekten *S. aureus* suşunun izole edildiği bildirilmiştir.<sup>11</sup> Kwon ve ark. mezbaha ve marketlerden (sığır, tavuk ve domuz) topladıkları 930 gıda maddesinden 292 (%31,40) *S. aureus* suşu izole etmişlerdir.<sup>12</sup> Stastkova ve ark. yaptıkları çalışmada, 153 keçi sütü örneğinin 34'ünden (%22,22) *S. aureus* suşunu izole etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise 150 gıda örneğinden 19 (%12,66) *S. aureus* suşu izole edilmiştir.<sup>13</sup> Antibiyotik kullanımı ve kullanılan antibiyotiklere direnç konusunda pek çok araştırma mevcuttur. Antibiyotik tüketim oranı yüksek olan ülkelerde antibiyotik direnci de yüksektir.<sup>14</sup> Daha önceki araştırmalar incelendiğinde Gülbandır tarafından yapılan bir çalışmada, izole edilen 217 *S. aureus* suşundan sadece 12 (%5,30) tanesinin MRSA suşu olduğu bildirilmektedir.<sup>9</sup> İssa ve Aydın tarafından izole edilen 67 *S. aureus* suşundan sadece 1 (%1,49) tanesinin MRSA suşu olduğunu bildirilmiştir.<sup>3</sup> Uçan ve Aslan tarafından yapılan bir çalışmada ise, izole edilen 75 *S. aureus* izolatından sadece 1 (%1,33) tanesinde metisilin direnci saptanmıştır.<sup>15</sup> İssa ve Aksu yaptıkları bir çalışmada, 119 *S. aureus* suşundan sadece bir (%0,84) tanesinin metisilin dirençli olduğunu bildirmişlerdir.<sup>10</sup> Normanno ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, hayvansal gıdalardan izole edilen 160 *S.*

*aureus* izolatının %3,70'ini metisiline dirençli olduğu tespit edilmiştir.<sup>4</sup>

**Tablo 2.** Gıda örneklerinden izole edilen *S. aureus*'un ve antibiyotik dirençli olduğu tespit edilen *S. aureus*'un dağılımı ve oranı.

Gıda Numunesi	Tespit edilen <i>S. aureus</i> Sayısı / (%)	Tespit Edilen Dirençli <i>S. aureus</i> Sayısı / (%)	Antibiyotik
Peynir	10 (6,66)	3 (4,28)	
Yufka	7 (4,66)	-	
Çiğ Süt	2 (1,33)	-	
<b>TOPLAM</b>	<b>19 (12,66)</b>	<b>3 (15,78)</b>	

Bizim çalışmamızda ise izole edilen 19 *S. aureus* suşundan 3 (%15,78) tanesinin çoklu antibiyotik (Metisilin, Penisilin, Oksasilin, Ampisilin, Ampisilin Sulbaktam) dirençli olduğu belirlendi. Araştırmamızdan elde edilen bu sonuç gerek dünya gerekse ülkemizde yapılan birçok çalışmanın sonuçları ile benzerlikler içermekle birlikte farklılıklar da içermektedir. Ancak örneklerin toplandığı coğrafi bölge, hayvanın sağlık durumu (subklinik mastitis, mastitis), uygulanan testler ve analiz yöntemleri gibi nedenlere göre farklılıkların olması kaçınılmazdır. Son yıllarda ciddi boyutlara ulaşan antimikrobiyal dirençlilik sorunu, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde hastane ve toplum kökenli bakteriyel enfeksiyonlar sonucu ölüm oranlarının artması, tedavi sürelerinin uzaması, hastanede kalış süresinin uzaması sonucu iş

gücü kaybı ve yeni geliştirilmiş pahalı antibiyotiklerin kullanıma zorunluluğu gibi olumsuz etkilere yol açmaktadır. Veteriner hekimlik alanında ise çoğul dirençli patojen bakterilerin sebep olduğu enfeksiyonlar, gerek süt ve besi sığırcılığı ve gerekse tavukçulukta önemli ekonomik kayıplara sebep olmaktadır. Ayrıca bakterilerde gelişen antibiyotik direnci, daha toksik, daha geniş spektrumlu ya da daha pahalı olan antibiyotiklerin kullanımına yol açmaktadır.<sup>16</sup>

Ülkemizde gerek tıp ve gerek veteriner hekimlik alanında antimikrobiyal direnç sorunu üzerine, entegre sürveyans sistemleri oluşturulmalı, direnç özelliklerinin moleküler epidemiyolojisinin yeterli düzeyde açıklanabilmesi için daha çok sayıda çalışmalar yapılmalı ve direnç olgusunun kontrolü için gerekli stratejiler insan ve veteriner hekimlik alanında geliştirilip uygulamaya konulmalıdır. Bu araştırmalar dikkate alınarak insan enfeksiyonlarında, veteriner hekimlikte ve hayvancılıkta antimikrobiyallerin kullanımı konusunda doğru politikalar oluşturulabilir.

#### Etik Standartlara Uygunluk

Çalışma için etik kurul kararına gerek yoktur.

#### Çıkar Çatışması

Yazarın başka bir yazarla çıkar çatışması bulunmamaktadır.

#### Yazar Katkısı

Gİ; Örnek toplanması, deneylerin gerçekleştirilmesi, makale yazımı.

#### Finansal Destek

Bu çalışmada herhangi bir fon veya destekten yararlanılmamıştır.

#### Kaynaklar

1. Akbay C, Tiryaki GY. Tüketicilerin ambalajlı ve açık süt tüketim alışkanlıklarının karşılaştırmalı olarak incelenmesi. *KSÜ Fen ve Mühendislik Dergisi*. 2007;10(1):89-96.
2. Valsangiacomo C, Dolina M, Peduzzi R, et al. Antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus aureus* isolates from hospitalized patients and dairy food (fresh cheese); a survey over a decade in southern Switzerland. *Clinical Microbiology and Infection*. 2000;6 (7):394-394. doi:10.1046/j.1469-0691.2000.00080.x
3. İssa G, Aydın A. Detection of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains and typing of *Staphylococcal* cassette chromosome mec from various foods originated different region from Turkey. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*. 2021;27(3):323-329. doi:10.9775/kvfd.2021.25370
4. Normanno G, Corrente M, La Salandra G, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in foods of animal origin product in Italy. *International Journal of Food Microbiology*. 2007;117(2):219-222. doi:10.1016/j.ijfoodmicro.2007.04.006
5. Kayser H, Bienz A, Eckert J, et al. Hücre duvarı, tıbbi mikrobiyoloji, immunoloji, bakteriyoloji, mikoloji, viroloji, parazitoloji. İstanbul, Türkiye: *Nobel Tıp Kitapevleri*; 1997.
6. Bilgehan H. Klinik mikrobiyoloji, özel bakteriyoloji ve bakteri enfeksiyonları. 10. Baskı. İzmir, Türkiye: Barış Yayınları *Fakülteler Kitapevi*; 2000.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; nineteenth informational supplement. CLSI document M100-S19. USA; 29(3):2009. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://clsi.org/media/2663/m100ed29\_sample.pdf
8. Guidry A, Fattom A, Patel A, et al. Prevalence of capsular serotypes among *Staphylococcus aureus* isolated from cows with mastitis in the United States. *Veterinary Microbiology*. 1997;59:53-58. doi:10.1016/S0378-1135(97)00172-7
9. Gulbandilar A. Investigation of *Staphylococcus aureus* carriage and antibiotic sensitivity in nose mucous membrane in Kutahya Province. *DPÜ Fen Bilimleri Dergisi*. 2009;18:1-6.
10. İssa G, Aksu H. Detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in milk by PCR-based phenotyping and genotyping. *Acta Vet Eurasia*.2020;46(3):120-124.
11. Lee JH. Methicillin (Oxacillin)-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from major food animals and their potential transmission to humans. *Applied and Environmental Microbiology*. 2003;69(11):6489-6494. doi:10.1128/AEM.69.11.6489-6494.2003
12. Kwon NH, Park KT, Jung WK, Youn HY, Lee Y, Kim SH et al. Characteristics of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolated from chicken meat and hospitalized dogs in Korea and their epidemiological relatedness. *Veterinary Microbiology*. 2006;117(2-4):304-312. doi:10.1016/j.vetmic.2006.05.006
13. Stastkova Z, Karpiskova S, Karpiskova R. Occurrence of methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus* at a goat breeding farm. *Veterinari Medicina*. 2009;54(9):419-426. doi:10.17221/88/2009-VETMED
14. Vintov J, Aarestrup FM, Zinn CE, et al. Association between phage types and antimicrobial resistance among bovine *Staphylococcus aureus* from 10 countries. *Veterinary Microbiology*. 2003;95(1-2):133-147. doi:10.1016/S0378-1135(03)00156-1
15. Uçan US, Aslan E. İnek mastitislerinden izole edilen koagülaz pozitif stafilokok suşlarının penisilin direnci ve bazı antibiyotiklere duyarlılıkları. *Veteriner Bilimleri Dergisi*. 2002;18:19-22.
16. Gür D. Bakterilerde antibiyotiklere karşı direnç. enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyoloji sistemlere göre hastalıklar. İstanbul, Türkiye: *Nobel Tıp Kitapevleri*; 2002.

## Research Article | Araştırma Makalesi

# DO THE LEVELS OF cffDNA FRACTION CHANGE IN PREGNANCIES WITH PLACENTAL PROBLEMS?

## SERBEST FETAL DNA FRAKSİYONU PLASENTAL PROBLEMLERE BAĞLI GEBELİK SONUÇLARINDA DEĞİŞİR Mİ?

 Bertan Akar<sup>1</sup>,   Emre Kole<sup>2\*</sup>,  Canan Ozcan<sup>3</sup>,  Merve Cakır Kole<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetric and Gynecology, Private Kocaeli Hospital, Kocaeli, Turkey. <sup>2</sup>Department of Obstetric and Gynecology, Alanya Alaaddin Keykubat University, Antalya, Turkey. <sup>3</sup>Department of Obstetric and Gynecology, Derince Education and Research Hospital, Kocaeli, Turkey. <sup>4</sup>Department of Obstetric and Gynecology, Antalya Education and Research Hospital, Antalya, Turkey.



### ABSTRACT

**Objective:** To investigate the value of the cell free fetal DNA (cff-DNA) for determining the important obstetric complications such as preeclampsia, intrauterine growth retardation (IUGR) and, preterm labor other than prenatal screening of fetal aneuploidies.

**Methods:** Our single center- retrospective study included 131 pregnant women in their 10-24th weeks of gestation, between the dates September 2019 and March 2020 who applied for cff-DNA analysis (Harmony™ Prenatal Test; Ariosa Diagnostics Inc., San Jose, Calif., USA) with indications including advanced maternal age ( $\geq 40$ ) and high risk for trisomy 13,18 and 21 according to the results of the first trimester prenatal screening or solely on their own desire.

**Results:** Oligohydramnios was observed in 10 (8.1%) patients, gestational diabetes in 10 patients (8.1%), preeclampsia in 7 (8.6%) patients and ablatio placentae in 2 (1.2%) patients in this study. Increasing levels of the extracellular fetal DNA fractions in 10-24th gestational weeks showed statistically significant correlation for predicting the risk for IUGR ( $p < 0.01$ ). There was not a statistically significant difference between the level of extracellular fetal DNA fractions and the other obstetric complications (preeclampsia, preterm labor, GDM, oligohydramnios).

**Conclusion:** Although cff-DNA has many valuable implications as a novel biomarker for prenatal screening for special fetal aneuploidies, the association between the levels of cff-DNA and the risk of obstetric complications in clinical practice has not been clarified yet. Further studies should aim to investigate the cff-DNA levels in patients with pathological obstetric conditions in order to detect its potential predictive value and diagnostic implementation.

**Keywords:** cffDNA, pregnancy, placenta, pregnancy outcomes

### ÖZ

**Amaç:** cff-DNA'nın non-invazif tanı uygulamaları dışında, bu biyobelirtecin preeklampsi, IUGR, preterm doğum gibi önemli obstetrik komplikasyonları belirlemede yerini araştırmak.

**Yöntem:** Çalışmamız Eylül 2019-Mart 2020 tarihleri arasında, kliniğimize başvuran 10-24. Gebelik haftaları arasında kendi isteği, ileri anne yaşı olan ( $\geq 40$ ) ve ikili testte artmış trizomi 13, 18 ve 21 riski nedeniyle serbest fetal DNA analizi (Harmony™ Prenatal Test; Ariosa Diagnostics Inc., San Jose, Calif., USA) yapılan 131 hastalarda tek merkezli retrospektif çalışma olarak planlandı.

**Bulgular:** Çalışmamızda hastaların 10'unda (%8,1) oligohidramnios, 10'unda (%8,1) gestasyonel diyabet, 7'sinde de (%8,6) preeklampsi gözlenmiştir. 2 hastada da (%1,2) dekolman plasenta izlenmiştir. 10-24. gebelik haftaları arası ölçülen hücre dışı fetal DNA fraksiyonlarının artmış düzeyleri IUGR ile sonuçlanan gebelikleri öngörmeye anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.01$ ). Diğer gebelik sonuçları (preeklampsi, GDM, preterm eylem, oligohidramnios, dekolman plasenta) ve hücre dışı fetal DNA fraksiyon düzeyleri ile anlamlı ilişki bulunamamıştır.

**Sonuç:** cff-DNA'nın prenatal taramada bir dizi değerli uygulamaya sahiptir ancak gebelik komplikasyonlarını öngörmeye cff-DNA'nın düzeyleri ile ilişkisi klinik uygulamada henüz yeri netleşmemiştir. Bu nedenle çalışmalar, cff-DNA'nın potansiyel öngörüsü ve tanısal uygulamalarını belirlemek için gebelikteki patolojik koşullar altındaki düzeylerinin belirlenmesini amaçlamalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** cffDNA, gebelik, plasenta, gebelik sonuçları

## Introduction

It is suggested that all pregnant women should be evaluated for fetal aneuploidies with prenatal screening and diagnostic tests at their first examination.<sup>1</sup> Prenatal screening tests are divided into traditional prenatal screening tests and non-traditional extracellular fetal DNA (cff-DNA, fetal DNA, NIPT). The use of cff-DNA in prenatal screening provided 62% less invasive procedures when compared with traditional tests.<sup>2</sup>

Extracellular fetal DNA (cff-DNA) screening for aneuploidies analyse extracellular DNA fragments in maternal circulation as early as from 9-10th gestational week and can be performed until term pregnancy. Cff-DNA components are released from placental trophoblastic cells into maternal circulation during programmed cell death. Fetal components known as fetal fraction composes approximately 3-13 % of the whole extracellular fetal DNA in maternal circulation.<sup>3,4</sup> The quantity of extracellular DNA in fetal components increases during pregnancy. The quantity of fetal fraction is affected by many factors such as maternal age, maternal body mass index (BMI), maternal drug exposure, maternal race, aneuploidy, fetal or maternal mosaicism, single or multiple pregnancy.<sup>5-8</sup> Cff-DNA as a common fetal aneuploidy screening test is the most specific and sensitive screening test up to date. However, it has potentially false positive and negative results. Therefore, positive results should be confirmed with invasive diagnostic tests such as karyotyping. Cff-DNA is an only laboratory screening test which defines sex determination and sex chromosome aneuploidy except patients with organ transplantation. It is not recommended in patients with organ transplantation with an opposite gender donor since it may lead to erroneous results.

The usage of cff-DNA reports more than %99 detection rate for fetal trisomy 21, more than %98 detection rate for fetal trisomy 18, more than % 99 detection rate for trisomy 13 with a combined false positive rate of %0.13.<sup>9</sup> Cff-DNA screening in the patients with vanishing twin is not advised since it may yield results with high risk of aneuploidy.<sup>10</sup> Also, some reports also recommended to investigate rare aneuploidies such as trisomy 16, trisomy 22, microdeletion syndromes in addition to these common aneuploidies.<sup>11</sup> Increasing cff-DNA quantity in maternal circulation during pathologic obstetric conditions such as early pregnancy loss, intrauterine growth retardation and preterm delivery was reported in the literature.<sup>12-15</sup> Today, the benefit of its clinical use, limitations and advantages of the cff-DNA and, to which population the test should be applied is still a controversial issue. In our study, we aimed to investigate the role of cff-DNA fraction in predicting obstetric diseases and complications.

## Methods

Our single center retrospective study included 131 pregnant women in their 10-24th weeks of gestation, between the dates September 2019 and March 2020 who applied for cff-DNA analysis (Harmony™ Prenatal Test; Ariosa Diagnostics Inc., San Jose, Calif., USA) with indications including advanced maternal age ( $\geq 40$ ) and high risk for trisomy 13, 18 and 21 according to the results of the first trimester prenatal screening or solely on their own desire.

Physicians who are following patients provided consultancy and blood samples were taken after obtaining informed consent. Seven patients which were detected as trisomy excluded from the study because of termination and 124 patients were followed until the end of their pregnancies. All findings and, examination results were recorded. The demographic data of the patients including maternal age, maternal weight and height, medical and disease history, and cff-DNA fraction at non-invasive prenatal test (NIPT) week, indications for NIPT were obtained. Birth weight, birth week as gestational outcomes and preterm delivery, intrauterine growth retardation, preeclampsia, gestational diabetes mellitus and oligohydramnios and ablatio placenta as obstetric complications were analyzed. Preterm delivery was regard as delivery before 37th gestational week and intrauterine growth retardation was accepted below 5th percentil. Cff- DNA fraction was compared between the patiens with and without poor gestastional results.

The statistical analysis was performed using Student's t test and Pearson  $\chi^2$  test IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Categorical variables were presented as absolute values and percentages. Differences between groups were compared by using Student's t test. Student's t test or Pearson  $\chi^2$  test were performed respectively groups which showed normal and not normal distribution. All tests were accepted as two-tailed and the significance value was accepted as 5% ( $p < 0.05$ ).

## Results

The indications for performing NIPT included 25 patients (20.16%) older than 40 years of age, 93 patients (75%) had high risk of first trimester prenatal screening test, 6 patients (4.83%) applied with their own desire. Table 1 shows the data of the demographic parameters.

**Table 1.** Demographic parameters

Maternal Age, mean $\pm$ SD (min - max)	35 $\pm$ 4,8 (22-44)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), mean $\pm$ SD (min - max)	24.6 $\pm$ 4 (18,1-41.8)
Gestational age at NIPT, mean $\pm$ SD (min - max)	14.6 $\pm$ 3 (10-24,6)
Fraction of cffDNA, mean $\pm$ SD (min - max)	10.6 $\pm$ 3.7 (4.5-24.6)
NIPT cause, n (%)	
$\geq 40$ year	25 (20.16%)
High risk of prenatal screening	93 (75%)
Voluntary demand	6 (4.8%)

Pregnancy outcomes data are shown in table 2. When we consider the gestational outcomes, the mean birth week was  $37.5 \pm 2.1$  (25-40), birth weight was  $2.128 \pm 647$  (1.200-2.940). Preterm labor was observed in 21 patients (16.9%) and intrauterine growth retardation was detected in 4 patients (3.2%). Also, 10 patients (8.1%) had oligohydroamnios, 10 patients (8.1%) had gestational diabetes mellitus, 7 patients (8.6%) had preeclampsia and 2 patients had ablatio placenta (1.2%).

**Table 2:** Pregnancy outcomes

Gestational week at delivery, mean $\pm$ SD (min – max)	37.5 $\pm$ 2.1 (25-40)
Birth weight, mean $\pm$ SD (min – max)	2.128 $\pm$ 647 (1.200-2.940)
Preterm delivery, n (%)	21 (16.9%)
IUGR, n (%)	4 (3.2%)
Preeclampsia, n (%)	7 (8.6%)
Gestational Diabetes, n (%)	10 (8.1%)
Oligohidramnios, n (%)	10 (8.1%)
Placental abruption, n (%)	2 (1.2%)

Table 3 shows the relation between cff-DNA fractions and gestational outcomes. Increasing levels of cff-DNA fraction in between 10th and 24th gestational week were determined significant for predicting IUGR ( $p < 0.01$ ). No significant correlation was observed between other gestational outcomes (preeclampsia, GDM, preterm delivery, oligohydroamnios, ablatio placenta) and cff-DNA fraction levels.

**Table 3:** Comparison of pregnancy complications and cff DNA fraction values

	Positive	Negative	P
Preeclampsia	9.6 $\pm$ 3.3	10.6 $\pm$ 3.7	0.49
IUGR	7.1 $\pm$ 1.5	10.7 $\pm$ 3.7	0.01*
Total GHD	9.1 $\pm$ 3	10.7 $\pm$ 3.7	0.14
GDM	9.5 $\pm$ 6.6	10.6 $\pm$ 3.5	0.33
Oligohidramnios	9.7 $\pm$ 3.5	10.6 $\pm$ 3.7	0.43
Preterm delivery	10.4 $\pm$ 2.3	10.6 $\pm$ 3.9	0.82

GDM: gestational diabetes, GHD gestational hypertensive diseases. \*The significance level was regarded as  $p < 0.05$ .

## Discussion

cff-DNA is a promising new, rapidly applicable biomarker that can be used to determine prenatal diagnosis and pregnancy complications. Although it is thought that increasing levels of cff-DNA can be a marker for predicting obstetric complications such as preeclampsia, preterm delivery, IUGR, conflicting evidence has showed that cff-DNA may increase in the early stage of disease and decrease in the advanced stage. Extracellular fetal DNA and their association with gestational outcomes is an interesting subject that attracts many researchers' attention.

Pregnancy with placental pathologies such as preeclampsia, IUGR had an increasing cff-DNA quantity in maternal circulation.<sup>13,16-18</sup> One study in 2003 by Sekizawa et al. was focused on extracellular cff-DNA in maternal circulation, in pregnancies complicated with

IUGR. Although they examined 9 IUGR and 20 control cases, extracellular fetal DNA was found to be similar in pregnancies complicated with IUGR and, the control group.<sup>19</sup> Al Nakib et al. detected that cff-DNA levels in pregnancies complicated with fetal growth retardation was higher than normal in pregnancies with partial placental insufficiency.<sup>20</sup> In our study, we found that the cff-DNA levels were significantly high in pregnancies complicated by IUGR.

Levine et al. suggested that apoptosis of trophoblasts, requiring for placental differentiation occurs secondary to hypoxia in the first trimester and cff-DNA remains stable in preeclampsia in early pregnancy.<sup>21</sup> Thurik showed that there was no relation between cff-DNA and preeclampsia in the first trimester similar to the Poon's study.<sup>22,23</sup> However, Sifakis et al. and Illanes et al. showed that cff-DNA was increased in only early onset preeclampsia in first trimester.<sup>24,25</sup> Correlation between preeclampsia and cff-DNA was not statistically significant in our study. Leung et al. and Farina et al. determined that pregnancies resulting in spontaneous preterm delivery had higher cff-DNA levels.<sup>26,27</sup> However, these studies evaluated measurements taken in 2nd and 3rd trimester of pregnancies. Illanes et al. performed a study comparing cervical length measurements with cff-DNA levels in order to evaluate predictive value of cff-DNA in 22-24th gestational week. There was no association between labor week and cff-DNA levels and this combination showed no predictive value.<sup>25</sup> Quezada et al. reported that there was no correlation between cff-DNA levels in 10-19th gestational week and spontaneous preterm delivery before 34th week and, 34-37th week.<sup>28</sup> Likewise, our study also showed no relation between preterm delivery and cff-DNA levels.

Bauer et al. reported that there was an association between increasing cff-DNA levels and GDM development in study group which consisted of average 15 week of pregnant women.<sup>29</sup> However, according to gestational week, only one study by Thurik et al. which calculated cff-DNA levels as MoM value detected that first trimester cff-DNA levels in pregnant women with GDM was lower than control group.<sup>22</sup> cff-DNA levels did not show any statistically significant correlation with GDM, oligohydroamnios, or ablatio placenta in our study. As a conclusion, Studies, performed by now have shown that cff-DNA might be a valuable tool to evaluate serious gestational complications earlier and as a non-invasive prenatal screening test. While Cff-DNA is used as prenatal screening test, it is not performed to predict pregnancy-related diseases clinically. Therefore, studies should focus on investigating precise physiologic pathways which defines the amount of the cff-DNA release in order to determine the potential predictive and diagnostic implementations of cff-DNA.

## Acknowledgement

This study was presented as abstract at the TJOD Congress in Antalya, 2018.

### Compliance with Ethical Standards

This study was approved by Kocaeli university non-interventional clinical research ethics committee (GOKAEK 2022/03.04, Protocol no:2022/05).

### Conflict of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

### Author Contribution

Authors contributed equally to this work.

### Financial Disclosure

The authors declared that this study has received no financial support.

### References

- ACOG Practice Bulletin. Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities. *Obstetrics & Gynecology*. 2020;136(4):e48-e69. doi:10.1097/AOG.0000000000004084.
- Chitty LS, Khalil A, Barrett AN, et al. Safe, accurate, prenatal diagnosis of thanatophoric dysplasia using ultrasound and free fetal DNA. *Prenat Diagn*. 2013;33(5):416-23. doi:10.1002/pd.4066.
- Ashoor G, Syngelaki A, Poon LC, et al. Fetal fraction in maternal plasma cell-free DNA at 11–13 weeks' gestation: relation to maternal and fetal characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41:26–32. (Level II-3) doi:10.1002/uog.12331.
- Wang E, Batey A, Struble C, et al. Gestational age and maternal weight effects on fetal cell-free DNA in maternal plasma. *Prenat Diagn*. 2013;33:662–6. (Level II-3) doi:10.1002/pd.4119.
- Struble CA, Syngelaki A, Oliphant A, et al. Fetal fraction estimate in twin pregnancies using directed cell-free DNA analysis. *Fetal Diagn Ther*. 2014;35:199–203. (Level II-2) doi:10.1159/000355653.
- Revello R, Sarno L, Ispas A, et al. Screening for trisomies by cell-free DNA testing of maternal blood: consequences of a failed result. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;47:698–704. (Level II-2) doi:10.1002/uog.15851.
- Palomaki GE, Kloza EM. Prenatal cell-free DNA screening test failures: a systematic review of failure rates, risks of Down syndrome, and impact of repeat testing. *Genet Med*. 2018;20:1312–23. (Systematic Review and Meta-Analysis) doi:10.1038/gim.2018.22.
- Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, et al. Circulating cell free DNA testing: are some test failures informative? *Prenat Diagn*. 2015;35:289–93. (Level II-2) doi:10.1002/pd.4541.
- Badeau M, Lindsay C, Blais J, et al. Genomics-based non-invasive prenatal testing for detection of fetal chromosomal aneuploidy in pregnant women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 11. Art. No.: CD011767. doi:10.1002/14651858.CD011767.pub2.
- Curnow KJ, Wilkins-Haug L, Ryan A, et al. Detection of triploid, molar, and vanishing twin pregnancies by a single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal test. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212:79.e1–9. (Level II-3) doi:10.1016/j.ajog.2014.10.012.
- Lefkowitz RB, Tynan JA, Liu T, et al. Clinical validation of a noninvasive prenatal test for genomewide detection of fetal copy number variants. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215:227.e1–16. (Level II-3) doi:10.1016/j.ajog.2016.02.030.
- Lim JH, Park SY, Ryu HM. Non-invasive prenatal diagnosis of fetal trisomy 21 using cell-free fetal DNA in maternal blood. *Obstet Gynecol Sci*. 2013;56(2):58-66 doi:10.5468/OGS.2013.56.2.58.
- Contro E, Bernabini D, Farina A. Cell-Free Fetal DNA for the Prediction of Pre-Eclampsia at the First and Second Trimesters: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mol Diagn Ther*. 2017;21(2):125-135. doi:10.1007/s40291-016-0245-9.
- Sifakis S, Koukou Z, Spandidos DA. Cell-free fetal DNA and pregnancy-related complications (review). *Mol Med Rep*. 2015;11(4):2367-72. doi:10.3892/mmr.2014.3118.
- Tarquini F, Picchiassi E, Centra M, et al. Maternal smoking does not affect the amount of cell-free fetal DNA in maternal plasma during the 1st trimester of pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2015;35(1):42-5. doi:10.3109/01443615.2014.930100.
- Hahn S, Huppertz B, Holzgreve et al. Cells and cell free fetal nucleic acids in maternal blood: new tools to study abnormal placentation? *Placenta*. 2005;26(7):515-26. doi:10.1016/j.placenta.2004.10.017.
- Reddy A, Zhong XY, Rusterholz C, et al. The effect of labour and placental separation on the shedding of syncytiotrophoblast microparticles, cell-free DNA and mRNA in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Placenta*. 2008;29(11):942-9. doi:10.1016/j.placenta.2008.08.018.
- Taglauer ES, Wilkins-Haug L, Bianchi DW. Review: cell-free fetal DNA in the maternal circulation as an indication of placental health and disease. *Placenta*. 2014 Feb;35 Suppl (Suppl):S64-8. doi:10.1016/j.placenta.2013.11.014.
- Sekizawa A, Jimbo M, Saito H, et al. Cell-free fetal DNA in the plasma of pregnant women with severe fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(2):480-4. doi:10.1067/mob.2003.27.
- Al Nakib M, Desbriere R, Bonello N, et al. Total and fetal cell-free DNA analysis in maternal blood as markers of placental insufficiency in intrauterine growth restriction. *Fetal Diagn Ther*. 2009;26:24–28. doi:10.1159/000236355.
- Levine RJ, Qian C, Leshane ES, et al. Two-stage elevation of cell-free fetal DNA in maternal sera before onset of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190:707–713. doi:10.1016/j.ajog.2003.12.019.
- Thurik FF, Lamain-de Ruitter M, Javadi A, et al. Absolute first trimester cell-free DNA levels and their associations with adverse pregnancy outcomes. *Prenat Diagn*. 2016;36(12):1104-11. doi:10.1002/pd.4940.
- Poon LC, Musci T, Song K, et al. Maternal plasma cell-free fetal and maternal DNA at 11–13 weeks' gestation: relation to fetal and maternal characteristics and pregnancy outcomes. *Fetal Diagn Ther*. 2013;33:215–223 doi:10.1159/000346806.
- Sifakis S, Zaravinos A, Maiz N, et al. First-trimester maternal plasma cell-free fetal DNA and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201:e1–e7. doi:10.1016/j.ajog.2009.05.025.

25. Illanes S, Gomez R, Fornes R, et al. Free fetal DNA levels in patients at risk of preterm labour. *Prenat Diagn.* 2011;31:1082–85. doi:10.1002/pd.2838.
26. Leung TN, Zhang J, Lau TK, et al. Increased maternal plasma fetal DNA concentrations in women who eventually develop preeclampsia. *Clin Chem.* 2001;47:137–139.25.
27. Farina A, LeShane ES, Romero R, et al. High levels of fetal cell-free DNA in maternal serum: a risk factor for spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:421–425. doi:10.1016/j.ajog.2004.12.023.
28. Quezada MS, Francisco C, Dumitrascu-Biris K, et al. Fetal fraction of cell-free DNA in maternal plasma in the prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;34:274–282. doi:10.1002/uog.14666.
29. Bauer M, Hutterer G, Eder M, et al. A prospective analysis of cell-free fetal DNA concentration in maternal plasma as an indicator for adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn.* 2006;26(9):831-6. doi:10.1002/pd.1513.



## Research Article | Araştırma Makalesi

# ISOLATED POLYMYALGIA RHEUMATICA: A CROSS-SECTIONAL, SINGLE-CENTER, RETROSPECTIVE COHORT STUDY

## İZOLE POLİMYALJİA ROMATİKA HASTALARININ KLİNİK İZLEMİ: TEK MERKEZLİ, RETROSPEKTİF KOHORT ÇALIŞMASI

 Fatma Tuncer Kuru<sup>1\*</sup>,  Neslihan Gokcen<sup>1</sup>,  Ayten Yazici<sup>1</sup>,  Ayşe Cefle<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kocaeli University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Kocaeli, Türkiye.



### ABSTRACT

**Objective:** We aimed to review clinical, laboratory findings, disease progression and treatment response in patients with isolated polymyalgia rheumatica (PMR) and to investigate the effect of initial and maintenance corticosteroid dose on the disease progression.

**Methods:** Nineteen isolated PMR patients were included in the study. Demographic data, anthropometric measurements, comorbidities, initial symptom, physical examination, clinical, laboratory findings, medications, changes in treatment status, cumulative corticosteroid dose were recorded. The medical data of first (1<sup>st</sup> month), second (4<sup>th</sup> month), third (7<sup>th</sup> month) visits were noted.

**Results:** The initial corticosteroid dose was 21.5±8.9 mg. While the complaints regarding PMR decreased in 52.6% of patients in the first visit, those complaints regressed in 47.4% and 73.7% of patients in the second and third visit, respectively. In the first visit, the mean erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) values were 21.7±12.3 mm/h and 5.8±5.1 mg/dl. In the second and third visits, while the mean ESR was found as 36.5±27.3 mm/h and 27.3±18.6 mm/h, the mean CRP was 27.2±43.0 mg/dl and 17.6±30.2 mg/dl, respectively. Clinical remission was observed in 47.4% of patients in the second visit and in 31.6% of patients in the third visit. Median cumulative corticosteroid doses were 600 mg in first visit, 960 mg in second visit and 1346 mg in the third visit.

**Conclusion:** The clinical characteristics and the initial corticosteroid dose were compatible with the literature. Even though cumulative corticosteroid doses were quite high, lower remission rates were observed in these patients.

**Keywords:** Acute-phase reactants, corticosteroids, polymyalgia rheumatica, remission

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada izole polimyaljia romatika (PMR) tanılı hastaların klinik durum, laboratuvar bulguları, hastalık seyri ve tedavi yanıtlarının kısa dönem verilerinin taranması ve kortizon başlangıç ve idame dozunun hastalık progresyonuna etkisinin incelenmesini amaçladık.

**Yöntem:** On dokuz izole PMR hastası çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik verileri, antropometrik ölçümleri, ek hastalıkları, şikayetleri, fizik muayene bulguları, klinik bulguları, laboratuvar bulguları, tedavileri, tedavi değişiklikleri, kümülatif kortizon dozları kaydedildi. Hastaların 1. ay, 4. ay ve 7. ay poliklinik kontrollerinde elde edilen medikal kayıtları bir olgu formu yardımı ile not edildi.

**Bulgular:** Hastaların ortalama kortizon başlangıç dozu 21,5±8,9 mg idi. Birinci poliklinik kontrolünde, hastaların %52,6'sının şikayetleri tamamen gerilerken, bu oran 2. ve 3. poliklinik kontrolünde sırası ile %47,4 ve %73,7 idi. Birinci poliklinik kontrolü ortalama eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) değerleri sırası ile 21,7±12,3 mm/saat ve 5,8±5,1 mg/dl idi. İkinci ve 3. poliklinik kontrolünde ortalama ESH değerleri sırası ile 36,5±27,3 mm/saat ve 27,3±18,6 mm/saat iken ortalama CRP değerleri sırası ile 27,2±43,0 mg/dl ve 17,6±30,2 mg/dl idi. Hastaların takipleri sırasındaki remisyon oranları ise 2. poliklinik kontrolünde %47,4 ve 3. poliklinik kontrolünde %31,6 olarak bulundu. Median kümülatif kortikosteroid dozları 1. poliklinik kontrolünde 600 mg, 2. poliklinik kontrolünde 960 mg ve 3. poliklinik kontrolünde 1346 mg idi.

**Sonuç:** Klinik özellikler ve başlangıç kortikosteroid dozu literatürle uyumluydu. Kümülatif kortikosteroid dozları yüksek olmasına rağmen bu hastalarda daha düşük remisyon oranları gözlemlendi.

**Anahtar Kelimeler:** Akut faz yanıtları, DMARD, kortizon, polimyaljia romatika, remisyon

\* Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: Fatma Tuncer Kuru; Kocaeli University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Kocaeli, Türkiye

Phone/Telefon: +90 (506) 613 31 40 e-mail/e-posta: tuncerfatma@yahoo.com.tr

Submitted/Başvuru: 26.04.2022

Accepted/Kabul: 25.08.2022

Published Online/ Online Yayın: 15.10.2022

## Introduction

Polymyalgia rheumatica (PMR) is an inflammatory disease characterized mainly by the shoulder and pelvic girdle pain and morning stiffness in individuals over 50 years and may be accompanied by synovitis in extraarticular synovial tissues and proximal joints. Even though PMR may present as an isolated disorder, its association with giant cell arteritis (GCA) is quite common.<sup>1</sup> Initially, PMR and GCA had been assumed to be the same; however, in the following years, they have been identified as different diseases that could accompany each other.<sup>2</sup>

The incidence of PMR has been reported as 58-96/100.000 in the population aged over 50 years. The disease is 2-3 fold more common in females than males, and its incidence increases with age. PMR is the second most common inflammatory autoimmune rheumatic disease in adults following rheumatoid arthritis.<sup>3</sup> Regarding clinical features, pain and stiffness in the shoulder and hip regions are most common; subfebrile fever and constitutional symptoms such as fatigue, loss of appetite, and weight loss may accompany the disease.<sup>4,5</sup> Arthralgia and arthritis may also be present with varying frequencies.<sup>6</sup>

Increased erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) level are common laboratory findings in PMR. A study reported CRP as a more accurate indicator of disease activity and ESR as a superior predictor of recurrence.<sup>7</sup> Diagnosing PMR may be a challenge for clinicians due to the absence of a specific diagnostic test and the difficulty in differentiating the underlying reasons for morning stiffness and pelvic girdle pain.

