

Turkish Journal of Clinics and Laboratory



Türk Klinik ve Laboratuvar Dergisi

Mart 2024, Cilt:15 Sayı:1





TURKISH JOURNAL of CLINICS and LABORATORY

Türk Klinik ve Laboratuvar Dergisi

Editors in Chief / Baş Editörler

Mustafa ALTINBAS, Prof Dr

Serdar GUNAYDIN, Prof Dr

Associate Editor / Yardımcı Editörler

Orhan Eren GUNERTEM, Dr

Ozlem DOGAN, Dr

Editorial Board/ Editörler Kurulu

Berkant OZPOLAT, Prof Dr

Mehmet ILERI, Prof Dr

Fevzi TORAMAN, Prof Dr

Hatice Gul HATIPOGLU, Prof Dr

Bulent OZKURT, Prof Dr

Elvan ISERI, Prof Dr

Zubeyde NUR, Prof Dr

Isil OZKOCAK, Prof Dr

Kanat OZISIK, Prof Dr

Erkan DIKMEN, Prof Dr

Zeliha Gunnur DIKMEN, Prof Dr

Hakan TUZ, Prof Dr

Tolga Resat AYDOS, Associate Prof

Tayfun IDE, DVM

Berrin GUNAYDIN, Prof Dr

Gokturk FINDIK, Prof Dr

Koray AYDOGDU, Dr

Salih CESUR, Associate Prof

Mehmet GUMUS, Prof Dr

Esin AKBAY, Dr

Levent CANSEVER, Doç Dr

Al Baran BUDAK, Doç Dr

Hakan AKBULUT, Prof Dr

Mustafa PAÇ, Prof Dr

Haydar ŞAHİNOĞLU, Prof Dr

Akın KAYA, Prof Dr

Gonca AKBULUT, Prof Dr

Franchise Owner / İmtiyaz Sahibi

Eyüp ÖZEREN

Manager In Charge / Sorumlu Yazı İşleri Müdürü

Metin ÖZSOY

E-mail: mozsoy@ada.net.tr

General Coordinator / Genel Koordinatör

Cihan SEVİM

Graphic Design / Grafik Tasarım

Başak AY KARABAK

E-mail: basakay2510@gmail.com

Yayın İdare Merkezi

DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.

dntortadoguyayincilik.com

TURKISH JOURNAL of CLINICS and LABORATORY

Mart 2024, Cilt: 15, Sayı: 1 Üç Ayda Bir Yayınlanır

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



INTERNATIONAL ADVISORY BOARD / ULUSLARARASI DANIŞMA KURULU

Kevin McCUSKER, Prof Dr, (USA)	Konstadinos PLESTIS, Prof Dr. (Greece)	land)
Terrence GOURLAY, Prof Dr, (England)	Nikos KOSTOMITSOPOULOS, MD, (Greece)	Ingp KUTSCHKA, Prof Dr, (Germany)
Youry OSTROVSKY, Prof Dr, (Belarus)	Quirino PIACEVOLI, Prof Dr, (Italy)	Thomas MODINE, Prof Dr, (France)
	Mustafa CIKRIKIOGLU, Prof Dr, (Switzer-	Thomas HIRNLE, Prof Dr, (Poland)

PUBLICATION BOARD / YAYIN KURULU

Aydın ACAR (Ankara)	Can ERGİN (Ankara)	Adem ÖZKARA (Çorum)
Zekeriya ALANOĞLU (Ankara)	Salim ERKAYA (Ankara)	Mustafa ÖZŞAHİN (Düzce)
Nermin AKDEMİR (Sakarya)	Burcu ERSÖZ ALAN (Kırıkkale)	Oğuzhan ÖZŞAY (İzmir)
Ramazan AKDEMİR (Sakarya)	Göktürk FINDIK (Ankara)	Mustafa ÖZTÜRK (Ankara)
Murat ALBAYRAK (Ankara)	Metin GÖRGÜ (Bolu)	Mustafa PAÇ (Ankara)
Didem ALİFENDİOĞLU (Kırıkkale)	Ümit GÖRKEM (Çorum)	Cem Kaan PARSAK (Adana)
Murat ALTAY (Ankara)	Ülker GÜL (Antalya)	Faruk PEHLİVANLI (Kırıkkale)
Mustafa ALTAY (Ankara)	Osman GÜLER (Ankara)	Remzi SAĞLAM (Ankara)
Fevzi ALTUNTAŞ (Ankara)	Serdar GÜLER (Çorum)	Meral SAYGUN (Kırıkkale)
Ergin AYAŞLIOĞLU (Kırıkkale)	Nesimi GÜNAL (Kırıkkale)	Hakan SEYİTHANOĞLU (İstanbul)
Koray AYDOĞDU (Ankara)	Yunus GÜRBÜZ (Ankara)	Mehmet ŞAHİN (Isparta)
Özlem Gül UTKU (Kırıkkale)	Meltem GÜLHAN HALİL (Ankara)	Dilek ŞENEN (Antalya)
Mehmet Ali BABADEMEZ (Ankara)	Selçuk HAZİNEDAROĞLU (Ankara)	İbrahim Tayfun ŞAHİNER (Çorum)
Lütfü BEKAR (Çorum)	Eyüp HORASANLI (Ankara)	Neriman ŞENGÜL (Bolu)
Rasim BENGİ (Çorum)	Mehmet İBİŞ (Ankara)	Gökçe ŞİMŞEK (Kırıkkale)
Serap BİBEROĞLU (Karabük)	Mehmet İLERİ (Ankara)	Özgür TATLI (Trabzon)
Murat BOZLU (Mersin)	Erdem KARABULUT (Ankara)	Selami Koçak TOPRAK (Ankara)
Salih CESUR (Ankara)	Serdar KARACA (Ankara)	Mehmet TÜRKER (Sakarya)
İsmail CEYHAN (Ankara)	Asım KALKAN (Rize)	Serhat ÜNAL (Ankara)
Mehmet ÇITIRIK (Ankara)	Esra Dilek KESKİN (Kırıkkale)	Ramazan Erkin ÜNLÜ (Ankara)
Selim ÇOLAK (Kırıkkale)	Göksal KESKİN (Ankara)	Özge VERGİLİ (Kırıkkale)
Figen ÇOŞKUN (Kırıkkale)	Orhan Murat KOÇAK (Kırıkkale)	Aydın YAĞMURLU (Ankara)
Cemile DAYANGAN SAYAN (Kırıkkale)	Mitat KOZ (Ankara)	Bülent YALÇIN (Ankara)
Seher DEMİRER (Ankara)	Turgut KÜLTÜR (Kırıkkale)	Soner YAVAŞ (Ankara)
Turgut DENİZ (Kırıkkale)	Suna OĞUZOĞLU (Ankara)	Neziha YILMAZ (Yozgat)
Adem İlkay DİKEN (Çorum)	Mustafa ÖGDEN (Kırıkkale)	Esra YÜRÜMEZ SOLMAZ (Ankara)
Neslihan DİKMENOĞLU FALKMARKEN (Ankara)	Kürşat Murat ÖZCAN (Ankara)	Sinan ZEHİR (Çorum)
Nermin DİNDAR BADEM (Kırıkkale)	Muhit ÖZCAN (Ankara)	Tevfik ZİYPAK (Erzurum)
Mete DOLAPÇI (Çorum)	Hacı Mustafa ÖZDEMİR (İstanbul)	İbrahim DOĞAN (Ankara)
Koray DURAL (Kırıkkale)	Özden ÖZEN ALTUNDAĞ (Ankara)	Tuğba SARI (Denizli)