Treatment of PMR relies on low-dose corticosteroids leading to a rapid response after administration. On the other hand, there is no precise consensus on the optimal reduction in corticosteroid dose and the ideal duration of corticosteroid use. In fact, there are various recommendations on PMR treatment; however, some clinical challenges such as elderly PMR patients with different comorbidities may cause not to arrange an appropriate treatment.<sup>4,8-10</sup>

Furthermore, relapses and recurrences may be seen while receiving corticosteroid therapy. Corticosteroid sparing agents are added to the treatment when corticosteroids are ineffective or are attempted to be withdrawn.<sup>11</sup> Accordingly, methotrexate (MTX), the well-known corticosteroid-sparing agent, extensively uses in these patients.<sup>12</sup>

Despite a growing literature on PMR, the data on the clinical presentation and response to treatment in patients with isolated PMR is limited. Therefore, we aimed to compile the sociodemographic data, clinical parameters, and laboratory results of patients with isolated PMR, and we presented short-term data on the response of corticosteroid treatment to disease progression in these patients.

## Methods

### Study Design and Study Population

The study was designed as retrospective, cohort study. Ethical approval was obtained from the Local Ethics Committee of Kocaeli University (March 2021; no. 2021/06.21). The patients fulfilled Chuang and Colleagues-2 criteria and followed up regularly in our clinic were included in the study.<sup>13</sup> The exclusion criteria was defined as following; i) those with concomitant GCA disease, ii) those with malignities, and iii) those with a disease requiring corticosteroid therapy. Thirty-nine patients were screened and 19 eligible patients were included in the study.

### Data Collection and Definition

Demographic data (gender, age, age of diagnosis), anthropometric measures (height, weight, body mass index), comorbidities, complaints at admission to the clinic, and physical examination were recorded. Erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) were obtained from database. Treatments, treatment changes, and cumulative corticosteroids doses were noted. The cumulative corticosteroid dose was converted to an equivalent dose of prednisolone and calculated for each patient based on medical records. Conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs) used by patients were either MTX or leflunomide (LEF). Definition of remission in PMR was discussed by many authors so far. According to Kremers et al., in the current study, remission was accepted as the absence of clinical symptoms with normal ESR and CRP values under treatment with corticosteroids of 5 mg or less.<sup>14,15</sup> We used this definition in this study. All clinical data were collected at baseline, at 1<sup>st</sup>, 4<sup>th</sup>, and 7<sup>th</sup> months.

### Statistical Analysis

The statistical analysis of the present study was performed by using the IBM SPSS Statistics version 20.0. Descriptive statistics were performed. The normality of the data was checked by Kolmogorov-Smirnov normality test. The values with parametric distribution were presented as mean±standard deviation while the values with non-parametric distribution were presented as median (Q1-Q3). Friedman test was used to assess the differences in clinical parameters throughout the clinical visits. The meaningful statistical results after Friedman test were analyzed by a post hoc analysis using Wilcoxon signed ranks test. The Bonferroni correction was used for the adjustment of multiple comparisons. Spearman correlation analysis was performed to explore the associations between cumulative corticosteroid dose and acute phase reactants. The results were regarded as "statistically significant" when the p values were below 0.05.

## Results

Nineteen PMR patients (16 females and three males) were included in the study. The mean age of patients was  $68 \pm 8$  years. In addition, 42.1% (n=8) of the patients had initially presented with weight loss. In their first examination, the mean body mass index (BMI) was  $27.4 \pm 5.1$  kg/m<sup>2</sup>. The medical history revealed diabetes mellitus in eight (42.1%), hypertension in ten (52.6%), cardiovascular disorders in five (26.3%), and thyroid pathologies in six (31.6%) patients. The complaints at the time of diagnosis are summarized in Table 1. While 28.6% (n=2) of the patients with morning stiffness experienced stiffness for less than 30 minutes, 71.4% (n=5) had stiffness for 30 minutes or more. The median ESR and CRP values were 75.0 mm/hour and 61.0 mg/dl, respectively. The mean initial corticosteroid dose was  $21.5 \pm 8.9$  mg.

**Table 1.** Clinical presentation of patients with isolated polymyalgia rheumatica

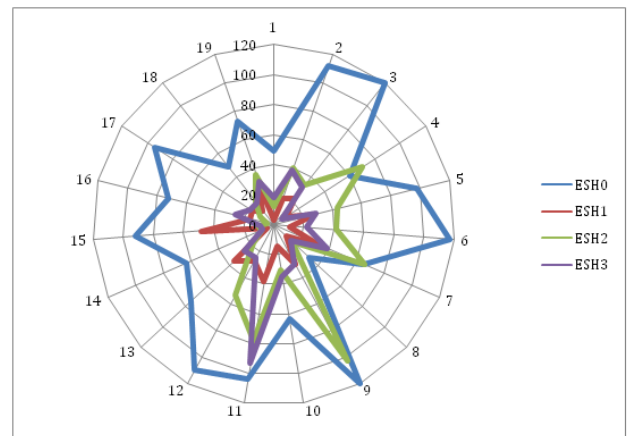
	n (%)
Arthralgia	19 (100)
Shoulder girdle and neck pain	18 (94.7)
Pelvic girdle pain	14 (73.7)
Arthritis	9 (47.4)
Myalgia	9 (47.4)
Weight loss	8 (42.1)
Morning stiffness	7 (36.8)
Jaw claudication	4 (21.1)

The changes in symptoms, remission rates, acute phase responses, the treatments, and cumulative corticosteroids dose of patients are presented in Table 2. Accordingly, the median cumulative corticosteroid dose was 600 mg at first visit while it was 960 mg at second visit. In the last visit, the median cumulative dose at the end of the seventh month was calculated as 1346 mg. Apart from that, at 1<sup>st</sup> month visit, morning stiffness on the initial evaluation completely regressed in three of seven patients (42.9%) while this symptom partially ameliorated in three patients (42.9%). One patient declared that this symptom was the same as at the beginning of complaint. Nine patients with inadequate clinical response to morning stiffness after using corticosteroids started to use LEF 20 mg/day (n=1) and MTX 7.5 mg/week (n=8).

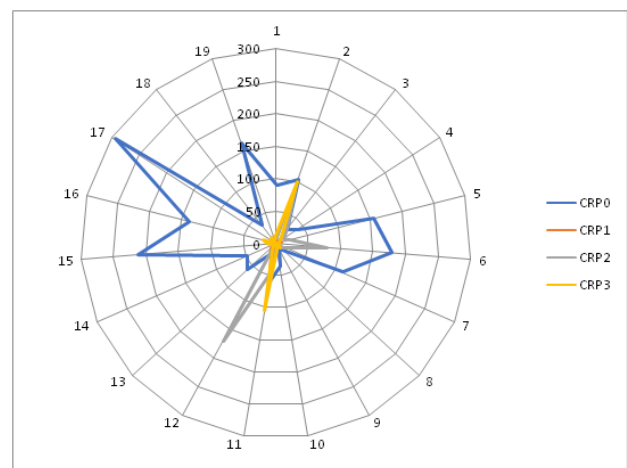
In the second outpatient evaluation (4<sup>th</sup> month), the symptoms of four (50%) out of eight patients with morning stiffness completely receded. One patient stated that there was no difference compared to the 1<sup>st</sup> month evaluation. In addition, morning stiffness of one patient increased. Two patients who never expressed morning stiffness developed morning stiffness. One of these patients had discontinued corticosteroids himself. In another patient, the dose of csDMARD was increased. 31.6% (n=6) of the patients were in remission with no

drugs. In these patients in remission, corticosteroids were tapered and then discontinued until ensuing follow-up examination. While 36.8% (n=7) of the patients continued the csDMARD treatment with the same doses, 10.5% (n=2) increased the csDMARD dose. 21.1% (n=4) patients started to use MTX because remission was still not achieved even though they used corticosteroid. Acute phase reactants were 3 times higher in two patients due to discontinuation of corticosteroid therapy without informing the physician.

In the third outpatient follow-up evaluation (7<sup>th</sup> month), morning stiffness was determined to continue in only one patient. On the other hand, the morning stiffness of other patients with stiffness complaints in previous follow-up examinations regressed. Even though 31.6% (n=6) of the patients were symptom-free with no drugs, half of these patients were not in remission clinically. 68.4% (n=13) of the patients were continuing their csDMARDs. 31.6% (n=6) of these patients were in remission regarding their clinical and laboratory evaluations. Eight (68.4%) of 13 patients who were not in remission were asymptomatic. No significant associations were determined between remission status and other clinical variables. The changes in ESR and CRP of 19 patients over time are presented in Figures 1 and 2.



**Figure 1.** Changes in erythrocyte sedimentation rate (ESR) over time in nineteen PMR patients



**Figure 2.** Changes in C-reactive protein (CRP) over time in nineteen PMR patients

When the temporal alterations of acute-phase reactants were evaluated, changes in both ESR and CRP were statistically significant ( $p < 0.001$ , and  $p < 0.001$ , respectively). The results of the post-hoc analysis performed to determine which measure caused significance are presented in Table 3. Regarding correlation analysis between acute-phase responses and

cumulative corticosteroid doses, only a negative correlation was found in the second follow-up evaluation between ESR and cumulative corticosteroid dose ( $r_s = -0.460$ ,  $p = 0.048$ ).

**Table 2.** Clinical parameters followed over time

	V1	V2	V3
<b>Symptoms</b>			
<b>No Change</b>	-	2 (10.5)	3 (15.8)
<b>Progression</b>	-	6 (31.6)	1 (5.3)
<b>Regression</b>	9 (47.4)	2 (10.5)	1 (5.3)
<b>No symptoms</b>	10 (52.6)	9 (47.4)	14 (73.7)
<b>Remission</b>	8 (42.1)	9 (47.4)	6 (31.6)
<b>ESR (mm/h)</b>	19.0 (11–33)	33.0 (12–53)	26.0 (18–31)
<b>CRP (mg/dl)</b>	3.8 (2–9)	8.0 (4.0–29.6)	8.3 (3.4–12)
<b>Cumulative corticosteroid dose (mg)</b>	600 (480–720)	960 (852–1546)	1346 (1212–1906)
<b>csDMARDs</b>	9 (47.4)	6 (31.6)	13 (68.4)

Values are given as median (Q1-Q3) and n (%)

V1: First visit-1<sup>st</sup> month, V2: Second visit-4<sup>th</sup> month, V3: Third visit-7<sup>th</sup> month, ESR: erythrocyte sedimentation rate (mm/h), CRP: C-reactive protein (mg/dl), csDMARDs: conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs

**Table 3.** The comparisons of acute phase reactants within groups and post hoc analysis

	V0	V1	V2	V3	pt	z	p	
<b>ESH</b>	75.0 (63–110)	19.0 (11–33)	33.0 (12–53)	26.0 (18–31)	<0.001	ESH 0 vs. ESH 1	-3.823	<0.001*
						ESH 0 vs. ESH 2	-3.703	<0.001*
						ESH 0 vs. ESH 3	-3.823	<0.001*
						ESH 1 vs. ESH 2	-2.254	0.024
						ESH 1 vs. ESH 3	-1.961	0.050
						ESH 2 vs. ESH 3	-1.229	0.219
<b>CRP</b>	61.0 (35–154)	3.8 (2–9)	8.0 (4–29.6)	8.3 (3.4–12)	<0.001	CRP 0 vs. CRP 1	-3.724	<0.001*
						CRP 0 vs. CRP 2	-3.139	0.002*
						CRP 0 vs. CRP 3	-3.461	0.001*
						CRP 1 vs. CRP 2	-2.657	0.008*
						CRP 1 vs. CRP 3	-1.811	0.070
						CRP 2 vs. CRP 3	-0.327	0.744

p<sub>time</sub> (p<sub>t</sub>): p value for the comparison of within-group, Friedman Test

Values are given as median (Q1-Q3)

V0: Baseline evaluation, V1: First visit-1<sup>st</sup> month, V2: Second visit-4<sup>th</sup> month, V3: Third visit-7<sup>th</sup> month, ESR: erythrocyte sedimentation rate (mm/h), CRP: C-reactive protein (mg/dl)

\*Statistical significance is accepted as  $p < 0.017$

## Discussion

The present study screened the patients with isolated PMR, and the data at baseline, 1<sup>st</sup>, 4<sup>th</sup>, and 7<sup>th</sup> months of patients were recorded. The acute phase responses were significantly decreased over time compared to the initial values. Also, the comparisons of acute phase responses between visits were found statistically significant. The clinical symptoms regressed over time, but the remission rates of follow-up periods were similar. Furthermore, the rate of csDMARD use increased over time.

PMR typically affects individuals aged 50 years and over, and its incidence peaks at ages 70-80 years. Similarly, the mean age was 68±7.7 years in our study population, and we had only one patient with an age below 50. Moreover, our female patient ratio was higher than males, consistent with the literature.<sup>4</sup>

There are studies related to the comorbidities accompanying PMR in the literature. The most commonly investigated association was between PMR and thyroid disorders. Even though Bowness et al. reported an increased hypothyroidism risk, the study conducted by Juchet et al. did not determine a significant relationship.<sup>16,17</sup> Both PMR and hypothyroidism are common in females. Even though there is no evidence of autoimmune PMR pathogenesis, similar mechanisms have been suggested to play roles in both diseases. For this reason, although the PMR-hypothyroidism association is common, the relationship between these two disorders has not been proven yet.<sup>18</sup> In our study, 31.6% of the patients had a thyroid disorder; hypothyroidism was present in only one patient, whereas the other five patients had a toxic multinodular goiter.

The most essential and first-line drug in PMR treatment is corticosteroids. The guidelines provide various recommendations about the initial dose, duration, and cessation of treatment; however, the therapeutic approaches may differ from physician to physician. According to the 2015 PMR treatment recommendations of the American College of Rheumatology (ACR)/European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR), prednisolone at a dose of 12.5-25 mg/day or its equivalent corticosteroid was suggested to be used for 4-8 weeks as the initial treatment. An initial dose of under 7.5 mg/day or over 30 mg/day was not recommended. It was recommended to taper 1 mg/day in prednisolone dose or its equivalent corticosteroid once every four weeks. The duration of treatment was suggested as 12 months; however, a definite interpretation about the duration of treatment could not be made.<sup>8</sup> In a retrospective study involving 218 patients, the cumulative end-of-4-weeks corticosteroid dose was 460 mg in patients <60 years of age, and 420 mg in those aged >60 years, whereas the doses calculated at the 86th week were 1153 mg in patients aged <60 years, and 1050 mg in those aged >60 years.<sup>19</sup> In our study, the mean initial dose of corticosteroid was 21.5±8.9 mg, which is compatible with the literature. On the other hand, cumulative corticosteroid doses were found to be higher in this study than in the above-mentioned study.

Rapidly reducing the corticosteroid dose increases the recurrence risk. Therefore, the patients should continue their treatments at the lowest dose to minimize the side effects. Female gender, ESR>40mm/hour, and peripheral arthritis are the significant risk factors for recurrence and long-term treatment requirements.<sup>20</sup> In a study conducted by Cimmino et al. on 60 PMR patients, treatment was initiated with prednisolone 12.5 mg/day, and 47 patients had achieved remission. Accordingly, the authors showed that patients with heavier weight did not achieve remission. Therefore, the best determinant for response to treatment was reported as calculating the corticosteroid dose according to the bodyweight (0.2 mg/kg/day prednisolone).<sup>21</sup> In the current study, there was no significant link between remission status and other clinical variables. We may not have found a relationship between these parameters due to the small sample size.

In the literature, MTX is recommended as a corticosteroid-sparing agent to decrease the risk of recurrence. In addition, this agent is preferred in patients with a high risk of developing side effects after using corticosteroids. A study involving 42 patients reported that the response to treatment and remission rate was lower in patients aged under 60 years, necessitating high-dose corticosteroid and MTX treatments.<sup>12</sup> Another randomized controlled study found that adding MTX (10 mg/week) to corticosteroid reduced the corticosteroid dose, shortened the time of discontinuation of corticosteroid, and decreased the recurrence rate and cumulative corticosteroid dose.<sup>22</sup> A study conducted in Japan followed 93 PMR patients for up to 97 months. According to this study, the authors showed that the history of relapse till 6 months played an important role in predicting long-term corticosteroid use and MTX should be added to the treatment regimen of these patients. Furthermore, high CRP values at the time of diagnosis were another significant factor leading to the long-term corticosteroid treatment.<sup>23</sup> Even though MTX is the most reliable and valid corticosteroid-sparing agent in PMR patients, LEF is also regarded as effective as MTX to reduce the corticosteroid dose.<sup>24</sup> In our study, nine patients started using csDMARDs (MTX n=8, LEFn=1) at month 1 while four patients were added MTX at month 4. In the last visit, 68.4% of our patients received csDMARD (MTX n=12, LEFn=1).

ESR is a basic laboratory test used in the follow-up of PMR patients. Therefore, it is commonly used for assessing the treatment response. In the literature, ESR values regressed rapidly to the normal range with corticosteroid treatment in 40-72.7% of patients.<sup>25</sup> A retrospective study conducted in Turkey with a one-year follow-up of 41 patients, reported that 80.5% of patients responded well to corticosteroid treatment at the 3rd-week outpatient follow-up evaluation.<sup>26</sup> Our study determined that while approximately half of the patients were in remission at the first and second outpatient follow-up evaluations, this rate decreased at the third evaluation. At the final outpatient follow-up evaluation, the goal of remission was achieved in approximately one-third of the

patients. We assumed that the most important reason for this situation was the non-adherence of the patients to the treatment.

The study has some limitations. First, the small number of patients prevented us from generalizing the results. Second, the retrospective study design caused patients selection bias. Last but not least, the short follow-up duration and the retrospective design made large-scale data difficult. On the other hand, the strength of the present study was the limited number of publications in the literature on isolated PMR.

In conclusion, the clinical characteristics and initial corticosteroid doses of the study population were consistent with the literature. The decline in acute phase response over time was a valuable parameter for monitoring treatment response. The low remission rates of our study could be related to the non-compliance of our patients with treatment. Cumulative corticosteroid doses were higher than previously published studies. Longitudinal studies are needed to find the influence of initial corticosteroid dose regimes and different maintenance treatment approaches on the clinical parameters of patients with isolated PMR.

#### Compliance with Ethical Standards

Ethical approval was obtained from the Local Ethics Committee of Kocaeli University (March 2021; no. 2021/06.21).

#### Conflict of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

#### Author Contribution

Authors contributed equally to this work.

#### Financial Disclosure

Financial disclosure none.

#### References



- Hunder GG. The early history of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: first descriptions to 1970. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(8):1071-1083. doi:10.4065/81.8.1071
- Gonzalez-Gay MA. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: two different but often overlapping conditions. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;33(5):289-293. doi:10.1016/j.semarthrit.2003.09.007
- Partington RJ, Muller S, Helliwell T, Mallen CD, Abdul Sultan A. Incidence, prevalence and treatment burden of polymyalgia rheumatica in the UK over two decades: a population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(12):1750-1756. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213883
- González-Gay MA, Matteson EL, Castañeda S. Polymyalgia rheumatica. *Lancet.* 2017;390(10103):1700-1712. doi:10.1016/S0140-6736(17)31825-1
- Masson C, Gonzalez-Gay MA. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. In: Bijlsma JWJ, Hachulla E, ed. *EULAR Textbook on Rheumatic Diseases*. 2nd ed. London, UK: BMJ Publishing Group; 2015:754-778.
- Salvarani C, Cantini F, Macchioni P, et al. Distal musculoskeletal manifestations in polymyalgia rheumatica: a prospective followup study. *Arthritis Rheum.* 1998;41(7):1221-1226. doi:10.1002/1529-0131(199807)41:7<1221::AID-ART12>3.0.CO;2-W
- Cantini F, Salvarani C, Olivieri I, et al. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in the evaluation of disease activity and severity in polymyalgia rheumatica: a prospective follow-up study. *Semin Arthritis Rheum.* 2000;30(1):17-24. doi:10.1053/sarh.2000.8366
- Dejaco C, Singh YP, Perel P, et al. 2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(10):1799-1807. doi:10.1136/annrheumdis-2015-207492
- Yates M, Watts RA, Swords F, MacGregor AJ. Glucocorticoid withdrawal in polymyalgia rheumatica: the theory versus the practice. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(1):1-2.
- Gonzalez-Gay MA, Agudo M, Martinez-Dubois C, Pompei O, Blanco R. Medical management of polymyalgia rheumatica. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11(7):1077-1087. doi:10.1517/14656561003724739
- Yağcı İ. Polymyalgia Rheumatica in 21st Century. *Turk J Phys Med Rehab.* 2012;58:143-150. doi:10.4274/tftr.70298
- Charpentier A, Verhoeven F, Sondag M, Guillot X, Prati C, Wendling D. Therapeutic response to prednisone in relation to age in polymyalgia rheumatica: a comparison study. *Clin Rheumatol.* 2018;37(3):819-823. doi:10.1007/s10067-018-3988-3
- Dejaco C, Duftner C, Cimmino MA, et al. Definition of remission and relapse in polymyalgia rheumatica: data from a literature search compared with a Delphi-based expert consensus. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):447-453. doi:10.1136/ard.2010.133850
- Kremers HM, Reinalda MS, Crowson CS, Zinsmeister AR, Hunder GG, Gabriel SE. Relapse in a population based cohort of patients with polymyalgia rheumatica. *J Rheumatol.* 2005;32(1):65-73.
- Chuang TY, Hunder GG, Ilstrup DM, Kurland LT. Polymyalgia rheumatica: a 10-year epidemiologic and clinical study. *Ann Intern Med.* 1982;97(5):672-680. doi:10.7326/0003-4819-97-5-672
- Bowness P, Shottliff K, Middlemiss A, Myles AB. Prevalence of hypothyroidism in patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Br J Rheumatol.* 1991;30(5):349-351. doi:10.1093/rheumatology/30.5.349
- Juchet H, Labarthe MP, Ollier S, Vilain C, Arlet P. Prevalence of hypothyroidism and hyperthyroidism in temporal arteritis and rhizomelic pseudopolyarthritis. A controlled study of 104 cases. *Rev Rhum Ed Fr.* 1993;60(7-8):493-498.
- Partington R, Helliwell T, Muller S, Abdul Sultan A, Mallen C. Comorbidities in polymyalgia rheumatica: a systematic review. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):258. Published 2018 Nov 20. doi:10.1186/s13075-018-1757-y
- Van Hemelen M, Betrains A, Vanderschueren S, Blockmans D. Impact of age at diagnosis in polymyalgia rheumatica: A retrospective cohort study of 218 patients. *Autoimmun Rev.* 2020;19(12):102692. doi:10.1016/j.autrev.2020.102692
- Lee JH, Choi ST, Kim JS, et al. Clinical characteristics and prognostic factors for relapse in patients with polymyalgia

- rheumatica (PMR). *Rheumatol Int.* 2013;33(6):1475-1480. doi:10.1007/s00296-012-2580-4
21. Cimmino MA, Parodi M, Montecucco C, Caporali R. The correct prednisone starting dose in polymyalgia rheumatica is related to body weight but not to disease severity. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12(1):94. Published 2011 May 14. doi:10.1186/1471-2474-12-94
  22. Caporali R, Cimmino MA, Ferraccioli G, et al. Prednisone plus methotrexate for polymyalgia rheumatica: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2004;141(7):493-500. doi:10.7326/0003-4819-141-7-200410050-00005
  23. Aoki A, Kobayashi H, Yamaguchi Y. Predictors of long-term therapy with glucocorticoid in polymyalgia rheumatica. *Mod Rheumatol.* 2021;31(2):417-420. doi:10.1080/14397595.2020.1777680
  24. Diamantopoulos AP, Hetland H, Myklebust G. Leflunomide as a corticosteroid-sparing agent in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: a case series. *Biomed Res Int.* 2013;2013:120638. doi:10.1155/2013/120638
  25. Helliwell T, Hider SL, Mallen CD. Polymyalgia rheumatica: diagnosis, prescribing, and monitoring in general practice. *Br J Gen Pract.* 2013;63(610):e361-e366. doi:10.3399/bjgp13X667231
  26. Yurdakul FD, Bodur H, Sivas F, Başkan B, Eser F, Yılmaz O. Clinical Features, Treatment and Monitoring in Patients With Polymyalgia Rheumatica. *Arch Rheumatol* 2015;30(1):28-33. doi:10.5606/ArchRheumatol.2015.4643

## Araştırma Makalesi | Research Article

# PEPTİK ÜLSER PERFORASYONU NEDENİYLE OPERE EDİLEN HASTALARIN RETROSPEKTİF ANALİZİ: TEK MERKEZ SONUÇLARI

## RETROSPECTIVE ANALYSIS OF PATIENTS OPERATED FOR PEPTIC ULCER PERFORATION: SINGLE CENTER RESULTS

 Ahmet Cem Esmer<sup>1\*</sup>,  Hilmi Yazıcı<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Marmara Üniversitesi, Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye.



### ÖZ

**Amaç:** Peptik ülser perforasyonu aşırı mide asidi üretimi veya azalmış mukozal savunma nedeniyle gastrointestinal sistem mukozasında gelişen tam kat defektler sonucu oluşur. Peptik ülser perforasyonunda tanı ve tedavisinin gecikmesi nedeniyle mortalite ve morbidite artmaktadır. Bu çalışma ile kliniğimizde peptik ülser perforasyonu nedeniyle cerrahi uygulanan hastalarla ilgili deneyimimizi aktarmayı planladık.

**Yöntem:** Çalışmamızda kliniğimizde Mayıs 2020 ile Ocak 2022 tarihleri arasında peptik ülser perforasyonu nedeniyle cerrahi uygulanan hastaların verileri retrospektif olarak incelenmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya 4'ü (%20) kadın, 16'sı (%80) erkek olmak üzere toplam 20 hasta alındı. Hastaların medyan yaşları 47,5 (27-90) idi. Medyan ameliyat süresi 45 (30-75) dakika idi. Hastaların 17'sinde (%85) defekt omental yama ile onarıırken 3'ünde (%15) ise falsiform ile yama yapıldı. Hastanede kalış süresi ortalama 3,5 (2-5) gün idi.

**Sonuç:** Peptik ülser perforasyonunda tedavisinde uygulanacak cerrahi teknikler çeşitli olup, en sık tercih edilen yöntem laparotomiyle omental yama onarımıdır. Perforasyonun tekrarlanmasını önlemek için Helicobacter pylori eradikasyon tedavisi ve kontrolü yapılmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Peptik ülser, perforasyon, acil cerrahi

### ABSTRACT

**Objective:** Peptic ulcer perforation is a full-thickness defect in mucosa due to excessive gastric acid production or decreased mucosal defense. Mortality and morbidity increase in peptic ulcer perforation due to delayed diagnosis and treatment. This study aimed to present our experience with patients who underwent surgery for peptic ulcer perforation in our clinic.

**Methods:** The data of patients who underwent surgery for peptic ulcer perforation between May 2020 and January 2022 in our clinic were retrospectively analyzed.

**Results:** A total of 20 patients, 4 (20%) female and 16 (80%) male were included in the study. The median age of the patients was 47.5 (27-90). The median operative time was 45 (30-75) minutes. In 17 (85%) patients, the defect was repaired with an omental patch, and in 3 (15%) patients with a falciform patch. The mean hospital stay was 3.5 (2-5) days.

**Conclusion:** Surgical techniques to be applied in treating peptic ulcer perforation are various, and the most preferred method is omental patch repair by laparotomy. In addition, Helicobacter pylori eradication treatment and control should be performed to prevent recurrence of perforation.

**Keywords:** Peptic ulcer, perforation, emergency surgery



## Giriş

Peptik ülser hastalığı (PÜH) mide ve duodenumda asit ve pepsine maruz kalma ile mukus tabakasını oluşturan mukozadaki yeterli bikarbonat üretimi, yeterli mukozal kan akımına bağlı oluşan epitelyal savunma arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Bu dengesizlik sonucu mide ve duodenum mukozasında muscularis propria tabakasına kadar uzanabilen sınırları iyi belirlenmiş mukozal hasar varlığı durumuna PÜH denilir. Yaşam boyu görülme sıklığı %5-10 olarak bildirilmektedir.<sup>1</sup> PÜH gelişimi için çalışmalarla ispatlanmış risk faktörleri bütün ürünleri kullanımı, Helicobacter pylori enfeksiyonu, nonsteroid anti inflamatuvar ve steroid gibi ilaç kullanım öyküsüdür. PÜH'nin tedavisi medikal olmakla birlikte komplikasyonlarına cerrahi girişim yapılması gerekmekte olup, en sık görülen komplikasyonları kanama ve perforasyondur.<sup>2,3</sup> PÜH'da mevcut olan ülserin muscularis propria'yı aşip serozaya ulaşması durumunda perforasyon gelişmiş olur. PÜH'na sahip hastalarda perforasyonun yaşam boyu insidansı %5 olan ciddi bir komplikasyondur.

Peptik ülser perforasyonu (PÜP) olan hastalar ani başlayan karın ağrısı ile acile başvurur. Bu hastalarda klasik triad: taşikardi, ani başlangıçlı karın ağrısı ve tahta karındır.<sup>4</sup> Beyaz küre ve CRP inflamasyona bağlı olarak artmış saptanacaktır. Serum amilaz ve lipaz seviyesi normalin dört katına kadar ülser hastalığı nedeniyle yükselmiş olarak saptanabilir.<sup>5</sup> Ayakta çekilmiş batin röntgeni gibi görüntüleme yöntemlerinde diafram altında görülecek serbest hava tanı koymaya yardımcı olacaktır. Direk grafi, perforasyon tanısı koymakta %98 hassasiyete sahip bilgisayarlı tomografi (BT) taramalarının aksine yaklaşık %75 duyarlılığa sahip oldukları unutulmamalıdır.<sup>6,7</sup>

PÜP'da mortalite oranları %1,3 ile %20 arasında değişmektedir.<sup>4,8</sup> En önemli prognostik faktör PÜP ile tedavi arasında geçen zamandır.<sup>9,10</sup> Bu çalışmada merkezimizde yakın zamanda PÜP nedeniyle cerrahi uygulanan hastalarla ilgili deneyimimizi aktarmayı planladık.

## Yöntem

Çalışmamızda Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde Mayıs 2020 ile Ocak 2022 tarihleri arasında PÜP nedeniyle cerrahi uygulanan hastaların verileri, hastane bilgisayarlı sisteminden retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya PÜP nedeniyle acil şartlarda ameliyat edilen 18 yaş üzeri hastalar dahil edilmiştir. Travma nedenle perforasyona bağlı cerrahi geçiren, mide ve duodenum dışı gastrointestinal trakt perforasyonu olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), komorbid hastalık varlığı, ilaç kullanım öyküsü, başvuru anındaki laboratuvar tetkikleri, ameliyat süresi, ameliyat esnasında batin içerisindeki koleksiyondan alınan kültür sonuçları, postoperatif komplikasyon varlığı ve Clavien-

Dindo sınıflamasına göre derecesine ait veriler kayıt edilmiştir.

Clavien-Dindo sınıflandırması, ilk olarak 1992 yılında Clavien ve arkadaşları<sup>11</sup> tarafından yayınlanan 2004 yılında ise Clavien ve Dindo'nun birlikte yaptığı modifikasyonlarla nihai şeklini almış bir komplikasyon derecelendirme sistemidir.<sup>12</sup> Clavien-Dindo sınıflandırması Tablo 1'de görülmektedir.

**Tablo 1.** Clavien-Dindo Sınıflaması

Derece	Tanım
I	Medikal tedavi, cerrahi, endoskopik ve radyolojik girişime gerek duyulmayan normal postoperatif izlemde meydana gelen herhangi bir değişiklik. Kabul edilen tedavi rejimleri diüretikler, antiemetikler, antipiretikler, analjezikler ve elektrolitler gibi ilaçlar ve fizyoterapidir. Ayrıca bu grup yatak başında açılarak tedavi edilebilen yara yeri enfeksiyonunu içermektedir.
II	Derece 1'de kullanılan medikal ilaçlar haricinde ilaç kullanımı gerektiren durumlar. Total Parenteral Nutrisyon ve Kan Transfüzyonu dahil)
IIIA	Genel anestezi ihtiyacı olmadan cerrahi, endoskopik veya radyolojik müdahale gerektiren komplikasyon
IIIB	Genel anestezi altında cerrahi, endoskopik veya radyolojik müdahale gerektiren komplikasyon
IVA	Ara yoğun bakım ya da yoğun bakım ünitesinde tedavi gerektiren hayatı tehdit eden tek organ disfonksiyonu (Diyaliz dahil)
IVB	Ara yoğun bakım ya da yoğun bakım ünitesinde tedavi gerektiren hayatı tehdit eden çoklu organ disfonksiyonu
V	Hastanın Ölümü

Eğer hastanın hastaneden çıkışı sırasında bir komplikasyona ait şikayetleri hala mevcut olması durumunda bu komplikasyona uygun derecenin sonuna "d" harfi eklenmelidir.

## Bulgular

Çalışmada Mayıs 2020 ile Ocak 2022 tarihleri arasında yapılan görüntülemelerde batin içi serbest hava saptanan 71 hasta saptandı. Travmatik nedenlerle (ateşli silah ve delici kesici alet yaralanması) cerrahi uygulanan 35 hasta çalışma dışı bırakıldı. Perforasyon nedeniyle cerrahi uygulanan ve operasyon esnasında yapılan eksplorasyonda perforasyon alanının Treitz ligamentinden sonra olduğu saptanan 16 hasta çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmaya 20 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 16'sı (%80) erkek 4'i (%20) kadın idi. Yaş ortalaması 47,5 yıl iken, ortalama ameliyat süresi 47,3 dakika idi. Hastaların başvuru anındaki laboratuvar verileri Tablo 2'de özetlenmiştir. Hastaların 17'sinde onarım için omentum tercih edilirken 3'ünde falsiform tecih edilmiştir (Tablo 3). Perforasyon yeri 10 hastada antrum, 9 hastada bulbustaydı. Bir hastada ise mide kanseri nedeniyle subtotal gastrektomi uygulanmış ve perforasyon alanı gastrojejunostomi hattındaki marjinal ülserden gelişmişti.

**Tablo 2.** Hastaların klinik ve preoperatif laboratuvar bulguları

Laboratuvar Parametreleri (n=19)	Ortalama (minumum-maksimum)
Yaş (yıl)	47,5 (27-90)
Ameliyat Süresi (dakika)	47,3 (30-75)
WBC ( $\times 10^3$ /mcl)	14,4 (7,6-23,3)
CRP (mg/L)	47,7 (1-373)
Amilaz (U/L)	90,6 (40-384)
Lipaz (U/L)	67,3 (6-323)
Prokalsitonin (ng/mL)	9,3 (0,03-14,37)
Yatış Süresi (gün)	3,5 (2-5)

**Tablo 3.** Perforasyon yeri ve onarım türü

	Omentopeksi (n=17)	Falsiform (n=3)
Antrum (n=10)	8	2
Bulbus (n=9)	8	1
Gastrojejunosomi hattı (n=1)	1	0

Komorbit hastalıklar açısından hastalar değerlendirildiğinde hastaların ikisinde koroner arter hastalığı, ikisinde konjestif kalp yetmezliği, birinde diabetes mellitus ile birlikte çölyak hastalığı vardı. Hastaların birinde rektum kanseri nedeniyle low anterior rezeksiyon, birinde ise mide kanseri nedeniyle subtotal gastrektomi uygulanmıştı.

Perioperatif mortalite 90 yaşındaki kadın hastada görüldü. Hasta pre-operatif COVID-19 tanısıyla yoğun bakım ünitesinde takibi sırasında karın ağrısı şikayeti üzerine yapılan incelemede PÜP tespit edilmişti. Cerrahi sonrasında yoğun bakım takibinde postoperatif 5.gününde exitus olmuştu.

Perioperatif olarak 48 yaşındaki bir erkek hastada midede antrum yerleşimli kanserden perforasyon geliştiği saptanmıştı. Bu hastada kitleden biyopsi alındıktan sonra ometal yama uygulanmıştı. Patoloji sonucu taşlı yüzük hücreli adenokarsinom olarak raporlanan hasta neoadjuvan tedavi için onkoloji polikliniğine yönlendirilmişti. 47 yaşında bir erkek hastada ise perioperatif karaciğer ve dalakta multipl kitleler palpe edilmiş olup hastada antrumdan perforasyon gelişmişti. Perforasyon alanına omental yama uygulanması sonrası karaciğerden biyopsi alınmıştı. Biyopsi sonucu Nöroendokrin karsinom olarak raporlanan hasta taburculuk sonrası onkoloji polikliniğine yönlendirilmişti.

## Tartışma

Çalışmamızda yer alan hastalarımızın çoğunluğu 60 yaşın altında (%65) olup ortalama yaşı  $47,5 \pm 18,0$  yıl olarak saptayıp ve bu değerin literatürdeki diğer yazarlar tarafından bildirilenden daha genç olduğunu gözlenmişti.<sup>13,14</sup> Çalışmamızda, literatür de mevcut yapılan gözlemlere benzer şekilde, erkek/kadın oranı 4/1

olacak şekilde bir erkek üstünlüğü (%80) bulunmuştur.<sup>13-15</sup>

Hastaların acil serviste yapılan değerlendirilmelerinde dört hastada başvuru anında amilaz ve lipaz değerlerinin referans değerlerinin üzerinde olduğu görüldü. Bu hastalardan 47 yaşında bir erkek hastada amilaz ve lipaz yüksekliğinin yanı sıra karaciğer fonksiyon testlerinde de yükseklik saptanmış olup hastada karaciğerinde perioperatif multipl kitleler saptanmıştır. Diğer üç hastadaki amilaz yüksekliği ise PÜH'da normalin 4 katına kadar serum amilaz ve lipaz seviyesinde görülebilen yükseklikle ilişkilendirilmiştir.

Bu çalışmada 7 (%35) hastada komorbidite mevcut idi. Koç ve arkadaşları ise PÜP'lu komorbidite insidansının %38,6 olduğunu bildirmişlerdir.<sup>16</sup> Taş ve arkadaşları ise kendi çalışmalarında PÜP'lu hastaların %30,4'ünde en az bir eşlik eden hastalığa sahip olduğunu gözlemlemiştir.<sup>13</sup> Çalışma popülasyonumuzun diğer çalışmalara göre daha genç olmasına rağmen komorbidite oranının benzer olması bu komorbiditelerin beraberinde kullanmayı gerektirdiği medikal tedavilerin PÜP etiyolosinde yer almasıyla açıklanabilir.

Çalışmamızdan gelişen 20 perforasyonun 17'sinde onarım omentum ile yapılırken 3 tanesinde falsiform ile onarım gerçekleştirilmiştir (Tablo 3). Ölmez ve arkadaşları yaptıkları çalışmada PÜP hastalarında oluşan defektin onarımında omentum ve falsiform ile onarımı karşılaştırıp iki yöntemi birbirine benzer bularak birinin kullanamayacağı durumda diğerinin kullanabileceğini ortaya koymuştur.<sup>17</sup> Bizim çalışmamızda da standart onarım için omentum uygulanırken, omentum ile onarım uygun olmayıp perforasyon hattındaki defekti kapatmak için kullanılacak omentumun iskemik kalabileceğini düşündüğümüz hastalarda bu nedenle falsiform ile onarım tercih edilmiştir. Çalışmamızda sadece bir hastada hastane içi ölüm mevcut olup bu hasta aynı zamanda yoğun bakımda Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19) tanısıyla yoğun bakımdaki tedavi esnasında perforasyon gelişmiş olup postoperatif 5.günde hayatını kaybetmiştir.

Çalışmamızda yer alan 14 hastanın batin içi koleksiyonundan alınan peritoneal sıvı kültürü için alınan örneklerin 4'ünde herhangi bir üreme görülmemişken 5 hastada Candida türü mantar üremesi görüldü. Bu 5 Candida görülen hastada alt tür olarak ise 2'sinde Albicans, 2'sinde Glabrata ve 1 hastada ise Dublinensis gibi normalde florada mevcut olan fırsatçı patojenlerdir. Bu hastalarda herhangi bir antifungal tedavi ajanı kullanımı gerek kalmadan hastalar klinik düzelmeye gözlenip taburcu edilmişlerdir. Güncel literatür çalışmaları da PÜP hastalarında Peritoneal sıvı kültüründe mantar izolasyonunda antifungal tedavi verilmesinin gerekmediğini ortaya koymaktadır.<sup>18,19</sup> Üreme görülen diğer 5 hastada ise kültürde normalde insan florasında bulunan Streptococcus salivarius, Veillonella dispar, Klesiealla pnömoni, Enterococcus faecalis, ve Streptococcus mitis/oralis izole edildi. Bu hastalara yapılan antibiyogram kültürü sonucu bu hastalara uygulanan ampirik antibiyotik tedavisine uyumlu gelmesi üzerine mevcut tedavilerinin devamı uygulanması uygun

görüldü. Bu sonuçlar PÜP hastalarında peritoneal sıvı kültürünün tedavi yaklaşımına fazla bir etkisi olmadığını ortaya koymaktadır. Komorbiditeleri mevcut olan, ileri yaş ve perforasyonun üzerinden uzun zaman geçmiş hastalardan kültür alınmasının faydalı olacağını düşünüyoruz.

Hastalar ortalama 3,5 günde taburcu olurken, kliniğimizde rutin olarak PÜP nedeniyle cerrahi geçiren hastalar taburculuğunda *Helicobacter pylori* eradikasyon tedavisi ile birlikte proton pompa inhibitör tedavisi ile birlikte birinci ayında merkezimiz cerrahi endoskopi ünitesinden gastroskopi randevusu verilerek taburcu edilmektedir. Gastroskopi için kontrole 13 hasta gelirken yapılan incelemede, 8 hastada gastrit ve 5 normal görünüm mevcuttu. Üç hastada *Helicobacter pylori* pozitif tespit edilmiştir. Bu durum taburculuk esnasında *Helicobacter pylori* eradikasyon tedavisine rağmen sebat edebileceğini ortaya koymakta olup, PÜH hastalığının en önemli etiolojik etkenlerinden biri olan *Helicobacter pylori*'nin eradikasyonu önemini ortaya koymaktadır.

Clavien- Dindo sınıflandırmasına göre bir hastada 5, bir hastada 3A, dört hastada 2 ve kalan on dört hastada 1 seviye görülmüştür.

Çalışmamızın çeşitli kısıtlamaları mevcuttur. Bu çalışma retrospektif gözlemsel bir çalışmadır ve bu nedenle geriye dönük çalışmaların bilinen tüm sınırlamalarına tabi olmasının yanı sıra tek merkezde cerrahi uygulanan hastaları içermesi nedeniyle kısıtlı bir hasta popülasyonu içermektedir. PÜP daha iyi anlaşılması için prospektif ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğuna inanıyoruz.

### Sonuç

Peptik ülser hastalığının en sık cerrahi komplikasyonlarından biri perforasyondur. Yönetim esasen klinik progresyona ve cerrahın deneyimine bağlı olduğundan standart değildir. Perfore peptik ülser tedavisinde uygulanacak cerrahi teknikler çeşitlidir, ancak laparotomiyle omental yama onarımı hali hazırda hala günümüzde en çok kullanılan onarım şeklidir. Perforasyonun tekrarlanmasını önlemek için *Helicobacter pylori* eradikasyon tedavisi ve kontrolü yapılmalıdır.

### Etik Standartlara Uygunluk

Bu çalışma için Marmara Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 04/03/2022 tarih ve 2022/468 sayısıyla ile onaylanmış ve bu çalışmanın yürütülmesi esnasında Helsinki Bildirgesi kurallarına uyulmuştur.

### Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

### Yazar Katkısı

ACE, HY: Çalışma fikri, hipotez, çalışmanın tasarımı, veri toplama kaynak tarama; ACE: Eleştirel inceleme, yazının son halinin verilmesi ve yayınlanma süreci

### Finansal Destek

Yazarlar, gönderilen çalışma için herhangi bir kuruluştan destek almamıştır. Yazarların ifşa edecekleri ilgili finansal veya finansal olmayan çıkarları ile çıkar çatışması yoktur.

### Kaynaklar

1. Lanas A, Chan FKL: Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2017;390:613-24. doi:10.1016/S0140-6736(16)32404-7
2. Zelickson MS, Bronder CM, Johnson BL, et al. *Helicobacter pylori* is not the predominant etiology for peptic ulcers requiring operation. *Am Surg*. 2011;77:1054-60.
3. Hernández-Díaz S, Rodríguez LA. Association between non steroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med*. 2000;160:2093-99. doi:10.1001/archinte.160.14.2093
4. Chung KT, Shelat VG. Perforated peptic ulcer - an update. *World J Gastrointest Surg*. 2017;9(1):1-12. doi:10.4240/wjgs.v9.i1.1
5. Kitagawa Y, Dempsey DT. Stomach. In: Brunicaardi F, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE. eds. *Schwartz's Principles of Surgery*, 10e. McGraw Hill; 2015.
6. Saverio S, Bassi M, Smerieri N, et al. Diagnosis and treatment of perforated or bleeding peptic ulcers: 2013 WSES position paper. *WJES*. 2014;45-45.
7. Kim HC, Yang DM, Kim SW, Park SJ: Gastrointestinal tract perforation: evaluation of MDCT according to perforation site and elapsed time. *Eur Radiol*. 2014;24:1386-93. doi:10.1007/s00330-014-3115-z
8. Søreide K, Thorsen K, Harrison EM, et al. Perforated peptic ulcer. *Lancet*. 2015;26;386(10000):1288-1298. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00276-7.
9. Thorsen K, Søreide JA, Søreide K. Scoring systems for outcome prediction in patients with perforated peptic ulcer. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2013;10;21:25. doi:10.1186/1757-7241-21-25
10. Boey J, Choi SK, Poon A, Alagaratnam TT. Risk stratification in perforated duodenal ulcers. A prospective validation of predictive factors. *Ann Surg*. 1987;205:22-26. doi:10.1097/0000658-198701000-00005
11. Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery*. 1992;111:518-26.
12. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of surgery*. 2004;240(2):205-13.
13. Tas I, Ulger BV, Onder A, Kapan M, Bozdog Z. Risk factors influencing morbidity and mortality in perforated peptic ulcer disease. *Ulus Cerrahi Derg*. 2015;31(1):20-5.
14. Dadfar A, Edna TH. Epidemiology of perforating peptic ulcer: A population-based retrospective study over 40 years. *World J Gastroenterol*. 2020;21;26(35):5302-5313.
15. Menekse E, Kocer B, Topcu R, Olmez A, Tez M, Kayaalp C. A practical scoring system to predict mortality in patients with perforated peptic ulcer. *World J Emerg Surg*. 2015;10(1):7-13.
16. Koc M, Yoldas O, Kılıc Y, et al. Comparison and validation of scoring systems in a cohort of patients treated for perforated peptic ulcer. *Langenbecks Arch Surg*. 2007;392(5):581-5.

17. Ölmez A, Çiçek E, Aydın C, Kaplan K, Kayaalp C. Omentopexy versus falciformopexy for peptic ulcer perforation. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2019;25(6):580-584.
18. Kwan JR, Lim M, Ng F, Shelat V. Fungal Isolates in Peritoneal Fluid Culture Do Not Impact Peri-Operative Outcomes of Peptic Ulcer Perforation. *Surg Infect (Larchmt).* 2019 Dec;20(8):619-624.
19. Huston JM, Kreiner L, Ho VP, Sanders JM, Duane TM. Role of Empiric Anti-Fungal Therapy in the Treatment of Perforated Peptic Ulcer Disease: Review of the Evidence and Future Directions. *Surg Infect (Larchmt).* 2019 Dec;20(8):593-600.



## Research Article | Araştırma Makalesi

# AXIN2 VARIATIONS MAY CONTRIBUTE TO INCREASED RISK OF PEDIATRIC T-ALL

## AXIN2 VARYASYONLARI ARTMIŞ PEDIATRİK T-ALL RİSKİNE KATKIDA BULUNABİLİR

Yücel Erbilgin<sup>1</sup>, Fulya Tozan<sup>2,3</sup>, Özden Hatırnaz Ng<sup>1,4</sup>, Zeynep Karakaş<sup>5</sup>, Tülin Tiraje Celkan<sup>6,7</sup>,  
 Zeynep Yıldız Yıldırım<sup>8</sup>, Müge Sayitoğlu<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Istanbul University, Aziz Sancar Institute of Experimental Medicine, Department of Genetics, Istanbul, Türkiye. <sup>2</sup>Istanbul University, Institute of Health Sciences, Istanbul, Türkiye. <sup>3</sup>Altınbaş University, Faculty of Medicine, Istanbul, Türkiye. <sup>4</sup>Acibadem Mehmet Ali Aydınlar University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Istanbul, Türkiye. <sup>5</sup>Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Pediatric Hematology Oncology Department, Istanbul, Türkiye. <sup>6</sup>Istanbul University-Cerrahpaşa, Faculty of Medicine, Pediatric Hematology Oncology Department, Istanbul, Türkiye. <sup>7</sup>Istinye University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Hematology-Oncology, Istanbul, Türkiye. <sup>8</sup>Sisli Etfal Education and Research Hospital, Pediatric Hematology Division, Istanbul, Türkiye.



### ABSTRACT

**Objective:** Deregulated WNT signaling was reported in T-ALL and other cancers. AXIN2 is a negative regulator of the active WNT signaling and AXIN2 gene variants were associated with increased cancer risk. In this study, we aimed to determine AXIN2 variations and compare with clinic features in T-ALL.

**Methods:** Thirty-two diagnostic T-ALL patients were retrospectively enrolled in the study. Coding sites of the AXIN2 were amplified by PCR and then screened by denaturing high-performance liquid chromatography (dHPLC). Patients with differential chromatograms were evaluated by Sanger sequencing.

**Results:** None of the patients had pathogenic AXIN2 variants. Besides that, AXIN2 polymorphisms, rs2240308/ rs1133683/ rs9915936 were detected in 14 (43.7%) T-ALL patients. Genotype distributions of the rs2240308 and rs1133683 variants in T-ALL group were significantly different from controls (rs2240308, GG/GA p=0.029; rs1133683, GG/GA p<0.0001) and G allele increased the overall risk of T-ALL compared to A allele in both polymorphisms. We did not observe any clinical differences between AXIN2 variant carriers or non-carriers.

**Conclusion:** AXIN2 rs2240308 and rs1133683 variants revealed significant positive associations between susceptibility to T-ALL.

**Keywords:** Acute lymphoblastic leukemia, AXIN2, variation, WNT

### Öz

**Amaç:** Bozulmuş WNT sinyal iletişi, T-ALL ve birçok diğer kanserde gösterilmiştir. AXIN2, aktif WNT sinyalinin negatif yönde düzenleyicisidir ve AXIN2 gen varyasyonları artmış kanser riski ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada, T-ALL hastalarında AXIN2 varyasyonlarının belirlenmesi ve klinik belirteçlerle birlikte değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

**Yöntem:** Yeni tanı, 32 T-ALL hastası retrospektif olarak çalışmaya dahil edilmiştir. AXIN2 geninin kodlayan bölgeleri PZR ile çoğaltılmış ve sonrasında denatüre edici yüksek performanslı likit kromatografi yöntemi (dHPLC) ile taranmıştır. dHPLC'de farklı kromatogram bulgusuna sahip örnekler Sanger dizileme yöntemi ile değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Hastaların hiçbirinde patojenik varyant belirlenmemiştir. Bunun yanında, 14 (%43,7) T-ALL hastasında AXIN2 polimorfizmleri, rs2240308/ rs1133683/ rs9915936 belirlenmiştir. T-ALL hastalarında kontrol örneklerine göre rs2240308 ve rs1133683 varyasyonlarının genotip dağılımları anlamlı farklılık göstermiştir (rs2240308, GG/GA p=0,029; rs1133683, GG/GA p<0,0001). G aleli, her iki polimorfizm için A aleline göre artmış genel T-ALL riski ile ilişkilendirilmiştir. AXIN2 varyasyonu taşıyan ve taşımayan hastalar arasında, klinik belirteçler açısından bir fark gözlenmemiştir.

**Sonuç:** AXIN2 rs2240308 ve rs1133683 varyasyonlarının varlığı, T-ALL'ye yakınlık açısından anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Akut lenfoblastik lösemi, AXIN2, varyasyon, WNT

\*İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: Müge Sayitoğlu; Istanbul University, Aziz Sancar Institute of Experimental Medicine, Department of Genetics, Istanbul, Türkiye.

Telefon/Phone: +90 (212) 414 2200-33314 e-posta/e-mail: mugeay@istanbul.edu.tr

Başvuru/Submitted: 04.07.2022

Kabul/Accepted: 02.08.2022

Online Yayın/Published Online: 15.10.2022

## Introduction

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common hematopoietic malignancy in childhood cancers that characterized by expansion of immature B- cell (B-ALL) or T- cell (T-ALL).<sup>1,2</sup> Improved chemotherapy protocols, molecular based risk stratification and follow up of the patients led to increase overall survival (OS) rates up to 90% for pediatric ALL in high-income countries. On the other hand, relapse of ALL remains a leading cause of cancer related death.<sup>3</sup>

T-ALL is a rare hematopoietic malignancy (approximately 15% of pediatric ALL) with a relatively inferior prognosis compared with B-ALL. T-ALL is associated with genetic alterations and epigenetic abnormalities in T-cell development which lead to loss of cell cycle control, increased self-renewal capacity and blastic cell proliferation. T-ALL cells frequently have overexpression of T-cell specific transcription factors such as TAL1, TAL2, LMO1, MYC and HOXA.<sup>4</sup> Aberrant activation of NOTCH1 pathway by NOTCH1/ FBXW7 gene mutations were commonly observed in T-ALL patients.<sup>2,5</sup>

Stemness gene expression was correlated with disease progression and treatment resistance in several cancers. Wntless Type (WNT) signaling pathway is an evolutionarily conserved pathway which is involved in cell fate determination, self-renewal capacity and expansion of hematopoietic progenitor cells.<sup>6</sup> Deregulated WNT pathway has been reported in ALL and several solid cancers.<sup>7,11</sup>

The WNT pathway is activated by canonical ( $\beta$ -catenin dependent) and non-canonical signaling. WNT ligands such as WNT3A, WNT1 start the activation cascade of the canonical WNT signal by binding to FZD receptors and LRP co-receptors.<sup>7</sup> These signal transduction leads to activation of DVL that inactivates disruptive complex (APC, AXIN, GSK3 $\beta$ ) and subsequently prevents the degradation of  $\beta$ -catenin. Unphosphorylated  $\beta$ -catenin accumulates in the cytoplasm and enters the nucleus where  $\beta$ -catenin interacts with TCF and LEF proteins.<sup>12</sup> By this interaction, histone acetylases are recruited that lead transcriptional activation of various growth promoting genes such as matrilysin/matrix metalloproteinase 7, cycling D1. In the absence of WNT ligands, cytoplasmic  $\beta$ -catenin is phosphorylated by a disruptive complex and degraded by ubiquitin proteasome pathway. Therefore,  $\beta$ -catenin cannot enter the nucleus and transcriptional repression is maintained by interaction of TCF/LEF complex with transcriptional inhibitors of the *gaucha* family.<sup>7,12</sup>

AXIN1 and AXIN2 are universal targets of WNT pathway and act as scaffold proteins.<sup>13</sup> Upregulation of CTNNB1 and elevated AXIN2 accumulation were reported in 40% of T-ALL patients and ALL cell lines.<sup>11</sup> Moreover, variants of *AXIN1* and *AXIN2* genes might influence the gene activity. The aim of this study is to determine *AXIN2* variations and compare with clinic features in T-ALL.

## Methods

### T-ALL Patients

A total of n=32 T-ALL who were diagnosed at pediatric hematology divisions of Istanbul University, Istanbul Medical Faculty, Cerrahpasa University, Medical Faculty and Istanbul Sisli Hamidiye Research and Training Hospital were enrolled retrospectively in the study. Bone marrow (n=28) and peripheral blood (n=4) samples were obtained before treatment.

The patients aged 1 to 16 years (mean 7.9 years with standard deviation 3.64 years) were treated and followed according to modified- Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) 90 or 2000 protocols.<sup>14</sup> Female to male ratio was 1:2.2, median initial white blood cell counts (WBC) was 87.7x10<sup>9</sup>/L (range, 1-603.0), median initial hemoglobin counts (Hb) was 9.5 g/dL (range, 5.1-15.6), median platelet counts (Plt) was 35x10<sup>9</sup>/L (range, 5.2-263.6). Seven patients had central nervous involvement (CNS). Seven patients developed relapse and six of them were death related to cancer progression. Median follow up of the patients was 20.5 month (range, 1-180).

The patients were routinely screened for SIL::TAL, BCR::ABL, E2A::PBX, MLL::AF4, TEL::AML1 translocations. Three T-ALL patients had SIL::TAL translocation. Patients' *NOTCH1/FBXW7* mutation profile and *AXIN2* expression levels were also available.<sup>5,11</sup> 34.4% of T-ALL patients (n=11) carried *NOTCH1/FBXW7* variations. *AXIN2* expression data were available for 29 patients and 11 of 29 patients had increased *AXIN2* expression.<sup>11</sup>

### RNA Extraction and PCR

RNA was extracted using Qiagen RNeasy Kit (Qiagen, GmbH, Germany). RNA quantity was checked with a spectrophotometer (Nanodrop 1000, Thermo Fisher Scientific, Germany). cDNA was synthesized by random hexamers and Moloney murine leukemia virus (MMLV) reverse transcriptase according to the manufacturer's procedures (MBI Fermentas, Vilnius, Lithuania). All coding exons of *AXIN2* were amplified by specific primers and PCR products were evaluated by 2% agarose gel. Primers were designed to obtain overlapped fragments; average amplicon length was 350 base pairs (248 bp to 404bp) and primer sequences can be shared upon request.

### Denaturing High-Performance Liquid Chromatography (dHPLC) and Sanger Sequencing

PCR products were screened by denaturing high-performance liquid chromatography (dHPLC) (WAVE DNA Fragment Analysis System 3500, Transgenomic Inc. Omaha, Nebraska, USA). Each amplicon was run once in the dHPLC with two different melting temperatures. Patients' chromatograms were compared with the wild-type profile (two wild-type control samples were run for each amplicon and run), and samples with different characters (eluted before normal homoduplexes) were selected for Sanger sequencing. dHPLC primers were used in a combination to obtain longer amplicons length (~700 bp) such as, *AXIN2* exon2-4 region were amplified

by three different primer pairs in dHPLC analysis, first amplicons' forward primer and second amplicons' reverse primer were combined for Sanger analysis. Sanger sequences results were analyzed using CLC combined Workbench software (V.3.6.1, Denmark).

### Statistical Analysis

The correlation between variation status and clinical parameters (sex, age, WBC count at diagnosis etc.) was examined by the Fisher's exact test. The Kaplan Meier method was used to estimate the survival rates while the OS was measured based on the time of diagnosis until the patients' death or their last follow-up. Relapse free survival (RFS) calculations were based on the present therapy response time to the date of patients' relapse or death. Log rank test was used for survival analyses. The data distribution was tested with Shapiro-Wilk test. The Hardy-Weinberg equilibrium test was used for the analysis of genotype distribution in the patient group. Hardy-Weinberg equilibrium and allele frequency of each polymorphism between the cases and controls were evaluated by a chi-squared test. *CTNNB1*, *CYCLOPHILIN* and *ABL* were used as reference genes.<sup>11</sup> Expression data were evaluated according to the delta Ct method.<sup>15</sup> Genotype and expression analysis were done by Welch's t test. P value of <0.05 (two-sided) was considered significant. The statistical analyses were done by IBM SPSS Statistics 28.0.0.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and GraphPad Prism software 8 (Dotmatics, San Diego, CA., USA).

### Results

A total of 32 T-ALL patients were screened for *AXIN2* variations by dHPLC and Sanger sequencing. We did not detect any pathogenic variant in the ALL cohort. Besides that, *AXIN2* polymorphic variants were detected in 14 (43.7%) T-ALL samples; 11 patients carried a missense variant rs2240308 (c.148C>T, p.Pro50Ser), one patient had synonym rs1133683 (c.1386C>T), one patient had synonym rs9915936 (c.1365A>G) variant and one patient carried both rs1133683 and rs9915936 variations. The variants rs2240308 and rs1133683 were classified as benign, the rs9915936 variant was classified as likely benign according to the ACMG criteria.

Pinarbasi et al. screened 100 healthy Turkish men for the variants rs2240308, rs1133683, and rs9915936.<sup>16</sup> Although, gender and age distribution were not matched with our patient cohort, we used genotype frequencies according to the published control data since it was the only proper population data for Turkey.<sup>16</sup> The genotype distribution for the variants was consistent with the Hardy-Weinberg equilibrium both in control and patients.

Allele frequencies of the variants were listed in Table 1. Genotype distribution of the rs2240308 variant in the T-ALL group was significantly different from controls and the G allele increased the overall risk of T-ALL compared to the A allele. The frequency of heterozygous genotype (GA) and homozygous genotype<sup>17</sup> of rs2240308 were

significantly different among the patients compared to controls (GA,  $p=0.029$ , OR= 2.58, 95% CI= 0.13- 5.90; AA,  $p=0.008$ , OR= 10.59, 95% CI= 1.73-115.8). Non-Finnish European population had 47.5%, T-ALL patients showed 79.7% of G allele frequency for rs2240308 variant.<sup>18</sup> The G allele frequency was significantly higher in T-ALL group compared to the controls ( $p=0.0017$ , OR= 2.84, 95% CI= 1.447-5.68).

Non-Finnish European population minor allele frequency for rs9915936 (T) was 10.4%, T-ALL patients had 3.1% frequency for the same allele.<sup>18</sup> Homozygous genotype of rs9915936 (TT) was not detected in T-ALL and control groups. Genotype frequency and allele frequencies of rs9915936 were not different between the T-ALL and controls ( $p=0.744$ , OR= 1.3, 95% CI= 0.29-6.37). The *AXIN2* rs1133683 allele A had higher representation in non-Finnish European population (66.4%) than the African (27.2%) and East Asian (35.2%).<sup>18</sup> The *AXIN2* rs1133683 allele G was the dominant allele both in Turkish control cohort (68%) and T-ALL (96.8%). The frequency of rs1133683 GG was significantly higher in T-ALL (93.75%) compared to controls (44%) ( $p<0.0001$ , OR= 16.36, 95%CI=3.99-71.65). rs1133683 AA genotype was not presented to any of T-ALL patients.

*AXIN2* expression levels were available for 29 T-ALL patients and compared between genotypes of the variants.<sup>11</sup> *AXIN2* mRNA expression levels were similar between different genotypes; rs2240308 GG vs GA/AA genotypes ( $p=0.841$ ), rs9915936 CC vs TC genotypes ( $p=0.571$ ), rs1133683 GG vs GA genotypes ( $p=0.708$ ) (Figure 1).

The patients with *AXIN2* variants were stratified according to the clinical and genetic characteristics. No significant difference was observed for any features between *AXIN2* variant carriers and non *AXIN2* variant carriers (Table 2). Kaplan-Meier survival analysis did not indicate any significant differences of T-ALL patients with *AXIN2* variants for OS and RFS (OS,  $p=0.08$ ; RFS,  $p=0.227$ ).

### Discussion

WNT signaling pathway involves in embryonic development, cell proliferation, immune control and stemness.<sup>9,19</sup> Aberrant WNT pathway activation, and mutations or epigenetic silencing of the pathway components were detected in many cancers.<sup>9</sup> *AXIN2* is a negative regulator of activated WNT signaling pathway and has been related to tumor progression and metastasis.<sup>13</sup> In our previous work, we detected deregulated WNT pathway in a group of T-ALL with increased *AXIN2* expression.<sup>11</sup> In this study, we screened exons of *AXIN2* gene for variants in 32 pediatric T-ALL patients by dHPLC that is a reliable method for candidate gene scanning with a sensitivity of 1-5% in variants.<sup>20</sup> Then the samples with different chromatograms were sequenced by Sanger sequencing.

*AXIN2* variants were reported mostly in solid tumors such as hepatocellular carcinoma, prostate cancer, ovarium or

lung cancer.<sup>16,21,23</sup> On the other hand, *AXIN2* mutation is a rare event in pediatric leukemia, only 3.1% of T-ALL patients and 2.1% of B-ALL patients showed *AXIN2* mutations in St. Jude pediatric cancer cohort.<sup>24</sup> In line with St. Jude pediatric cancer cohort data, we did not detect any pathogenic variants in our T-ALL cohort. However, 14 of 32 T-ALL (43.7%) patients had benign/likely benign polymorphic variants; rs2240308, rs1133683 and rs9915936. *AXIN2* variants might alter the protein's function and were reported in various cancers, nevertheless, the association between *AXIN2* polymorphisms and cancer risk are still controversial. Herein, we identified a potential association between T-ALL risk and rs2240308 and rs1133683. Our results suggested the allele G of rs2240308 and the allele G of rs1133683 may increase T-ALL susceptibility. In case-control population-based studies, rs2240308 variant was detected in colorectal cancer, prostate cancer, head and neck cancer, astrocytoma, oral cancer, ovarian cancer, hepatocellular carcinoma, gallbladder cancer and breast cancer.<sup>21,23,25</sup> Kanzaki et al. reported an association between rs2240308 polymorphism and lung cancer in Japanese population.<sup>26</sup> Furthermore, serum *AXIN2* expression levels in prostate cancer patients with GG/AG genotypes were found higher than patients with AA genotypes in Chinese population.<sup>25</sup> On the other hand, this polymorphism was not correlated with prostate cancer susceptibility in Turkish population.<sup>16</sup> Rs1133683 polymorphism had association with overall cancer risk and was detected in lung cancer, prostate

cancer, astrocytoma, ovarian and colorectal cancers.<sup>16,27,28</sup> In T-ALL cohort, G allele was the dominant allele and the frequency significantly higher compared to controls ( $p < 0.001$ ). rs9915936 polymorphism was observed in prostate cancer, astrocytoma and significantly correlated with lung cancer.<sup>21,25</sup> In our study, no obvious association was demonstrated between the rs9915936 C/T polymorphism in T-ALL risk.

Furthermore, we evaluated *AXIN2* mRNA expression levels according to the genotypes. We did not observe any differential expression between different genotypes of rs2240308, rs1133683 and rs9915936 for *AXIN2*. Although *AXIN2* mRNA expression levels were low, *AXIN2* protein expressions were found high in a group of T-ALL.<sup>11</sup> According to our results, *AXIN2* mRNA levels were not very informative and protein levels are needed to understand possible genotype-phenotype correlation. Unfortunately, protein samples of T-ALL patients were not available for any further experiment. In addition to the limited number of participants, another limitation of the study was the lack of the pediatric Turkish control group.

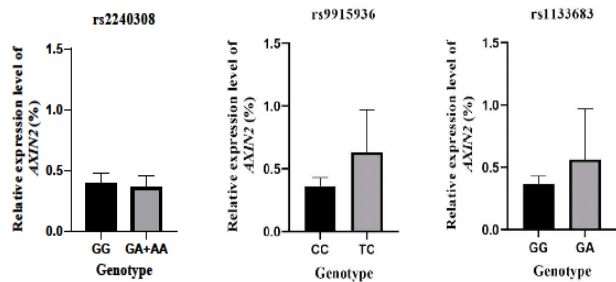
In conclusion, our study suggests that *AXIN2* rs2240308, and rs1133683 polymorphisms are associated with T-ALL cancer risk. *AXIN2* polymorphisms were detected in many cancers but we did not find any study about polymorphic variants of *AXIN2* and risk of ALL. Future large scale and well-designed research are required to validate these effects in more detail.

**Table 1.** Distribution, odds ratio and allele frequencies of rs2240308, rs9915936 and rs1133683 variants in pediatric T-ALL and control

	Genotypes	Patient* (n=32)	Control* (n=100)	p value	OR (95% CI)
<b>rs2240308</b>	GG	20 (62.5)	34 (34)	1	Reference
	GA	11 (34.3)	48 (48)	<b>0.029</b>	2.58 (1.13-5.90)
	AA	1 (3.2)	18 (18)	<b>0.008</b>	10.59 (1.73-115.8)
	Total	32 (100)	100 (100)		
<b>Allele Frequency</b>	G	51 (79.7)	116 (58)	1	Reference
	A	13 (20.3)	84 (42)	<b>0.0017</b>	2.84 (1.447-5.68)
	Total	64 (100)	200 (100)		
<b>rs9915936</b>	CC	30 (93.7)	92 (92)	1	Reference
	TC	2 (6.3)	8 (8)	0.744	1.3 (0.29-6.37)
	Total	32 (100)	100 (100)		
<b>Allele Frequency</b>	C	62 (96.9)	192 (96)	1	Reference
	T	2 (3.1)	8 (4)	0.749	1.29 (0.3-6.17)
	Total	64 (100)	200 (100)		
<b>rs1133683</b>	GG	30 (93.75)	44 (44)	1	Reference
	GA	2 (6.25)	48 (48)	<b>&lt;0.0001</b>	16.36 (3.99-71.65)
	AA	0	8 (8)	0.023	
	Total	32 (100)	100 (100)		
<b>Allele Frequency</b>	G	62 (96.8)	136 (68)	1	Reference
	A	2 (3.2)	64 (32)	<b>&lt;0.0001</b>	14.59 (3.8-62.11)
	Total	64 (100)	200 (100)		

\*Values expressed as n (%), OR: Odds Ratio





**Figure 1.** Expression levels of AXIN2 in rs2240308 G/A, rs9915936 C/T, rs1133683 G/A genotypes of T-ALL patients

**Table 2.** Clinical and molecular features with respect to AXIN2 variants presentation

	Patients with AXIN2 Variant* (n=14)	Patients without AXIN2 Variant* (n=18)	p value
<b>Age Groups</b>			
1-10 years	3 (21.3)	10 (55.6)	0.266
>10 years	11 (78.6)	8 (44.4)	
<b>Gender</b>			
Male	8 (57.1)	14 (77.8)	0.267
Female	6 (42.9)	4 (22.2)	
<b>Risk Category at Diagnosis</b>			
Standard	0 (0)	2 (12.5)	0.342
Medium	3 (27.3)	2 (12.5)	
High	8 (72.7)	12 (75)	
<b>WBC Count/L</b>			
<50 000	6 (50)	6 (35.3)	0.471
>50 000	6 (50)	11 (64.7)	
<b>CNS Involvement</b>			
No	11 (78.6)	13 (76.5)	1
Yes	3 (21.4)	4 (23.5)	
<b>Translocation</b>			
No translocation	8 (80)	8 (88.9)	1
Ph or MLL	2 (20)	1 (11.1)	
<b>Response to Induction Therapy (day 33)</b>			
Response	11 (91.7)	12 (85.7)	1
Absence of response	1 (8.3)	2 (14.3)	
<b>NOTCH1/FBXW7 Mutation</b>			
Wild type	9 (64.3)	12 (66.7)	1
Mutant	5 (35.7)	6 (33.3)	
<b>AXIN2 Expression</b>			
Up	6 (50)	5 (29.4)	0.438
Down	6 (50)	12 (70.6)	
<b>Relapse</b>			
Yes	3 (21.4)	4 (25)	1
No	11 (78.6)	12 (75)	
<b>Outcome</b>			
Dead	3 (21.4)	7 (38.9)	0.446
Alive	11 (78.6)	11 (61.1)	

\*Values expressed as n (%)

### Compliance with Ethical Standards

The ethical committee of Istanbul Medical Faculty (reference number and date: 2008/305 and 20.02.2008) approved this study and written informed parental consents were obtained.

### Conflict of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

### Author Contribution

Authors contributed equally to this work.

### Funding Sources

This study was supported by the Scientific Research Projects Coordination Unit of Istanbul University (Project Number: 23612) and the Technical Research Council of Turkey-TUBITAK (Project Number: 106S112).