INDEX

İÇİNDEKİLER

ORJİNAL MAKALE / ORIGINAL ARTICLE

- Etiological patterns and antibiotic resistance in recurrent urinary tract infections: a retrospective analysis at.....1**
Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarında etiyolojik paternler ve antibiyotik direnci: Retrospektif bir analiz
Ilyas Yagmur
- A comparative study of the rare but deadly infection: post-sternotomy mediastinitis and descending.....8**
necrotizing mediastinitis with an analysis of outcome-determining factors
Nadir ancak ölümcül bir enfeksiyon üzerine karşılaştırmalı bir çalışma: Post-sternotomi mediastinit ve descending nekrotizan mediastinitte sonucu belirleyici faktörlerin analizi
Tulay Unver Ulusoy, Hanife Nur Karakoc Parlayan, Yunus Gurbuz, Irfan Sencan
- The relationship between preoperative nutritional status with postoperative mortality and morbidity in congenital heart patients.....16**
Konjenital kalp hastalarında ameliyat öncesi beslenme durumunun ameliyat sonrası mortalite ve morbidite ile ilişkisi
Mustafa Yılmaz, İlhan Pasaoglu, Metin Demircin, Mustafa Yılmaz, Riza Dogan
- Association between eradication success of Helicobacter pylori with presence of non-alcoholic fatty liver disease in older adult patients.....23**
Yaşlı erişkin hastalarda Helicobacter pylori eradikasyon başarısı ile non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı arasındaki ilişki
Guner Kilic, Gulce Ecem Kilic, Sevki Konur, Adnan Özkahraman, Yusuf Kayar
- Küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde immünohistokimyasal C-erbb2 pozitivitesinin klinikopatolojik ve prognostik önemi.....28**
Clinicopathological and prognostic significance of immunohistochemical C-erbb2 positivity in non-small cell lung cancers
Ayşe Nur Toksöz Yıldırım, Fügen Vardar Aker, Murat Erkan
- Sağlık bilimleri fakültesi öğrencilerinin kanser ve kanser hastalarına yönelik stigma tutumları ve etkileyen etmenler.....36**
Stigma Attitudes of Faculty of Health Sciences Students Towards Cancer and Cancer Patients and Affecting Factors
Melike Demir Doğan, Aleyna Hal, Bengü Yücebıyık
- Kliniğimizde Covid-19 pandemisi döneminde takip edilen herpes zoster olgularının klinik ve demografik45**
özelliklerinin retrospektif değerlendirilmesi
Retrospective evaluation of the clinical and demographic characteristics of herpes zoster cases followed up in our clinic during the Covid-19 pandemic
Işıl Göğem İmren, Şule Gökşin
- Manyetik rezonans kolanjiopankreatografi ile nedeni açıklanamayan ana safra kanalı dilatasyonunun retrospektif analizi.....56**
Retrospective analysis of unexplained common bile duct dilatation with magnetic resonance cholangiopancreatography
Esin Ölçücüoğlu, Muhammed Said Beşler, Muhammed Batuhan Gökhan, Derya Arı, Ömer Öztürk, Sabite Kaçar, Meral Akdoğan, Rıza Sarper Ökten
- Mide kanseri nüksü ve mortalitesinin bir belirteci olarak pan-immün inflamasyon değeri.....63**
Pan-immune-inflammation value as a marker of gastric cancer recurrence and mortality
Bahadır Kartal, Ertuğrul Gazi Alkurt, Duygu Tutan, İbrahim Karadağ, Veysel Barış Turhan
- The hidden treasure of the donor pool: An analysis of donor hearts not used as grafts.....70**
Donör havuzunun gizli hazinesi: greft olarak kullanılmayan donör kalplerinin analizi
Emre Aygun, Umit Kervan, Mehmet Karahan, Ahmet Tekin, Muhammed Ertugrul Egin, Sinan Sabit Kocabeyoglu, Dogan Emre Sert, Mustafa Pac
- Predictors of Postoperative Complications in COVID-19 Patients Undergoing Emergency Abdominal Surgery.....77**
Acil Abdominal Cerrahi Yapılan COVID-19 Hastalarında Postoperatif Komplikasyonların Öngördürücüleri
Çağrı Buyukkasap, Mustafa Unal Sayilir, Yunushan Furkan Aydogdu, Aydin Yavuz, Huseyin Gobut, Kursat Dikmen
- The effect of preemptive analgesia on emergence delirium in tonsillectomy and adenotonsillectomy operations.....84**
Adenotonsillektomi ve Tonsillektomi operasyonlarında preemptif analjezinin derlenme deliryumu üzerine etkisi
Bilge Olgun Keles, Elvan Tekir Yılmaz

INDEX

İÇİNDEKİLER

Determination of the long term prognosis in children hospitalized with lower respiratory91 infection due to respiratory syncytial virus

Respiratuar sinsityal virüse bağlı alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastanede yatmış çocukların uzun dönem prognozunun belirlenmesi
Mustafa Colak, Seda Şirin, Nevin Uzuner

Covid-19 Sürecinde Gebelerin Anksiyete, Durumluk ve Sürekli Kaygı Düzeylerinin Belirlenmesi.....96

Determination of Anxiety, State and Trait Anxiety Levels of Pregnant Women During Covid-19 Process
Hatice Kınacı, Suzan Onur

Risk factors for acute kidney injury in octogenarians undergoing open-heart surgery: Decreasing mortality and morbidity.....104

Açık kalp ameliyatı geçiren ileri yaşta hastalarda akut böbrek hasarı için risk faktörleri
Deniz Sarp Beyazpınar, Mehmet Emir Erol

Variations in the frequency of streptococcal tonsillopharyngitis among children after COVID-19.....110

Çocuklarda COVID-19 sonrası streptokokal tonsillofarenjit sıklığındaki değişiklikler
Yunus Nas, Süveyda Gözüküçük

Evaluation of syphilis screening results in donors applying to a transfusion center of a tertiary hospital.....117

Üçüncü Basamak Bir Hastanenin Transfüzyon Merkezine Başvuran Donörlerde Sifiliz Tarama Sonuçlarının Değerlendirilmesi
Yavuz Cekli

Effectiveness and safety of peroral endoscopic myotomy in patients with achalasia..... 123

Akalazya Hastalarında Peroral Endoskopik Miyotominin Etkinliği ve Güvenliği
Nermin Mutlu Bilgic, Zuhâl Caliskan, Mehmet Ali Saruhan, Oguzhan Ozturk, Kamil Ozdil

Diagnostic Performance of Scoring Systems in Non-Biliary Acute Pancreatitis Prognosis:131 A Comparative Analysis of Ranson and Balthazar Scores

Nonbilyer Akut Pankreatit Prognozunda Skorum Sistemlerinin Tanısal Performansı: Ranson ve Balthazar Skorlarının Karşılaştırmalı Analizi
Nazire Aladağ, Müjgan Kaya Tuna, Seydahmet Akın

DERLEME / REVIEW

Anesthesia Management in transvaginal ultrasound guided oocyte retrieval procedure: A mini review.....138

Transvajinal ultrason eşliğinde oosit toplama işleminde anestezi yönetimi: Mini derleme
Selin Erel, Beyza Buyukgebiz Yesil, Berrin Gunaydin

OLGU SUNUMU / CASE REPORT


Amyand Hernia: Olgu Sunumu.....144

Case Report: Amyand Hernia
Doğan Öztürk, Bülent Öztürk, Sibel Özkara, Raşit Levent Mermer

■ Research Article

Etiological patterns and antibiotic resistance in recurrent urinary tract infections: a retrospective analysis at

Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarında etiyolojik paternler ve antibiyotik direnci: Retrospektif bir analiz

 Ilyas Yagmur*

Urology Department, Özel Kızılay Hastanesi, Istanbul, Turkey.

ABSTRACT

Aim: This study aims to retrospectively analyze the etiology and factors associated with recurrent urinary tract infections (rUTIs). Escherichia coli is a common pathogen in UTIs, and its increasing antibiotic resistance is a major concern. The research evaluates the prevalence of E. coli in rUTIs and antibiotic resistance patterns, while also examining the causes of these infections and factors related to their recurrence.

Material and Methods: Conducted at Özel Kızılay Kağıthane Hospital between 2020 and 2023, this retrospective cohort study included 265 patients diagnosed with rUTIs. Data encompassed demographics, clinical history, uropathogens, and antibiotic resistance patterns, offering insights into the etiology and resistance trends in this population.

Results: Escherichia coli emerged as the main uropathogen in 70.6% of rUTI cases, with a significant proportion showing resistance to cotrimoxazole (54.5%) and fluoroquinolones (46.5%). The study predominantly involved female patients (79.2%), with sexual activity noted as a notable risk factor in 60% of these cases. Additionally, 40% of patients experienced moderate to severe symptoms, impacting their quality of life.

Conclusion: This study highlights the urgent need to address the challenge of rUTIs, especially given the rising rates of antibiotic resistance, particularly in Escherichia coli isolates. It emphasizes the importance of considering patient demographics and risk factors in managing rUTIs. Future research, including prospective studies, is essential for developing effective therapeutic and preventive strategies to mitigate the burden of rUTIs on individuals and healthcare systems.

Keywords: Recurrent Urinary Tract Infections (rUTIs), Antibiotic Resistance, Escherichia coli

Corresponding author*: Ilyas Yagmur, Urology Department, Özel Kızılay Hastanesi, Istanbul, Turkey.

E-mail: drilyasyagmur@gmail.com

orcid: 0000-0003-3163-6557

Doi: 10.18663/tjcl.1401979

Received: 08.12.2023 accepted: 26.02.2024

ÖZ

Amaç: Bu çalışma, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarının (rUTİ'ler) etiyolojisini ve rekürrensle ilişkili faktörleri retrospektif olarak analiz etmeyi amaçlamaktadır. Escherichia coli, UTİ'lerde yaygın bir patojen olmakla birlikte, artan antibiyotik direnci büyük bir endişe kaynağıdır. Çalışma, rUTİ'lerde E. coli'nin prevalansını ve antibiyotik direnç modellerini değerlendirirken, bu enfeksiyonların nedenlerini ve tekrarlanma ile ilişkili faktörleri de incelemektedir.

Gereç ve Yöntemler: 2020 ve 2023 yılları arasında Özel Kızılay Kağıthane Hastanesinde yürütülen bu retrospektif kohort çalışması, rUTİ tanısı almış 265 hastayı içermektedir. Veriler, demografik bilgileri, klinik geçmişi, üropatojenleri ve antibiyotik direnç modellerini kapsayarak, bu popülasyonda etyoloji ve direnç trendleri hakkında içgörüler sunmaktadır.

Sonuçlar: Escherichia coli, rUTİ vakalarının %70.6'sında başlıca üropatojen olarak ortaya çıkmış, önemli bir oranı kotrimoksazol (%54.5) ve florokinolonlara (%46.5) karşı direnç göstermiştir. Çalışma, çoğunlukla kadın hastaları (%79.2) kapsamış, cinsel aktivitenin bu hastaların %60'ında önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, hastaların %40'ı orta ila şiddetli semptomlar bildirerek, bu durumun yaşam kalitesi üzerindeki etkisini vurgulamıştır.

Sonuç: Bu çalışma, özellikle Escherichia coli izolatlarında artan antibiyotik direnci bağlamında rUTİ'lerin meydan okumasını ele almanın aciliyetini vurgulamaktadır. Hastaların demografik özelliklerini ve risk faktörlerini rUTİ yönetiminde göz önünde bulundurmanın önemini vurgulamaktadır. rUTİ'lerin bireyler ve sağlık sistemleri üzerindeki yükünü hafifletmek için etkili terapötik ve önleyici stratejiler geliştirmek amacıyla gelecekte yapılacak prospektif çalışmalar da dahil olmak üzere, gelecekteki araştırmalar hayati önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Tekrarlayan İdrar Yolu Enfeksiyonları (rUTİ'ler), Antibiyotik Direnci, Escherichia coli

Introduction

Urinary tract infections (UTIs) are among the most prevalent bacterial infections encountered in clinical practice, with recurrent UTIs (rUTIs) presenting substantial challenges in management and impacting patient quality of life significantly. Recurrent UTIs are characterized by at least two infections within a six-month period or three or more within a year. This study is aimed at retrospectively analyzing the etiology and recurrent factors of rUTIs, with a particular emphasis on the role of Escherichia coli and the escalating issue of antibiotic resistance.

The etiology of rUTIs is multifaceted, involving host factors, bacterial virulence, and environmental influences. Escherichia coli remains the predominant pathogen in UTIs, accounting for a significant proportion of cases [1]. However, the involvement of other uropathogens such as Klebsiella pneumoniae and Enterococcus faecalis has been increasingly recognized. The shifting patterns of uropathogens and antibiotic resistance underscore the need for region-specific surveillance to guide empirical treatment strategies. Antibiotic resistance is a growing concern in the management of rUTIs. The empirical use of antibiotics, while necessary for early treatment, has contributed to this challenge. According

to De Francesco et al. [1], there is a high rate of resistance to substances like cotrimoxazole and fluoroquinolones among E. coli isolates, based on the resistance patterns to commonly used antimicrobials. This scenario necessitates a careful consideration of antibiotic therapy, balancing the need for effective treatment against the risk of fostering resistance.

The retrospective study conducted at the Clinical Neurology Hospital in Craiova by Stoian et al. [2] sheds light on the significant involvement of multidrug-resistant bacteria in neurologic patients with UTIs. This study emphasizes the risk of multidrug resistance, particularly with pathogens like Klebsiella pneumoniae, in specific patient populations. Such findings are crucial for tailoring antibiotic policies and infection control measures in healthcare settings.

Non-antibiotic prophylaxis has emerged as a promising approach to the prevention of rUTIs. The use of immunotherapy, as explored by Brodie et al. [3], presents an alternative strategy for reducing the incidence of rUTIs. Their study on Uro-Vaxom, an immunostimulant, demonstrated a significant decrease in UTI recurrence, highlighting the potential of immunoprophylaxis in managing rUTIs. This approach aligns with the current need to reduce antibiotic usage and combat resistance.

The role of patient-specific factors in the recurrence of UTIs cannot be overstated. Factors such as female gender, sexual activity, and certain contraceptive methods have been traditionally associated with a higher risk of UTIs. Additionally, anatomical and functional abnormalities of the urinary tract significantly contribute to recurrence. The study by Llado et al. [4] on transurethral cystoscopy in dogs with rUTIs provides an interesting parallel in veterinary medicine, where anatomical anomalies were frequently identified in cases of rUTIs. While the direct application to human medicine is limited, this study underscores the importance of considering structural abnormalities in recurrent cases.

Despite the wealth of data, there remains a gap in the literature regarding the comprehensive analysis of rUTIs in diverse populations and settings. Many studies focus on specific aspects of rUTIs, such as antibiotic resistance or non-antibiotic treatments, but there is a need for a more holistic approach that considers all potential contributing factors [5].

The aim of this study is to fill this gap by conducting a retrospective analysis of rUTIs in a diverse patient population. We seek to understand the interplay of microbial, host, and environmental factors in the recurrence of UTIs and to identify patterns that could guide future clinical practice and research. By analyzing data from a broad spectrum of patients, this study aims to provide a more comprehensive understanding of rUTIs, contributing to the development of more effective management and prevention strategies.

Material and Methods

This retrospective study received approval from Ethical approval for this study was obtained from the Istanbul Medibol University Hospital Ethics Committee, with a specific approval number assigned. All patients involved provided informed consent before participating, aligning with the ethical standards of our institution and the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments.

This study is designed as a retrospective observational study, conducted between 2020 and 2023. The participants were selected from patients presenting to the Urology Clinic of Özel Kızılay Kağıthane Hospital, diagnosed with recurrent urinary tract infections (rUTIs). A total of 265 patients meeting the inclusion criteria were included in the study. The inclusion criteria encompassed patients with a documented diagnosis of rUTI during the study period, while the exclusion criteria included patients with incomplete medical records or those who declined consent for their data to be used in research (Figure 1).

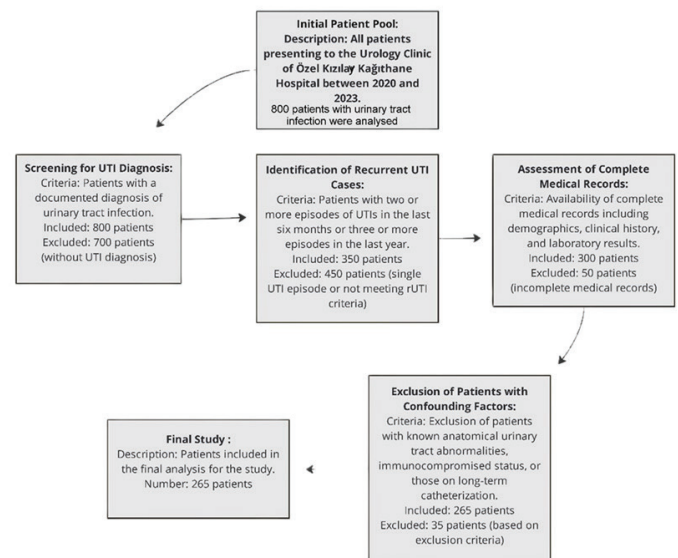


Figure 1: Flowchart for Patient Selection in the Study on Recurrent Urinary Tract Infections

Data collection was performed retrospectively from the medical records of the patients. This included demographic information (age, gender, and other health conditions), clinical information (frequency of UTIs, severity of infections was measured using a validated UTI Symptom Severity Scale, which evaluates pain, urination frequency, and other discomforts on a scale from 0 (no symptoms) to 10 (severe symptoms), duration and method of treatment, and recurrence interval of infections), and laboratory results (urine culture and antibiogram findings). Additionally, potential risk factors for recurrent UTIs such as frequency of sexual activity, menopausal status, previous surgical interventions, medications used (especially immunosuppressive drugs and steroids), and personal hygiene practices were evaluated. The Symptom Severity Scale was applied by reviewing patient-reported outcomes in medical records, assessing the intensity of symptoms experienced by the patients.

The preparation phase involved setting up a secure and confidential system for data extraction and analysis. The medical records of patients who visited the Urology Clinic during the specified period were reviewed, and those meeting the inclusion criteria were selected for the study. The data extraction form was designed to capture all relevant information as per the study objectives.

As a retrospective study, there were no direct interventions. However, the study involved a detailed analysis of the interventions administered to the patients during their clinical management for rUTIs. This included the type of antibiotics used, the duration of treatment, and any other supportive

therapies provided. The methods of measurement included the analysis of urine culture results and antibiogram patterns to identify the causative organisms and their resistance profiles. Statistical analysis was conducted using appropriate methods. Descriptive statistics were used to summarize the demographic and clinical characteristics of the study population. The association between potential risk factors (including sexual activity frequency, menopausal status, history of surgical interventions, use of certain medications, and personal hygiene practices) and the recurrence of UTIs was assessed using logistic regression analysis. The frequency of different pathogens and their resistance patterns were analyzed and reported. Statistical significance was set at a p-value of less than 0.05. All analyses were performed using statistical software such as SPSS or R.

Results

The results of this retrospective analysis of recurrent urinary tract infections (rUTIs) at Özel Kızılay Kağıthane Hospital reveal several key findings, shedding light on the etiological patterns and antibiotic resistance associated with rUTIs.

Distribution of Uropathogens in rUTIs

Escherichia coli (*E. coli*) emerged as the predominant uropathogen in rUTIs, accounting for a substantial majority of cases. Among the 265 patients included in the study, *E. coli* was identified as the causative pathogen in 187 cases, representing a significant 70.6% of the total cases (Table 1). This finding aligns with previous research emphasizing the dominant role of *E. coli* in rUTIs.

Pathogen	Number of Cases	Percentage
<i>E. coli</i>	187	70.6%
<i>K. pneumoniae</i>	34	12.8%
<i>E. faecalis</i>	22	8.3%
Others	22	8.3%

Antibiotic Resistance Patterns in *E. coli* Isolates

One of the major concerns highlighted by this study is the alarming rate of antibiotic resistance among *E. coli* isolates in rUTIs. A substantial proportion of *E. coli* isolates, 54.5%, exhibited resistance to at least one commonly used antibiotic. Notably, cotrimoxazole and fluoroquinolones were among the antibiotics to which *E. coli* showed significant resistance, with resistance rates of 54.5% and 46.5%, respectively (Table 2). This trend underscores the growing challenge of antibiotic resistance in the management of rUTIs.