### References

- Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med.* Oct 2015;373(16):1541-52. doi:10.1056/NEJMra1400972
- Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 11 01 2020;105(11):2524-2539. doi:10.3324/haematol.2020.247031
- Pui CH, Evans WE. A 50-year journey to cure childhood acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol.* Jul 2013;50(3):185-96. doi:10.1053/j.seminhematol.2013.06.007
- Girardi T, Vicente C, Cools J, De Keersmaecker K. The genetics and molecular biology of T-ALL. *Blood.* 03 2017;129(9):1113-1123. doi:10.1182/blood-2016-10-706465
- Erbilgin Y, Sayitoglu M, Hatirnaz O, et al. Prognostic significance of NOTCH1 and FBXW7 mutations in pediatric T-ALL. *Dis Markers.* 2010;28(6):353-60. doi:10.3233/DMA-2010-0715
- Reya T, Duncan AW, Ailles L, et al. A role for Wnt signalling in self-renewal of haematopoietic stem cells. *Nature.* May 2003;423(6938):409-14. doi:10.1038/nature01593
- Zhang Y, Zu D, Chen Z, Ying G. An update on Wnt signaling pathway in cancer. *Transl Cancer Res.* Feb 2020;9(2):1246-1252. doi:10.21037/tcr.2019.12.50
- Staal FJ, Famili F, Garcia Perez L, Pike-Overzet K. Aberrant Wnt Signaling in Leukemia. *Cancers (Basel).* Aug 2016;8(9)doi:10.3390/cancers8090078
- Clevers H, Nusse R. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling and disease. *Cell.* Jun 2012;149(6):1192-205. doi:10.1016/j.cell.2012.05.012
- Erbilgin Y, Ng OH, Mavi N, Ozbek U, Sayitoglu M. Genetic alterations in members of the Wnt pathway in acute leukemia. *Leuk Lymphoma.* Mar 2012;53(3):508-10. doi:10.3109/10428194.2011.613133
- Ng OH, Erbilgin Y, Firtina S, et al. Deregulated WNT signaling in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer J.* 2014;4:e192. doi:10.1038/bcj.2014.12
- Zhan T, Rindtorff N, Boutros M. Wnt signaling in cancer. *Oncogene.* 03 2017;36(11):1461-1473. doi:10.1038/onc.2016.304
- Behrens J, Jerchow BA, Würtele M, et al. Functional interaction of an axin homolog, conductin, with  $\beta$ -catenin, APC, and GSK3 $\beta$ . *Science.* Apr 24 1998;280(5363):596-9. doi:10.1126/science.280.5363.596
- Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG, et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood.* Apr 2010;115(16):3206-14. doi:10.1182/blood-2009-10-248146
- Schmittgen TD, Livak KJ. Analyzing real-time PCR data by the comparative C(T) method. *Nat Protoc.* 2008;3(6):1101-8. doi:10.1038/nprot.2008.73

16. Pinarbasi E, Gunes EG, Pinarbasi H, Donmez G, Silig Y. AXIN2 polymorphism and its association with prostate cancer in a Turkish population. *Med Oncol*. Dec 2011;28(4):1373-8. doi:10.1007/s12032-010-9588-y
17. Madzio J, Pastorczak A, Sedek L, et al. GATA3 germline variant is associated with CRLF2 expression and predicts outcome in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer*. Mar 2019;doi:10.1002/gcc.22748
18. Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G, et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Nature*. 05 2020;581(7809):434-443. doi:10.1038/s41586-020-2308-7
19. Clevers H. Wnt/beta-catenin signaling in development and disease. *Cell*. Nov 2006;127(3):469-80. doi:10.1016/j.cell.2006.10.018
20. Keller G, Hartmann A, Mueller J, Höfler H. Denaturing high pressure liquid chromatography (DHPLC) for the analysis of somatic p53 mutations. *Lab Invest*. Dec 2001;81(12):1735-7. doi:10.1038/labinvest.3780387
21. Gunes EG, Pinarbasi E, Pinarbasi H, Silig Y. Strong association between lung cancer and the AXIN2 polymorphism. *Mol Med Rep*. 2009 Nov-Dec 2009;2(6):1029-35. doi:10.3892/mmr\_00000210
22. Liu D, Li L, Yang Y, Liu W, Wu J. The Axin2 rs2240308 polymorphism and susceptibility to lung cancer in a Chinese population. *Tumour Biol*. Nov 2014;35(11):10987-91. doi:10.1007/s13277-014-2399-6
23. Mostowska A, Pawlik P, Sajdak S, et al. An analysis of polymorphisms within the Wnt signaling pathway in relation to ovarian cancer risk in a Polish population. *Mol Diagn Ther*. Feb 2014;18(1):85-91. doi:10.1007/s40291-013-0059-y
24. McLeod C, Gout AM, Zhou X, et al. St. Jude Cloud: A Pediatric Cancer Genomic Data-Sharing Ecosystem. *Cancer Discov*. 05 2021;11(5):1082-1099. doi:10.1158/2159-8290.CD-20-1230
25. Dai F, Zhu LJ, Zhang W, et al. The association between three AXIN2 variants and cancer risk. *J Cell Biochem*. 09 2019;120(9):15561-15571. doi:10.1002/jcb.28823
26. Kanzaki H, Ouchida M, Hanafusa H, et al. Single nucleotide polymorphism of the AXIN2 gene is preferentially associated with human lung cancer risk in a Japanese population. *Int J Mol Med*. Aug 2006;18(2):279-84.
27. Li X, Li Y, Liu G, Wu W. New insights of the correlation between AXIN2 polymorphism and cancer risk and susceptibility: evidence from 72 studies. *BMC Cancer*. Apr 01 2021;21(1):353. doi:10.1186/s12885-021-08092-0
28. Rosales-Reynoso MA, Arredondo-Valdez AR, Wence-Chávez LI, et al. AXIN2 Polymorphisms and Their Association with Colorectal Cancer in Mexican Patients. *Genet Test Mol Biomarkers*. Aug 2016;20(8):438-44. doi:10.1089/gtmb.2016.0026

## Araştırma Makalesi | Research Article

# PREMATÜRELERDE KAN GRUPLARININ BRONKOPULMONER DİSPLAZİYE ETKİSİ

## THE EFFECT OF BLOOD GROUPS ON BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA IN PREMATURE

 Duran Yıldız<sup>1\*</sup>,  Ufuk Çakır<sup>1</sup>,  Ali Ulaş Tuğcu<sup>1</sup>,  Cüneyt Tayman<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara, Türkiye.



### Öz

**Amaç:** Özellikle prematüre bebeklerde ciddi solunumsal morbiditelere neden olan bronkopulmoner displazi ile kan grubu arasındaki ilişkisi bilinmemektedir. Çalışmamızda prematüre bebeklerde bronkopulmoner displazi ile kan grubunun ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışmamızda ünitemizde yatan  $\leq 32$  gebelik haftasında doğan prematüre bebekler retrospektif değerlendirildi. Tüm kan grupları bronkopulmoner displazi, demografik ve klinik özellikler açısından birbirleri ile karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya O kan grubunda 110 (%31,1), A kan grubunda 155 (%43,8), B kan grubunda 63 (%17,8) ve AB kan grubunda 26 (%7,3) olmak üzere toplam 354 prematüre bebek dahil edildi. Kan grupları arasında bronkopulmoner displazi, demografik ve klinik özellikler açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda kan grubu ve bronkopulmoner displazi ilişkisi gösterilememiştir. Prematüre bebeklerde bronkopulmoner displazi ile kan grubu arasında ilişki olup olmadığı halen bilinmemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Bronkopulmoner displazi, kan grubu, prematüre

### ABSTRACT

**Objective:** It is not known that if any relationship between bronchopulmonary dyplasia which causes severe respiratory distress and blood group types. We aimed to identify the relationship between bronchopulmonary dyplasia and blood group types.

**Methods:** We retrospectively evaluated and compared bronchopulmonary dyplasia, demographic data and clinical features of preterm newborns, born before 32th gestational age. All blood groups were compared with each other in terms of bronchopulmonary dyplasia, demographic and clinical features.

**Results:** A total of 354 preterm newborns (110 (31.1%) with O blood group type, 155 (43.8%) with A blood group type, 63 (17.8%) with B blood group type and 26 (7.3%) with AB blood group type) were enrolled into the study. No statistically significance is found among blood groups in bronchopulmonary dyplasia, demographic data and clinical features ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** We could not show any relationship between bronchopulmonary dyplasia and blood group types. Any possible relationship between bronchopulmonary dyplasia and blood group types, is still not known.

**Keywords:** Blood group, bronchopulmonary dysplasia, premature

\*iletişim kurulacak yazar/Corresponding author: Duran Yıldız; Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Üniversiteler Mah. 1604 Cad. Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye.

Telefon/Phone: +90 (505) 454 46 04

e-posta/e-mail: doktorduranyildiz@hotmail.com

Başvuru/Submitted: 18.07.2022

Kabul/Accepted: 26.09.2022

Online Yayın/Published Online: 15.10.2022

## Giriş

Bronkopulmoner displazi (BPD) Northway ve ark. tarafından ilk kez 50 yıl önce, respiratuar distres sendromu (RDS) nedeniyle entübe edilen ve konvansiyonel ventilasyon desteği alan nispeten daha büyük prematüre bebeklerin fibrozisi ile karakterize kronik bir akciğer hastalığı olarak tanımlanmıştır.<sup>1</sup> Günümüzde ise daha küçük gebelik haftasındaki prematüre bebeklerin pulmoner alveolar ve vasküler gelişiminin durması şeklinde yeni bir klinik durum olarak tanımlanmaktadır. Prematüre bebeklerde BPD'nin tanımından sonra, günümüzde RDS için surfaktan tedavisinin, antenatal steroidlerin ve invaziv olmayan solunum destek yöntemlerinin klinik uygulamada kullanımlarının artması ile çok daha düşük gebelik haftasında doğan prematüre bebekler yaşamaya başlamıştır. Böylece bu prematüre bebeklerde görülen kronik solunum yetmezliği "Yeni BPD" olarak tanımlanmıştır.<sup>2</sup> Gebelik haftası 32. haftadan önce doğan ve postmenstrüel 36. haftada solunum desteği alan bebeklere BPD teşhisi konulmaktadır.<sup>3</sup>

Tüm prematürelere solunum sisteminin olgunlaşması doğum sonrası da devam eder. Bu olgunlaşma sürecinde mekanik ventilatör, oksijen hasarı ve postnatal yaşanan birçok morbidite BPD oluşumunda etkili faktörlerdir. Ancak BPD'nin oluşumunda en önemli risk faktörleri düşük doğum ağırlığı ve düşük gebelik haftasıdır.<sup>3</sup> Bunun dışında bebeklerin kan gruplarının BPD'ye etkisi tam olarak bilinmemektedir.

Erişkinlerde ise alt solunum yollarında enflamasyon, bronşial tıkanıklıkla seyreden kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve astım en sık görülen kronik solunum yolu hastalıklarıdır. Bu hastalıkların etiolojisinde alerjenler, sigara, genetik yatkınlık, sosyoekonomik ve çevresel faktörler en önemli risk faktörleri olarak suçlanmaktadır. Erişkin çalışmalarında KOAH için A kan grubunun en riskli kan grubu olduğu bulunmuştur.<sup>4,5</sup> Çocukluk yaş grubunda astım ile belli bir kan grubu ilişkisinin varlığı konusu belirsizdir.<sup>6</sup> Yenidoğanlarda ise BPD ve kan grubu ilişkisine dair yeterli veri yoktur.

Yukarıda belirtilen erişkin çalışmalarına dayanan literatür bilgilerine göre yenidoğan hastalıklarının belli kan grupları ile ilişkisi olması muhtemeldir. Bizim çalışmamızın hipotezine göre 32 gebelik haftasından küçük prematüre bebeklerde BPD ve belli bir kan grubu ile muhtemel ilişkisi olabilir. Çalışmamızda 32 gebelik haftasından önce doğan prematüre bebeklerde BPD'nin kan grupları ile olan muhtemel ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## Yöntem

### Araştırmanın Dizaynı

Çalışmamız Temmuz 2021 ile Aralık 2021 tarihleri arasında yenidoğan yoğun bakım ünitemize yatan  $\leq 32$  gebelik haftasında doğan prematüre bebeklerde retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Gebelik haftası  $>32$  hafta, majör konjenital anomalisi ve hafif BPD olan

bebekler çalışmaya alınmadı. Çalışmaya dahil edilen prematüre bebeklerin kan grupları, demografik ve klinik özellikleri medikal dosya verilerinden kayıt edildi. Çalışma başlamadan önce yerel etik kuruldan onam (tarih: 27.03.2018, karar no: 51/2018) alındı. Çalışmaya katılan yazarlar Helsinki İlkeler Deklerasyonuna uygun olarak çalışmayı yürüttü.

### Demografik ve Klinik Özellikler

Gebelik haftası (GH), doğum ağırlığı (DA), cinsiyet, 1. ve 5. dakika Apgar skoru, antenatal steroid kullanımı, gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığı (SGA;  $<10$ . persentil)<sup>7</sup>, sepsis durumu<sup>8</sup>, RDS (surfaktan ihtiyacı)<sup>9</sup>, non-invaziv ventilasyon (NIV), mekanik ventilasyon (MV) ve oksijen (O<sub>2</sub>) destek süresi, tam enteral beslenmeye geçiş süresi, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YYBÜ) yatış süresi, mortalite ve orta/ağır BPD gibi demografik ve klinik özellikler kayıt edildi. Gebelik haftası 32 haftadan küçük doğan bebekler eğer, postmenstrüel 36. hafta veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)  $<30$  ek O<sub>2</sub> gereksinimi varsa orta BPD,  $\geq 30$  O<sub>2</sub> ve/veya pozitif basınç gereksinimi varsa ağır BPD olarak tanımlandı.<sup>10</sup> Kan grupları O, A, B ve AB kan grubu olarak ayrıldı. Prematüre bebeklerin ABO kan grupları ile demografik ve klinik özellikleri, BPD durumları karşılaştırıldı.

### İstatistik Analiz

Hastaların dosya kayıtlardan demografik ve klinik verileri kayıt edildi. Verilerin istatistiksel analizleri SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 18.0 (versiyon 18, SPSS Inc., St. Louis, MO, USA) istatistiksel paket programı ile gerçekleştirildi. Hem grafiksel hem de Shapiro-wilk testiyle ölçülen değerlerinin normal dağılıma uygunlukları değerlendirildi. Sürekli değişkenler için bir t testi veya Mann-Whitney U testi uygulandı. Nominal değişkenler için  $\chi^2$  testi veya Fisher exact testi uygulandı. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. Kategorik değişkenlerde ise sonuçlar frekans ve yüzde dağılımı olarak ifade edildi. Farklı kan gruplarının verilerini karşılaştırmak için Bonferroni ayarlı ANOVA kullanıldı. Elde edilen P değeri  $<0,05$  ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Örneklem büyüklüğü hesaplaması kan grubu ve BPD değişkenine göre yapılmıştır. Güç hesaplamasına göre, her grupta en az 25 hasta örneklem büyüklüğü, %80'lik bir güç ve %5'lik bir anlamlılık düzeyini saptamak için yeterli olacaktır.

## Bulgular

Çalışmamızın dahil etme kriterlerine göre  $\leq 32$  gebelik haftasında 354 prematüre bebek çalışmaya dahil edildi. O kan grubunda 110 (%31,1), A kan grubunda 155 (%43,8), B kan grubunda 63 (%17,8) ve AB kan grubunda 26 (%7,3) prematüre bebek olmak üzere hastalar 4 gruba ayrıldı. Çalışma hastalarımızın ortalama GH  $28,0 \pm 1,2$  hafta ve DA  $1053 \pm 224$  g olarak bulundu. Çalışmaya dahil edilen hastaların GH ile DA açısından O kan grubu (sırasıyla,  $28,2 \pm 1,3$  hafta ve  $1066 \pm 230$  g), A kan grubu (sırasıyla,  $28,1 \pm 1,2$  hafta ve  $1068 \pm 217$  g), B kan grubu (sırasıyla,

28,2±1,2 hafta ve 1014±229 g), AB kan grubunda (sırasıyla, 27,7±1,2 hafta ve 1000±227 g) sonuçlar benzer bulundu ( $p>0,05$ ). Dört ayrı kan grubunda demografik ve klinik özellikler açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). O kan grubu (%16,3), A kan grubu

(%16,1), B kan grubu (%22,2) ve AB kan grubundan ki (%19,2) orta ve ağır BPD sıklığı açısından sonuçlar benzer bulundu ( $p=0,547$ ). Verilerimize ait tüm istatistiksel sonuçlar Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1.** Tüm kan gruplarında demografik ve klinik özellikler

Demografik ve klinik özellikler	ABO kan grupları				P
	O (n= 110, %31,1)	A (n= 155, %43,8)	B (n= 63, %17,8)	AB (n= 26, %7,3)	
Gebelik haftası, hafta <sup>a</sup>	28,2±1,3	28,1±1,2	28,2±1,2	27,7±1,2	0,329
Doğum ağırlığı, g <sup>a</sup>	1066±230	1068±217	1014±229	1000±227	0,222
Erkek cinsiyet, n (%)	59 (53,6)	75 (48,3)	33 (52,3)	14 (53,8)	0,175
1.dakika Apgar skor <sup>b</sup>	5 (1-7)	5 (1-7)	5 (1-7)	5 (1-7)	0,440
5.dakika Apgar skoru <sup>b</sup>	8 (3-9)	8 (3-9)	7 (3-9)	8 (5-9)	0,394
Antenatal steroid, n (%)	79 (71,8)	104 (67,1)	39 (61,9)	20 (76,9)	0,519
SGA, n (%)	12 (10,9)	19 (12,2)	7 (11,1)	4 (15,3)	0,928
Sepsis, n (%)	18 (16,2)	155 (22,6)	8 (12,6)	3 (11,5)	0,197
RDS, n %	72 (65,4)	97 (62,5)	42 (66,6)	15 (57,7)	0,283
MV süresi, gün <sup>a</sup>	3,6±2,2	2,9±2,2	4,1±1,8	3,2±1,7	0,228
NIV süresi, gün <sup>a</sup>	7,7±3,6	7,5±3,8	8,5±2,5	7,2±3,5	0,455
Oksijen süresi, gün <sup>a</sup>	25,2±13,2	23,3±9,3	29,1±12,8	24,4±19,8	0,067
Tam enteral beslenmeye geçiş süresi, gün <sup>a</sup>	16,3±7,2	16,7±8,4	16,0±8,2	18,1±7,0	0,694
Yatış süresi, gün <sup>a</sup>	56,5±32,7	59,8±26,3	60,1±37,6	55,9±30,8	0,729
BPD, n %	18 (16,3)	25 (16,1)	14 (22,2)	5 (19,2)	0,547

BPD: bronkopulmoner displazi, MV: mekanik ventilasyon, NIV: non invaziv ventilasyon, RDS: respiratuvar distres sendromu, SGA: gebelik haftasına göre küçük bebek. <sup>a</sup>ortalama ± standart sapma, <sup>b</sup>ortanca (minimum-maksimum)

## Tartışma

Erişkinde KOAH ve çocuklarda astımın bazı kan grupları ile olan muhtemel ilişkisi araştırılmaya devam etmekteken prematüre bebeklerde kan grubu ve BPD ilişkisine dair yeterli çalışma yoktur. Bu çalışmanın hipotezi, BPD'nin ABO kan gruplarıyla ilişkilendirilebileceğiydi. Ancak, bulgularımız bu hipotezi desteklemedi. Çalışmamızda dört farklı kan grubunda orta/ağır BPD görülme sıklığı açısından sonuçlar benzer bulundu. Prematürelerin diğer demografik ve klinik özellikleri açısından kan grupları arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

ABO kan grubu antijenleri, eritrosit hücre zarının hücre dışı yüzeyinde bulunan karmaşık karbonhidrat molekülleridir. Bu antijenler, epitel, duyuşal nöronlar, trombositler ve vasküler endotel dahil olmak üzere çeşitli insan hücrelerinin ve dokularının yüzeyinde de eksprese edilir. Bu sayede ABO kan gruplarının klinik önemi transfüzyon tıbbının ötesine geçer.<sup>4</sup> Kan grubu sistemi, bağışıklık sisteminin genetik olarak belirlenmiş bir karakteridir. Bu sistem, organ nakli ve hematolojide temel rol oynar. Ancak kan grubu antijenlerinin diğer hastalıkların, özellikle inflamatuvar, enfeksiyöz veya neoplazi gelişiminde oynayabileceği rol tam olarak anlaşılammıştır.<sup>4,6</sup>

2-alfa-fukosiltransferazı kodlayan sekreter gen (FUT2) ve glikoziltransferazları kodlayan ABO kan grubu sistemi, solunum yolu da dahil olmak üzere ekzokrin salgı sistemlerinde oligosakkaritleri oluşturmak için sinerjik

hareket eder. Lewis antijen sistemindeki Lewis geni de (FUT3), salgılayıcı geni de (FUT2) bir kan grubu sistemidir. Her iki gen de fukosiltransferaz aktivitesine sahip enzimleri kodlayan baskın alellere (Le ve Se) sahiptir. Solunum epitelinin ve ekzokrin sekresyonların glikokonjugat profilinin bileşimi kısmi olarak ABO (ABO; 9q34.1), sekretör (FUT2; 19q13.3) ve Lewis genleri arasındaki karşılıklı etkileşimler tarafından kontrol edilir. Bu farklı gen biçimlerinin etkisinin, astım dışında diğer solunum yolu hastalıklarını da etkilemesi de olasıdır. Dolayısıyla, kan grubu sistemleri ile solunum yolu hastalıkları ilişkisinde belli patofizyolojik mekanizmaların olduğu açıktır.<sup>6</sup>

ABO kan grubu sistemi kronik solunum yolu hastalıklarına yakınlıkla ilişkili genetik bir faktör barındırabilir.<sup>4,11</sup> Atopisi olan erişkin hastalarda kontrol gruplarındakinden daha yüksek A ve B eritrosit fenotipleri olduğu gösterilmiştir.<sup>4</sup> Tayvan ve İtalyan çocuklarda O kan grubunun astıma yakınlık oluşturduğu bulunmuştur.<sup>11</sup> O kan grubu dışındaki bireylerde KOAH daha sık görülürken astım açısından belirli bir kan grubunun riskli olduğu bulunmamıştır.<sup>4</sup> Bazı çalışmalarda ise A kan grubunun KOAH, O kan grubunun ise astım açısından riskli olduğu bulunmuştur.<sup>5,6,12</sup> Çalışmalardaki farklı sonuçlar hastaların yaş gruplarının farklı olması, örneklem büyüklüğündeki farklar ve ABO çalışma şeklindeki farklılardan (fenotip, genotip, sekreter, Lewis genotipi v.s.) kaynaklanıyor olabilir.

Erişkin ve çocukluk yaş grubunda kan grupları ile akciğer hastalıkları arasındaki muhtemel ilişkiyi değerlendiren çok sayıda çalışma olmasına rağmen yenidoğan hastalıklarında bu ilişki yeterince bilinmemektedir. Yenidoğanda AB kan grubunun erken ve geç neonatal sepsis için en yüksek riske sahip olduğu, geç neonatal sepsis için ise O kan grubunun en az riske sahip olduğu bulunmuştur.<sup>13</sup> Bizim sonuçlarımıza göre sepsis açısından gruplar arasında sonuçlar benzer bulunmuştur. Prematürenin diğer morbiditeleri ile kan grupları arasında kısıtlı sayıda çalışmanın sonuçlarına göre, şuanda herhangi bir prematüre morbiditesi ile kan grubu ilişkisinin varlığı açık değildir.<sup>13-16</sup> Gebelik haftası < 32 hafta ve DA < 1500 g olan 1803 prematüre bebeği içeren bir çalışmada A kan grubuna sahip bebeklerde BPD riskinin daha yüksek olduğu rapor edilmiştir.<sup>17</sup> Bu sonuç erişkinlere KOAH'ın A kan grubunda yüksek olması ile benzerdir. A kan grubu KOAH için riskli kabul edilse de şu anda BPD için A kan grubu için riskli olduğunu söylemek için yeterli kanıt yoktur. Ayrıca, prematürelere BPD'nin oluşum mekanizması yetişkinlerdeki KOAH oluşum mekanizmasından farklıdır.<sup>17</sup> Sonuçlarımızda ise kan grupları ile BPD arasında ilişki bulunmamasının muhtemel nedeni hasta sayımızın az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

BPD için düşük GH ve düşük DA temel risk faktörüdür. KOAH için ise cinsiyet, yaş, çevresel ve genetik risk faktörleri söz konusudur.<sup>6</sup> Dolayısıyla kan grubu ve BPD ilişkisinin değerlendirirken GH ve DA gibi risk faktörleri dışından ek risk faktörlerini araştırmak için daha fazla sayıda hastayı içeren araştırmalar gereklidir. Ayrıca, kan gruplarını değerlendirirken sadece fenotip üzerinden değil, kan gruplarının genetiği, ABO kan grubu genomunun biyokimyasal fonksiyonlara etkisi, sekreter durumu, Lewis antijeninin genetik çalışmalarının dahil edildiği veriler ile elde edilen sonuçlar daha değerli olabilir.<sup>17</sup>

Çalışmamızın dizaynı nedeniyle bazı kısıtlılıkları vardır. Çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle ABO kan gruplarının genom, sekreter durumu ve biyokimyasal parametreler ile ilişkisi değerlendirilememiştir. Tek merkez verileri ve örneklem büyüklüğünün sınırlı olması sonuçlarımızı genelleştirmemize engel teşkil etmektedir. Sonuç olarak çalışmamız, prematüre morbiditelerinden BPD ile kan grubu ilişkisini değerlendiren az sayıda çalışmadan biridir. Sonuçlarımıza göre BPD ile kan grubu arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. A ve B antijenlerinin tüm biyolojik işlevleri net olarak bilinmese de sonuçlarımız prematürelere en önemli morbiditelerinden biri olan BPD'deki rolünün tanınması, bebeği izleyen hekimlere BPD konusunda ön bilgi verebilir. Sonuçta, BPD ile kan grupları arasındaki ilişkiyi aydınlatmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

#### **Etik Standartlara Uygunluk**

T.C. Sağlık Bakanlığı Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (tarih: 27.03.2018, karar no: 51/2018).

#### **Çıkar Çatışması**

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

#### **Yazar Katkısı**

DY, UÇ: Çalışma fikri, hipotez, çalışmanın tasarımı; AUT: Veri toplama kaynak tarama; DY, CT: Eleştirel inceleme, yazının son halinin verilmesi ve yayınlanma süreci

#### **Finansal Destek**

Yazarlar finansal destek belirtmemektedir.

#### **Kaynaklar**



1. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med.* 1967;276(7):357-368. doi:10.1056/NEJM196702162760701.
2. Arsan S, Korkmaz A, Oğuz S. Turkish Neonatal Society guideline on prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Turk Pediatri Ars.* 2018;53(Suppl 1):S138-S150. doi:10.5152/TurkPediatriArs.2018.01814.
3. Mammel D, Kemp J. Prematurity, the diagnosis of bronchopulmonary dysplasia, and maturation of ventilatory control. *Pediatr Pulmonol.* 2021;56(11):3533-3545. doi:10.1002/ppul.25519.
4. Mroczek B, Sitko Z, Sujewicz A, Wolińska W, Karpeta-Pawlak I, Kurpas D. Blood group and incidence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1114:31-39. doi:10.1007/5584\_2018\_203.
5. Konuk S. Association between chronic obstructive pulmonary disease and blood types. *J Clin Anal Med.* 2017;8(suppl 4):395-398.
6. Uwaezuoke SN, Eze JN, Ayuk AC, Ndu IK. ABO histo-blood group and risk of respiratory atopy in children: a review of published evidence. *Pediatric Health Med Ther.* 2018;9:73-79. doi:10.2147/PHMT.S162570.
7. Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatr.* 2003;3:13. doi:10.1186/1471-2431-3-13.
8. Satar M, Arısoy AE, Çelik İH. Turkish Neonatal Society guideline on neonatal infections-diagnosis and treatment. *Turk Pediatri Ars.* 2018;53(Suppl 1):S88-S100. doi:10.5152/TurkPediatriArs.2018.01809.
9. Bozkaya D, Dizdar EA, Korkut S, Ceran B, Alkan M, Oğuz ŞS. Evaluation of different types of natural surfactants by lung ultrasound in respiratory distress syndrome. *Am J Perinatol.* 2021;38(6):590-596. doi:10.1055/s-0039-1700856.
10. Cakir U, Tayman C, Yucel C. A novel diagnostic marker for the severity of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants: Interleukin-33. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2019;32(1):12-17. doi:10.1089/ped.2019.0994.
11. Chen YL, Chen JC, Lin TM, et al. ABO/secretor genetic complex is associated with the susceptibility of childhood asthma in Taiwan. *Clin Exp Allergy.* 2005;35(7):926-932. doi:10.1111/j.1365-2222.2005.02278.x.
12. Kauffmann F, Frette C, Pham QT, Nafissi S, Bertrand JP, Oriol R. Associations of blood group-related antigens to FEV1, wheezing, and asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(1):76-82. doi:10.1164/ajrccm.153.1.8542166.

13. Cakir U, Tayman C, Buyuktiryaki M. An unknown risk factor for sepsis in very low birth weight preterms: ABO Blood Groups (BGaPS Study). *Am J Perinatol.* 2021;38(7):669-675. doi:10.1055/s-0039-1700864.
14. Tayman C, Çakır U. Do different blood groups affect the development of necrotizing enterocolitis? *Med J SDU.* 2019;26(4):382-388 doi:10.17343/sdutfd.477641.
15. McMahon KE, Habeeb O, Bautista GM, et al. The association between AB blood group and neonatal disease. *J Neonatal Perinatal Med.* 2019;12(1):81-86. doi:10.3233/NPM-17115.
16. Ceran B, Çakır U, Tuğcu AU, Tayman C. Effect of ABO blood groups on patent ductus arteriosus closure. *Erciyes Med J.* 2022;44(3): 330–333. doi:10.14744/etd.2021.23855.
17. Cakir U, Tayman C, Buyuktiryaki M. Unknown aspects of the relationship between ABO blood group system and preterm morbidities. *Arch Argent Pediatr.* 2020;118(2):e135-e142. doi:10.5546/aap.2020.eng.e135.

## Research Article | Araştırma Makalesi

# COMPARISON OF THE AIRTRAQ®, THE NASOTRACHEAL AIRTRAQ NT®, THE AIRTRAQ COMBINED WITH FIBROPTIC BRONCHOSCOPE FOR OROTRACHEAL INTUBATION: A PROSPECTIVE RANDOMISED CLINICAL TRIAL

## AIRTRAQ, NAZOTRAKEAL AIRTRAQ, AIRTRAQ İLE FİBEROPTİK BRONKOSKOP KOMBİNASYONUNUN OROTRAKEAL ENTÜBASYONDA KARŞILAŞTIRILMASI: PROSPEKTİF, RANDOMİZE KLİNİK ÇALIŞMA

 Zehra Ipek Arslan<sup>1\*</sup>,  Funda Seyhan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kocaeli University Medical Faculty, Anesthesiology and Reanimation, Kocaeli, Türkiye.



### ABSTRACT

**Objective:** The standard Airtraq is an effective channeled video laryngoscope for difficult airways. Fiberoptic intubation is the gold standard for patients with expected difficult airways. Intubation with Airtraq could be improved with the aid of a fiberoptic bronchoscope. Airtraq NT was produced to be used in nasotracheal intubation.

**Methods:** After Research Ethics Committee approval and written informed patient consent was obtained from all patients, 120 patients ASA I-II undergoing elective surgery requiring orotracheal endotracheal intubation were enrolled in this prospective randomised clinical study. Patients were divided into; standard Airtraq (group A), nasotracheal Airtraq NT combined with a stylet inserted endotracheal tube (group N) and Standard Airtraq combined with a fiberoptic bronchoscope (group A+F). Optimization and tube insertion maneuvers, Cormack-Lehane grades, insertion times, intubation and total intubation times, hemodynamic changes and postoperative minor complications were recorded.

**Results:** Demographic variables and airway characteristics of patients were similar. The Airtraq inserted slower than the nasotracheal Airtraq NT ( $p<0.001$ ). Tracheal intubation times were shorter in the Airtraq when compared to the nasotracheal Airtraq NT and the fiberoptic combination of the Airtraq ( $p<0.001$ ). Groups were comparable regarding the need for maneuvers, hemodynamic changes and postoperative minor complications.

**Conclusion:** Even the Standard Airtraq combined with a fiberoptic bronchoscope produced longer intubation times than the use of only the standard Airtraq, this prolongation is clinically negligible. The nasotracheal Airtraq NT could be used for orotracheal intubation. The fiberoptic combination with Airtraq could be an option in selected difficult airway cases.

**Keywords:** Adult, difficult, fiberoptic, intubation, tracheal, video laryngoscope

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, standart Airtraq, Nazotrakeal Airtraq ile stile yerleştirilmiş tüp kombinasyonu ve standart Airtraq ile fiberoptik kombinasyonunun normal havayolu olan hastalardaki orotrakeal entübasyon sürelerini karşılaştırmaktır.

**Yöntem:** Araştırma Etik Komite ve tüm hastalardan aydınlatılmış onam alındıktan sonra, orotrakeal entübasyon gerektiren elektif cerrahiye girecek ASA I-II 120 hasta bu prospektif randomize klinik çalışmaya dahil edildi. Hastalar; standart Airtraq (Grup A), Nazotrakeal Airtraq ve stile yerleştirilmiş tüp kombinasyonu (Grup N), standart Airtraq ile fiberoptik kombinasyonu (Grup A+F) olarak üç gruba ayrıldı. Optimizasyon ve tüp ilerletme manevraları; cihazın yeniden yerleştirilmesi, cihazın geri çekilmesi, krikoid bası, tüpün 90° saat tersine rotasyonu manevrası, Cormack-Lehane evreleri, yerleştirme süreleri, entübasyon ve toplam entübasyon süreleri, hemodinamik değişiklikler ve postoperatif minor komplikasyonlar kaydedildi.

**Bulgular:** Hastaların demografik verileri ve havayolu karakteristikleri benzerdi. Airtraq, nazotrakeal Airtraq ten bir saniye daha uzun sürede yerleştirildi ( $p<0,001$ ). Toplam entübasyon süreleri Airtraq'de Airtraq ile fiberoptik kombinasyonundan daha kısaydı ( $p<0,001$ ). Manevra gereksinimi, hemodinamik parametreler ve postoperatif minor komplikasyonlar açısından gruplar benzerdi.

**Sonuç:** Normal havayoluna sahip erişkin hastalarda fiberoptik bronkoskop ile kombine edilmiş standart Airtraq, tek başına kullanımından daha uzun entübasyon süresi sağlasa da bu süre, klinik açıdan önemsizdir. Nazotrakeal Airtraq, orotrakeal entübasyonda kullanılabilir. Airtraq'ın fiberoptik ile kombinasyonu seçilmiş zor entübasyon vakalarında seçenek olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Erişkin, zor, fiberoptik, entübasyon, trakeal, videolaringoskop

\*Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: Zehra Ipek Arslan; Kocaeli University Medical Faculty, Anesthesiology and Reanimation, Umuttepe, 41001 İzmit, Kocaeli, Türkiye.

Phone/Telefon: +90 (262) 303 79 46 e-mail/e-posta: zehraipek48@gmail.com

Submitted/Başvuru: 06.04.2022

Accepted/Kabul: 15.09.2022

Published Online/Online Yayın: 15.10.2022



## Introduction

The Airtraq laryngoscope (Prodol Meditec, Vizcaya, Spain) is a single-use, channeled, anatomically shaped optical laryngoscope. A high-resolution touch screen that can turn 180° degrees and can be attached to all Airtraq types (Figure 1). The Airtraq has a smartphone application to reduce the video monitor cost as well. Unfortunately, the standard Airtraq could fail in patients with limited mouth opening, in device insertion and advancement of the tube.<sup>1</sup> There is a need for effective maneuvers or aids to improve both the view and to direct the tracheal tube.



**Figure 1.** Orotracheal intubation with the standard Airtraq

In a letter to the editor, the author used the nasotracheal Airtraq (without channel) with a stylet inserted tracheal tube combination in 42 patients for orotracheal intubation because the standard Airtraq was not available in their hospital at that time.<sup>2</sup> The nasotracheal Airtraq did not have a channel in its original version. Thus, it could be used as a hyperangulated videolaryngoscope in which the operator would manage the videolaryngoscope and the tube separately (Figure 2). Fiberoptic bronchoscopy requires both ongoing education and non-technical skill retention. Finding an easy way to perform fiberoptic bronchoscopy is essential for anesthesiologists. NAP<sub>4</sub> recently demonstrated that anesthesiologists did not want to perform fiberoptic intubation in real difficult airways resulted in death.<sup>3</sup> A recently published study used the combination of the standard Airtraq and fiberoptic on an easy and difficult airway manikin.<sup>4</sup> A new prospective study, that followed an algorithm in the UK in 16,695 patients, demonstrated that tracheal intubation conditions with the standard Airtraq could be facilitated with the combination of a flexible stylet or a fiberoptic bronchoscope in difficult airway patients with a difficult direct laryngoscopy.<sup>5</sup>



**Figure 2.** Orotracheal intubation with the nasotracheal Airtraq NT combined with a stylet inserted endotracheal tube in Group N

We hypothesized that the fiberoptic combination would prolong the duration of tracheal intubation with the standard Airtraq in a statistically significant but clinically negligible duration time.

The primary aim was to compare the intubation times of the standard Airtraq, nasotracheal Airtraq NT and the combination of Airtraq and the fiberoptic bronchoscope in normal airway patients. Secondary aims were to compare the insertion times, the need for maneuvers to facilitate intubation with the devices, hemodynamic changes and postoperative minor complications. If necessary, these findings could be generalised to any trouble moment in normal airways, difficult airways or in pediatric patients as well.

According to our knowledge, our study is the first randomised study in patients with normal airways that compared the standard Airtraq, the Airtraq NT combined with a stylet inserted tracheal tube and the standard Airtraq combined with a fiberoptic bronchoscope regarding the measurement of intubation times.

## Methods

The study was approved by the Ethics Committee (KIA 2018/446 number – 2/10/2018) and patient consent was obtained (NCT03709524). This trial was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration in between 15 October 2018 – 20 February 2019.

120 patients with an American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status 1-2, 18-70 years of age, undergoing elective surgery requiring tracheal intubation were included. Patients with pregnancy, BMI>35, predictors of difficult intubation, unfasted were excluded from this study.

Patients were pre-medicated with midazolam 0.03 mg.kg<sup>-1</sup> intravenous (IV). Standard anesthesia monitoring

(electrocardiogram, noninvasive blood pressure, heart rate, pulse oximetry and end-tidal carbon dioxide) was applied. Demographic (age, gender, weight, height, body mass index, ASA) and airway variables (thyromental distance, sternomental distance, inter incisor distance, neck circumference, Mallampati, head extension, mandibular protrusions, teeth morphology and presence of snoring) were recorded. All patients were pre-oxygenated using a facemask with 100% O<sub>2</sub> for 3 minutes. Patients were divided into three groups by using a sealed envelope technique; the standard Airtraq group (blue, size 3: for endotracheal tube 7.0-8.5) (Group A)(Figure 1), the Airtraq NT group (without tube guidance channel) combined with a stylet inserted tracheal tube (Group N) (there is only one size, orange which is the same size with the standard Airtraq size 3) (Figure 2) and the standard Airtraq size 3 combined with a fiberoptic bronchoscope group (Group A+F) (Figure 3). General anesthesia was induced with propofol 3 mg.kg<sup>-1</sup> and fentanyl 1 µgr.kg<sup>-1</sup> IV. Ease of facemask ventilations were recorded as; easy, airway, two-handed + jaw-thrust, oxygen flush and impossible. 0.6 mg.kg<sup>-1</sup> rocuronium IV was administered for muscle relaxation and tracheal intubation was then performed. A 7.5 mm lubricated polyvinylchloride tracheal tube was used for women and an 8.0 mm was used for men in all groups.