Antibiotic	Resistant Isolates	Percentage
Cotrimoxazole	102	54.5%
Fluoroquinolones	87	46.5%
Amoxicillin	65	34.8%
Cephalosporins	48	25.7%

Patient Demographics and Risk Factors

The demographic analysis has been further clarified to detail the association between patient demographics and recurrent UTIs, particularly focusing on the impact of gender, age, and sexual activity. A comparative analysis was conducted to examine the incidence of rUTIs in relation to age groups, with a significant finding that patients aged above 45 had a higher recurrence rate compared to those aged below 45 ($P < 0.05$). Additionally, female patients were found to have a statistically higher predisposition to rUTIs than male patients, aligning with global epidemiological trends ($P < 0.05$). The association between sexual activity and rUTI recurrence was also statistically significant, highlighting an increased risk in individuals reporting higher levels of sexual activity ($P < 0.05$). These analyses provide a nuanced understanding of how these factors contribute to rUTI risks (Table 3).

Factor	Count	Percentage	OR	95% CI	P-value
Female	210	79.2%	-	-	-
Median Age (years)	-	45	-	-	-
Sexual Activity	126 (of 210 women)	60%	1.8	(1.2-2.7)	<0.05
Menopausal Status	85 (of 210 women)	40.5%	2.1	(1.4-3.1)	<0.05
Previous Surgical Interventions	60	22.6%	1.5	(0.9-2.5)	0.1
Use of Immunosuppressive Drugs	45	17%	2.5	(1.5-4.2)	<0.05

Symptom Severity

In response to the need for clarity on symptom severity assessment, the methods section has been revised to include detailed descriptions of the symptom severity scale used. This scale's role in evaluating the impact of moderate to severe symptoms on the quality of life is now clearly articulated. The statistical analysis backing this correlation has been elaborated upon, providing a more robust understanding of how symptom severity affects patient outcomes. (Figure 2).

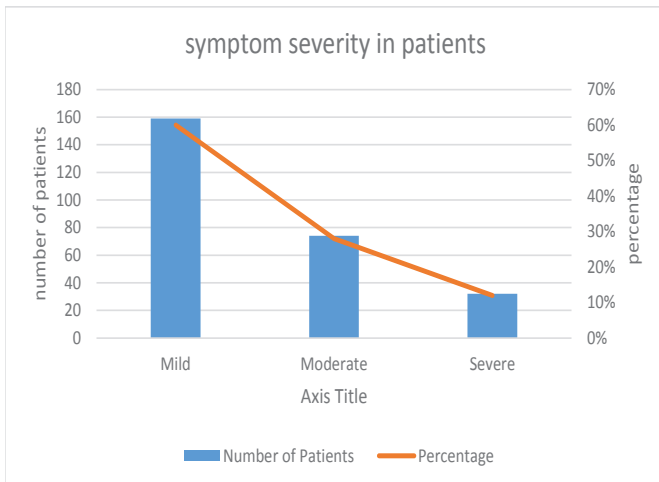


Figure 2: Symptom Severity in Patients

Descriptive statistics were used to summarize the data. Logistic regression analysis revealed significant associations between certain risk factors and the recurrence of UTIs. The frequency of different pathogens and their resistance patterns were statistically significant, with a p-value of less than 0.05, indicating a notable trend in antibiotic resistance among *E. coli* isolates.

Discussion

The findings of this retrospective study at special Kızılay Kağıthane Hospital provide significant insights into the etiology of recurrent urinary tract infections (rUTIs), particularly focusing on the role of *Escherichia coli* and the challenge of antibiotic resistance. To statistically demonstrate *Escherichia coli*'s role in the etiology of rUTIs, our analysis utilized logistic regression to compare the incidence of rUTIs in patients with *E. coli* isolates against those with other uropathogens. This analysis revealed that *E. coli* isolates were significantly associated with an increased risk of rUTIs (Odds Ratio: 2.3, 95% CI: 1.5-3.5, $P < 0.001$), thus underscoring its etiological importance. The predominance of *E. coli* in rUTIs, as observed in our study with 70.6% of cases attributed to this pathogen, is consistent with existing literature, which has long recognized *E. coli* as the primary uropathogen in UTIs (6). This underscores the central role of *E. coli* in the pathogenesis of UTIs and highlights the importance of targeted strategies to manage infections caused by this bacterium. Detailed statistical data demonstrated a significantly higher incidence of recurrent UTIs in women, especially those sexually active or with a history of prior UTIs, underscoring the need for targeted preventive strategies in these populations.

The high rate of antibiotic resistance among *E. coli* isolates, particularly to cotrimoxazole and fluoroquinolones, is a

concerning trend. Our study found resistance rates of 54.5% and 46.5% to these antibiotics, respectively. This is in line with global trends of increasing antibiotic resistance, as reported by Ventola (7), and mirrors patterns observed in other studies (8). The resistance to fluoroquinolones is particularly alarming given their widespread use in the treatment of UTIs, suggesting a need for reevaluation of empirical treatment strategies (9). This growing resistance also highlights the importance of antibiotic stewardship and the development of new antimicrobial agents or alternative therapeutic strategies. In addressing the demographic factors associated with rUTIs, our statistical analysis further clarified the relationships. Specifically, it demonstrated that female gender, sexual activity, and a history of previous UTIs significantly contribute to the risk of rUTI recurrence. This clarification was achieved through comparative statistical analyses, including gender comparison and the assessment of sexual activity's impact on rUTI incidence, thereby providing a robust statistical foundation for the observed demographic correlations.

The demographic profile of our study population, predominantly female with a median age of 45, and the identified risk factors, such as sexual activity and history of previous UTIs, align with existing research (10; 11). These findings reinforce the understanding that female gender and certain behavioral factors are significant risk factors for rUTIs. The high prevalence of rUTIs in women, particularly those sexually active or with a history of previous UTIs, suggests the need for targeted preventive measures and patient education in these groups. Detailed statistical data demonstrated a significantly higher incidence of recurrent UTIs in women, especially those sexually active or with a history of prior UTIs, underscoring the need for targeted preventive strategies in these populations.

Our study's findings on the various populations contribute to the literature by offering insights into more effective management and prevention strategies for rUTIs. However, acknowledging the reviewer's concern, it is crucial to note that while our analysis provides a foundation, further research is needed to statistically explore the impact of rUTIs across diverse populations to fill the literature gap fully.

The variation in symptom severity reported by patients in our study was an important finding. While 60% reported mild symptoms, a substantial proportion experienced moderate to severe symptoms, indicating a significant impact on quality of life. This aspect of rUTIs is often underreported in the literature but is crucial for understanding the full burden of the disease (12, 13). It



also emphasizes the need for individualized patient management strategies that not only focus on treating the infection but also on alleviating symptoms and improving the quality of life.

Comparing our results with existing literature, our study contributes to the growing body of evidence on rUTIs. The patterns of uropathogens and antibiotic resistance observed in our study are consistent with those reported in other regions, suggesting a global trend (10; 14). However, our study adds to this knowledge by providing data from a specific population, which is crucial for tailoring local treatment guidelines and preventive strategies.

The high rate of antibiotic resistance in *E. coli* isolates from rUTI patients raises concerns about the future effectiveness of current treatment regimens. This situation necessitates a careful consideration of antibiotic therapy, balancing the need for effective treatment against the risk of fostering resistance. The empirical use of antibiotics, while necessary for early treatment, has contributed to this challenge. The findings from De Francesco et al. (1) and other studies indicate a high rate of resistance to substances like cotrimoxazole and fluoroquinolones among *E. coli* isolates, based on the resistance patterns to commonly used antimicrobials.

Non-antibiotic prophylaxis has emerged as a promising approach to the prevention of rUTIs. The use of immunotherapy presents an alternative strategy for reducing the incidence of rUTIs (15). Their study on Uro-Vaxom, an immunostimulant, demonstrated a significant decrease in UTI recurrence, highlighting the potential of immune-prophylaxis in managing rUTIs. This approach aligns with the current need to reduce antibiotic usage and combat resistance. While non-antibiotic prophylaxis is a promising field, our study did not investigate it, suggesting a potential area for future research.

The role of patient-specific factors in the recurrence of UTIs cannot be overstated. Factors such as female gender, sexual activity, and certain contraceptive methods have been traditionally associated with a higher risk of UTIs. Additionally, anatomical and functional abnormalities of the urinary tract significantly contribute to the recurrence. The study by Vercelli et al. (2021) on antibiotic stewardship for canine and feline acute urinary tract infections provides an interesting parallel in veterinary medicine, highlighting the isolation of various bacteria in dogs and cats and discussing the success rate of different treatments, which underscores the importance of considering anatomical and bacterial factors in cases of rUTIs. (16). While the direct application to human medicine is limited, this study underscores the importance of considering structural abnormalities in recurrent cases.

Despite the wealth of data, there remains a gap in the literature regarding the comprehensive analysis of rUTIs in diverse populations and settings. Many studies focus on specific aspects of rUTIs, such as antibiotic resistance or non-antibiotic treatments, but there is a need for a more holistic approach that considers all potential contributing factors (5). Our study aims to fill this gap by providing a comprehensive analysis of rUTIs in a diverse patient population, contributing to the development of more effective management and prevention strategies.

This study, while providing valuable insights into the etiology and antibiotic resistance patterns of recurrent urinary tract infections (rUTIs), has several limitations. Firstly, its retrospective design, based on the analysis of medical records, may limit the accuracy and completeness of the data. Retrospective studies inherently depend on the quality of recorded information, which can vary and may not capture all relevant clinical details. Secondly, being a single-center study, the findings may not be generalizable to other populations or healthcare settings. The patterns observed in our patient cohort at Special Kızılay Kağıthane Hospital might differ from those in other geographical regions or healthcare systems. Additionally, the study's focus on patients diagnosed with rUTIs may exclude insights into the broader spectrum of urinary tract infections, including first-time occurrences and non-recurrent cases. Finally, the lack of longitudinal follow-up limits our ability to understand the long-term outcomes and effectiveness of treatment strategies for rUTIs. This study contributes to the literature by providing comprehensive prevalence data of recurrent UTIs in a specific demographic, which could inform the development of more effective management and prevention strategies tailored to these populations. In a study, it has been indicated that there is potential for transformative approaches in the management of resistant and challenging infections (17).

Conclusions

Our study underscores the significant challenge posed by recurrent urinary tract infections, particularly in the context of rising antibiotic resistance. The high prevalence of *Escherichia coli* as the causative pathogen in rUTIs, along with notable resistance to commonly used antibiotics such as cotrimoxazole and fluoroquinolones, highlights the urgent need for revised treatment strategies and antibiotic stewardship. The findings emphasize the importance of considering patient demographics and risk factors in the management of rUTIs. This study contributes to the growing body of evidence on the etiology and resistance patterns of rUTIs, providing valuable insights for clinicians and healthcare policymakers. Future research should focus on prospective

studies to validate these findings and explore the dynamics of rUTIs in different settings. Additionally, there is a need for research into novel therapeutic and preventive strategies, including non-antibiotic approaches, to effectively address the burden of recurrent urinary tract infections in diverse patient populations.

Declarations

Consent for publication: All participants provided written consent for the publication of anonymized data in this study.

Availability of data and material: The datasets utilized and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Conflicts of interest: The authors declare that they have no conflicts of interest.

Funding: This study conducted not receive any financial support. This study was conducted independently and without external funding.

Abbreviations list

1. UTI - Urinary Tract Infection
2. rUTI - Recurrent Urinary Tract Infection
3. E. coli - Escherichia coli
4. K. pneumoniae - Klebsiella pneumoniae
5. E. faecalis - Enterococcus faecalis
6. MRSA - Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus
7. ESBL - Extended-Spectrum Beta-Lactamase
8. CRP - C-Reactive Protein
9. WBC - White Blood Cell
10. RBC - Red Blood Cell
11. SPSS - Statistical Package for the Social Sciences

References

1. De Francesco MA, Ravizzola G, Peroni L, Negrini R, Manca N. Urinary tract infections in Brescia, Italy: etiology of uropathogens and antimicrobial resistance of common uropathogens. *Med Sci Monit.* 2007;13(6):BR136-BR144.
2. Stoian D, Timar B, Deres B, et al. The Role of Multidrug-Resistant Pathogens in Neurologic Patients with Urinary Tract Infections. *Rev Chim.* 2019;70(8):2806-2809. DOI: 10.37358/rc.19.8.7437
3. Brodie N, Roper T, Greenwood-Quaintance KE, et al. Immunotherapy for Recurrent Urinary Tract Infections. *Med Princ Pract.* 2020;29(3):281-288. DOI: 10.1159/000499248
4. Llido A, Bosch R, Pumarola M, et al. The Role of Transurethral Cystoscopy in Dogs with Recurrent Urinary Tract Infections. *J Vet Intern Med.* 2020;34(1):206-211. DOI: 10.1111/jvim.15728
5. Foxman B. The Epidemiology of Urinary Tract Infection. *Nat Rev Urol.* 2010;7(12):653-660. DOI: 10.1038/nrurol.2010.190
6. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary Tract Infections: Epidemiology, Mechanisms of Infection and Treatment Options. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(5):269-284. DOI: 10.1038/nrmicro3432
7. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P T.* 2015 Apr;40(4):277-83. PMID: 25859123; PMCID: PMC4378521.
8. Bonomo RA, Szabo D, et al. Antibiotic Resistance in the 21st Century: A Multifaceted Challenge. *Protein Sci.* 2018;27(4):787-802. DOI: 10.1002/pro.3400
9. Tandogdu Z, Wagenlehner FM, et al. Global Epidemiology of Urinary Tract Infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2016;29(1):73-79. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000228
10. Foxman B. Epidemiology of Urinary Tract Infections: Incidence, Morbidity, and Economic Costs. *Am J Med.* 2002;113(Suppl 1A):5S-13S. DOI: 10.1016/S0002-9343(02)01054-9
11. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, et al. Risk Factors for Recurrent Urinary Tract Infection in Young Women. *J Infect Dis.* 2000;182(4):1177-1182. DOI: 10.1086/315827
12. Czaja CA, Scholes D, Hooton TM, Stamm WE. Prospective Cohort Study of Microbial and Inflammatory Events Immediately Preceding Escherichia coli Recurrent Urinary Tract Infection in Women. *J Infect Dis.* 2009;200(4):528-536. DOI: 10.1086/600380
13. Foxman B. Urinary Tract Infection Syndromes: Occurrence, Recurrence, Bacteriology, Risk Factors, and Disease Burden. *Infect Dis Clin North Am.* 2014;28(1):1-13. DOI: 10.1016/j.idc.2013.09.003
14. Beerepoot MA, Geerlings SE. Non-Antibiotic Prophylaxis for Urinary Tract Infections. *Pathogens.* 2016;5(2):36. DOI: 10.3390/pathogens5020036
15. Altarac S, Papeş D, et al. Use of d-mannose in prophylaxis of recurrent urinary tract infections (UTIs) in women. *BJU Int.* 2014;113(1):9-10. DOI: 10.1111/bju.12492
16. Vercelli C, Della Ricca M, Re M, Gambino G, Re G. Antibiotic stewardship for canine and feline acute urinary tract infection: An observational study in a small animal hospital in Northwest Italy. *Antibiotics.* 2021;10(5):562. DOI: 10.3390/antibiotics10050562
17. Menekse S. Outcome of Chronic Foot Osteomyelitis Treated With Hyperbaric Oxygen: An Observational Study. *Int J Low Extrem Wounds.* Published online December 10, 2023. doi:10.1177/15347346231217641

■ Research Article

A comparative study of the rare but deadly infection: post-sternotomy mediastinitis and descending necrotizing mediastinitis with an analysis of outcome-determining factors

Nadir ancak ölümcül bir enfeksiyon üzerine karşılaştırmalı bir çalışma: Post-sternotomi mediastinit ve descending nekrotizan mediastinitte sonucu belirleyici faktörlerin analizi

 Tulay Unver Ulusoy^{*1,2},  Hanife Nur Karakoc Parlayan¹,  Yunus Gurbuz^{1,2},  Irfan Sencan^{1,2}

¹Health Sciences University Diskapi Yildirim Beyazit Training and Research Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara, Türkiye,

²Ankara Etlik City Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara, Türkiye.

Abstract

Aim: Mediastinitis, a rare yet serious infection, affects the mediastinum. This study aims to compare the demographic, clinical, and laboratory characteristics of patients diagnosed with post-sternotomy mediastinitis (PSM) or descending necrotizing mediastinitis (DNM) to identify features of non-surviving patients.

Material and Methods: This study included patients diagnosed with PSM and DNM between 2015 and 2022 at the Health Sciences University Dışkapı Yıldırım Beyazit Training and Research Hospital. Patients were categorized and compared as survivors and non-survivors.

Results: This study included 25 patients diagnosed with mediastinitis. The average age was 54.9 ± 12.1 , with 64% being male. Blood cultures were obtained from 92% of patients. Purulent discharge cultures were sent for 88% of patients, with 44% showing growth. Comorbidities were present in 84% and the prevalence of comorbidities, sepsis, and intensive care unit (ICU) hospitalization after diagnosis was significantly higher in PSM patients ($p=0.017$, $p=0.004$, $p=0.026$). Heart failure, coronary artery disease (CAD), and hypertension (HT) were significantly higher in PSM patients ($ps=0.000$). PSM patients were also significantly more common in the non-survivor group ($p=0.012$). The non-survivor group had higher average age, more smokers, and longer intensive care unit stays post-diagnosis ($p=0.046$, $p=0.049$, $p=0.038$). Patients with PSM, HT, and CAD were significantly more common in the non-survivor group ($p=0.012$, $p=0.008$, $p=0.033$).

Conclusion: Mediastinitis is a rare but serious condition with high mortality and morbidity rates. In patients with a higher risk of mortality, such as the elderly, smokers, patients with median sternotomy, and those with comorbidities, treatment and follow-up strategies can be improved.

Keywords: Mediastinitis, post-sternotomy mediastinitis, descending necrotizing mediastinitis, comorbidities, mortality

Corresponding author*: Tulay Unver Ulusoy, Ankara Etlik City Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara, Turkey.