**Figure 3.** Orotracheal intubation with the standard Airtraq and fiberoptic combination

In Group A, a camera was attached to the standard Airtraq and a lubricated tracheal tube was inserted in the channel of the standard Airtraq before starting the intubation process. Insertion time, was defined as the time elapsing from the handling of the device until optimal vocal cord visualisation occurred. Reinsertion of the device (turning the standard Airtraq right or left in-place), removal of the device (backward) and handling force maneuvers were applied if necessary. Tracheal intubation time was defined as the time elapsing from the handling of the device until the visualisation of the tube entering through the vocal cords. If resistance was felt during tube adjustment, then 90° anti-clockwise rotation, cricoid pressure, head flexion and cuff inflation maneuvers were applied if needed. Total tracheal intubation time was the time elapsing from the time the handling of the device started until confirmation of tracheal intubation from the capnograph.

In Group N, a camera was attached to the nasotracheal Airtraq (orange) and a stylet (Mallinkrodt Inc., Blanchardtown, Dublin, Ireland) inserted into a polyvinyl chloride tracheal tube formed into a hockey stick shape was prepared before starting the tracheal intubation process. As soon as the tracheal tube tip passed the glottis, the stylet was withdrawn, and the tracheal tube was advanced into the trachea.

In Group A+F, one operator optimised the view of the standard Airtraq from the head of the patient. The second provider inserted the fiberoptic bronchoscope into the vocal cords by standing face-to-face with the patient from the right or left side of the patient. Then the first provider advanced the tracheal tube just after the fiberoptic bronchoscope entered through the vocal cords. The C-MAC fiberoptic bronchoscope 650 mm in length, an outside diameter of 4.1 mm was used and attached to a C-MAC 7-inch monitor with a 1280 x 800-pixel camera (Karl Storz SE & Co.KG, Tuttlingen, Germany) (Figure 3).

The Cormack-Lehane grades of the patients were recorded. Baseline preoperative systolic blood pressure, diastolic blood pressure, mean arterial pressure, heart rate and pulse oximetry values were recorded (preoperatively), after anesthesia induction, after insertion of the device, just after intubation and at 1-minute intervals three times. If the patient could not be intubated after three attempts or in 2 minutes they were then intubated according to the DAS unexpected difficult airway algorithm.<sup>6</sup>

All intubations were performed by consultant Anesthesiologists with at least 20 successful orotracheal intubations with all devices.

Oxygen saturation of (SpO<sub>2</sub>) < 90 was recorded as hypoxemia. Esophageal intubation, teeth, tongue, lip or mucosal damage (bloodstaining on the device), sore throat, hoarseness, dysphagia, bronchospasm, hypoxia, nausea and vomiting were recorded.

Sample size was calculated according to our preliminary study in 15 patients (5 people per group). Tracheal intubation times of Group A, Group N and Group A+F was as follows 9.00 [8.00-18.50], 10.00 [8.00-24.50], 20 [11.5-30.5]. Based on this data, and for detecting a minimal 100% increase in the tracheal intubation time, and for  $\alpha=0.05$  and  $\beta=0.2$  sample size was as 35 patients for each group. 40 patients were enrolled for possible exclusions. The analysis was made using the Statistical Package of Social Sciences (SPSS) for Windows 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). For normally distributed data we used ANOVA, Kruskal Wallis and Monte Carlo test were used.  $p<0.05$  was considered as statistically significant.

## Results

One hundred twenty patients were enrolled in this prospective randomized study. One patient that was in Group A+F was lost due to follow-up, and 119 patients were included in the analysis. The demographic and

airway variables of patients were similar (Table 1). All patients had normal head flexion and extensions. Mask ventilation and Cormack-Lehane grades were comparable between the groups (Table 2). The reinsertion maneuver and the removal of the device (backwards) were helpful in optimising the view in the midline of the screen in all groups. Handling force and head flexion maneuver was not needed in any patient during the optimisation of the view. In addition, a 90° anti-clockwise rotation or cricoid pressure maneuvers

were helpful in all groups (Table 2). The cuff inflation maneuver was required for 1 patient in Group N. The groups were similar regarding postoperative sore throat and dysphagia (Table 2). Hoarseness occurred in 2 patients in Group N.

The Airtraq NT was inserted faster than the standard Airtraq (p<0.001). Tracheal intubation time and total tracheal intubation time was shorter in Group A and Group N when compared to Group A+F (p<0.001) (Table 3). All patients were intubated on the first attempt in all groups.

**Table 1.** Demographic and airway variables of patients; values are given as number, or as mean ± Standard Deviation, or as median [25-75 percentiles]

	Group A (N=40)	Group N (N=40)	Group A+F (N=39)	P
Age; years	45.13±13.42	40.6±14.03	38.82±15.13	0.130
Height; cm	166.00 [158.25-174.00]	164.00 [160.00-172.50]	168.00 [162.00-178.00]	0.142
Weight; kg	69.05±16.07	71.08±14.89	74.62±14.97	0.268
Body mass index; kg.m <sup>2</sup>	24.79±5.91	25.95±5.12	25.73±4.01	0.556
Thyromental distance; cm	8.00 [7.00-9.00]	8.00 [7.00-8.75]	8.00 [7.00-9.00]	0.378
Sternomental distance; cm	15.00 [13.00-17.00]	15.00 [13.00-16.75]	16.00 [14.00-17.00]	0.086
Neck circumference; cm	37.00 [34.25-43.00]	37.50 [34.25-40.75]	36.50 [35.00-42.00]	0.902
Interincisor distance; cm	4.50 [4.00-4.87]	4.25 [3.63-4.50]	4.50 [4.00-5.00]	0.239
ASA; 1/2	23/17	30/10	30/9	0.115
Gender; F/M	24/16	26/14	19/20	0.325
Mallampati; 1/2	26/14	26/14	25/14	0.995
Mandibular Protrusion; A/B	39/1	40/0	38/1	0.597
Teeth morphology; Full/lack/absent	34/4/2	38/1/1	33/2/4	0.357
Snoring; Present/Absent	12/28	13/27	8/31	0.456

**Table 2.** Airway management variables of patients; values are given as numbers

	Group A (N=40)	Group N (N=40)	Group A+F (N=39)	P
Mask ventilation; Easy/airway/two handed + jaw thrust	26/11/3	28/11/1	25/7/7	0.171
Cormack-Lehane; 1/2	25/15	33/7	28/11	0.135
Cricoid pressure; Present/Absent	3/37	4/36	3/36	0.905
Draw-back maneuver; Present/Absent	6/34	6/34	11/28	0.231
Re-insertion maneuver; Present/Absent	29/11	33/7	27/12	0.366
90° anticlockwise rotation maneuver; Present/Absent	1/39	1/39	5/34	0.080
Postoperative sore throat; Present/Absent	6/34	7/33	4/35	0.647
Postoperative dysphagia; Present/Absent	9/31	8/32	3/36	0.171

**Table 3.** Duration of insertion, intubation and total intubation times of patients: values are given as median [25-75 percentiles]

	Group A (N=40)	Group N (N=40)	Group A+F (N=39)	p
Insertion time; s	5 [4 - 6.75]	3 [3 - 4]	5 [3 - 6]	<0.001 <sup>&amp;</sup>
Intubation time; s	10 [8 - 12]	11 [8.25-13]	27[19 - 35]	<0.001 <sup>&amp;</sup>
Total intubation time; s	20 [19.25 - 25]	21 [20 - 24]	40 [31 - 50]	<0.001 <sup>&amp;</sup>

&; p<0.001

The groups were similar regarding hemodynamic changes such as mean arterial pressure and heart rate values (Table 4 and 5). No esophageal intubations were

detected. Lip damage occurred in 1 patient and bloodstaining occurred in 2 patients in Group N. No teeth damage or desaturation occurred in any of the groups.

**Table 4.** Mean arterial pressure (MAP) parameters between the groups at baseline, after anesthesia induction, just after the device insertion, just after intubation and at 1-minute intervals, three times. Values were given as mean  $\pm$  SD or median [25-75 percentiles]

	Group A (N=40)	Group N (N=40)	Group A+F (N=39)	P
Baseline MAP (mmHg)	101.50 [87.00-117.75]	100.00 [65.00-133.00]	99.00 [89.00-107.00]	0.515
After anesthesia induction	88.48 $\pm$ 14.04	85.70 $\pm$ 22.36	82.15 $\pm$ 14.66	0.276
After the device insertion	95.00 [74.75-104.75]	90.00 [74.50-108.50]	92.00 [75.00-103.00]	0.805
Just after the intubation	86.56 $\pm$ 18.08	87.26 $\pm$ 15.46	84.28 $\pm$ 18.40	0.731
1 min after intubation	78.38 $\pm$ 18.41	75.37 $\pm$ 13.25	78.28 $\pm$ 13.67	0.621
2 min after intubation	78.28 $\pm$ 14.31	74.42 $\pm$ 12.14	74.85 $\pm$ 15.54	0.415
3 min after intubation	80.73 $\pm$ 15.26	77.24 $\pm$ 13.45	74.74 $\pm$ 11.31	0.468

**Table 5.** Heart rate values between the groups at baseline, after anesthesia induction, just after the device insertion, just after intubation and at 1-minute intervals, three times. Values were given as mean  $\pm$  SD or median [25-75 percentiles]

	Group A (N=40)	Group N (N=40)	Group A+F (N=39)	P
Baseline HR (beats/min)	80.73 $\pm$ 15.26	86.90 $\pm$ 16.40	81.26 $\pm$ 12.40	0.123
After anesthesia induction	80.00 [67.25-94.00]	75.00 [70.25-90.00]	80.00 [70.00-88.00]	0.765
After the device insertion	97.50 [77.25-111.75]	93.50 [79.75-99.75]	94.00 [80.00-107.00]	0.565
Just after intubation	87.70 $\pm$ 16.49	85.55 $\pm$ 15.03	90.44 $\pm$ 17.69	0.419
1 min after intubation	85.18 $\pm$ 16.82	83.55 $\pm$ 15.11	85.26 $\pm$ 15.81	0.870
2 min after intubation	81.00 [70.00-94.75]	77.00 [71.75-91.50]	85.00 [74.00-90.00]	0.669
3 min after intubation	81.50 [70.00-95.00]	75.50 [70.00-88.50]	82.00 [69.75-87.25]	0.732

## Discussion

This prospective randomised interventional study showed that the standard Airtraq combined with a fiberoptic bronchoscope required a longer tracheal intubation time compared to the standard Airtraq alone and the nasotracheal Airtraq combined with a stylet in normal patients. However, this prolongation was clinically negligible. Backwards and re-insertion maneuvers could be used to optimize the view of the Airtraq, 90° anticlockwise rotation or cricoid pressure maneuvers could be used to improve direction of the tube into the trachea.

There is a study that used a fiberoptic facilitated tracheal intubation with the standard Airtraq.<sup>1</sup> This study suggested that severe micrognathia and limited head and neck movement were the possible problems for the failure of the standard Airtraq.<sup>1</sup>

There were some instances in which the Airtraq failed because the operator did not position the glottis in the middle of the viewfinder. A recently published prospective study recommended the use of a stylet or a fiberoptic bronchoscope in combination with the standard Airtraq in the operating theatre in patients with difficult direct laryngoscopic views for whom the standard Airtraq alone had failed even in experienced hands.<sup>5</sup>

Authors reported failed intubation with both direct laryngoscopy and the standard Airtraq alone with experienced users and they were rescued with a fiberoptic bronchoscope in combination with the standard Airtraq outside of the operating room.<sup>7</sup> A trial

reported that the tracheal intubation duration with fiberoptic combined with the standard Airtraq lasted longer than the standard Airtraq alone in the manikin with a simulated normal airway. However, they found a shorter intubation time in a manikin with simulated tongue edema.<sup>3</sup> Consistent with previous studies, the combination of the standard Airtraq and fiberoptic bronchoscope required two operators in our trial; one for optimizing the view with the standard Airtraq and inserting the tracheal tube after the fiberoptic bronchoscope had passed through the vocal cords and the second for fiberoptic tracheal intubation.<sup>4,7,10,24</sup> Two providers needed to combine Airtraq with fiberoptic, one for inserting the Airtraq successfully and optimising the view and the second for manipulating the fiberoptic bronchoscope at that time.<sup>4,7,10,11</sup>

Fiberoptic combined with the standard Airtraq did not require much skill and all processes could be monitored.<sup>8,9</sup> A patient with a huge cervical tumor that distorted the airway was intubated with the standard Airtraq and fiberoptic combination.<sup>10</sup> There is no record about the fiberoptic bronchoscope that was used in this case. We used a fiberoptic cable that could be attached to a C-MAC video monitor and did not need an extra light source or white-balance. It had a high-resolution LED monitor that everyone in the room could watch.<sup>12</sup> There were also successful tracheal intubations in pediatric patients that had been performed with the standard Airtraq and fiberoptic combination.<sup>13</sup> In accordance with their study, we also inserted the tube into the Airtraq channel and kept it just at the distal end of the channel (bottom) to obtain an adequate space and view for the

fiberscope. A child with Pierre-Robin sequence was intubated with an Airtraq-assisted fiberoptic bronchoscope.<sup>13</sup> There is a published case of a difficult airway, intubated with the combination of the standard Airtraq and a flexible stylet that has the ability of upward movements of 30° up to 60°.<sup>14</sup>

There is a case report of successful use of the combination of the standard Airtraq with the insertion of a gum elastic bougie into an Endoflex tracheal tube that had an adjustable tip.<sup>15</sup> This needs a second operator as with the fiberoptic combination. Fiberoptic provided a view, however the bougie did not. The group of authors recommended inserting a flexible stylet into the tracheal tube to overcome the tracheal tube that had fallen posteriorly during tracheal intubation with the standard Airtraq.<sup>16</sup>

All these methods could be used and kept in mind as a step-by-step plan in real difficult airways in concordance with the Vortex approach.<sup>17</sup>

The Airtraq insertion took longer than the nasotracheal Airtraq NT in this study. Not having a tracheal tube guidance channel made the Airtraq NT thinner than the standard Airtraq. Not having a tube guidance channel allows for the management of the tube and the optic laryngoscope separately. Insertion of the standard Airtraq was a challenge and it prolonged the tracheal intubation time in morbidly obese patients and those with a limited mouth opening.<sup>4,18</sup> The combination of the Airtraq NT with a fiberoptic during a nasal fiberoptic intubation of a patient who was wearing a molded thoraco cervical collar with a mouth opening of 15 mm and bleeding from the nasal mucosa could ease and allow for monitoring of the whole tracheal intubation process.<sup>19</sup>

A recently study was published that simulated 480 patients with limited mouth opening and limited neck movement with a cervical collar compared the nasotracheal Airtraq NT, King-vision and A.P Advance MAC.<sup>20</sup> The first attempt success rate was better with the Airtraq NT (82%). A problem with tube direction through the vocal cords was reported as the reason for failure. All intubations were performed by airway experts and who were trained with all types of videolaryngoscopes in this study. They concluded that the unchanneled version of Airtraq was as effective as its standard channelled version. As such, the tracheal intubation performance of a videolaryngoscope depends on the shape of the blade not the guidance channel.<sup>20</sup>

Difficult Airway Society 2015 difficult airway guidelines recommended using the angulated-type video laryngoscopes with a stylet inserted tracheal tube to increase intubation success rates.<sup>6</sup> Some authors also inserted a stylet into the polyvinyl chloride tracheal tube, and they shaped it like a 'hockey stick' while attempting tracheal intubation with the Airtraq NT. They intubated all normal airway patients successfully within a total range of 10-23 seconds.<sup>2</sup> The tracheal intubation time description and the experience of the operators in this study were similar to ours, and the results were as well.<sup>2</sup>

A report of cranio-maxillo facial reconstructive surgery of congenital malformations in 12 pediatric and adult patients (age 1 year to 29 years) demonstrated that tracheal intubation could be performed with the Airtraq NT using it with a stylet inserted reinforced tracheal tube.<sup>20</sup> In contrast to our study, they shaped the stylet to a 90° angle and they introduced the stylet inserted tracheal tube from the right corner of the mouth.<sup>21</sup> This trial did not report the maneuvers needed, the exact insertion time or the tracheal intubation time for the Airtraq NT during oro-tracheal intubation.

The standard Airtraq must be repositioned with the help of three maneuvers to center the glottis.<sup>22</sup> We used maneuvers such as; the reinsertion maneuver which is the turning of the Airtraq right or left in-place, a removal of the device similar to the backward maneuver used to optimise the view to center the glottis view on the monitor. In addition, we used the 90° anti-clockwise rotation, cricoid pressure and cuff inflation maneuvers to facilitate the direction of the tracheal tube into the trachea.<sup>22,23</sup>

We used a polyvinyl chloride tracheal tube because it was shown that the success rate of intubation with the standard Airtraq was significantly higher with the polyvinyl chloride tubes when compared to straight reinforced tubes.<sup>24</sup>

The limitations of our study were that; our patients had normal airways not difficult airways, our operators were experienced, the operator was not blind to the device being used, and that our power calculation was for the tracheal intubation time not for the maneuvers, not for hemodynamic changes or postoperative minor complications. Further investigations are needed on this subject for the morbidly obese, for real difficult intubations or for those with different tracheal tube designs and so on.

In conclusion, even the standard Airtraq combined with a fiberoptic bronchoscope resulted longer intubation times this prolongation is clinically negligible. The fiberoptic combination with the standard Airtraq could be an option in selected difficult airway cases. Airtraq NT could be used as a hyper-angulated video laryngoscope for oro-tracheal intubation if needed. Backwards and reinsertion maneuvers could be used to optimise the view of the Airtraq, 90° anticlockwise rotation or cricoid pressure maneuvers could be used to improve the tube direction into the trachea.

#### **Acknowledgement**

This trial was presented as a poster at the World Anesthesia Management Meeting (WAMM) 13-16 November 2019, Amsterdam, Holland

#### **Compliance with Ethical Standards**

The study was approved by the Ethics Committee (KIA 2018/446 number – 2/10/2018) and patient consent was obtained (NCT03709524).

**Conflict of Interest**

The authors have no conflict or competing interests regarding the devices being used in this trial.

**Author Contribution**

Author contribution is equal.

**Financial Disclosure**

No funding source present.

**References**

- Niforopoulou P, Pantazopoulos I, Demestihia T, Koudouna E, Xanthos T. Video-laryngoscopes in the adult airway management: a topical review of the literature. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010;54:1050-1061. doi:10.1111/j.1399-6576.2010.02285.x
- Xue FS, Liao X, Yuan YJ, Wang Q, Liu JH. The nasotracheal Airtraq laryngoscope also may be useful for oro-tracheal intubation in anesthetized patients. *J Clin Anesth.* 2011;23(8):667-669. doi:10.1016/j.jclinane.2010.12.027
- Cook TM, Woodall N, Frerk C, on behalf of the Forth National Audit Project. Major complication of the airway management in the UK: results of the Forth National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists and the Difficult Airway Society Part 1: *Anaesthesia. Br J Anaesth.* 2011;106:617-31. doi:10.1093/bja/aer058
- Nishikawa K, Hukuoka E, Kawagishi T, Shimodate Y, Yamakage M. Efficacy of the Airtraq laryngoscope with a fiberoptic bronchoscope compared with that of Airtraq alone for tracheal intubation: a manikin study. *J Anesth.* 2011;25(1):93-7. doi:10.1007/s00540-010-1038-7
- Cook F, Lobo D, Martin M, et al. Prospective validation of a new airway management algorithm and predictive features of intubation difficulty. *Br J Anaesth.* 2019;122(2):254-254. doi:10.1016/j.bja.2018.09.021
- Ferk C, Mitchell VS, McNarry AF, al. Difficult Airway Society intubation guidelines working group. Difficult Airway Society 2015 guidelines for management of unanticipated difficult intubation in adults. *Br J Anaesth.* 2015;115(6):827-48. doi:10.1093/bja/aev371
- Matioc AA. Use of the Airtraq with a fiberoptic bronchoscope in a difficult intubation outside the operating room. *Can J Anaesth.* 2008;55(8):561-2. doi:10.1007/BF03016679
- Asai T, Shingu K. Difficulty in advancing a tracheal tube over a fiberoptic bronchoscope: incidence, causes and solutions. *Br J Anaesth.* 2004;92(6):870-81. doi:10.1093/bja/ae136
- Johnson DM, From AM, Smith RB, From RP, Maktabi MA. Endoscopic study of mechanisms of failure of endotracheal tube advancement into the trachea during awake fiberoptic oro-tracheal intubation. *Anesthesiology.* 2005;102(5):910-4. doi:10.1097/00000542-200505000-00008
- Yuan YJ, Xue FS, Liao X, Liu JH, Wang Q. Facilitating combined use of an Airtraq optical laryngoscope and a fiberoptic bronchoscope in patients with a difficult airway. *Can J Anaesth.* 2011;58(6):584-5. doi:10.1007/s12630-011-9484-8
- Xue FS, He N, Liu JH, Zhang YM. Use of a fiberoptic bronchoscope to facilitate tracheal intubation after failed intubation using the Airtraq laryngoscope. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010;54:256-7. doi:10.1111/j.1399-6576.2009.02100.x
- Gomez-Rios MA, Serradilla LN. Combined use of an Airtraq optical laryngoscope, Airtraq video camera, Airtraq wireless monitor and a fiberoptic bronchoscope after failed tracheal intubation. *Can J Anaesth.* 2011;58(4):411-2. doi:10.1007/s12630-011-9460-3
- Zhang S, Yi M. Airtraq laryngoscope-assisted fiberoptic intubation in a child with Pierre-Robin sequence: a case report. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(4): 6372-3. eCollection 2015.
- Gaszynski T. A combination of Airtraq and Truflex for intubation in morbidly obese patient. *J Clin Anesth.* 2018;44:32-33. doi:10.1016/j.jclinane.2017.10.012
- Xue FS, Liu JH, Yuan YJ, Liao X. Comments on comparison of the combined Airtraq laryngoscope and fiberoptic bronchoscope with the Airtraq alone for tracheal intubation. *J Anesth.* 2011;25(3):465-6.
- Xue FS, Liu HP, Xiong J, Liao X. A useful suggestion to facilitate tracheal intubation using the Airtraq laryngoscope in the infants with difficult airways. *Paediatr Anaesth.* 2010;20(7):678-9. doi:10.1007/s00540-011-1140-5
- Chrimes N, Fritz P. The Vortex Approach: Management of the Unanticipated Difficult Airway. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://rollcagemedic.com/resources/Archived\_newsletters/the-vortex-approach-management-of-the-unanticipated-difficult-airway.pdf
- Dhonneur G, Ndoko SK, Amathieu R, Attias A, Housseini EL, Polland C, et al. A comparison of two techniques for inserting the Airtraq laryngoscope in morbidly obese. *Anaesthesia.* 2007;62(8):774-7. doi:10.1111/j.1365-2044.2007.05128.x
- Schoettker P, Bathory I, Broome M. Use of the nasotracheal Airtraq to assist difficult nasal fiberoptic intubation. *Can J Anaesth.* 2008;55(12):884. doi:10.1007/BF03034066
- Kleine-Brueggene M, Buttenberg M, Greif R, Nabecker S, Theiler L. Evaluation of three unchannelled videolaryngoscopes and the Macintosh laryngoscope in patients with a simulated difficult airway: a randomized, controlled trial. *Anaesthesia.* 2017;72(3):370-378. doi:10.1111/anae.13714
- Ferrari F, Marchetti G, Picardo SG. The use of nasotracheal Airtraq laryngoscope with reinforced endotracheal tube: our experience. *Paediatr Anaesth.* 2014;24(8): 890-1. doi:10.1111/pan.12459
- Dhonneur G, Abdi W, Amathieu R, Ndoko S, Tual L. Optimising tracheal intubation success rate using the Airtraq laryngoscope. *Anaesthesia.* 2009;64(3):315-9. doi:10.1111/j.1365-2044.2008.05757.x
- Riad W, Ansari T. Effect of cricoid pressure on the laryngoscopic view by Airtraq in elective caesarean section: a pilot study. *Eur J Anaesthesiol.* 2009;26(11):981-2. doi:10.1097/EJA.0b013e32832e9a32
- Dimitriou VK, Zogogiannis ID, Douma AK, et al. Comparison of standard polyvinyl chloride tracheal tubes and straight reinforced tracheal tubes for tracheal intubation through different sizes of the Airtraq laryngoscope in anesthetized and paralyzed patients: a randomized prospective study. *Anesthesiology.* 2009;111(6):1265-70. doi:10.1097/ALN.0b013e3181c0ad5b



## Short Report | Kısa Bildiri

# PROTECTION FROM AEROSOLS DURING MICROSCOPIC MASTOID SURGERY IN THE COVID-19 PANDEMIC

## COVID-19 PANDEMİSİNDE MİKROSKOPİK MASTOİD CERRAHİSİ SIRASINDA OLUŞAN AEROSOLLERDEN KORUNMA

Fatih Mutlu<sup>1</sup>, Ata Alperen Ersahan<sup>1\*</sup>, Murat Ozturk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kocaeli University, Medical Faculty, Otorhinolaryngology Department, İzmit, Kocaeli, Türkiye.



### ABSTRACT

**Objective:** To design a protective method from aerosols during mastoid surgery in COVID-19 pandemic.

**Methods:** We designed and applied a barrier tent from microscope to surgical field for four procedures of otologic surgeries.

**Results:** There were no symptoms nor signs of COVID-19 infection in the surgery team.

**Conclusion:** This protective method will provide a safe and comfortable way to perform microscopic mastoid surgery.

**Keywords:** Covid-19, mastoid surgery, barrier tent, aerosols

### ÖZ

**Amaç:** COVID-19 pandemisinde mastoid cerrahisi sırasında oluşan aerosollere karşı koruyucu bir yöntem geliştirmek.

**Yöntem:** Dört otolojik cerrahi için mikroskoptan cerrahi sahaya uzanan bariyer çadır dizayn edip, uyguladık.

**Bulgular:** Cerrahi ekipten COVID-19 semptomu gösteren kimse olmadı.

**Sonuç:** Bu koruyucu yöntem mikroskopik mastoid cerrahisi uygulaması için güvenli ve konforlu bir yol olarak görünmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Covid-19, mastoid cerrahisi, koruyucu çadır, aerosol

\*Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: Ata Alperen Ersahan; Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kulak Burun Boğaz ABD, Umuttepe, 41001, Kocaeli, Türkiye

Phone/Telefon: +90 (262) 303 82 20 e-mail/e-posta: ataersahan@hotmail.com

Submitted/Başvuru: 25.05.2021

Accepted/Kabul: 28.06.2022

Published Online/ Online Yayın: 15.10.2022



## Introduction

COVID-19, a member of the Coronaviridae family, is a mono-chain, positive polarity, enveloped RNA virus which started as an epidemic in December 2019 in Wuhan, China and developed into a pandemic.<sup>1</sup> COVID-19 causes a dense viral load on the upper respiratory tract (URT) in infected individuals. For this reason, otorhinolaryngologists are at great risk during both examination and surgery due to released aerosols from the patient's URT.<sup>2</sup> It is reported that the virus was found in the middle ear due to the direct relation between the middle ear and the nasopharynx.<sup>3</sup> High speed drilling and irrigation during mastoid surgery increase aerosol release.<sup>4</sup> An N95 mask, a face shield, glasses, a bonnet and overalls are the main items of personal protective equipment (PPE).<sup>1</sup> The difficulty of working while wearing a face shield and the increased risk of aerosolization during microscopic surgery led us to take more precautions. Thus, we aimed to design a more comfortable and useful method for protection from aerosols.

## Methods

A senior surgeon (FM) performed four microscopic mastoid surgeries in a tertiary hospital at the height of the COVID-19 pandemic in our country. The first patient was a 24-year-old female with a recurrent cholesteatoma. The second patient was a 59-year-old male with a massive cholesteatoma eroding the posterior wall of the external ear canal. The third patient was a 51-year-old female with a recurrent cholesteatoma with vertigo. On these patients, we performed a canal wall down mastoidectomy and tympanoplasty with mastoid cavity obliteration. The last patient was a 41-year-old female with a draining ear having a marginal perforation in the anterosuperior quadrant. On this patient we performed a canal wall up mastoidectomy and an anterior pull through tympanoplasty.

We designed and placed an isolator tent between the surgical area and the microscope to protect the surgeon, resident, nurses and anesthetists. The top of the triangle was on the microscope. The tent covered all surgical areas from the top of the operating table to the neck of the patient. The tent was flexible enough to allow the surgeon and the resident to use their hands comfortably. All patients had COVID-19 PCR tests 24 hours before the surgery, and all were negative. All participants in the operating room used N95 masks, and all except the surgeons also wore a face shield.

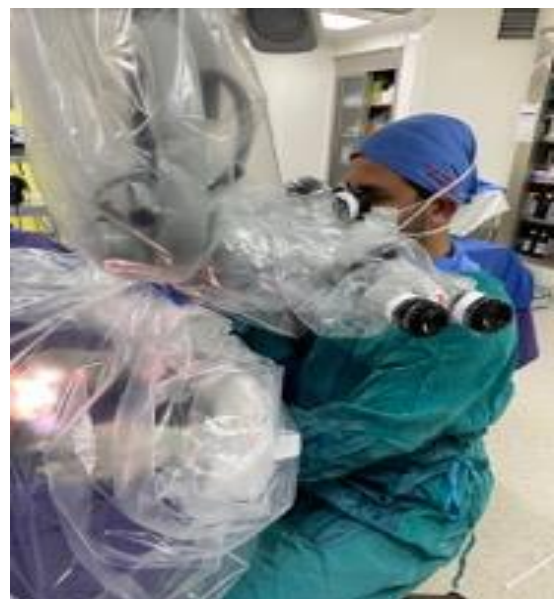
The first case was prepared and draped. After the incision and preparation of the fascia of the temporalis muscle, a 200x300 cm arthroscopy covering (Tio Medikal Inc., İzmir, Turkey) with a large elastic hole in the center was placed on the microscope (Figure 1). Two other holes were cut for the oculars of the surgeon and the resident. The principal surgeon put his hands in the surgical field from the inferior of the triangle, and a bigger hole was

cut for the resident's arms to reach the surgical field. An extra aspiration system was placed on the tent to aspirate the aerosols in the mastoidectomy region. The major deficiency with this tent was the opacity of the cover, which meant the surgeon could not see the patient with naked eyes. Consequently, we decided to use a transparent cover for the subsequent patients.



**Figure 1.** The opaque barrier tent with arthroscopic cover

In the second operation, we placed a second microscope cover (Morton Medical Inc., İzmir, Turkey) on the oculars. Because of the narrowness of the cover, we cut it vertically and pasted the edges to the surgical field with sterile plaster. The principal surgeon placed his hands in the surgical field from inferior of the triangle, and a hole was cut for the resident's arms to reach the surgical field. As with the first surgery, an extra aspirator was used. For the last two operations, we decided to reverse the cover, and cut the distal one third. After removing the first microscope cover's lens cover, we placed the second reversed microscope cover's lens to the microscope. The second cover was spread over the surgical area (Figure 2). This method took the least preparation time.



**Figure 2.** The transparent barrier tent with microscope cover



## Results

None of individuals in the operating room during these surgeries had COVID-19-like symptoms for at least three weeks afterward.



**Figure 3.** The bone dust spread to the medial surface of the transparent barrier tent

## Discussion

No clear statement has been made about the spread of COVID-19 during mastoid surgery. COVID-19 RT-PCR test sensitivity is between 50-79% in some studies.<sup>5</sup> Thus, in a pandemic we must behave as though all patients undergoing mastoid surgery are positive, and that adequate PPE must be used.<sup>6</sup> Dhruv et al. showed the contamination of the fluorescent particles during mastoid surgery.<sup>7</sup> Chen et al. pointed out the spread of bone dust during mastoid surgeries.<sup>4</sup> We also saw bone dust on the medial surface of the cover and we did not see bone dusts on outer side of the tent (Figure 3). Performing surgery under a cover did not put the surgeon in an uncomfortable position. The covers used in this method were very cheap (about 5 USD each), so there was not a significant extra cost. The preparation time was 15 minutes for the first operation but only five minutes for the last operation. Thus, the operation time did not increase by much. For complications of acute or chronic otitis media, emergency surgery could be required without a COVID-19 test being administered first.<sup>8</sup> Based on the results of our study, it is difficult to say that the barrier tent method is a method that will provide definite protection against COVID-19. However, this protective method can provide a safe and comfortable operation in cases requiring emergency mastoid surgery. More studies are needed to quantify the protection of the barrier tent method against COVID-19 and all microorganisms with similar transmission pathways.

## Compliance with Ethical Standards

The Ethics Committee of Kocaeli University approved the study (Decision number: KÜ GOKAEK-2021/16.01; date: 23.09.2021).

## Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

## Author Contribution

FM, AAE, MÖ: Concept; FM, AAE, MÖ: Design; FM, AAE, MÖ: Supervision; FM, AAE, MÖ Resources; FM, AAE, MÖ: Materials; FM, AAE, MÖ: Data collection and/or processing; FM, AAE, MÖ: Analysis and/or interpretation; FM, AAE, MÖ: Literature search; FM, AAE, MÖ: Writing manuscript; FM, AAE, MÖ: Critical review.

## Financial Disclosure

None.

## References

1. Republic of Turkey, Ministry of Health COVID-19 Science Board Study Guide. Available at: <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/covid-19-rehberi.html> Accessed July 23, 2020. [in Turkish]
2. Chan JYK, Wong EWY, Lam W. Practical Aspects of Otolaryngologic Clinical Services During the 2019 Novel Coronavirus Epidemic: An Experience in Hong Kong [published online ahead of print, 2020 Mar 20]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020. doi:10.1001/jamaoto.2020.0488
3. Sawada S, Okutani F, Kobayashi T. Comprehensive detection of respiratory bacterial and viral pathogens in the middle ear fluid and nasopharynx of pediatric patients with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2019;38(12):1199-1203. doi:10.1097/INF.0000000000002486.
4. Chen JX, Workman AD, Chari DA, et al. Demonstration and mitigation of aerosol and particle dispersion during mastoidectomy relevant to the COVID-19 era [published online ahead of print, 2020 May 8]. *Otol Neurotol.* 2020. doi:10.1097/MAO.0000000000002765.
5. He JL, Luo L, Luo ZD, et al. Diagnostic performance between CT and initial real-time RT-PCR for clinically suspected 2019 coronavirus disease (COVID-19) patients outside Wuhan, China. *Respir Med.* 2020. doi:10.1016/j.rmed.2020.105980
6. Gordon SA, Deep NL, Jethanamest D. Exoscope and Personal Protective Equipment Use for Otolologic Surgery in the Era of COVID-19. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;163(1):179-181. doi:10.1177/0194599820928975
7. Sharma D, Rubel KE, Ye MJ, et al. Cadaveric Simulation of Otolologic Procedures: An Analysis of Droplet Splatter Patterns During the COVID-19 Pandemic [published online ahead of print, 2020 May 19]. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020. doi:10.1177/0194599820930245
8. George M, Alexander A, Mathew J, et al. Proposal of a timing strategy for cholesteatoma surgery during the COVID-19 pandemic [published online ahead of print, 2020 May 15]. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;1-5. doi:10.1007/s00405-020-06037-0



## Case Report | Olgu Sunumu

# INSIDIOUS DISEASE DIAGNOSED 20 YEARS AFTER EXPOSURE: SILICOSIS, A CASE REPORT

## MARUZ KALIMDAN 20 YIL SONRA TANI ALAN SİNSİ HASTALIK: SİLİKOZİS, BİR OLGU SUNUMU

Yusuf Samir Hasanlı<sup>1\*</sup>, Meral Turk<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ege University, Faculty of Medicine, Department of Internal Diseases, Department of Occupational Diseases, Izmir, Türkiye. <sup>2</sup>Ege University, Faculty of Medicine, Department of Public Health, Department of Occupational Diseases, Izmir, Türkiye.



### ABSTRACT

Pneumoconiosis is defined as an irreversible disease characterized by the accumulation of inorganic dust in the lungs and the fibrotic tissue response to the accumulated dust. The occurrence of the disease is directly related to the duration of exposure to dust, the amount of dust, its physicochemical properties and dust control measures of the environment. The cause is obvious and it is a completely preventable disease. It is one of the important problems in silicosis, the most common and known type of pneumoconiosis, that it continues to progress even after dust exposure ends. Our case is a 46-year-old male patient who was mainly exposed to silica dust for a total of five years. The detailed history, physical examination, imaging, and laboratory results of the patient who applied for exertional dyspnea after many years of silence were evaluated. In the patient's anamnesis, the history of working in a quartz mine 20 years ago played a key role in the diagnosis together with radiological imaging, and it was decided that he had silicosis after excluding some diseases included in the differential diagnosis. We wanted to draw attention to the fact that in such cases, the progression of the disease after exposure, the ability to remain silent for decades, and most importantly, the detailed work history of the patients helps the diagnosis.

**Keywords:** Pneumoconiosis, silicosis, exertional dyspnea, quartz, silica

### ÖZ

Pnömkonyoz, inorganik tozların akciğerlerde birikmesi, biriken toza karşı akciğerlerde gelişen fibrotik doku yanıtıyla karakterize, geri dönüşümsüz bir hastalık olarak tanımlanır. Hastalığın meydana gelmesi, toza maruz kalınan süre, tozun miktarı, fizikokimyasal özellikleri ve ortamın toz kontrol tedbirleri ile doğrudan ilişkilidir. Nedeni bilinen ve tamamen önlenbilir bir hastalıktır. Pnömkonyozun en yaygın ve bilinen türü olan silikozisde toz maruziyeti sonlansa bile progresyonuna devam etmesi önemli sorunlardan biridir. Olgumuz, 46 yaşında erkek hasta olup toplam beş yıl boyunca ağırlıklı olarak silika tozuna maruz kalmıştır. Sessiz geçen uzun yılların ardından efor dispnesi nedeniyle başvuran hastanın detaylı öykü, fizik muayene, görüntüleme, laboratuvar sonuçları değerlendirildi. Hastanın anamnezinde 20 yıl önce kuvars madeninde çalışma öyküsü radyolojik görüntülemeyle birlikte tanıda anahtar rol oynadı ve ayrıca tanıya giren bazı hastalıkların da dışlanması ile silikozis olduğuna karar verildi. Olguyla, bu tür durumlarda maruziyet sonrası hastalığın progresyonunun devam etmesi, dekatlar boyu sessiz kalabilmesi ve en önemlisi, hastaların detaylı iş öyküsünün alınmasının tanıya yardımcı olmasına dikkat çekmek istedik.