E-mail: tulayunver55@gmail.com

Orcid: 0000-0002-0172-2326

Doi: 10.18663/tjcl.1414028

Received: 03.01.2024 accepted: 05.02.2024

Öz

Amaç: Mediastinit; nadir görülen ciddi bir enfeksiyondur. Bu çalışmanın amacı, post-sternotomi mediastinit (PSM) veya descending nekrotizan mediastinit (DNM) tanısı alan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerini karşılaştırmak ve mortalite görülen hastaların özelliklerini belirlemektir.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmaya 2015-2022 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde PSM ve DNM tanısı alan hastalar dahil edilmiştir. Hastalar hayatta kalanlar ve kalamayanlar olarak kategorize edilmiştir ve karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Bu çalışmaya mediastinit tanısı konulan 25 hasta dahil edilmiştir. Ortalama yaş 54.9 ± 12.1 olup, hastaların %64'ü erkekti. Hastaların %92'sinden kan kültürü alınmıştır. Hastaların %88'inden pürülan akıntı kültürleri gönderilmiştir, %44'ünde üreme tespit edilmiştir. Hastaların %84'ünde komorbidite mevcuttur ve komorbidite varlığı, sepsis varlığı ve tanı sonrası yoğunbakım ünitesinde (YBÜ) yatış günü prevalansı PSM hastalarında anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.017$, $p=0.004$, $p=0.026$). Kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı (KAH) ve hipertansiyon (HT) PSM hastalarında anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.000$). PSM hastaları; hayatta kalamayan grupta da anlamlı olarak daha yaygındı ($p=0.012$). Hayatta kalamayan grupta yaş ortalaması daha yüksek, sigara içenlerin sayısı daha fazla ve tanı sonrası YBÜ'de kalma süresi daha uzundu ($p=0,046$, $p=0,049$, $p=0,038$). PSM, HT ve KAH olan hastalar hayatta kalamayan grupta anlamlı olarak daha yaygındı ($p=0.012$, $p=0.008$, $p=0.033$).

Sonuç: Mediastinit; nadir görülen ancak yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahip ciddi bir enfeksiyondur. Yaşlılar, sigara içenler, median sternotomi yapılanlar ve komorbiditeleri olanlar gibi mortalite riski daha yüksek olan hastalarda tedavi ve takip stratejileri geliştirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Mediastinit, post-sternotomy mediastinitis, descending necrotizing mediastinitis, comorbidity, ölüm

Introduction

Mediastinitis, a rare yet serious infection, affects the mediastinum, an area in the thorax's center surrounded by the sternum and costal cartilages at the front, thoracic vertebral bodies at the back, and the lungs and pleurae laterally [1]. Mediastinitis can arise from various origins, such as deep sternal wound infections post-sternotomy, ruptures in the esophagus, or descending necrotizing mediastinitis (DNM) [2]. Before the advancement of cardiovascular surgery and the widespread use of antibiotics, mediastinitis often resulted from esophageal perforations or the spread of head and neck infections to the mediastinum. However, it most commonly develops in modern times after cardiovascular surgical procedures [3].

Post-sternotomy mediastinitis (PSM) after open heart surgery, also commonly called deep sternal wound infection, is an infrequent, but potentially devastating complication with high morbidity, prolonged hospitalization, increased costs, as well as increased mortality [4]. Despite advances in prevention and treatment strategies, its incidence remains significant and ranges between 0.25% and 5% [5]. DNM originates from a head and neck stroke, mostly an odontogenic or oropharyngeal

focus, extends via the deep fascial planes, and descends into the mediastinum [6]. While DNM is less common in the etiology of mediastinitis compared to PSM, it carries a high mortality rate, reported between 11% and 40% [5]. This is due to the rapid progression of mediastinal infection to sepsis and multiorgan failure if not promptly and adequately treated [5,7].

Early diagnosis and optimal antibiotic treatment are crucial for mediastinitis survival [8]. Previous studies have assessed the demographic characteristics, and clinical, and laboratory findings of patients with PSM or DNM. However, research comparing patients based on the type of mediastinitis is quite limited in the literature [7,9]. Identifying patients at risk, understanding outcome characteristics, and detecting variations based on mediastinitis type are crucial for identifying at-risk individuals and predicting mortality. This study aims to compare the demographic, clinical, and laboratory characteristics of patients diagnosed with DNM or PSM to identify features of non-surviving patients.

Material and Methods

This study included patients diagnosed with PSM and DNM between 2015 and 2022 at the Health Sciences University

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital. Inclusion criteria were: diagnosis of mediastinitis made at this hospital, inpatient follow-up until discharge or death in the hospital, consultation with Infectious Diseases and Clinical Microbiology, initiation of intravenous (IV) antibiotic therapy, and being over 18 years of age. Exclusion criteria were: being transferred to another hospital or discharged from follow-up after diagnosis, exclusion of the mediastinitis diagnosis after the commencement of treatment, and being under 18 years of age. Patients were divided into two groups: those with an infection in the head and neck region, and those that develop within one month of diagnosis are classified as descending necrotizing mediastinitis [7]. In contrast, those who developed mediastinitis within three months post-cardiovascular surgery were considered to have mediastinitis secondary to the surgical procedure [1].

Patients were diagnosed according to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) definitions of mediastinitis [10]. The presence of mediastinitis was accepted in patients meeting at least one of the following criteria.

- Patient has organism(s) identified from mediastinal tissue or fluid by a culture
- Patient has evidence of mediastinitis on gross anatomic or histopathologic exam
- Patient has at least one of these signs or symptoms (fever ($>38.0^{\circ}\text{C}$), chest pain, or sternal instability) and at least one of the following: purulent drainage from the mediastinal area or mediastinal widening on imaging test.

Cultures of purulent discharge obtained from the surgical area or the anterior mediastinal space in cases of sternal separation, either through needle aspiration or directly during surgical repair, were analyzed. Blood cultures were collected and evaluated for both aerobic and anaerobic bacteriological analysis. The study assessed the results of these cultures to guide the empirical antimicrobial treatments, which were initiated based on the type of mediastinitis, predisposing factors, and the suspected causative organisms. Patients discharged were considered survivors, while those who died within three months of diagnosis or during hospitalization were deemed non-survivors. Demographic characteristics (age, gender, presence of comorbidity, smoking), clinical findings (presence of fever, sepsis), and laboratory results (white blood cells, neutrophil, lymphocyte, c-reactive protein,

sedimentation, procalcitonin) at the time of diagnosis for all patients were evaluated. The data for the study were retrieved retrospectively from the hospital information management system. This study has received ethical approval from the Ankara Etlik City Hospital Ethics Committee (approval no: AEŞH-EK1-2023-491, approval date: 06.09.2023).

Statistical analysis

IBM SPSS ver. 22 was utilized for statistical analysis. Categorical variables were represented as numbers and percentages, while continuous variables were shown as mean \pm standard deviation. The Chi-square or Fisher's exact test was applied to categorical data, and the Kolmogorov–Smirnov test assessed the normality of continuous variables. Depending on the data's distribution, either the Student's t-test or the Mann–Whitney U test compared continuous variables. Significance was set at 0.05.

Results

This study included 25 patients diagnosed with mediastinitis. The average age was 54.9 ± 12.1 , with 64% being male. The diagnosis of PSM was confirmed by the cardiovascular surgery clinic in 60% and DNM by the otorhinolaryngology clinic in 40%. Comorbidities were present in 84% and the prevalence of comorbidities, sepsis, and ICU hospitalization after diagnosis was significantly higher in PSM patients ($p=0.017$, $p=0.004$, $p=0.026$). Heart failure, coronary artery disease, and hypertension were significantly higher in PSM patients ($p<0.000$). PSM patients were also significantly more common in the non-survivor group ($p=0.012$) (Table 1). Blood cultures were obtained from 92% of patients, with one PSM patient having methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) and one DNM patient having methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) growth. Purulent discharge cultures were submitted for 88% of the patients, with growth observed in 11 (44%) patients. Polymicrobial growth was noted in one patient, while monomicrobial growth was identified in ten patients. A total of 12 bacterial agents were isolated, with 50% being gram-positive. Mortality was recorded at 66.6% among patients with both gram-positive and gram-negative infections. No significant differences were found in mortality rates between patients with gram-negative and gram-positive bacterial growths ($p=0.248$). Cultures from purulent discharges in seven patients diagnosed with DNM showed growth, with gram-positive bacteria identified in five (71.4%) of these cases. Conversely, cultures from five patients with PSM showed growth, with four (80%) of these isolates being gram-negative.

Table 1. Evaluation of demographic characteristics, clinical, and laboratory findings of patients diagnosed with mediastinitis.

	Post-sternotomy mediastinitis n (%)	Descending necrotizing mediastinitis n (%)	Total n (%)	p-value
	n:15 (60)	n:10 (40)	n:25 (100)	
Age (mean ± ss)	58.3 ± 7	48.8 ± 16.3	54,9 ± 12.1	0.109
Gender				
Male	10 (66.7)	6 (60)	16 (64)	0,735
Presence of comorbidity	15 (60)	6 (24)	21 (84)	0.017
Diabetes mellitus	7 (28)	3 (12)	10 (40)	0.405
Heart failure	15 (60)	2 (8)	17 (68)	0.000
Hypertension (HT)	15 (60)	3 (12)	18 (72)	0.000
Coronary artery disease	15 (60)	1 (4)	16 (64)	0.000
Others	8 (32)	6 (24)	14 (56)	0.775
Smoking	6 (24)	4 (16)	10 (40)	1
Fever	13 (52)	6 (24)	19 (76)	0.175
Presence of Sepsis	11 (44)	1 (4)	12 (48)	0.004
Presence of wound discharge	13 (52)	5 (20)	18 (72)	0.075
Thoracic/Mediastinal drainage	10 (40)	4 (16)	14 (56)	0.241
Hospitalization (day) (mean ± ss)	39.2 ± 23.2	35.5 ± 18.1	37.7 ± 20.9	0.675
Intensive care unit (day)	13.6 ± 8.6	6.2 ± 10.8	10.6 ± 10	0.026
Intravenous antibiotic treatment (day) (mean ± ss)	31 ± 13.4	33.9 ± 17.4	32.2 ± 14.9	0.643
Empirical Treatment				
Vancomycin + imipenem/meropenem	3 (12)	4 (16)	7 (28)	0.589
Teicoplanin + imipenem/meropenem	5 (20)	1 (4)	6 (24)	
Linezolid + imipenem/meropenem	4 (16)	3 (12)	7 (28)	
Daptomycin + imipenem/meropenem	2 (8)	1 (4)	3 (12)	
Ceftazidime + vancomycin	0	1 (4)	1 (4)	
Piperacillin-tazobactam + teicoplanin	1 (4)	0 (4)	0 (4)	
Outcome				
Survive	5 (20)	9 (36)	14 (56)	0.012
Non-survive	10(40)	1(4)	11(44)	
Laboratory findings (mean ± ss)				
White Blood Cells, 10 ³ /μL	15006.7 ± 6866.7	14587 ± 6218.8	14838.8±6484.7	0.849
Neutrophil, 10 ³ /μL	12080 ± 6727	11645 ± 5506.8	11906 ± 61495	0.867
Lymphocyte, 10 ³ /μL	2165.3 ± 1798.9	1128 ± 794.2	1750.4 ± 1547.5	0.101
C-reactive protein, mg/L	239.3 ± 73.1	230.6 ± 109.8	235.8±87.5	0.814
Sedimentation, mm/h	50.9 ± 18	53 ± 23.2	51.72 ± 19.8	0.798
Procalcitonin, μg/L	6 ± 8.7	4.4 ± 4.2	5.7 ± 7.4	0.589

Among those with culture growth, pathogens in nine patients were sensitive to empirical treatment, while two patients had pathogens resistant to it (Table 2). *Acinetobacter baumannii* growth was detected in one of the patients. The empirical meropenem treatment was discontinued and colistin treatment was initiated. In the other patient, only amikacin-susceptible *Pseudomonas aeruginosa* growth was identified and amikacin treatment was added to the empirical meropenem treatment.

Patients diagnosed with mediastinitis were divided into two groups: survivors and non-survivors, for comparison. While 66.6% of patients with PSM were non-survivors, 10% of patients with DNM were non-survivors. The non-survivor group had higher average age, more smokers, and longer ICU stays post-diagnosis ($p=0.046$, $p=0.049$, $p=0.038$). Patients with PSM, coronary artery disease (CAD), and hypertension (HT) were significantly more common in the non-survivor group ($p=0.012$, $p=0.008$, $p=0.033$).

Table 2. Bacterial growth and resistance profiles in patients' bacterial cultures

Case number	Mediastinitis type	Positive culture type	Microorganism	Positive culture type
1	PSM	Discharge	Acinetobacter baumannii	S: Colistin, TMP-SMX R: Amikacin, ciprofloxacin, gentamicin, meropenem, imipenem
2	DNM	Discharge	Staphylococcus aureus	S: Oxacillin, gentamicin, TMP-SMX, ciprofloxacin, clindamycin R: Ampicillin, penicillin
			Klebsiella pneumoniae	S: AMC, ciprofloxacin, gentamicin, TMP-SMX, meropenem, imipenem R: Ampicillin, ceftriaxone, piperacillin, tigecycline
3	DNM	Discharge, Blood	Staphylococcus aureus	S: Amikacin, Gentamycin, Fusidic acid R: Cefoxitin, ciprofloxacin, clindamycin, erythromycin
4	DNM	Discharge	Klebsiella pneumoniae	S: AMC, ceftriaxone, cefepime, ciprofloxacin, piperacillin tazobactam, imipenem, meropenem R: Amikacin, gentamicin, TMP-SMX
5	DNM	Discharge	Streptococcus anginosus	S: Penicillin, ceftriaxone, clindamycin, cefepime
6	PSM	Discharge	Acinetobacter baumannii	S: Meropenem, imipenem, gentamicin, ciprofloxacin, TMP-SMX, amikacin R: Colistin
7	PSM	Discharge	Serratia ficaria	S: AMC, ceftriaxone, ciprofloxacin, piperacillin, gentamicin, tigecycline, TMX-SMX, meropenem R: Cefazolin, cefoxitin
8	PSM	Discharge, Blood	Staphylococcus aureus	S: Fusidic acid, gentamicin, moxifloxacin, oxacillin, linezolid R: Penicillin, ciprofloxacin
9	DNM	Discharge	Streptococcus anginosus	S: Penicillin, ceftriaxone, clindamycin, cefepime
10	DNM	Discharge	Streptococcus constellatus	S: Penicillin, ceftriaxone, clindamycin, cefepime
11	PSM	Discharge	Pseudomonas aeruginosa	S: Amikacin R: Piperacillin tazobactam, ciprofloxacin, cefepime, imipenem, meropenem,

PSM: Post-sternotomy Mediastinitis, DNM: Descending Necrotizing Mediastinitis, TMP-SMX: Trimethoprim-sulfamethoxazole, AMC: Amoxicillin-clavulanic acid, S: susceptible, R: resistant

Discussion

Mediastinitis is a rare infectious disease, and this study evaluated patients diagnosed with PSM and DNM. PSM was diagnosed in 60% of all patients and 84% had comorbidities. The presence of comorbidities, sepsis, and post-diagnosis ICU care was higher in PSM patients. Of patients with PSM, 66.6 percent died, and the survival rate was lower than DNM. Mortality was higher in older patients with sepsis, prolonged post-diagnosis ICU care, hypertension, and smokers. Host factors, such as immunologic status and comorbidities affect the risk of infections [11]. In this study, patients with PSM had a higher rate of comorbidities, heart failure, coronary artery disease, and hypertension compared to those with DNM. Median sternotomy is typically used in cardiac surgery to treat cardiovascular comorbidities [9]. Consequently, it's common for patients with PSM to have more comorbid and cardiac conditions.

In a study compiling PSM patients, having coronary artery disease was considered a host risk factor for developing

mediastinitis [4]. Another study evaluating 44 patients with mediastinitis post-coronary artery bypass graft surgery identified hypertension as a risk factor for mediastinitis development. The heart itself is seen as an important immune station, able to fine-tune the function of the immune system using specific cardiokines [12]. The unfavorable survival outcomes in PSM patients may be attributed to their inadequate host immune response due to cardiac comorbidities, rendering them at a higher risk for developing mediastinitis.

Mediastinitis can lead to serious complications with high mortality rates, such as sepsis or septic shock. [13]. Sepsis is a manifestation of the immune and inflammatory response to infection, which may lead to multi-organ failure [14]. The heart may suffer from rhythm changes, pericardial effusion, cardiac tamponade, cardiomyopathy, coronary artery heart disease, hypertension, and cardiac autonomic dysfunction during systemic infections [15]. In this study, no significant differences were found in laboratory findings, length of hospital stay, and the choice of empirical antibiotics between PSM and

Table 3. Comparative analysis of follow-up outcomes in mediastinitis

	Non-survive n (%)	Survive n (%)	p-value
	n:11 (44)	n:14 (56)	
Age (mean ± ss)	60 ± 8.7	50.2 ± 13.3	0,046
Gender			
Male	8 (32)	8 (32)	0.677
Mediastinitis types			
Descending necrotizing mediastinitis	1 (4)	9 (36)	0.012
Post-sternotomy mediastinitis	10 (40)	5 (20)	
Presence of comorbidity	11 (44)	10 (40)	0.105
Diabetes mellitus	5 (20)	5 (20)	0.697
Hypertension	11 (44)	7 (28)	0.008
Heart failure	11 (44)	6 (24)	0.487
Coronary artery disease	10 (40)	6 (24)	0.033
Smoking			
Yes	7 (28)	3 (12)	0.049
Presence of sepsis	9 (36)	3 (12)	0.005
Presence of wound discharge	8 (32)	10 (40)	0.944
Thoracic/mediastinal drainage	5 (20)	9 (36)	0.435
Growth in blood culture	2 (8)	0 (0)	0.487
Growth in discharge culture	7 (28)	6 (24)	0.072
Gram-positive growth	4 (16)	2 (8)	0.429
Gram-negative growth	4 (16)	2 (8)	0.429
Intravenous antibiotic treatment (day) (mean ± ss)	28.5 ± 13.7	35 ± 15.6	0.291
Hospitalization (day) (mean ± ss)	36.2 ± 23.8	38.9 ± 19.2	0,752
Intensive care unit (day) (min-max)	15.4 ± 9.4 (0-28)	6.9 ± 9.1 (0-30)	0.038
Usege of carbapenems in treatment.			
Yes	9 (36)	14 (56)	0.183
No	2 (8)	0 (0)	
Usage of glycopeptides	8 (32)	6 (24)	0.227
Usage of Linezolid- Daptomycin	3 (12)	8 (32)	

DNM patients. However, the presence of sepsis, the average duration of ICU stay, and the mortality rate were higher in PSM patients. Surgical trauma, cardiopulmonary bypass, and ischaemic cardiac arrest during cardiac surgery

may induce innate immune response activation [16]. Organ injury influencing the heart, brain, lungs, or kidneys occurs in up to 40% of people who undergo cardiac surgery, where it precedes the majority of deaths [17]. The poor prognosis of mediastinitis in PSM patients may be due to the negative effect of previous surgery and the presence of more cardiac comorbidities.