**Anahtar Kelimeler:** Pnömkonyoz, silikozis, efor dispnesi, kuvars, silika

\*İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: Yusuf Samir Hasanlı; Ege University, Faculty of Medicine, Department of Internal Diseases, Department of Occupational Diseases, Izmir, Türkiye

Telefon/Phone: +90 (507) 535 22 38 e-posta/e-mail: dryusufsmrh@gmail.com

Başvuru/Submitted: 17.06.2022

Kabul/Accepted: 17.08.2022

Online Yayın/Published Online: 15.10.2022

## Introduction

Silicosis is one of the oldest occupational diseases known to man, caused by breathing in crystalline silica dust. This progressive disease causes death due to pulmonary fibrosis and unfortunately there is no current treatment.<sup>1</sup> The most common forms of crystalline silica in occupational exposures are quartz, tridymite and cristobalite. The duration of exposure to silica can lead to one of three forms of disease; chronic silicosis (after exposure to respirable dust containing less than 30% quartz for more than 10 years), subacute or accelerated silicosis (after exposure to a heavier dust load within 2-5 years), and acute silicosis (usually within a few months after exposure to finer and denser dust). Workers with a high potential for contracting the disease; miners, foundry workers, tunnel drillers, quarry workers, stone carvers, ceramic workers, silica flour production workers and sandblasters.<sup>2</sup> The diagnosis of silicosis is usually based on a history of significant exposure to silica dust and concordant radiological features, with the exclusion of other diagnoses such as miliary tuberculosis, fungal infections, sarcoidosis, idiopathic pulmonary fibrosis, rheumatoid nodules, other interstitial lung diseases, and carcinomatosis. Chest X-ray consists of generally faint-looking opacities, 1-10 mm in diameter, located in the upper lobe and posterior part of the lung. High Resolution Computed Tomography (HRCT) scan findings; upper lobe posteriorly located uniform, centrilobular and subpleural small nodules, hilar and mediastinal lymphadenopathies (some in the form of "eggshell"), pleural-parenchymal bands, emphysema, etc. occurs. Some nodules may be calcified.<sup>3,4</sup> There is no specific treatment method. The primary treatment procedure is to eliminate the source of exposure and to enroll patients in a pulmonary rehabilitation program.<sup>4</sup>

## Case Report

Our case is a 46-year-old male patient who applied with the complaint of exertional dyspnea, which has been increasing for the last 10 years. Although he applied to hospitals with this complaint several times before, a clear diagnosis was not made. When the patient's work history was taken, he worked as a vibratory drill and dynamite worker in an iron-oxide ore mine between 1992-1995 and in a quartz mine between 1997-1999. After drilling the rocks with a drill and placing dynamite, he performs the blasting operation and then makes the necessary controls. He said there was serious dust around. For the last 20 years, he has been working part-time as a cook in a restaurant. He described no dust exposure in the restaurant. The patient has a history of diabetes mellitus and hypertension. The father died of lung cancer. No history of drug use. Although he has a 10 pack-year smoking history, he quit 16 years ago. No rales or rhonchi was heard in the physical examination. Pulmonary Function Test (SFT): FEV1/FVC: 76%, FEV1: 3.38 L (88%), FVC: 4.41 L (94%), DLCO\_SB: 24.5 ml/(min\*mmHg) (77%),

KCO\_SB: 4.79 ml/(min\*mmHg\*L) (107%), TLC\_SB: 5.31 L (74%). He finished the six-minute walking test at 356 meters without getting tired (before: BORG: 2, saturation: 99%, heart rate: 92/min; after: BORG: 3, saturation: 99%, heart rate: 104/min). Biochemistry, hemogram, sedimentation, C-reactive protein and rheumatological tests were within normal values. HRCT was requested after faint nodules were seen in the upper zones in the patient's chest X-ray (Figure 1).

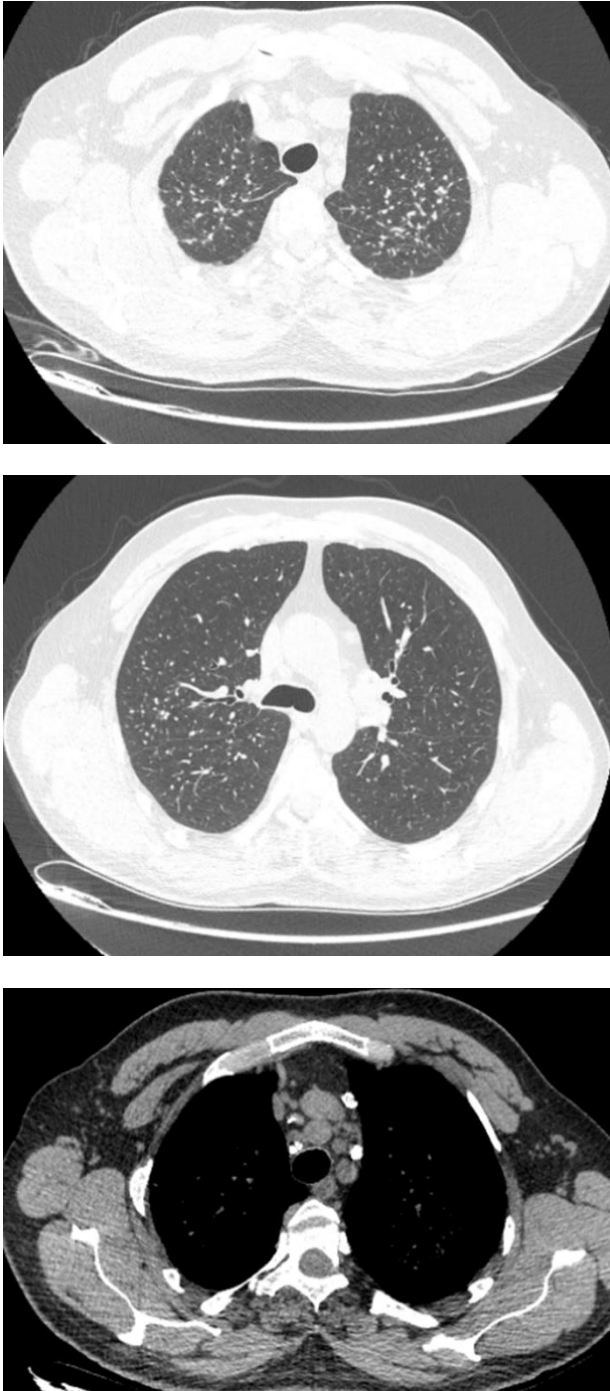


**Figure 1.** Chest X-ray of the patient

HRCT of the patient was reported as multiple lymphadenopathies, some eggshell-shaped, in the mediastinum and hilar region, multiple small-sized pulmonary nodules with perilymphatic distribution pattern, prominent in the upper lobes of both lungs, pleural-parenchymal thickenings, and fibrotic changes accompanying the nodules (Figure 2). After excluding the diseases included in the differential diagnosis (such as sarcoidosis, rheumatoid nodules, tuberculosis and fungal infections), we accepted the case as chronic complicated silicosis and we evaluated the posteroanterior chest X-ray as q/q 2/2 at, ax, hi, es according to the International ILO (International Labor Organization) Pneumoconiosis Standardization.

## Discussion

Our case worked as a vibratory drill and dynamite worker in the mine for a total of about five years, two years apart. As a result of the detailed occupational anamnesis, imaging findings, biochemical markers, pulmonary diseases and radiology consultations of the patient who applied to us for the investigation of dyspnea that occurred years later, we decided that he had chronic complicated silicosis, excluding other causes.



**Figure 2.** HRCT image of the patient

Chronic silicosis is the most common form of the disease. It develops after more than 10 years of exposure to relatively low-to-moderate concentrations of silicon dust. Patients may present with a wide range of clinical findings ranging from asymptomatic status to chronic cough, exertional dyspnea, fatigue, and weight loss. Classical radiological finding is diffuse nodular pattern mostly in bilateral upper lobe and posterior. Nodules are less than 10 mm in diameter. However, when the nodules merge, they form "choalescences" exceeding 10 mm, which is an indication of progress towards Progressive Massive Fibrosis (PMF). Hilar "eggshell" calcifications may be seen. The diagnosis is made according to a well-received occupational history, radiological imaging and

differential diagnosis of other diseases. If necessary, bronchoalveolar lavage (BAL), lymph node sampling and lung biopsy can be performed. Today, invasive procedures are avoided unless necessary for the diagnosis of silicosis.<sup>3,5</sup>

Unlike many interstitial lung diseases, silicosis is selected because it is seen at a relatively younger age, progresses more slowly, and is seen in more than one person in the same environment. In an interstitial lung disease, the diagnosis of silicosis can easily be overlooked unless a comprehensive occupational history is taken. In a pathology series, occupational etiology was shown to be overlooked in 25% of lung biopsies with prediagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF), and the diagnosis was made by mineralogical analysis.<sup>3</sup>

In silicosis, the disease may develop or progress even after occupational exposure has ceased. Due to the long latent period (years-decades) from initial exposure to disease development, some cases of silicosis may not be diagnosed until the end of their lives.<sup>6,7</sup>

With this patient, we wanted to draw attention to what kind of picture the exposure to dust caused in a total of 5 years due to the nature of the work he did 20 years ago. As can be seen from the patient's history, he had no respiratory problems during the period he worked in the mine, and he had no emergency medical record (for acute or accelerated silicosis). This is a sign that chronic complicated silicosis can occur after less than 10 years of dust exposure.

In conclusion, it should not be forgotten that a good occupational history should be taken from every patient presenting with symptoms such as exertional dyspnea, sputum, cough, and if the patient's chest radiology findings indicate interstitial and parenchymal involvement. In addition, occupational exposures not only cause pneumoconiosis but may also increase the risk of idiopathic interstitial lung diseases. When evaluating a new case of interstitial lung disease (ILD), the occupational history should be questioned before calling it idiopathic, and in the absence of occupational exposure, the definition of idiopathic should be used.

#### **Compliance with Ethical Standards**

Informed consent was obtained from the patient.

#### **Conflict of Interest**

The authors declare no conflicts of interest.

#### **Author Contribution**

YSH: Design, concept, data collection, writing, literature search; MT: Design, concept, writing

#### **Financial Disclosure**

None

#### **References**


1. Guarnieri G, Mauro S, Lucernoni P, et al. Silicosis in finishing workers in quartz conglomerates processing. *Med Lav.* 2020;111(2):99-106. doi:10.23749/mdl.v111i2.9115

2. Balmes JR. Occupational lung diseases. In: Ladou J, Harrison RJ, ed. *Current Diagnosis and Treatment, Occupational and Environmental Medicine*. 5th Edition. San Francisco: Mc Graw Hill Education, Lange; 2014:23:901-960.
3. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Pnömokonyozlarda Sağlık Gözetimi, Klinik Tanı, Kayıt, Bildirim ve İzlem Protokolü. Ankara 2021. s.146 [T.R. Ministry of Health, General Directorate of Health Services. Health Surveillance, Clinical Diagnosis, Registration, Notification and Follow-up Protocol in Pneumoconiosis. Ankara 2021. p.146]. <https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/pnomkonyozklinikprotokol04032021pdf.pdf>
4. Mlika M, Adigun R, Bhutta BS. Silicosis. [Updated 2022 Feb 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537341/>
5. Barnes H, Goh NSL, Leong TL, Hoy R. Silica-associated lung disease: An old-world exposure in modern industries. *Respirology*. 2019;24(12):1165-1175. doi:10.1111/resp.13695
6. Casey ML, Mazurek JM. Silicosis prevalence and incidence among Medicare beneficiaries. *Am J Ind Med*. 2019;62(3):183-191. doi:10.1002/ajim.22944
7. Cullinan P, Reid P. Pneumoconiosis. *Prim Care Respir J*. 2013;22(2):249-252. doi:10.4104/pcrj.2013.00055

## Case Report | Olgu Sunumu

# TREATMENT OF HEPATIC HYDATID CYST RUPTURE INTO THE BILIARY TRACT: ENDOSCOPIC EVACUATION

## SAFRA YOLUNA RÜPTÜRE HEPATİK KİST HİDATİK TEDAVİSİ: ENDOSKOPIK DRENAJ

 Esat Taylan Ugurlu<sup>1</sup>,  Mehmet Baykan<sup>2\*</sup>,  Yunus Donder<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mehmet Akif Inan Education and Research Hospital, Sanliurfa, Türkiye. <sup>2</sup>Kayseri City Hospital, Department of General Surgery, Kayseri, Türkiye.



### ABSTRACT

Hydatid cyst disease is a zoonotic disease caused by the transmission of Echinococcus granulosus, which is in the cestode class, to humans during the larval period. This disease causes serious problems by affecting public health and national economy as an important parasitic disease, especially in many developing countries. Liver cyst cysts can be complicated according to their diameter and location. Complication rate reaches 60%. The leading complications are bile duct involvement and related complications. Bile duct problems should be solved first in cysts associated with biliary tract. ERCP and endoscopic sphincterotomy can be performed. Here we discussed the treatment and management of a 35-year-old male patient with hydatid cyst that opened into the biliary tract with ERCP, who presented to the emergency room with fever and signs of infection.

**Keywords:** Endoscopic cyst evacuation, cholangitis, endoscopic retrograde cholangiopancreatography

### ÖZ

Kist hidatik hastalığı sestod sınıfında yer alan Echinococcus granulosus'un larval döneminde insana bulaşmasıyla oluşan zoonotik bir hastalıktır. Bu hastalık özellikle gelişmekte olan birçok ülkede önemli parazitik hastalık olarak halk sağlığını ve ulusal ekonomiyi etkileyerek ciddi problemler oluşturur. Karaciğer kist hidatikleri çapına ve yerleşim yerine göre komplike olabilirler. Komplike olma oranı %60'ları bulmaktadır. Komplikasyonların başında safra yolu iştiraki ve buna bağlı gelişen komplikasyonlardır. Safra yollarıyla iştiraki olan kistlerde safra yolu sorunları öncelikle çözümlenmelidir. Bunun için ERCP ve endoskopik sfinterotomi yapılabilir. Bizde burada acile ateş ve enfeksiyon bulguları ile başvuran 35 yaşındaki safra yoluna açılan kist hidatik hastasının ERCP ile tedavisini ve yönetimini tartıştık.

**Anahtar Kelimeler:** Endoskopik kist drenajı, kolanjit, endoskopik retrograde kolanjiopankreatikografi

## Introduction

Hydatid cysts are a parasitic disease caused by *Echinococcus granulosus*, most commonly located in the liver with a rate of 50-70%.<sup>1</sup> The most frequent complication of hepatic hydatid cysts is intrabiliary rupture, with an incidence of 5-25% in some series.<sup>2</sup> Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is accepted as the gold standard for determining the relationship between the cyst and the biliary tract; it is also used for treatment.<sup>3</sup> Surgery used to have a crucial role in diagnosing and treating all the complications due to hydatid cyst rupture into the biliary tract. However, today, less invasive or noninvasive methods are used.

As the cyst ruptures into the biliary tract, mechanical jaundice and ascending bacterial infection may develop.<sup>4</sup> There have been rare cases of acute pancreatitis resulting from the intrabiliary rupture of a liver hydatid cyst.<sup>5</sup> In this case report, we presented the diagnosis and follow-up of a patient with hepatic hydatid cyst, who presented with complications of obstructive jaundice acute cholangitis, and acute pancreatitis due to intrabiliary rupture, and their treatment by endoscopic cyst evacuation.

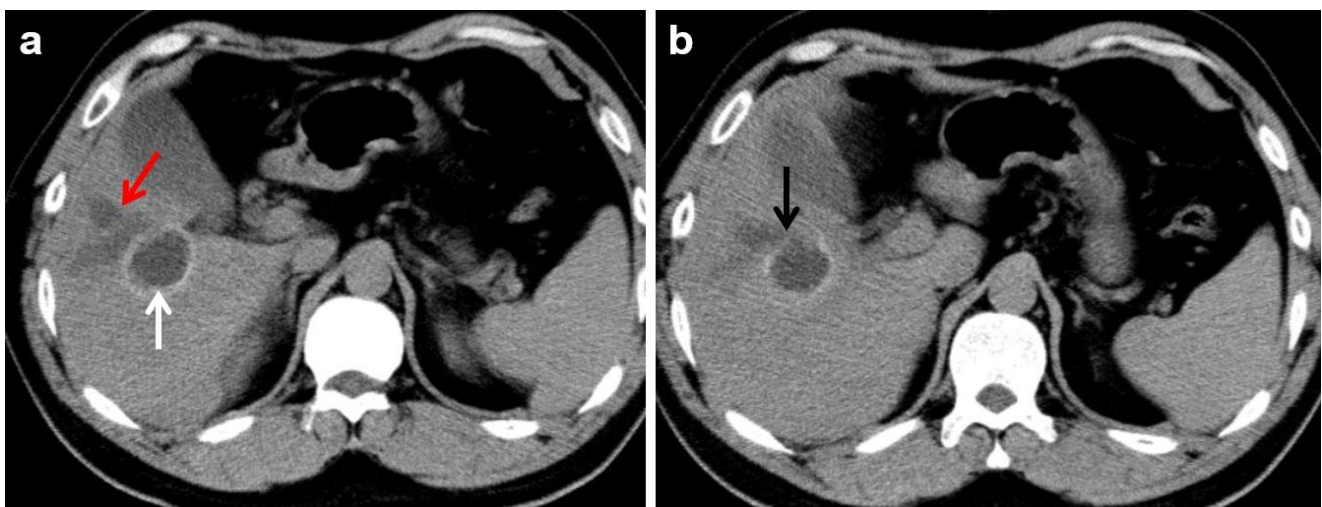
## Case Report

A 35-year-old male patient was admitted to our hospital's emergency department with complaints of abdominal pain, vomiting, fever, and jaundice lasting for two days. He had no previously known disease or any significant finding in his family history. Physical examination revealed severe tenderness in the epigastric region and in the right upper quadrant of the abdomen. His body temperature was 38.4 °C. Some laboratory findings were very high: serum aspartate transaminase (AST) was 161 U/L (reference range: 5-41), alanine aminotransferase (ALT) 299 U/L (reference range: 5-40), total bilirubin 6.70

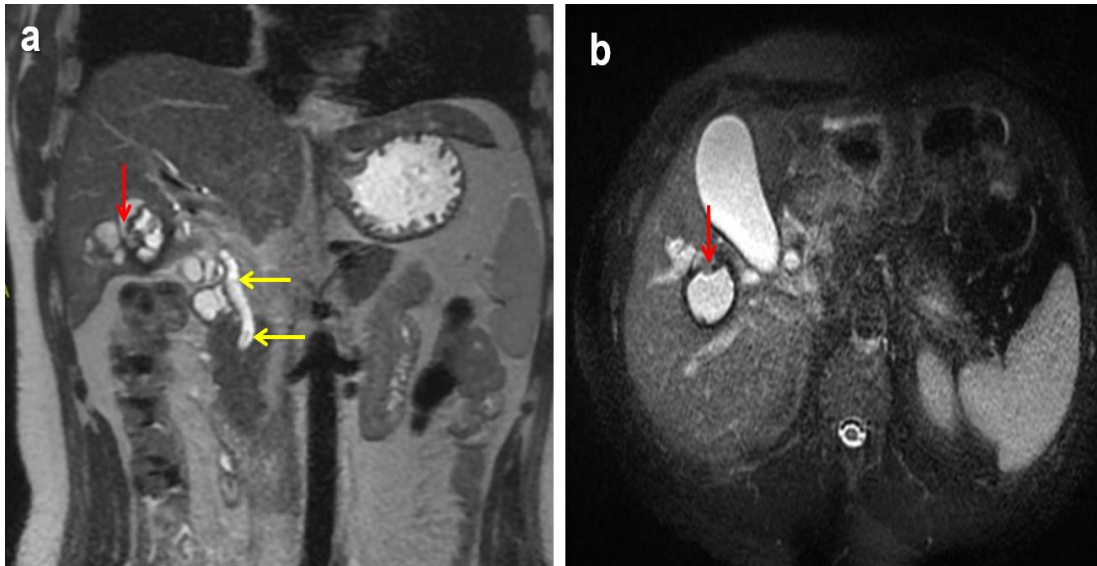
mg/dl (reference range: 0.2-1.2), direct bilirubin 5.23 mg/dl (reference range: 0-0.3), amylase 2402.40 U/L (reference range: 28-100), and lipase 1445.80 IU/L (reference range: 13-60). Besides, leukocyte was 13.55 (reference range: 3.7-10.1) and CRP (C-Reactive protein) 44.71 mg/L (reference range: <5). Computed tomography (CT) of the abdomen revealed a 37-mm-diameter cystic lesion with a calcified wall in liver segment 4 and dilatation in the biliary tract adjacent to the cyst. We also observed a connection between the cyst and the biliary tract (Figure 1). MR and MRCP images revealed a fistula between the cyst and the intrahepatic biliary tract, an enlarged common bile duct, and membranes of the cyst in the common bile duct lumen (Figure 2). With these findings, the patient was diagnosed with a rupture of the hydatid cyst into the biliary tract, acute cholangitis and acute pancreatitis.

## Treatment and Management

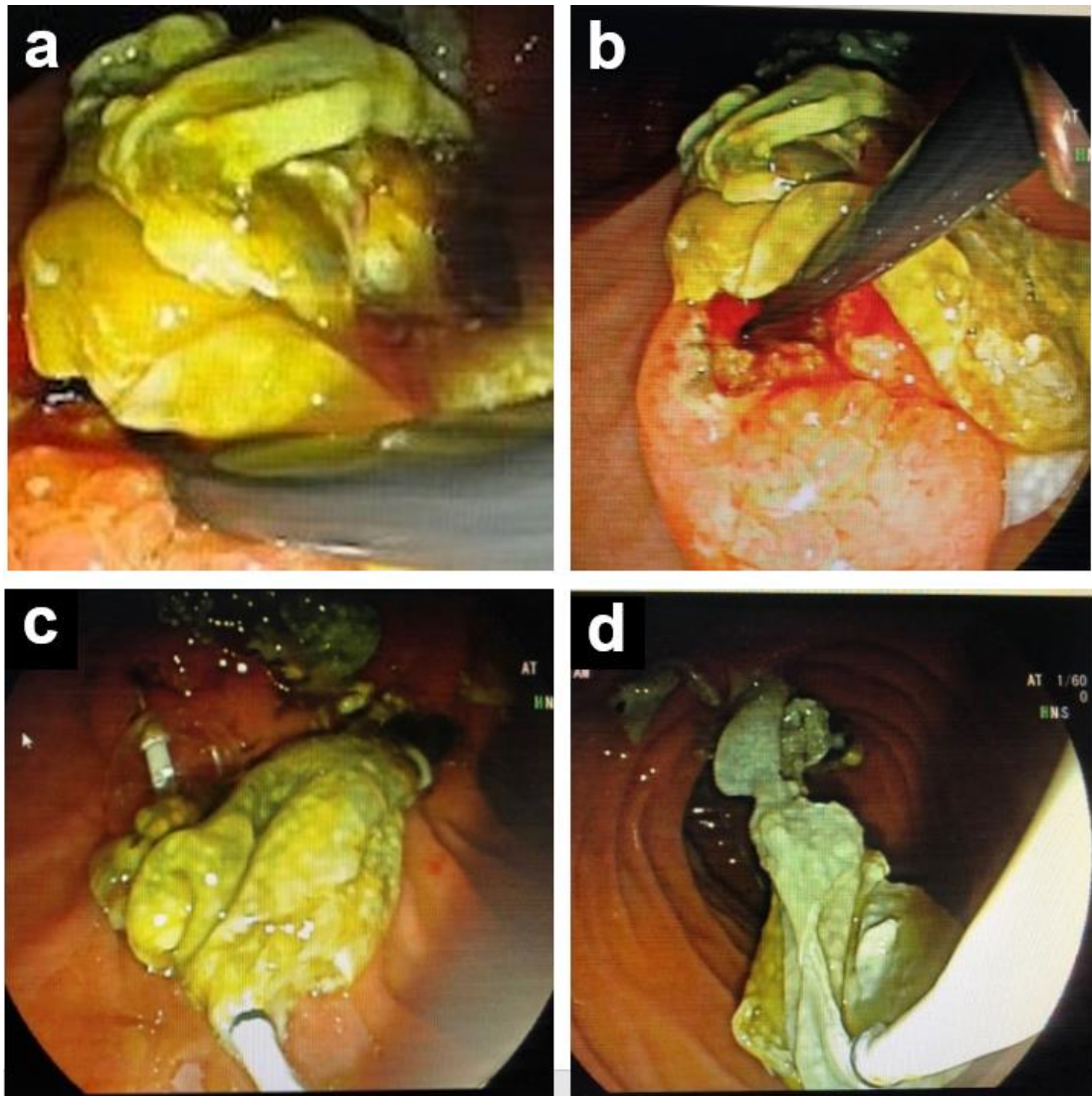
The patient was started on ciprofloxacin 10 mg/kg IV and fluid replacement. After IV antibiotic treatment, the patient underwent ERCP. Ampulla of Vater was difficult to cannulate because it was very edematous. A 10 fr 10 cm plastic stent was placed in the common bile duct to ensure bile flow. The patient was discharged on the 1<sup>st</sup> day after ERCP. Two months after discharge, the patient was taken to the ERCP procedure again. Using basket-tipped catheter and balloon catheters, a large amount of the hydatid cyst, daughter vesicles, and cyst membranes were evacuated into the duodenum (Figure 3). The patient was discharged on the 1<sup>st</sup> day after the second ERCP procedure. Two months later, the patient was invited to the hospital for re-evaluation. Clinical findings and biochemical laboratory values were observed to be within normal limits. Post-treatment CT of the abdomen revealed that the cyst was completely disappeared, and the bile duct dilatation was improved. Only a 2-cm-diameter hypodensity remained, which was interpreted as sequelae change at the lesion site (Figure 4).



**Figure 1.** Axial sectional images on CT of the abdomen show hydatid cyst with calcified wall (white arrow) and biliary tract dilatation (red arrow) adjacent to the cyst (a). A fistula is visible between the cyst and the biliary tract (black arrow) (b)

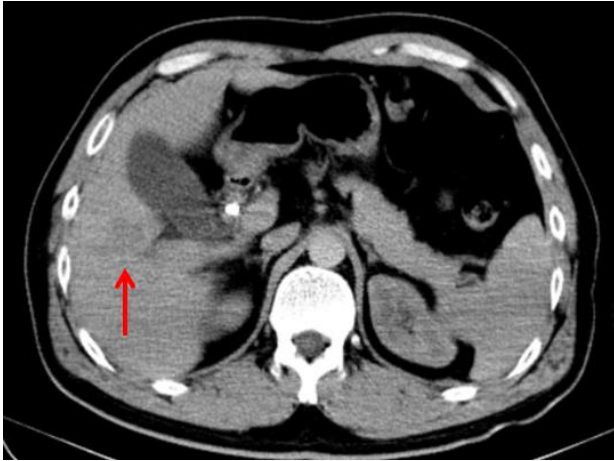


**Figure 2.** Coronal (a) and axial (b) T2-weighted MR images show the junction between the cyst and the biliary tract (red arrows). Also, the coronal T2-weighted image (a) shows enlarged common bile duct and filling defects of the cyst in the lumen (yellow arrows)



**Figure 3.** ERCP examination shows bile-stained membranes (a), papillotomy (b), cyst membranes being swept into the duodenum with balloon catheter (c), and cyst content reduced into the duodenum (d)





**Figure 4.** Post-treatment CT of the abdomen shows that the cyst disappeared and the biliary tract dilation improved (red arrow)

## Discussion

Rupture into the biliary tract may have various clinical presentations, ranging from asymptomatic cases to jaundice, cholecystitis, cholangitis, liver abscess, pancreatitis, and septicemia, in proportion to the size of the cysto-biliary communication.<sup>6</sup>

One of complications associated with intrabiliary rupture is acute pancreatitis.<sup>2</sup> Hydatid cyst rupture into the biliary tract is a rare and serious complication. For cysts that are connected to the bile duct, the treatment approach changes vastly compared to normal cysts.<sup>7</sup> Daughter vesicles and their membranes can obstruct the biliary tract, resulting in obstructive jaundice and cholangitis.

Liver hydatid disease is asymptomatic in 40-60% of cases, while the rest may present with minor or major complications.<sup>8</sup> Since hydatid cysts are involved in different organs, it presents with different clinical findings. Hence, we emphasize that it is crucial to keep in mind the complications that may develop during the course of hydatid cyst and the clinical findings associated with them for early diagnosis and treatment. Cyst rupture, which can occur spontaneously or with trauma, is the best known complication. Findings for such cases include elevated liver enzymes and bilirubin levels, right upper quadrant pain in the abdomen, recurrent cholangitis, haemobilia findings, and if there is obstruction at the level of the ampulla of Vater, pancreatitis and elevated amylase levels.

Hydatid cyst rupture into the bile duct is the most common complication, with a 5-25% prevalence among patients with hydatid liver cysts. The contents of the ruptured hydatid cyst (membranes, scolexes, daughter cysts) are excreted into the biliary tract. Hydatid cyst rupture may cause jaundice and cholangitis attacks by obstructing the bile ducts. The inflammatory cascade of acute pancreatitis is triggered by increased intrapancreatic pressure because of the mechanical obstruction due to membranes in the papillary orifice.<sup>1</sup> In addition local allergic reaction to echinococcal antigens in the ampulla may play a role in the onset of pancreatitis.<sup>2</sup>

Centrally located cysts cause compression and push on the bile ducts. Continued contact between the cyst and the biliary tract may result in rupture into the biliary tract because of increased intra-cyst pressures, depending on the fragility of the cyst wall. Major biliary ruptures may be symptomatic and can be recognized preoperatively. In these cases, the cyst materials discharge into the biliary ducts, causing obstruction, thus leading to obstructive jaundice and cholangitis findings. Sometimes, this clinical picture may include complications like acute pancreatitis. There are numerous studies on hydatid cyst rupture into the bile duct treated with ERCP. Researchers report that the cyst volume decreased significantly during follow-up, 25% of the patients recovered completely and no further surgical treatment was required. Extraction of cyst contents can be performed with endoscopic sphincterotomy (ES), a balloon catheter, or a basket catheter. Some treatment modalities can be applied with ERCP, including endoscopic cyst evacuation, nasobiliary drain (NBD) placement, and biliary stent placement.<sup>9</sup> For eligible patients, we consider endoscopic cyst evacuation alone to be a safe and effective technique for the treatment of hydatid cyst rupture into the bile duct.

## Conclusion

Cystobiliary ruptures can be diagnosed at a high rate using MRCP in addition to USG and CT. In cases where imaging reveals hydatid remnants in the bile ducts, ERCP should be the first treatment choice. If needed, additional stent placement and NBD can be performed on the common bile duct. The most common complication of hydatid cyst rupture into the biliary tract is acute cholangitis; this is rarely accompanied by acute pancreatitis. Our case report demonstrates that endoscopic cyst evacuation is safe and effective for treating hydatid cyst rupture into the biliary tract.

## Compliance with Ethical Standards

Consent was obtained from the patient.

## Conflict of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

## Author Contribution

ETU, YD: Concept; ETU, MB: Design; ETU: Supervision; MKY, YD: References; ETU, MB: Data collection; YD, MB: Analysis and interpretation; ETU, MB: Literature review; ETU, MB: Writing.

## Financial Disclosure

None.

## References

1. Coşkun O, Ödemiş B, Alpua M, et al. Endoscopic cyst evacuation as a treatment for liver hydatid cysts in patients who present with acute pancreatitis. *Endoscopy Gastrointestinal*. 2017;25:49-51. doi:10.17940/endoskopi.339876

2. Toka B, Karaman K, Eminler AT, et al. A Case of Cyst Hydatid which is Diagnosed By Apperarence of Girl Vesicles in Choledoc with ERCP. *Sakarya Tıp Dergisi*. 2016;6(4):240-244. doi:10.5505/sakaryamedj.2016.33602
3. Şahin DA, Kuşaslan R, Türel KS, ve ark. Karaciğer Kist Hidatik Olgularımızda Cerrahi Tedavive ERCP ile Sfinkterotominin Etkinliği. *The Medical Journal of Kocatepe*. 2006;6:11-16.
4. Sayek İ, Tırnaksız MB, Doğan R. Cystic Hydatid Disease: Current trends in diagnosis and management. *Surg Today*. 2004;34:987-996. doi: 10.1007/s00595-004-2830-5
5. Beltsis A, Chatzimavroudis G, Iliadis A, et al. Intrahepatic rupture of hepatic hydatid cyst presenting as acute pancreatitis and treatment with endoscopic sphincterotomy: report of two cases. *Ann Gastroenterol* 2005;18:353-356.
6. Dolay K, Hatipoğlu E. ERCP in the Management of Hydatid Cyst Disease. *Turkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics*. 2010;3(2):60-68.
7. Tekin A, Küçükkartallar T, Aksoy F, et.al Our patients with hepatic hydatid cyst rupturing into bile ducts. *Turkish Journal of Surgery*. 2007;23(4):125-128.
8. Coşkun İ, Sezer A, Sağıroğlu T, ve ark. Complications Due to Liver Hydatid Cyst Disease. *Turkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics*. 2010;3(2):51-55.
9. Dolay K, Akbulut S. Role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the management of hepatic hydatid disease. *World J Gastroenterol* 2014;20:15253-15261. doi:10.3748/wjg.v20.i41.15253.

## Olgu Sunumu | Case Report

### ANTİPSİKOTİK İLAÇ TEDAVİSİNİ BIRAKTIĞINDA VE YAŞAM TARZINDA BELİRGİN DEĞİŞİKLİK YAPTIĞINDA REMİSYONA GİREN VE İŞLEVSELLİĞİ DÜZELEN ŞİZOAFFEKTİF BOZUKLUK OLGUSU

#### A CASE WITH SCHIZOAFFECTIVE DISORDER WHO ACHIEVED REMISSION AND IMPROVEMENT IN FUNCTIONING AFTER DISCONTINUING ANTIPSYCHOTIC DRUG TREATMENT AND MAKING SIGNIFICANT LIFESTYLE CHANGES

 Sare Aydın<sup>1\*</sup>,  Burcu Eser<sup>2</sup>,  Ahmet Ekrem Savaş<sup>1</sup>,  İlker Güneysu<sup>2</sup>,  Sedat Batmaz<sup>3</sup>,  Esmâ Akpınar Aslan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye. <sup>2</sup>Tokat Dr. Cevdet Aykan Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Tokat, Türkiye. <sup>3</sup>Ankara Sosyal Bilimler Üniversitesi, Sosyal ve Beşeri Bilimler Fakültesi, Psikoloji Bölümü, Ankara, Türkiye.



#### Öz

Şizofreni spektrumunda yer alan bozukluklarda antipsikotikler (AP) tedavinin ana ögesini oluşturmaktadır. Ancak uzun süreli AP kullanımının birçok yan etki ile ilişkili olduğu, hatta beyin hacminde azalma ve tedaviye direnç gelişimi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Son zamanlarda psikotik bozukluklarda kesintisiz idame tedavisi yerine AP dozunda azaltmaya gidilmesi veya AP tedavisinin sonlandırılarak ilaçsız şekilde izleme devam edilmesiyle ilgili çalışmaların arttığı görülmektedir. Bu olgu bildiriminde ise birçok farmakolojik tedavi denemesine rağmen iyileşme sağlanamayan bir hastanın kendi kararıyla ilaçlarını bırakması ve yaşam tarzında belirgin değişiklik yapması sonrasında remisyona girişi ve işlevselliğinin düzelmesi sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Şizoaffektif, antipsikotik, tedavi sonlandırma, yaşam tarzı değişikliği

#### ABSTRACT

Antipsychotics (AP) constitute the main factor of treatment in the disorders of schizophrenia spectrum. However, it is considered that long-term use of AP was associated with many side effects, it is even thought to be associated with a decrease in brain volume and development of treatment resistance. Recently, it has been seen that studies on dose reduction and discontinuation of treatment instead of continuous maintenance therapy have increased. In this case report, it is presented that the patient, who was not able to recover despite many pharmacological treatment attempts, achieved remission and improved functionality after discontinuing the medication on his own decision and making a significant change in his lifestyle.

**Keywords:** Schizoaffective, antipsychotic, treatment discontinuation, lifestyle change

\*İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: Sare Aydın; Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye.

Telefon/Phone: +90 (356) 212 95 00 e-posta/e-mail: sare.aydin@gop.edu.tr

Başvuru/Submitted: 05.04.2022

Kabul/Accepted: 25.08.2022

Online Yayın/Published Online: 15.10.2022

## Giriş

Şizofreni spektrumunda yer alan ruhsal bozukluklar kişisel, mesleki ve toplumsal işlevsellik alanlarında kayıplara neden olabilmektedir. Güncel kılavuzlara göre şizofreni ve şizofreni spektrumunda yer alan diğer psikotik bozuklukların tedavisinin ana ögesini antipsikotikler (AP) oluşturmaktadır. Bir AP ilaçla akut tedavinin ilk amacı bireyi başlangıçtaki işlevsellik düzeyine döndürmek ve akut semptomları azaltmakken idame tedavisi ise semptomların tekrarını önlemeyi ve işlevsellik ve yaşam kalitesini en üst düzeye çıkarmayı amaçlamaktadır.<sup>1</sup>

Şizofrenide tedaviye yanıt kavramı yıllar içinde değişikliğe uğramıştır. Daha önceleri pozitif psikotik belirtilerin ortadan kalkması iyileşme olarak tanımlanmaktayken günümüzde tedaviye yanıt pozitif ve negatif belirtilerin gerilemesinin yanı sıra genel iyilik hali, bilişsel işlevler, mesleki ve sosyal işlevsellik, intihar davranışı ve yaşam kalitesi kavramlarıyla çok boyutlu bir biçimde değerlendirilmektedir.<sup>2</sup>

Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda AP'lerin pozitif psikotik belirtiler üzerinde plaseboya göre üstün olduğu gösterilmiştir. Hastaların büyük kısmında AP ile belirtilerde kabul edilebilir düzelve sağlanabilmektedir. İşlevsellikle yakından ilişkili olan ve bu nedenle tedavi için önemli bir hedef olan diğer belirti kümesi ise negatif belirtilerdir. Ancak henüz negatif belirtiler üzerine belirgin düzeyde etkili ve güvenilir hiçbir tedavi bulunamamıştır. Yapılan çalışmalar, klozapin dışı iki farklı AP'nin uygun doz ve sürede kullanılmasına rağmen hastaların %30'unun tedaviye cevap vermediğini göstermektedir.<sup>2</sup>

Bir AP ilaçla tedaviye devam etmenin nüks risklerini önlediği bilinmektedir.<sup>3</sup> AP tedavisinin aynı zamanda hastaneye tekrar yatış oranlarını ve mortaliteyi azaltma üzerine de etkisi bulunmaktadır.<sup>4</sup> Bu nedenle güncel tedavi kılavuzları şizofreni ve şizofreni spektrumundaki bozukluklar için kesintisiz idame tedavisini önermektedir. Fakat etkinliklerine rağmen uzun süreli AP kullanımının kilo alımı, sedasyon ve hareket bozuklukları gibi birçok yan etki ile ilişkili olduğu da bilinmektedir.<sup>2</sup> Aynı zamanda AP kullanımının uzun vadeli olumsuz etkileri ile ilgili bir diğer endişe beyinde dopamin reseptör duyarlılığının artmasıdır. Bunun sonucunda bozukluğun ilerlemesine karşı daha yatkın hale gelinebileceği, nükslerin artabileceği ve beyin hacminde azalmaya neden olunabileceği düşünülmektedir.<sup>3</sup> AP kullanımına rağmen ortaya çıkan relapsların AP'lerin neden olduğu dopamin reseptör upregülasyonu ve buna bağlı süpersensitivite ile ilişkili olduğunu iddia eden çalışmalar da mevcuttur.<sup>5</sup> Alanyazındaki bu bulgular nedeniyle yakın dönemde uzun süreli idame tedavisi yerine kimi olgularda AP doz azaltımının da denenebileceği düşünülmektedir. Bu alanda yapılan çalışmalar stabil hastalarda AP tedavinin sonlandırıldığı grup ile AP tedavisine devam eden grup arasında nüks oranlarının önemli ölçüde farklı olmadığını, hatta AP tedavisi sonlandırılan grupta işlevsellik açısından nispeten üstünlük olduğunu göstermiştir.<sup>3,6,7</sup>

Bu olgu bildiriminde birçok AP tedavi denemesine, güçlendirme ve kombinasyon tedavilerine rağmen pozitif ve negatif belirtilerinde düzelve sağlanamayan, hatta işlevselliği giderek daha da kötüleşen, taburcu olduktan sonra doktor önerisi olmadan AP ilaç tedavisini bırakan ve belirgin yaşam tarzı değişikliği yapan bir hastanın remisyona girişi ve işlevselliğinin düzelmesi ele alınmıştır. Böylece kesintisiz AP tedavisinin en azından bazı olgularda gerekli olmayabileceğinin gündeme getirilmesi amaçlanmıştır.

## Olgu Sunumu

### Anamnez

Otuz beş yaşında erkek hasta, bekar, üniversite mezunu, memur olarak çalışıyor, ailesiyle birlikte yaşıyor. Hasta ve yakınlarından alınan öyküye göre; daha önce psikiyatrik yakınması olmayan hastanın ilk yakınmaları hasta 16 yaşındayken içe kapanıklık, isteksizlik gibi negatif belirtiler ile başlamış. Ancak o dönemde psikiyatriye başvurusu ve ilaç kullanımı olmamış.

Hastanın psikiyatri bölümüne ilk başvurusu ise 18 yaşındayken olmuş. Bu dönemde perseküsyon hezeyanları ve işitsel varsanıları olan hasta psikiyatri servisine yatırılmış. Şizofreni ön tanısı ile takip ve tedavisi düzenlenen hasta, taburculuğundan yaklaşık altı yıl sonra grandiyöz hezeyanların eşlik ettiği taşkın duygudurum ve uyku ihtiyacında belirgin azalmanın olduğu yeni bir rahatsızlık dönemi ile psikiyatri servisine tekrar yatırılmış. Geçmişinde özkiyım girişimlerinin eşlik ettiği çökkünlük dönemlerinin de olduğu öyküsünden anlaşılınca hastanın tanısı şizoaffektif bozukluk olarak değiştirilmiş. Tedavisi lityum 1200 mg/gün, risperidon 3 mg/gün olarak düzenlenmiş.

Alınan öyküsünden anlaşılabilirdiği kadarıyla tekrarlayan duygudurum ve psikotik dönemler nedeniyle toplam sekiz kez psikiyatrik yatış öyküsü olan hasta uygun doz ve sürede valproat, karbamazepin, olanzapin, risperidon, paliperidon, ketiyapin gibi birçok psikotrop ilaç kullanmasına rağmen pozitif psikotik belirti ve bulgularının tamamen geçtiği bir remisyon dönemine hiç girememiş. Hasta engelli memur olarak atanabilmişti ve yoğun zihinsel performans gerektirmeyen bir birimde çalışabiliyordu. Ancak yine de sık sık istirahat raporu aldığı öğrenildi. İlgisiz ve içe kapanık tutumunun hastalık süreci boyunca sürekli olduğu yakınları tarafından aktarıldı.

İlaç tedavisine katılımda yetersizliği olduğu düşünülerek tedavisi uzun etkili risperidon enjeksiyonu, paliperidon palmitat uzun etkili AP tedavisi olarak değiştirilmişti; ancak buna rağmen psikotik semptomları devam etmişti. Bu nedenle hekimi tarafından klozapin tedavisi önerilmişti. Ancak hasta ve yakınları olası yan etkilerden çekindikleri için bu tedaviyi kabul etmemişti.

Hastanın en son başvurusunda grandiyöz sanrılar, yorum yapan işitsel varsanılar, dört aylık bir süre içinde, kullandığı valproat 2000 mg/gün, karbamazepin 400 mg/gün, risperidon 3 mg/gün tedavisine bağlı olduğunu düşündüğü yaklaşık 25 kilo alma ve buna bağlı olarak

mutsuz hissetme, hayattan keyif alamama, isteksizlik, kendisini değersiz görme ve suçluluk fikirleri, ölüm ve özkıyım düşünceleri gibi yakınmaları mevcut olan hasta; öykünün derinleştirilmesi, ileri inceleme ve tedavisinin düzenlemesi için servise kabul edildi.

#### **Ruhsal Durum Muayene Bulguları**

Ruhsal durum muayenesinde, hastanın yaşında gösterdiği, özbakımının azalmış olduğu gözlemlendi. Obez görünümü ve elemli yüz ifadesi mevcuttu. Hasta savunmacı tutum içindeydi. Duygudurumu depresif, duygulanımı durgundu. Spontan konuşma var olup cevaplar amacına kısmen ulaşıyordu. Konuşma miktarı normaldi, ses tonu üzüntülüydü, ses volümü azalmıştı. Düşünce içeriğinde grandiyöz, referans ve perseküsyon hezeyanları, değersizlik ve suçluluk fikirleri, kendine zarar verme ve ölüm düşünceleri, kilo almasıyla ilgili yoğun düşünsel uğraşları vardı. Siyasi ve dini konularda yorumlar yapan şekilde işitsel varsanılar tarifliyordu. Dikkatte kolayca dağılma, dikkati bir konu üzerinde uzun süre tutamama veya dikkati yeni konulara çevirmede zorluk yaşıyordu. Soyut düşünme yetisi yerindeydi, yargılaması bozulmuştu. Zeka düzeyi klinik olarak normal izlemi veriyordu. Bellek bozukluğu saptanmadı. Durumuna iç görüsü zayıftı.

#### **Fiziksel ve Nörolojik Muayene Bulguları**

Belirgin patoloji saptanmadı.

#### **Özgeçmiş ve Soygeçmiş**

Bilinen ek tıbbi hastalığı yoktu. Hastanın 25 paket/yıl sigara kullanımı mevcuttu. Madde ve alkol kullanımı yoktu. Ailede ağabeyinin epilepsi hastası olması dışında özellik yoktu.

#### **Laboratuvar Sonuçları**

Yatışı sırasında istenen rutin laboratuvar tetkiklerinde trigliserid: 263 mg/dL, açlık kan şekeri: 106 mg/dL olması dışında rutin biyokimya testleri ve kan sayımı sonuçları normal aralıktaydı.

Önceki yatışlarını sırasında elektroensefalografi normal olarak sonuçlanmıştı. Beyin manyetik rezonans görüntülemesi hafif serebral atrofiye sekonder sulkus ve fissürlerde genişleme, ventriküllerde genişleme dışında normal olarak değerlendirilmişti. Bu bulgu ise süregelen psikotik bozukluklarda görülen bölgesel hacim azalması ve ventriküllerde genişleme gibi yapısal anomaliler ile uyumluydu.

#### **Tedavi ve Klinik İzlem**

Yapılan klinik görüşmede duygudurum belirtileri ve psikotik belirtilerin saptanması, hasta ve yakınlarından alınan öyküde duygudurum dönemlerinin olmadığı dönemlerde de perseküsyon ve grandiyöz hezeyanların sürdüğüne dair bilgi edinilmesi nedeniyle hastanın şizoaffektif bozukluk tanısı olduğu klinik kanaati gelişti. Başvurusu sırasında Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PNSÖ) puanı: 115 (pozitif belirtiler: 28, negatif belirtiler: 26, genel psikopatoloji: 61), Young Mani Derecelendirme

Ölçeği (YMDÖ) puanı: 13, Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (ÇŞDÖ) puanı: 23 idi.

Beden kitle indeksi 36,6 kg/m<sup>2</sup> olarak hesaplanan hasta, metabolik sendrom açısından değerlendirildiğinde hastanın bel çevresi 124 cm ölçüldüğünden iç hastalıkları bölümüne ve beslenme ve diyetetik uzmanına danışılarak gerekli diyet planlaması yapıldı.

Psikiyatrik tedavisi ise paliperidon palmitat 100 mg/ay, sertralin 200 mg/gün, valproat 2000 mg/gün olarak düzenlenerek kırk beş günlük servis yatışı sonrası kısmi iyilik hali ile taburcu edildi. Taburculuğunda PNSÖ: 85 (pozitif belirtiler: 20, negatif belirtiler: 22, genel psikopatoloji: 43), YMDÖ: 7, ÇŞDÖ:16 olarak değerlendirildi. Ara dönemlerde pozitif psikotik belirti ve bulguları ve çökkün duygudurumu devam eden hasta taburcu olduktan iki hafta sonraki poliklinik başvurusunda ilaçların kendisinde uyku hali ve kilo artışı yaptığından yakınıyordu. Kilo aldığını, psikiyatrik bir tanı almış olması nedeniyle insanlardan daha da uzaklaştığını söylüyordu. İş yerindeki arkadaşlarının kendisi hakkında konuştuğunu, bu nedenle işe gitmek istemediğini söylüyordu. Bir haftalık istirahat raporu düzenlenen hasta sonraki süreçte düzenli olarak kontrollerine gelmedi.

Son poliklinik başvurusundan on sekiz ay sonra hasta sürücü belgesi alabilmek için aile hekimi tarafından kliniğimize yönlendirildi. Değerlendirme sırasında hastanın herhangi bir ilaç kullanmadığı tespit edildi. Genel iyilik hali değerlendirildiğinde; kendisinden ve yakınlarından alınan öyküde herhangi bir ruhsal yakınmasının olmadığı öğrenildi. Hasta ve yakınlarından alınan öyküye göre hasta on aydır hiçbir psikiyatrik ilaç kullanmıyordu. Daha önce ailesiyle yaşayan hasta kendi başına ayrı bir evde yaşamaya başlamıştı. AP ilaçlarını bıraktıktan sonra hasta yaklaşık 30 kg zayıflamıştı. Bu süreçte kilo vermek için herhangi bir takviye gıda ya da ilaç kullanımının olmadığını belirtiyordu. Beslenme alışkanlığını değiştirdiğini, sebze ve meyve ağırlıklı beslendiğini, her gün düzenli olarak spor yaptığını, haftanın iki günü bağlama kursuna gittiğinin ifade ediyordu. Mesleki işlevsellik değerlendirildiğinde geçen süre boyunca istirahat raporu ihtiyacının olmadığını ifade ediyordu. Keyfinin ve moralinin daha iyi olduğunu, hayattan zevk almaya başladığını ifade ediyordu. İlaç kullanımıyla kilo almaktan ve hareketlerinin kısıtlanmasından yakının hasta kesinlikle yeniden ilaç kullanmak istemiyordu. Ruhsal durum muayenesinde hiçbir patolojik bulguya rastlanmayan hastaya en az altı ay süreyle, ayda bir defa olacak şekilde polikliniğimizde kontrol amaçlı olarak değerlendirilmesi gerektiği açıklandı ve hasta kontrollerine düzenli olarak geldi. Kontrol muayenelerinde de iş yerinde performansının yeterli olduğu, iş arkadaşlarıyla ve ailesiyle sorunsuz geçinebildiği, spora ve bağlama kursuna devam ettiği, keyfinin ve moralinin daha iyi olduğu, dikkat dağınıklığının sona erdiği fark ediliyordu. Dolayısıyla psikiyatrik açıdan altı ayda bir kontrole tabi olmak koşuluyla sürücü belgesi almasında da herhangi bir sakınca görülmedi. Sürücü belgesini de aldıktan sonra geçen altı ayda yeniden kontrol muayenesinde değerlendirilen hastanın remisyon hali ve işlevselliğindeki

belirgin düzelme 22 aydır herhangi bir ilaç kullanmamasına rağmen devam ediyordu. Hasta bu haliyle bir sonraki kontrol muayenesi zamanı gelene kadar izlenmeye devam etmektedir.

## Tartışma

Olguda duygudurum epizodlarının tüm hastalık süresinin büyük kısmını kapsaması ve duygudurum semptomları olmadan psikoz semptomların iki haftadan uzun sürmesi şizoaffektif bozukluk tanısının olduğu kanaatini geliştirmiştir.

Belirgin ve devam eden duygudurum epizodlarının olması şizofreni tanısının dışlanmasına neden olmuştur. Bu olguda psikozla giden duygudurum bozukluğu da elenebilir; çünkü duygudurum semptomları olmadığı dönemlerde psikotik semptomlar devam etmektedir.

Travma öyküsünün olmaması travma ile ilgili bozuklukları düşündürmemiştir. Negatif belirtilerin baskın olduğu prodromal dönemin bulunması, sanrı ve varsanılar ile seyreden psikotik nöbetlerle seyretmesi, remisyonda olduğu süre boyunca kişiler arası ilişkilerde sorun yaşamaması kişilik bozukluğu tanısından da uzaklaştırmıştır.

Ruhsal bozuklukların tedavisinde farmakolojik ajanlar sıklıkla kullanılmaktadır. Farmakoterapi alan hastaların çoğu tedavi ile iyileşmektedir. Genellikle bu iyileşmenin bir kısmının ilacın spesifik etkisinden kaynaklandığına ve geri kalanının plasebo etkisinden kaynaklandığına inanılmaktadır. İster aktif ilaç, ister plasebo alıyor olsunlar, tedavi edilen hastaların iyileşmesinin birçok ek nedeni vardır. İlacın doğrudan etkisi, plasebonun doğrudan etkisi, spesifik olmayan psikoterapötik etki, ortalama doğru kayma hipotezi, kendiliğinden yanıt veya iyileşme gibi nedenler bu etkilerden bazılarıdır.<sup>8</sup>

Şizofreni spektrumundaki bozuklukların seyri genellikle kronik olduğundan, tedavi kılavuzları nüksleri önlemek için kesintisiz idame tedavisini önermektedir. Ancak AP tedavinin uzun dönem kullanımının birçok yan etkiyle ilişkili olduğu da bilinmektedir. Örneğin AP kullanımı iştahı ve karbonhidrat aşermeyi artırarak, fiziksel aktiviteyi de azaltarak kilo artışına neden olmakta ve metabolik sendrom riskini artırmaktadır. Bu riskin genç yaşta ve çoklu AP kullanımı ile arttığı bilinmektedir.<sup>9</sup> Nitekim mevcut olgunun da ilk psikiyatri başvurusunun erken yaşta olması ve çok sayıda AP kullanması sonucu metabolik sendrom gelişmesi neredeyse kaçınılmaz olmuştur. Kilo artışı ve buna bağlı hareket kısıtlılığı hastanın sosyal etkileşiminin daha da azalmasına neden olmuştur. Bu nedenle ilaç tedavisini sonlandırması, spor ve beslenme değişikliği ile belirgin kilo veren hasta, kilo alımına sekonder gelişen depresif yakınmalarının da gerilediğini ifade ediyordu.

AP kullanımına rağmen ortaya çıkan relapsların AP'lerin neden olduğu dopamin reseptör upregülasyonu ve buna bağlı süpersensitivite ile ilişkili olduğunu iddia eden çalışmalar mevcuttur.<sup>3</sup> Mevcut olgu sunumunda da hastanın birçok AP kullanımına rağmen devam eden

grandiyöz hezeyanları ve işitsel varsanıları bu varsayımı destekleyebilecek niteliktedir.

Tüm bu uzun dönem yan etkileri göz önüne alındığında, son zamanlarda uzun süreli ve kesintisiz idame tedavisi yerine AP tedavisinde doz azaltımı yapılan ve stabil hastalarda tedavinin sonlandırıldığı çalışmaların arttığı görülmektedir. Alanyazına bakıldığında, düşük dozda AP kullanımı veya AP kullanımının sonlandırılması ile yaklaşık %20-30 kadar bir hasta alt grubunun uzun süreler boyunca remisyona veya kısmi resmiyona sağladığını ve nispeten iyi işlev gördüğünü gösteren çalışmalar dikkati çekmektedir.<sup>3</sup> Başka çalışmada ise şizofreni ve affektif psikozu olan katılımcıların 20 yıllık izlemi sonrasında ilk iki yıldan sonra AP kullanmayan şizofreni hastalarının AP kullanan şizofreni hastalarına göre daha iyi sonlanım ölçütlerine sahip olduğu saptanmıştır. İyileşme açısından, ikinci yıldan sonra, tanıdan bağımsız olarak, AP ilaç kullanmıyor olmanın sonraki her takipte iyileşmeyi öngördüğü, iki yıllık tedaviden sonra AP'lerin psikotik semptomları artık azaltmadığı ve AP kullanmayan katılımcıların daha iyi işlevsellik gösterdiği saptanmıştır.<sup>6</sup> Mevcut olgunun da kendi kararıyla ilaç tedavisini sonlandırmasına rağmen hayatında yaptığı değişikliklerle remisyona halini uzun süreler boyunca koruması bu gözlemleri desteklemektedir.

Sosyal işlevsellik ve biliş ile sürekli AP kullanımının incelendiği bir çalışmada yedi yıllık bir izlem sonrasında ilaç dozuna sabit devam eden hastalara oranla, doz azaltma/kesme rejimi uygulanan hasta grubunda sosyal işlev açısından üstünlük bulunmuştur. Biliş üzerine kısa bir takip süresi olan iki çalışma ise doz azaltma/bırakma grubu için daha büyük bir gelişme olduğunu göstermiştir.<sup>7</sup> Mevcut olgunun da dikkat sorunları başta olmak üzere bilişsel yakınmalarının ve sosyal ve mesleki yaşamında yaşadığı kişilerarası sorunların AP kullanımını sonlandırmasıyla gerilemesinden hareketle bu çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu bir seyir izlediği düşünülebilir.

Şizofrenide AP'ler nüksleri önlediği ve bazı belirtileri azalttığı bilinse de negatif semptomlar, depresif duygudurum, psikososyal destek gibi hastanın yaşantısına etki eden konularda ihtiyacın karşılanması tek başına AP'ler ile mümkün görülmemektedir.<sup>2</sup> Psikososyal destek kapsamında çeşitli sosyal veya spor odaklı etkinlikler ile şizofreni hastalarının günlük hayata daha iyi uyum sağlayacağı ve daha başarılı olacağı düşünülmüştür. Psikososyal destek ve fiziksel egzersizin işlevselliğin artmasında, semptomların ve depresyonun azalmasında etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>11</sup>

Yapılan çalışmalar; egzersizin beyin sağlığı için koruyucu olduğunu, biliş ve duygudurumunu etkilediğini, ruhsal bozukluklarda semptomların gerilemesini sağladığını göstermektedir. Egzersizin beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF) düzeyinde artış sağladığı gösterilmiştir. BDNF'nin hipokampüste sinaptik plastisitenin geliştirilmesinde rol oynadığı bilinmektedir. Aynı zamanda egzersizin biliş üzerindeki etkisi; fiziksel iyilik hali, artmış yaşam kalitesi ile ilişkilendirilmektedir. Böylece egzersiz gibi davranışsal yaklaşımların teşvik edilmesi, kronikleşen ve tedaviye dirençli psikiyatrik

bozuklukları geriletmenin yanı sıra, kişinin genel iyilik halini de artırarak, genel sağlık tablosunun iyileşmesine katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir.<sup>12</sup> Mevcut olgunun da yaşam tarzındaki büyük değişikliklerin bu çalışmalarda bahsedilen diyet değişikliği, egzersiz ve sosyal etkinliklerin artırılması gibi farmakolojik olmayan girişimler sayesinde AP kullanılmamasına rağmen uzun süreli remisyon sağlanmasında aracılık ettiği düşünülmektedir.

Sonuç olarak, AP'lerin uzun süreli kullanımının olası yan etkileri göz önünde bulundurulduğunda uygun hasta gruplarında, özellikle tedaviye direnç geliştiğinin düşünüldüğü durumlarda yakın izlemler ile AP doz azaltımı veya sonlandırma rejimi uygulanabilir. Şizofreni spektrumunda yer alan hastaların tek tedavi yolunun kesintisiz şekilde AP tedavi olmadığı, yaşam tarzı değişikliklerinin pek çok belirti ve bulgunun gerilemesinde önemli bir etkisinin olabileceği, bu yönüyle AP tedavisiyle rahatsız edici yan etkiler ortaya çıkan ve herhangi bir etkinlik elde edilemeyen hasta gruplarının en azından bir kısmında AP tedavi kesilmesinin faydalı olabileceğinin düşünülmesinin gerektiğini klinisyenlere hatırlatmak ve önermek isteriz. AP tedavilerin ötesinde de psikososyal yaklaşımlar ve yaşam tarzı değişikliklerinin hastaların yaşam kalitesini ve işlevsellik düzeylerini yeniden kazanmada etkili seçenekler olduğu unutulmamalıdır.

#### **Etik Standartlara Uygunluk**

Hastadan, olgu sunumu ile ilişkili yazılı onam alınmıştır.

#### **Çıkar Çatışması**

Yazarlar arasında çıkar çatışması tarif eden herhangi bir kişi bulunmamaktadır.

#### **Yazar Katkısı**

SA, BE, İG, SB: Fikir; AES, SB, EAA: Tasarım; SA, BE, AES, İG, SB, EAA:Yazım; SB, EAA: Denetleme.

#### **Finansal Destek**

Bu çalışmada herhangi bir fon veya destekten yararlanılmamıştır.

#### **Kaynaklar**

1. American Psychiatric Association. The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. Third Ed. Washington. American Psychiatric Association;2021.
2. Danacı AE, Böke Ö, Saka MC, Erol A, Ulusoy Kaymak S. Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar. 2.Baskı. Ankara,Türkiye;Psikiyatri Derneği Yayınları;2018.
3. Goff DC, Falkai P, Fleischhacker WW, Girgis RR, Kahn RM, Urhida H,et al. The long-term effects of antipsychotic medication on clinical course in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry.* 2017; 174(9):840-849. doi:10.1176/appi.ajp.2017.16091016.
4. Tiihonen J, Tanskanen A, Taipale H. 20-year nationwide follow-up study on discontinuation of antipsychotic treatment in first-episode schizophrenia. *Am. J. Psychiatry.*

2018;175(8):765-773. doi:10.1176/appi.ajp.2018.17091001.


5. Chouinard G, Samaha AN, Chouinard VA, ve ark. Antipsychotic-induced dopamine supersensitivity psychosis: pharmacology, criteria, and therapy. *Psychother. Psychosom.* 2017;86(4):189-219. doi:10.1159/000477313.
6. Harrow M, Jobe TH, Tong L. Twenty-year effects of antipsychotics in schizophrenia and affective psychotic disorders. *Psychol. Med.* 2021;1-11. doi: 10.1017/S0033291720004778.
7. Omachi Y, Sumiyoshi T. Dose reduction/discontinuation of antipsychotic drugs in psychosis; effect on cognition and functional outcomes. *Front. Psychiatry.* 2018;447. doi:10.3389/fpsy.2018.00447.
8. Frances A, Clarkin JF. No treatment as the prescription of choice. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1981;38(5):542-545.
9. Centorrino F, Masters GA, Talamo A, Baldessarini RJ, Öngür D. Metabolic syndrome in psychiatrically hospitalized patients treated with antipsychotics and other psychotropics. *Hum. Psychopharmacol.* 2012;27(5):521-526. doi:10.1002/hup.2257.
10. Huhn M, Leucht C, Rothe P, Dold M, Heres S, Bornschein S, et al. Reducing antipsychotic drugs in stable patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized controlled pilot trial. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2021;271(2):293-302.
11. Gevrek EH. *Fiziksel egzersizin, şizofreni hastalarında pozitif negatif semptomlarına ve depresyon düzeylerine etkisi* [Yüksek lisans tezi]. İstanbul,Türkiye. Üsküdar Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü;2017
12. Gökçe E, Güneş E, Erhan Nalçac E. Egzersizin depresyon ve şizofreni üzerine Etkisi: BDNF odaklı bir bakış. *Noro Psikiyatr Ars.* 2019;56(4):302-310.



## Olgu Sunumu | Case Report

### EMZİRMENİN DEVAMI İÇİN EMZİRME DANIŞMANLIĞININ ÖNEMİ

#### IMPORTANCE OF CONTINUITY OF BREASTFEEDING AND COUNSELING

 ID Zuhal Gündoğdu<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sosyal Pediatri Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye.



#### Öz

Anne sütünün, bebekler için en ideal ve en sağlıklı besin ve emzirmenin bebeğe anne sütü vermek için en uygun yol olduğu değişmez bir gerçektir. Bu gerçekler, annelere emzirme danışmanlığı yapmanın önemini ortaya koymaktadır. Biz de emzirme danışmanlığı gereken 3 ay 10 günlük vaka sunarak emzirme danışmanlığına sadece yenidoğanda değil her ay gereksinim duyulabileceğini gösterdik ve kısaca emzirme sorunlarına yaklaşıma değindik. Bebeklerin anne sütüyle beslenmesine başlanması ve devamı için uygun emzirme danışmanlığı yapılmalı ve varsa olası sorunlar gözden geçirilerek çözümlenmelidir. Bu vakamızda olduğu gibi doğru emzirme yaklaşımıyla annenin sütünü kesilmesi ve bebeğin mama gibi besinlere veya tamamlayıcı gıdaya erken başlanması önlenebilir.

Anne sütünün verilmesi ve devamı; her izlem muayenesine getirildiğinde bebeğin beslenmesinin ayrıntılı sorgulanması ve gerekirse emzirme danışmanlığı hizmeti için zaman ayrılmasıyla mümkün olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Anne sütü, emzirme, emzirme danışmanlığı

#### ABSTRACT

Breast milk is undeniably the greatest and healthiest nourishment, and breastfeeding is the most appropriate method. Advising mothers on breastfeeding is therefore crucial. We wanted to stress the importance of these facts once more by presenting this case report of a baby who was 3 months and 10 days old. We also want to emphasize that breastfeeding counseling should be provided not only during the neonatal period but also later in life. Babies with feeding issues and their mothers should be closely monitored, and potential problems should be identified. This case report shows that early supplementary feeding can be prevented with a correct approach to breastfeeding and milk insufficiency. This is possible if enough time is spared to investigate breastfeeding and its continuation, a detailed history of the babies' feeding and feeding habits and to evaluate the mothers' general well-being as well as the correct advice.

**Keywords:** Breast milk, breastfeeding, counseling

\*İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: Zuhal Gündoğdu; Kocaeli University, Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases, Community Pediatrics, Kocaeli, Türkiye.

Telefon/Phone: +90 (531) 628 32 86

e-posta/e-mail: z.gundo@gmail.com

Başvuru/Submitted: 03.03.2022

Kabul/Accepted: 19.05.2022

Online Yayın/Published Online: 15.10.2022

Bu eser, Creative Commons Atıf-Gayri Ticari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır. Telif Hakkı © 2020 Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı





## Giriş

Emzirme, memelilerin hayatta kalabilmesi için doğal bir süreç olup, başarılı bir emzirmenin oluşmasını sağlayan içgüdüsel davranışlar bebeğin nörodavranışsal ve duygusal gelişimi içinde gerekli olan davranışlardır.<sup>1</sup> Emzirmeye bebek ve annenin fizyolojik ve ruhsal sağlığı için ideal olan bir beslenme şekli sağlanmış olur.

Bebeklerin doğumdan ilk bir saat içinde emzirmeye başlatılması ve ilk altı ayına kadar yalnızca anne sütüyle vitamin mineral takviyesi ve ilaç içeren damla ve/veya şurup dışında hiçbir sıvı veya katı gıda almadan beslenmesi, 6. aydan sonra tamamlayıcı gıdalla beraber 2 yaşına kadar anne sütüyle beslenme şekli Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu (UNICEF) tarafından önerilmektedir.<sup>2-5</sup>

Annelerin emzirme danışmanlığına gereksinimi sadece yeni doğum yaptığı dönemde olmayıp bebeği 2 yaşına gelene kadar her an olabilmektedir. Bu vakayı paylaşarak, emzirme sorunlarının ileriki aylarda da olabileceğini göstermeyi ve bu sorunlara yaklaşımda hekimlerimize ve sağlık çalışanlarımıza yol gösterecek bilgileri vermeyi amaçladık.

## Olgu Sunumu

3 ay 10 günlük kız bebek, Çocuk Sağlığı İzlem Polikliniğine son bir ayda iyi kilo alamamak idrarının son 1 haftadır özellikle renk değişikliği (pembeleşmesi) ve azlığı (günde 5'den az idrarlı bez değiştirilmesi) ve ara ara yeşil renkli yumuşak kıvamda dışkılama şikayetleriyle başvurdu. Özgeçmişinde; prenatal dönemde gebeliği boyunca düzenli doktor ve USG kontrolü dış merkezde yapılmış ve herhangi bir patoloji saptanmamış. Dış merkezde NSVY ile, 41 GH 3750 gr ve APGAR 9-10 olarak doğmuş. Postnatal dönemde dış merkezde ABO kan uyumsuzluğuna bağlı sarılık nedeniyle YDYB (Yeni doğan Yoğun Bakım) ünitesinde 4 gün ve 6 günde anne ile aynı odada yatırılarak fototerapi tedavisi almış. Bebek YDYB ünitesinde yatarken sağılarak elde edilen günde 3-4 defa 70-100cc anne sütüyle beslenmiş. YDYB ünitesinden çıktıktan sonra, anne bebeğini emzirerek sütünü vermiş. Annesinden ayrıntılı emzirme öyküsünü aldığımızda; bebeğin sadece annesini emdiği, ek herhangi bir gıda ve mama almadığı öğrenildi. Bebeğin son 1 aydır annesinin memesinden ayrılmak istemediği ve günde 10-12 defa 2 memesini yaklaşık 1 saat emmek istediğini, annenin 3 yaşında başka bir çocuğunun olduğu ve kendisine yardımcı birinin sosyal desteğinin olmadığını, annenin yemek, istirahat etme ve uyumaya zamanının olmadığını ve bebek için endişe ve kaygısının arttığını öğrendik.

Fizik muayenesinde; bebeğin kilosu 4730gr (3-10p), 1 ay önceki kilosu 4500gr, boyu 58cm (25p) ve baş çevresi 41 cm (75-90p) olup kilo alımında azlık ve persantil düşüklüğü görülmekteydi. Bebeğin ayrıntılı diğer fizik muayenesi normaldi.

Aynı zamanda annenin meme muayenesi ve bebeğini emzirme gözlemini yaparak vakayı değerlendirdik. Emzirme gözlemi yaptığımızda, göğüslerin sağlıklı

göründüğünü fakat emzirme öncesi memelerin olması gerekenden daha yumuşak (annede memelerinde son 1 aydır yumuşama), meme uçları belirgin, dışa dönük olduğunu ve emzirirken annede ağrı ya da rahatsızlık hissi olmadığını gözlemledik. Emzirirken göğüs iyi desteklenmiş, parmaklar meme başından uzakta, anne rahat ve bebeğiyle karın karına pozisyonda ve bir koluyla bebeğini destekliyordu. Bebek rahat, istekli, annenin memesini kavriyor, burun meme ucuca bakıyor tüm areolayı ağızına alıyor, bebeğin üst dudağının üzerinde daha fazla areola görülüyor, bebeğin ağız sonuna kadar açık, alt dudak dışa dönük ve bebeğin çenesi göğse değiyordu. Bebek yavaş, derin duraklarla emiyor ve emerken yanaklar yuvarlak oluyordu. Bebek 2.ci memeyi, her iki memeyi toplam 45 dakika emdikten sonra ve uyuklar gibi yorulmuş olarak bıraktı. Yaklaşık 5 dakika sonra ellerini şapırdatarak emerek ve açlık sinyallerini vererek uyandı. Emzirme gözlemi yaparken Emzirme Tanılama Ölçeği (LATCH) hesaplandı ve tam puan olan 10 puan verildi. Emzirme Tanılama Ölçeği (LATCH) 1994 yılında Jensen ve arkadaşları tarafından dizayn edilen skorlaması 0'dan 10 puana kadar olan bir ölçektir<sup>6</sup>. Ayrıca annenin Edinburgh (postpartum depresyon) skalası ölçüldü ve 10 puan bulundu. Annenin bebekle ilgili kaygısı ve endişeleri olduğu için Edinburgh skalası değeri kesme puanı olan 12 puana yakın olarak ölçülmüştü. Bu arada bebeğin tam idrar tahlili ve idrar kültürü istenmiş, idrar dansitesinin yüksekliği dışında sonuçları normal olarak gelmişti.

Son 1 aya kadar anne sütü yeterli olan bebeğin şikâyetleri ve kilo alamaması son 1 aydır azalan anne sütüne bağlandı. Yetersiz anne sütü nedenleri sorgulandı ve araştırıldı. Anne sütünün azalmasına; bebek yoğun bakımda kaldığı ve ikter yaşadığı günlerde sağlık çalışanları tarafından söylenen programlı emzirmeyi (geceleri 2 saatte bir gündüzleri 1 saatte bir bebek rahat bile olsa uyandırıp emzirmesi) annenin bırakmadan devam etmesi, annenin endişe, stres ve kaygısının (YDYB yatış, son 1 aydır kilo alamama ve Edinburgh skalası:10 puan olması) yüksek olması, yorgunluk (bebek bakımında sosyal desteğinin olmaması) ve annenin düzenli beslenememesi neden olmuştu.

Annenin yetersiz anne sütünün altta yatan nedenleri aileyle teker teker konuşularak düzeltilmeye çalışırken bebekte de açlık belirtileri ve kilo kaybı olduğu için kaşıklı biberonla emzirme sonrası mama önerildi ve programlı emzirmeden vazgeçilerek bebeğin istediği anda emzirilmesi önerildi. Annenin diyeti düzenlendi, sosyal destek nasıl sağlanabileceği değerlendirildiğinde baba izin alabileceğini söyledi ve izne çıktı. Sık aralıklarla emzirme danışmanlığı polikliniğine çağrıldı ve ulaşım zorluğu ve sosyal nedenlerden dolayı polikliniğine gelemediği zamanlarda da anne özel olarak telefonla arandı (3 kez) ve görüşme yapıldı. Bebek 5 günde 280 gr kilo olarak 5010 gr olmuştu ve idrar azlığı, renk değişikliği, dışkı rengi normale dönmüştü. Anne, sosyal desteği olduğu (baba izinli olduğu) ve bebeği daha uzun süre uyuduğu için dinlenmeye zaman ayırabilmiş ve sütünün daha iyi gelmeye başladığını düşünmeye başlamıştı. Anne

kendi öğünlerini atlamadığını ve bu konuda daha dikkatli olduğunu da ifade etmişti.

Öneri olarak; 'Siz çok azimli ve istekli bir annesiniz, bebeğiniz de çok sağlıklı ve sütünüz sizin de bildiğiniz nedenlerle birazcık azalmıştı ama şu an sütünüz bebeğinize eskisi gibi gayet iyi yetmeye başladı isterseniz mama miktarını azaltarak sonrada mamayı keserek bebeğinizi emzirmeye mamasız devam edelim' diyerek annenin özgüvenini artırıcı ve kaygısını azaltıcı bir konuşma yapıldı. Üç gün sonra telefonla görüşüldü ve mama miktarı azaltılmaya başlanmıştı. Beş gün sonra anne kontrole çağrıldığında bebeğine mama vermeyi azaltmış ve 2 kez 40cc ye kadar düşmüştü. On beş gün sonra da tamamen mamayı kestğini sadece emzirmeyle bebeğinin yeterli kilo aldığını öğrendik.

## Tartışma

Vakamız emzirme danışmanlığına gereksinim duyan; bebeği 3 ay 10 günlük olan ve doğumdan yaklaşık 2 ay 10 güne kadar emzirmede ve süt vermede sorun yaşamamış bir annedir. Emzirme danışmanlığı, her ne kadar doğumdan hemen sonra yeni doğan dönemi sonlanana kadar gerekse de vakamızda görüldüğü gibi sonraki aylarda da gerekebilmektedir. 2018 TNSA (Türkiye Nüfus Sağlık Araştırması) verilerine göre yalnız anne sütüyle beslenme oranı 6 aydan küçük bebeklerde %41 olarak bulunmuş. Sadece anne sütü beslenme oranları 0-1 aylık bebeklerde %59 iken, 2-3 aylıklarda %45 ve 4-5 aylık olan bebeklerde %14'e düşmektedir.<sup>7,8</sup> TNSA verilerinde anne sütü verme oranlarının aylar içinde düşmesi de emzirme desteğine sürekliliğin gerekliliğini desteklemektedir.<sup>8</sup>

UNICEF 2019 yılı raporunda doğumu izleyen ilk bir saat içerisinde emzirme oranı %43 iken, ilk altı ay sadece anne sütü ile beslenme oranı %41 olduğunu belirtti.<sup>4</sup>

Emzirme konusunda yaşanan sorunlar nadiren annenin ve bebeğin sağlık sorunlarından ve hastalıklarından kaynaklanabilmektedir. Fakat nedenler sıklıkla; annelerin emzirme konusunda özgüven eksikliği, kaygı ve endişesi, lohusalık dönemi bittikten sonra bebek bakımında yalnız bırakılması, istirahat, uyku ve yeme düzenine dikkat edememesi ve büyüklerin ek gıda ve mama verme konusunda baskıları ve işe erken başlama gibi sorunlardan kaynaklanmaktadır.<sup>4</sup>

Emzirmenin başlatılması ve sürdürülmesi için annelerin gebelikten başlayarak eğitimleri, daha sonrasında klinikte ya da evde sağlık çalışanları tarafından ziyaret edilmesi hatta online veya telefon aracılığıyla danışmanlık hizmeti verilmesinin önemi büyüktür. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışma da 8144 kişiye emzirme danışmanlığı telefonla aranarak verilmiş ve anneler için daha kolay uygulanabilir olduğu sonuçları çıkmıştır.<sup>4,9</sup> Biz de vakamızda annenin polikliniğimize ulaşması uzaklık ve zaman açısından pratik ve kolay olmadığından dolayı yüz yüze poliklinikte görüşmek dışında telefonla da arayarak emzirme danışmanlığı vermeye çalıştık ve emzirme açısından etkili olduğunu gördük. Anneye telefonla veya online iletişim kurma ve eğitim verme ebeveyn açısından da memnun edici, özgüvenini artırıcı, kaygı ve endişelerinin azaltan bir durumdur.<sup>4</sup>

Emzirme devamını en çok etkileyen faktörün annenin öz yeterliliği olduğu çalışmalarda ve bizim vakamızda da görülmektedir.<sup>7,10</sup> Annenin özgüveni herhangi bir nedenle azaldığında (bebeğin az kilo alması, sarılık gibi bir hastalık yaşaması, büyüklerin sütün yaramıyor diye baskı yapması vs.) negatif olarak annenin süt salgılamasını etkilemektedir.<sup>7</sup>

Bizim vakamızda olduğu gibi annenin başarılı bir emzirmeye başlayıp devam edebilmesinde, özgüvenin kazanıp kaygı ve stresinin azaltılmasında eş desteği sağlanması çok önemlidir. Eşler annenin uyku ve dinlenmesini sağlayarak ve çocuk bakımında destek olarak annenin ruhsal durumunun daha iyi olmasını ve postpartum hüznü daha kolay atlatılmasını sonuç olarak da başarılı bir emzirmenin başlaması ve devamında yol açmaktadırlar.

Emzirmeye başlanması ve sürdürülmesinde sağlık çalışanlarının desteği ve doğru yaklaşımı çok önemli rol oynamaktadır. Bu vakada olduğu gibi uygun emzirme danışmanlığının verilmesiyle annenin bebeğini emzirmesi tekrar sağlıklı ve yeterli hale getirebilmektedir.

## Sonuç

Emzirme danışmanlığı, gebeliğin son aylarından başlayarak annenin ve bebeğin gereksinimi olduğu her anda yapılmalıdır. Bu konu hakkında sağlık çalışanları bilinçli davranmalı ve eğitimleri ve bilgileri eksiksiz olmalıdır.

Emzirmenin devamı için bebek sağlığı izleminin her muayenesinde emzirme sorunları ve durumları konusunda anneye konuşulmalı ve sorunlar varsa erkenden ve uygun olarak çözülmelidir. Unutmamalı ki 2 yaşına kadar anne sütüyle beslenme oranlarımızı yükseltmek emzirme danışmanlığının kesintisiz ve ihtiyaç duyulan her anda yapılabilmesiyle mümkündür.

## Etik Standartlara Uygunluk

Hasta yakınından yazılı onam alınmıştır.

## Çıkar Çatışması

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

## Yazar Katkısı

Yazar tüm katkıyı yapmıştır.

## Finansal Destek

Yazar finansal destek beyan etmemiştir.

## Kaynaklar

1. Mobbs EJ, George A, Mobbs GA, Mobbs AED. Imprinting, latchment and displacement: a mini review of early instinctual behaviour in newborn infants influencing breastfeeding success. *Acta Pædiatrica*. 2016;105:24-30. doi:10.1111/apa.13034.
2. Gündoğdu Z. Besin alerjisi ve anne sütü ile beslenme. Karabayır N, editör. Her Hekimin Anne Sütü ile Beslenme Konusunda Bilmesi Gerekenler. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri. 2021; p.70-4.

3. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, et al. Complementary Feeding: A Position Paper by ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 64(1):119-32. doi:10.1097/MPG.0000000000001454
4. Şensoy F, Koçak DY. Emzirme danışmanlığında güncel yaklaşımlar. *Ordu Üniversitesi Hemşirelik Çalışmaları Dergisi.* 2021;4(3):427-435. doi:10.38108/ouhcd.844447
5. World Health Organization (WHO). Breastfeeding. Erişim tarihi: 27.02.2022, [https://www.who.int/health-topics/breastfeeding#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/breastfeeding#tab=tab_1)
6. Jensen D, Wallace S., Kelsay P. LATCH: a breastfeeding charting system and documentation tool. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 1994;23:27-32.
7. Gökçe NE, Beydağ KD. 0-12 Aylık Bebeği Olan Annelerin Emzirme Öz-Yeterliliği ve Anne Sütünü Arttırmaya Yönelik Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi Kullanma Eğilimleri. *Sağlık ve Toplum.* 2021;31(2):83-93.
8. TNSA 2018 verileri. Sadece Anne Sütü ile Beslenme. Erişim Tarihi:27.02.2022, [http://www.sck.gov.tr/wp-content/uploads/2020/08/TNSA2018\\_ana\\_Rapor.pdf](http://www.sck.gov.tr/wp-content/uploads/2020/08/TNSA2018_ana_Rapor.pdf)
9. Bensley RJ., Hovis A., Horton KD., Loyo JJ., Bensley KM., Phillips D. et al. Accessibility and preferred use of online Web applications among WIC participants with Internet access. *Journal of Nutrition Education and Behavior.* 2014; 46(3):S87-S92. doi:10.1016/j.jneb.2014.02.007
10. Blyth R., Creedy DK., Dennis CL. Effect of Maternal Confidence on Breastfeeding Duration: An Application of Breastfeeding Self-Efficacy Theory. *Birth.* 2002;29(4):278-84. doi:10.1046/j.1523-536x.2002.00202.x



## Olgu Sunumu | Case Report

### MIDSHAFT CLAVICLE FRACTURE AND IPSILATERAL DISLOCATION OF THE ACROMIOCLAVICULAR JOINT: A CASE REPORT

#### KLAVİKULA ORTA 1/3 ŞAFT KIRIĞI VE İPSİLATERAL AKROMİOKLAVİKULAR EKLEM ÇIKIĞI: OLGU SUNUMU

Bahadır Balkanlı<sup>1\*</sup>, Cem Çopuroğlu<sup>2</sup>, Murat Erem<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Seyrantepe Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, Department of Orthopedics, İstanbul, Türkiye. <sup>2</sup>Trakya University, Department of Orthopedics, Edirne, Türkiye.



#### Öz

Klavikula kırıkları klasik olarak kırığın bulunduğu yere göre tanımlanır. Klavikula kırıklarının yaklaşık %80'i orta 1/3 şaft kırıklarıdır. Akromiyoklaviküler eklem yaralanmaları, klavikula kırıkları gibi benzer travma mekanizmalarından kaynaklanır. Klavikula şaft kırığı ve ipsilateral akromiyoklaviküler eklem çıkığı nadir görülen bir yaralanma türüdür. Klavikula orta 1/3 şaft kırığı ve Rockwood tip 3 AC eklem yaralanması literatürde az sayıda vaka mevcuttur. Bizim vakamız sol klavikula orta 1/3 cisim kırığı ve ipsilateral Rockwood tip 3 AC eklem yaralanması peroperatif saptandı. Rockwood tip 3 akromiyoklaviküler eklem yaralanmalarının tedavisi tartışmalıdır. Biz vakamızda yeterli stabilizasyonu sağladığımız için ince profilli 3,5 mm kilitli plak ve Endobutton sabitleme sistemi (Smith & Nephew) seçtik. Sonuç olarak postoperatif 6. ayda omuz hareket açıklığı tamdı ve hastanın şikayeti yoktu. Literatürde çok sayıda yayın olmasına rağmen akromiyoklaviküler eklem çıkığının tercih edilen tedavisi halen belirsizdir. Nadiren kombine tip yaralanmaların tedavisine karar vermek için daha fazla vakaya ve daha uzun takibe ihtiyacımız var.

**Anahtar Kelimeler:** Akromiyoklaviküler eklem çıkığı, klavikula kırıkları, ipsilateral, orta 1/3 cisim, cerrahi tedavi.

#### ABSTRACT

Clavicle fractures are classically defined according to the location of the fracture. Approximately 80% of clavicle fractures are midshaft fractures. Acromioclavicular joint injuries are caused by similar trauma mechanisms such as clavicle fractures. The clavicle shaft fracture associated with the ipsilateral acromioclavicular joint dislocation is a rare type of injury. Acromioclavicular Rockwood type 3 joint injury with midshaft clavicle fracture is only a few cases are available in the literature. In our case revealed that the left clavicle had a middle third clavicle fracture and an ipsilateral type 3 AC joint appearance according to the Rockwood classification. Management of Rockwood type 3 acromioclavicular injuries is controversial. We have chosen a low-profile countered 3.5 mm locking plate and a single Endobutton fixation system (Smith & Nephew) because we provide sufficient stabilization in our case. As a result, 6th month postoperatively, the shoulder range of motions was fully and had no complaints. There are many publications in the literature, the preferred treatment for acromioclavicular joint dislocation is still unclear. We need more cases and longer follow-up to decide on the treatment of rarely combined type injuries.

**Keywords:** Acromioclavicular joint dislocation, clavicle fractures, ipsilateral, midshaft, surgical treatment.

\*İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: Bahadır Balkanlı; Seyrantepe Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, Huzur Mah. Cumhuriyet ve Demokrasi Cad. No: 1 Sarıyer/İstanbul, Türkiye.

Telefon/Phone: +90 (507) 779 85 31 e-posta/e-mail: balkanlibahadir@gmail.com

Başvuru/Submitted: 20.03.2022

Kabul/Accepted: 19.05.2022

Online Yayın/Published Online: 15.10.2022

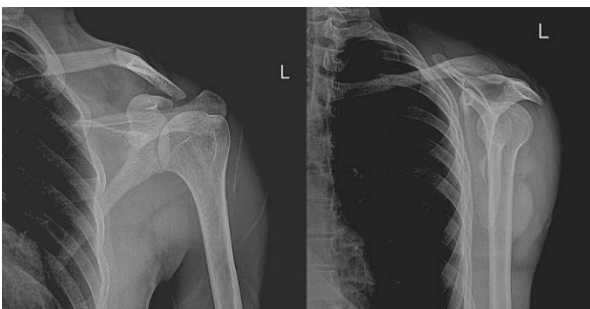
## Introduction

Generally, clavicle fractures, which are formed by the direct mechanism in high energy trauma, constitute 2.6-5% of all fractures.<sup>1</sup> Clavicle fractures are classically defined according to the location of the fracture. Approximately 80% of clavicle fractures are midshaft fractures.<sup>2</sup> Acromioclavicular joint injuries are caused by similar trauma mechanisms such as clavicle fractures. The clavicle shaft fracture associated with the ipsilateral acromioclavicular joint dislocation is a rare type of injury.<sup>1</sup> Acromioclavicular Rockwood type 3 joint injury with midshaft clavicle fracture is only a few cases are available in the literature.<sup>3-4</sup> In our case report, we present our preferred surgical treatment method and results in the treatment of Rockwood type 3 acromioclavicular joint dislocation and ipsilateral midshaft clavicle fracture with controversial treatment.

## Case Report

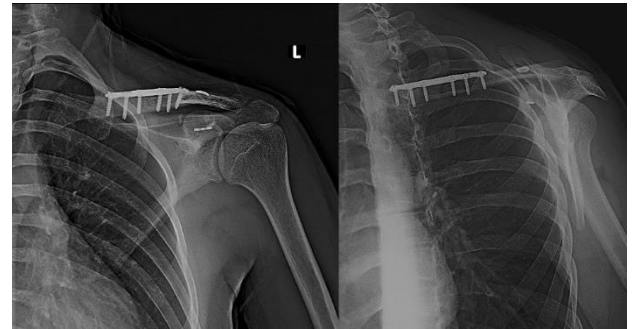
A 24-year-old male patient applied to the Emergency Service after a motorcycle accident. Trauma was formed by the direct mechanism. Examination findings were limited on the left shoulder range of motion, swelling, tenderness, ecchymosis, deformity on the left clavicle, and shoulder asymmetry. There was no neurovascular damage in the bilateral upper extremity.

Radiologic examination revealed that the left clavicle had a middle third clavicle fracture and an ipsilateral type 3 AC joint appearance according to the Rockwood classification (Figure 1). The patient was operated on the 5th day of trauma due to soft tissue swelling and ecchymosis. A transverse incision was made across the clavicle toward the acromioclavicular joint. After reaching the fracture line and after reduction, osteosynthesis was obtained using a low-profile countered 3.5 mm locking plate. The incision was extended to achieve the distal clavicle. In addition to the displacement of the distal clavicle, the deltopectoral fascia, acromioclavicular and coracoclavicular ligaments had been ruptured. Despite open reduction and fixation of the clavicle midshaft fracture, there was a displacement of the superior in the acromioclavicular joint. therefore, the Endobutton fixation system (Smith & Nephew) was preferred for the repair of coracoclavicular ligament damage.



**Figure 1.** Preoperative shoulder anteroposterior and lateral radiographic images.

The AC joint was fixed with the help of the Endobutton fixation system. (Figure 2) The purpose of the use of this fixation device is to reduce acromioclavicular joint instability acutely and to ensure the continuity of reduction during the healing process. We have chosen a single Endobutton fixation system because we provide sufficient stabilization in our case.



**Figure 2.** Postoperative shoulder anteroposterior and lateral radiographic images.

Postoperative first week stabilized shoulder with Velpau bandage. Postoperative rehabilitation started with passive shoulder joint movements for the first week; All active shoulder movements were allowed at the postoperative fourth week. All movements of the shoulder were full and painless for 2 months. Patient consent was obtained.

## Discussion

Early surgery of AC joint dislocation (Rockwood type 4,5,6) and clavicle fracture is recommended in patients who are young and want to exercise by many surgeons. Although the conservative treatment of acromioclavicular joint Rockwood type 1 and 2 injuries and acromioclavicular joint Rockwood type 4,5,6 injuries have been provided with surgical treatment, Management of the Rockwood type 3 acromioclavicular injuries is controversial.<sup>5</sup>

In our case, open reduction and internal fixation were chosen for the left shoulder, midshaft clavicle fracture, and type 3 acromioclavicular dislocation. The treatment of these rarely seen combined injuries is controversial. Successful results are obtained in both conservative, and surgical treatments in the literature. The only way to prevent malunion in a dislocated midshaft clavicle fracture is with either open reduction internal fixation (ORIF) or a percutaneous procedure.<sup>6</sup> The common methods used to stabilize the AC joint include the Weaver-Dunn procedure, hook plate stabilization, screw stabilization, and anatomic reconstruction of the CC ligaments.<sup>7-10</sup> To our knowledge, there is a case in the literature that used an open reduction anatomical plate fixation and tightrope system for midshaft clavicle fracture and ipsilateral Type 5 AC joint dislocation.<sup>5</sup> No case in literature used the Endobutton fixation system in the reconstruction of type 3 AC joint dislocation. Treatment of acromioclavicular joint Rockwood type 3

injuries is controversial. In our case, we preferred surgical treatment because our patient wanted to return to early sports activities. We provided stable surgical fixation for both fracture and AC joint injury allowed early rehabilitation. In the final follow-up, we found an excellent functional outcome and progression of the union in our case. As a result, osteosynthesis in the clavicle using a low-profile anatomical locking plate, and a stable joint using the endobutton in the AC joint were obtained. Coracoclavicular screw and clavicular hook plate are an alternative treatment option to endobutton.

## Conclusion

There are many publications in the literature, the preferred treatment for acromioclavicular joint dislocation is still unclear. We need more cases and longer follow-up to decide on the treatment of rarely combined type injuries.

## Compliance with Ethical Standards

Consent was obtained from the patient.

## Conflict of Interest

The authors report no conflicts of interest.

## Author Contribution

Authors contributed equally to this work.

## Financial Disclosure

None

## References

- Ottomeyer C, Taylor BC, Isaacson M et al. Midshaft clavicle fractures with associated ipsilateral acromioclavicular joint dislocations: Incidence and risk factors. *Injury*. 2017;48(2):469-473. doi:10.1016/j.injury.2016.12.021
- Burnham JM, Kim DC, Kamineni S. Midshaft Clavicle Fractures: A Critical Review. *Orthopedics*. 2016;39(5):814-821. doi:10.3928/01477447-20160517-06
- Wurtz LD, Lyons FA, Rockwood CA. Fracture of the middle third of the clavicle and dislocation of the acromioclavicular joint: A report of four cases. *J Bone Joint Surg Am*. 1992;74:133-137.
- Yeh PC, Miller SR, Cunningham JG et al. Midshaft clavicle fracture and acromioclavicular dislocation: a case report of rare injury. *J shoulder Elbow Surg*. 2009;18(5):1-4. doi: 10.1016/j.jse.2008.09.011
- Spyridon AP, Olga DS, Sofia MV et al. A rare injury of ipsilateral mid-third clavicle fracture with acromioclavicular joint dislocation. *Hand (N.Y.)*. 2011;6(2):228-232. doi:10.1007/s11552-011-9323-y
- Hillen RJ, Burger BJ, Poll RG et al. Malunion after midshaft clavicle fractures in adults. *Acta Orthop*. 2010;81:273-279. doi:10.3109/17453674.2010.480939
- Epstein D, Day M, Rokito A. Current concepts in the surgical management of acromioclavicular joint injuries. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2012;70:11-24.
- Mazzocca AD, Arciero RA, Bicos J. Evaluation and treatment of acromioclavicular joint injuries. *Am J Sports Med*. 2007;35:316-329. doi:10.1177/0363546506298022
- Lazarides S, Zafiropoulos G. Conservative treatment of fractures at the middle third of the clavicle: the relevance of shortening and clinical outcome. *J Shoulder Elbow Surg*. 2006;15:191-194. doi:10.1016/j.jse.2005.08.007
- Solooki S, Azad A. Simultaneous middle third clavicle fracture and type 3 acromioclavicular joint dislocation; a case report. *Arch Bone Jt Surg*. 2014;2(1):69-71.



## Olgu Sunumu | Case Report

### YOĞUN BAKIMDA NADİR BİR ATEŞ NEDENİ: SITMA

#### A RARE CAUSE OF FEVER IN INTENSIVE CARE UNIT; MALARIA

Aslı Arıcan Çelik<sup>1</sup>, Rifat Tamalı<sup>1</sup>, Gül Ruhsar Yılmaz<sup>2</sup>, Pınar Karabacak<sup>1\*</sup>, Mustafa Soner Özcan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Isparta, Türkiye. <sup>2</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Isparta, Türkiye.



#### ÖZ

Sıtma, anofel cinsi sivrisineklerin insanları sokması sonucu bulaşan paraziter bir hastalıktır. Plasmodium falciparum (P. Falciparum) en ölümcül tabloya yol açan türüdür, ülkemizde nadir görülür ve genellikle yurtdışı kaynaklıdır. Yoğun bakımda yüksek ateş pek çok klinik durumda karşımıza çıksa da nadir görülen bir durum olan P. Falciparuma bağlı sıtma aklımızda bulunmalıdır. Bu olgu sunumunda, yurt dışı seyahat öyküsü bulunan P. Falciparum sıtma tanısı konulan hastanın yoğun bakım takip ve tedavi süreci sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Sıtma, ateş, plasmodium falciparum

#### ABSTRACT

Malaria is a parasitic disease emerging as a consequence of anopheles' bite on humans. Plasmodium falciparum (P. Falciparum) is the most malignant species, It is rarely seen in our country and It is generally foreign-based. High fever in intensive care are encountered in many clinical cases, P. Falciparum related malaria, which is a rarely seen case, should be considered as well. In this case presentation, the intensive care and treatment process of a patient having a trip abroad and diagnosed as having P. Falciparum malaria.

**Keywords:** Malaria, fever, plasmodium falciparum

\*İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: Pınar Karabacak; Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Isparta, Türkiye.

Telefon/Phone: +90 (534) 674 70 09 e-posta/e-mail: drpinara@gmail.com

Başvuru/Submitted: 14.04.2022

Kabul/Accepted: 13.10.2022

Online Yayın/Published Online: 15.10.2022

Bu eser, Creative Commons Atıf-Gayri Ticari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır. Telif Hakkı © 2020 Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

## Giriş

Sıtma, Plasmodium ailesine ait protozoonların neden olduğu bir enfeksiyon hastalığıdır ve nadir görülmesine rağmen mortalitesi yüksek olması nedeniyle hala önemli bir halk sağlığı sorunudur. Her yıl dünya çapında 200-300 milyon sıtma vakası görülmekte ve 400 binden fazla kişi sıtma nedeniyle ölmektedir.<sup>1</sup> Sıtma enfeksiyonunun esas belirtisi ateş olup, birçok olguda ateşe üşüme, titreme, baş ağrısı, bulantı, kusma, kas ağrısı gibi semptomlar da eşlik edebilmekte, özellikle orta-ağır olgularda anemi, splenomegali gibi bulgular da görülebilmektedir.<sup>2</sup> Belirtiler nonspesifik olup birçok ateşli hastalıkta da ortaya çıkabilmektedir. Özellikle günümüzde Covid 19 gibi yaygın görülen hastalıklarla karışabilmektedir. Bu durum tanıda gecikmelere neden olarak tedaviyi güçleştirmektedir. Ülkemizde nadir olarak görülmesine rağmen Plasmodium vivax (P. Vivax) muhtemel patojendir. Ancak nadirde olsa Plasmodium Falciparum (P. Falciparum) ve Plasmodium Malaria (P. Malaria) yurt dışı kaynaklı olarak ülkemizde rastlanmaktadır. Bu nedenle hastadan iyi anamnez alınarak seyahat öyküsünün sorgulanması tanı için önemlidir. Bu olgu sunumunda; P. Falciparum'a bağlı sıtma olgusunda yoğun bakım takip ve tedavi süreci sunulmaktadır.

## Olgu Sunumu

40 yaş erkek hasta dış merkezde enfeksiyon hastalıkları servisinde sıtma tanısı ile takipli iken, genel durumunda bozulma, dirençli ateş, bilinç bozukluğu, uykuya meyil, Glaskow koma skalası (GKS) düşüşü, inotrop ihtiyacı gelişmesi üzerine yoğun bakıma kabul edildi. Hastanın anamnezinde yaklaşık 1 yıldır Afrika'ya giden bir gemide çalıştığı, yolculuk sırasında ateşi çıktığı ve sonrasında hastaneye sevk edilerek Sıtma tanısı ile tedavi edildiği öğrenildi. Hastanın öncesinde sıtma için profilaksi kullanmadığı öğrenildi. Hastanın ek hastalığı yoktu. Fizik muayenede; Bilinç konfü, GKS: 13 (e3m6v4) Ateş: 39 °C, Tansiyon Arteryal; 90/60 mmHg. Ortalama arter basıncı (OAB): 70 mmHg, Nabız: 100 atım/dk SpO<sub>2</sub>: 93 idi. Hastanın ense sertliği yoktu. Kernig, Brudzinski negatif idi. Laboratuvar sonuçları; venöz kan gazında pH: 7,45, HCO<sub>3</sub>: 26 mmol/mL, SpO<sub>2</sub>: %49, pCO<sub>2</sub>: 38, po<sub>2</sub>: 29, laktat:3.64 idi. Arter kan gazında Ph: 7.48, PaO<sub>2</sub>: 70 mmHg, PaCO<sub>2</sub>: 33 mmHg, HCO<sub>3</sub>: 25 mmol/mL, Laktat: 3.19 idi. Wbc:5.7 x10<sup>3</sup>/µL, Hb:6.0 g/dL, plt:53 x 10<sup>3</sup>/µL. Pt: 16,4 sn, Aptt: 29,8, Inr: 1,38, Ddimer: 4230 ng/ml. Bun:56 mg/dL, Kreatinin: 1,08 mg/dL, Ast: 83 U/L, Alt:27 U/L, Na: 139 mmol/L, K: 4,16 mmol/L, Cl: 102 mmol/L, Ca: 6,72 mg/dL. Hepatit markerları negatif. Crp: 113 mg/L, Pct: 30 ng/ml idi.

Hastaya yeniden ince ve kalın yayma testleri gönderildi. Test sonucunda eritrosit içinde taşlı yüzük yapıları görüldü. Mikst sıtma açısından Plazmadium PCR testi dış merkeze gönderildi. Hastanın ayırıcı taniya yönelik yapılan Brucella, Salmonella testleri negatifti. 2 defa yapılan Covid 19 PCR negatifti. Hastanın yapılan akciğer tomografisinde yaklaşık 1 cm perikardiyal effüzyon

dışında başka bir patoloji saptanmamıştır. Yine yapılan batın tomografisi ve batın ultrasonografisinde splenomegali, hepatomegali tespit edilmemiştir. Hastaya tedavi amaçlı tarafından İl Sağlık Müdürlüğünden Artemether-Lumefantrine tablet temin edilmiş olup tedavi algoritmasına göre başlandı.<sup>3</sup> Takiplerde hipotansif seyreden, OAB <65 altında seyreden hastaya sıvı tedavisine yanıt alınamaması nedeniyle 0.1 mcg/kg/dakika dozunda noradrenalin başlandı. Hafif hipoksemisi olan hastaya nazal kanül ile 2lt/dk O<sub>2</sub> tedavisi başlandı. Yatışının 2. Gününde alınan kan kültürlerinde üreme olmadığı görüldü. Hastaya komplike olması nedeniyle Artesunate intravenöz tedavisi temin edilene kadar 8 saat ara ile 2 doz artemether-lumefantrine tablet verildi, sonrasında Artesunate temin edildi ve 12 saat arayla 3 doz (algoritmaya göre artesunate 240 mg ilk 0-12-24.saatte, sonrasında 24 saatte bir olacak şekilde) intravenöz tedavi uygulandı. 3 doz sonrası kliniği düzelen hastada Artesunate tedavisi stoplandı, Artemether-Lumefantrine tablet devam edildi. 12 saat arayla toplam 4 doz olacak şekilde uygulandı. Hastaya ampirik olarak seftriakson 4 gr/gün tedaviye eklendi. Yatışının 3. Günü ateşi düştü. DIC skoru 5 olarak değerlendirilen hastaya 10-15 ml/kg dozunda taze donmuş plazma tedavisi verildi. Hemoglobin düşüklüğü olan hastaya (Hb; 6 gr/dL) 2 ünite eritrosit süspansiyonu verildi. Trombosit değerleri günlük takip edildi. Noradrenalin ihtiyacı azaldı ve yatışının 3.günü hastada inotrop tedavisi kesildi. Yatışının 4. Gününde hastanın laboratuvar sonuçları: BUN: 12 mg/dL, Kreatinin: 0,73 mg/dL, Ast: 71 U/L, Alt: 40 U/L, Ca: 7,73 mg/dL, Hb: 8,7 g/dL, Plt: 143.000. Laktat: 1,02 saptandı. Takiplerinde genel durum düzelen hasta yatışının 4. Gününde, yapılan ince ve kalın yaymalarında parazite rastlanmadı. GKS: 15 oryante koopere idi. Hemodinamisi stabil olan hasta enfeksiyon hastalıkları kliniğine devredildi. Yatışının 8. Günü hasta tam kür sağlanarak taburcu edildi.

## Tartışma

Sıtma, her ne kadar eradikasyon programlarında artış olması nedeniyle görülme sıklığı azalmış bir paraziter hastalık olsa da halen dünyada enfeksiyon hastalıklarına bağlı ölüm nedenlerinde ön sıralarında yer almaktadır. Enfekte dişi Anopheles cinsi sivrisineklerin ısırması ile insanlara bulaşmaktadır. İnsanda patojen olan beş Plasmodium türü (P. vivax, P. malariae, P. ovale, P. falciparum, P. knowlesi) mevcuttur. Türkiye'de genellikle yurt dışı temas kaynaklı olgular görülmekte olup endemik bölgelerle temas durumu olan hastalara yönelik yapılan profilaksi ile hastalık ihtimali azaltılabilmektedir.<sup>4</sup> Bizim olgumuzda alınan anamnez doğrultusunda hastanın yurt dışı endemik bölgede seyahat öyküsü olmasına rağmen herhangi bir profilaksi yapılmadığı öğrenilmiştir.

Ülkemizde en yaygın tür P.vivax olmasına rağmen son yıllarda yurt dışı seyahat kaynaklı P.falciparum türünde artış saptanmaktadır.<sup>5</sup> P.falciparum; trombositopeni, ağır anemi, akut böbrek yetmezliği, akut karaciğer yetmezliği, serebral tutulum, hipoglisemi, laktik asidoz ve ölüm gibi



çok ciddi klinik sonuçları olabilen bir tür olup diğer türlere göre daha ağır bir klinik tablo ile seyretmektedir.<sup>6</sup> Hastamızda olduğu gibi, profilaksi uygulanmaması, tanı ve tedavide gecikmeye yol açarak, klinik tabloyu kötüleştirebilmektedir. Sıtma enfeksiyonunun altın standart tanı yöntemi kalın ve ince damla kan yaymasıdır.<sup>1</sup>

Komplike olmayan P. falciparum olgularında; ideal tedaviyi sağlamak ve P. falciparum'un monoterapilere karşı direnç geliştirmesini önlemek için kombine ilaç tedavisi önerilmektedir. Artemisinin bileşeni içindeki parazitleri hızlı bir şekilde temizler ve ayrıca bulaşa sebep olan parazitin seksüel evrelerine de etkilidir. Uzun etkili diğer ilaç arta kalan parazitleri yok etmekte ve artemisinin türevlerine karşı parazitin direnç geliştirmesine karşı koruma sağlamaktadır. Artemisinin bazlı kombine tedavi (AKT)'ler içerisinde en fazla kullanılan Artemether-lumefantrine tablet insanı enfekte eden tüm sıtma parazitlerine karşı etkilidir.

Komplike olan P.falciparum olgularında, hasta kusuyor veya oral ilaç alamıyorsa parenteral tedavi endikedir ve parenteral artesunate ilk tercihtir. Artesunate intravenöz veya intramusküler olarak verilebilir ve mortaliteyi önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir. Parenteral tedavi başlandıktan sonra en az 24 saat devam edilmeli, 24 saatten sonra hasta oral ilaç alabiliyorsa oral tedaviye başlanmalıdır. Aksi durumda hasta oral ilaç alımını tolere edebilene kadar parenteral tedaviye devam edilmelidir. Başlangıçta parenteral tedavi başlanan, sonrasında oral tedaviye geçilen hastalarda; sıtma tedavisini tamamlamak için hastaya tam doz artemether lumefantrine tablet verilmelidir.<sup>7</sup>

Hastamızın semptomları yolculuk sırasında ortaya çıkmıştır. Sıtma olduğu düşünülmüş fakat hastaya tedavi gemide uygulanamamıştır. Hastanede sıtma tanısı konulan hasta tedavinin geç başlanması nedeniyle hasta daha kötü bir klinik tablo ile yoğun bakımda tedavi edilmek zorunda kalmıştır. Erken tanı, iyi bir anamnez tedavinin temelini oluşturmaktadır. Nadir görülmesine rağmen sıtmaya yönelik ilaçlar sağlık il müdürlükleri aracılığı ile temin edilmektedir. Sağlık bakanlığı tarafından güncellenen algoritma ile tedavi sağlanabilmektedir.

Sonuç olarak; riskli bölgelere seyahat ihtimali olan hastalar önceden saptanarak hastaların profilaksi tedavisi almaları sağlanmalı, ateş, bulantı, kusma gibi nonspesifik bulgular varlığında dahi hastanın anamnezi derinleştirilerek hastanın sıtma enfeksiyonu olabileceği gözden kaçırılmamalıdır. Erken tanı ve tedavinin uygulanması mortalite ve morbiditeyi azaltması açısından önemlidir.

#### **Etik Standartlara Uygunluk**

Hastalardan yayın için aydınlatılmış yazılı ve sözlü onam alınmıştır.

#### **Çıkar Çatışması**

Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

#### **Açıklamalar**

21. Ulusal (Uluslararası Katılımlı) 17-20 Mart 2022 Yoğun Bakım Kongresi'nde sözlü sunu olarak sunulmuştur.

#### **Yazar Katkısı**

AAÇ: Olgunun yazılması, düzenleme; RT: Literatür taraması, kayıtların temin edilmesi; GRY: Klinik takip, düzenlemelerin gözden geçirilmesi; PK: Klinik takip, makalenin düzenlenmesi; MSÖ: Gözden geçirme, makalenin düzenlenmesi

#### **Finansal Destek.**

Bulunmamaktadır.

#### **Kaynaklar**

1. World Health Organization. WHO Global Malaria Programme World Malaria Report 2017. Geneva, Switzerland, World Health Organization; 2017.
2. Duru M. Ö, Pınar K, Aynur G. Yurt Dışı Kaynaklı Plasmodium falciparum Sıtması: Altı Olgunun Değerlendirilmesi. FLORA 2020;25(2):256-261.
3. [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/zoontik-vektorel-hastaliklar-db/zoontik-hastaliklar/4-Sitma/2-Formlar/Sitma\\_Tedavi\\_Algoritmasi.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/zoontik-vektorel-hastaliklar-db/zoontik-hastaliklar/4-Sitma/2-Formlar/Sitma_Tedavi_Algoritmasi.pdf).
4. Su XZ, Lane KD, Xia L, Sá JM, Wellem TE. Plasmodium Genomics and Genetics: New Insights into Malaria Pathogenesis, Drug Resistance, Epidemiology, and Evolution. Clin Microbiol Rev. 2019;31;32(4):e00019-19. doi:10.1128/CMR.00019-19.
5. Banu Hümeysra K, Bekir T, Nevin İ ve ark. Düzce İlinde Son Bir Yılda Görülen Yurtdışı Kaynaklı Dört Sıtma Olgusu 2020;10(2):235-240.
6. Khan A, Chaudhry AA, Khan U. Falciparum--the masquerader. J Pak Med Assoc. 2012;62(1):62-3.
7. [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/zoontik-vektorel-hastaliklar-db/zoontik-hastaliklar/4-Sitma/6Rehberler/Stma\\_Vaka\\_Ynetim\\_Rehberi\\_2019.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/zoontik-vektorel-hastaliklar-db/zoontik-hastaliklar/4-Sitma/6Rehberler/Stma_Vaka_Ynetim_Rehberi_2019.pdf).