In a study evaluating 34 patients diagnosed with DNM, prolonged ICU stay was found to be associated with increased mortality [18]. In another study examining 20 patients who underwent open heart surgery and developed PSM, it was found that patients who died had a longer ICU stay [19]. In this

study, patients with mediastinitis who had a mortal course also had a longer ICU stay. Aging is linked to various health issues that eventually result in organ failure and mortality. In a study evaluating 44 patients who developed mediastinitis after coronary artery bypass surgery, age was reported to be a predictor for the development of mediastinitis [9]. In a study examining patients who developed mediastinitis after open-heart surgery, it was found that the average age of the patients who died was higher [19]. A prospective study examining 34 patients diagnosed with DNM also found a relationship between advanced age and increased mortality [18]. In this study, the average age is also higher in the non-survival group. These results may be related to the fact that elderly individuals become susceptible to infections with the progressive deterioration of protective immunity [20].

Post-operative pulmonary complications are prevalent among smokers because their immune responses are weakened, and the likelihood of infections is increased due to altered nasopharyngeal flora in these patients [21]. It's advised that, when feasible, patients should stop smoking at least 30 days before surgery [22]. In many previous studies, smoking has been identified as a risk factor for PSM [4,23]. In this study, a significantly higher proportion of smokers was found in the non-survival group.

When a clinical suspicion or confirmation of mediastinitis arises, potent intravenous antibiotic treatment should commence following a blood culture [3]. This treatment should be designed to effectively target both Gram-positive and Gram-negative bacteria, and include coverage for anaerobes. Additionally, microbial identification and antibiotic susceptibility should be determined at the earliest opportunity [5].

In this study, only 11 (44%) patients had growth in purulent discharge culture, and 12 different agents were detected. In a previous study of 88 patients with DNM, 65.7% of the patients grew *Streptococcus* spp. and gram-positive bacteria were predominant in the culture findings [6]. Another study of 34 patients with DNM isolated *Viridans streptococci* (*S. constellatus*, *S. sanguis*, *S. mitis*) in seven cases (29%) and *Peptostreptococcus* spp. In three cases (12%) [20]. In this study, five of the six patients with DNM who had growth in purulent discharge culture had gram-positive growth. These findings may be because DNM frequently originates from infections in the head and neck region and the predominance of gram-positive bacteria in the flora of this region. In a review of 63 studies including patients with PSM, 3724 agents were isolated and 2958 (79.4%) were gram-positive [24]. In a Chinese study involving 170 patients with PSM, the organisms isolated were Gram-negative bacteria (55.4%), MSSA (20.4%), coagulase-negative *Staphylococcus* (14%), MRSA (5.7%) and fungi (3.8%) [25]. In this study, purulent discharge cultures of five patients with PSM grew and four of them were gram-negative. The variation in the findings of the literature may be because PSM occurs after cardiac surgery, and hospital flora might have a role in the cause of PSM and these agents may differ between hospitals.

In this study, all patients were started on broad-spectrum empirical antibiotic therapy, but in two patients diagnosed with PSM, the pathogen grown was found to be resistant to empirical treatment. These results suggest that in patients

diagnosed with PSM, the bacterial profile and antibiotic resistance pattern of the hospital should also be considered when administering empirical treatment.

Limitations

The retrospective nature and the limited patient sample from a single center inherently introduce selection bias, indicating that our results might not entirely reflect the broader population of patients with mediastinitis. Additionally, the specific areas of mediastinitis involvement, surgical interventions beyond thoracic and mediastinal drainage performed after diagnosis, and arising complications were not assessed.

Conclusion

Mediastinitis is a rare but serious condition with high mortality and morbidity rates. The early identification of patients at high risk and the implementation of preventive measures are crucial. Initiating rapid and appropriate antibiotic therapy is vital for controlling the disease. The treatment and follow-up strategies can be improved in patients with a higher risk of mortality, such as the elderly, smokers, patients with median sternotomy, and those with comorbidities.

Conflict of interest statement

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

Funding statement

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

References

1. Phoon PHY, Hwang NC. Deep Sternal Wound Infection: Diagnosis, Treatment and Prevention. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020;34:1602-13.
2. Pastene B, Cassir N, Tankel J, et al. Mediastinitis in the intensive care unit patient: a narrative review. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26:26-34.
3. Song Y, Chu W, Sun J, et al. Review on risk factors, classification, and treatment of sternal wound infection. *J Cardiothorac Surg.* 2023;18:184.
4. Hever P, Singh P, Eiben I, Eiben P, Nikkhah D. The management of deep sternal wound infection: Literature review and reconstructive algorithm. *JPRAS Open.* 2021;28:77-89.
5. Abu-Omar Y, Kocher GJ, Bosco P, et al. European Association for Cardio-Thoracic Surgery expert consensus statement on the prevention and management of mediastinitis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;51:10-29.

6. Reuter TC, Korell V, Pfeiffer J, et al. Descending necrotizing mediastinitis: etiopathogenesis, diagnosis, treatment, and long-term consequences—a retrospective follow-up study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.*2023;280:1983-90.
7. Ridder GJ, Maier W, Kinzer S, Teszler CB, Boedeker CC, Pfeiffer J. Descending necrotizing mediastinitis: contemporary trends in etiology, diagnosis, management, and outcome. *Ann Surg.* 2010;251(3):528-34.
8. Hu CY, Lien KH, Chen SL, Chan KC. Risk Factors of Descending Necrotizing Mediastinitis in Deep Neck Abscesses. *Medicina.* 2022;58:1758.
9. Ariyaratnam P, Bland M, Loubani M. Risk factors and mortality associated with deep sternal wound infections following coronary bypass surgery with or without concomitant procedures in a UK population: a basis for a new risk model? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.*2010;11:543-6.
10. CDC/NHSN surveillance definitions for specific types of infections. [Cited 2023 Nov 23]. Available from: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/127235>
11. Postoperative mediastinitis after cardiac surgery - [Cited 2023 Nov 13]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/postoperative-mediastinitis-after-cardiac-surgery>.
12. Dal Lin C, Tona F, Osto E. The Heart is a Psychoneuroendocrine and Immunoregulatory Organ. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1065:225-39.
13. Taylor M, Patel H, Khwaja S, Rammohan K. Descending cervical mediastinitis: the multidisciplinary surgical approach. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019;276:2075-9.
14. Song J, Fang X, Zhou K, Bao H, Li L. Sepsis-induced cardiac dysfunction and pathogenetic mechanisms. *Mol Med Rep.*2023;28:227.
15. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J.* 2011;32:404-11.
16. Murphy GJ, Angelini GD. Side effects of cardiopulmonary bypass: what is the reality? *J Card Surg* 2004; 19: 481e8
17. Abbasciano, R. G., Lai, F. Y., Roman, M. A., et al. Activation of the innate immune response and organ injury after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized trials and analysis of individual patient data from randomized and non-randomized studies. *British Journal of Anaesthesia.* 2021:365-375.
18. Palma DM, Giuliano S, Cracchiolo AN, et al. Clinical features and outcome of patients with descending necrotizing mediastinitis: prospective analysis of 34 cases. *Infection.* 2016;44:77-84.
19. İnan D, Saba R, Gölbaşı I, et al. Açık Kalp Cerrahisi Sonrası Gelişen Mediastinitlerde Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi. *Flora.*2002;7:57-61
20. Weyand CM, Goronzy JJ. Aging of the Immune System. Mechanisms and Therapeutic Targets. *Ann Am Thorac Soc.*2016;13:S422-8.
21. Abboud CS, Wey SB, Baltar VT. Risk factors for mediastinitis after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2004;77:676-83.
22. Anderson DJ, Kaye KS, Classen D, et al. Strategies to Prevent Surgical Site Infections in Acute Care Hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29:51-61.
23. Sá MPBO, Ferraz PE, Soares AF, et al. Development and Validation of a Stratification Tool for Predicting the Risk of Deep Sternal Wound Infection after Coronary Artery Bypass Grafting at a Brazilian Hospital. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2017;32:1-7.
24. Abdelnoor, M., Vengen, Ø. A., Johansen, O., Sandven, I., Abdelnoor, A. M. Latitude of the study place and age of the patient are associated with the incidence of mediastinitis and microbiology in open-heart surgery: a systematic review and meta-analysis. *Clinical epidemiology,* 2016;8,151–63.
25. Ma JG, An JX. Deep sternal wound infection after cardiac surgery: a comparison of three different wound infection types and an analysis of antibiotic resistance. *J Thorac Dis.* 2018;10(1):377-87

■ Research Article

The relationship between preoperative nutritional status with postoperative mortality and morbidity in congenital heart patients

Konjenital kalp hastalarında ameliyat öncesi beslenme durumunun ameliyat sonrası mortalite ve morbidite ile ilişkisi

✉ Mustafa Yilmaz^{1*}, ✉ Ilhan Pasaoglu², ✉ Metin Demircin², ✉ Mustafa Yilmaz², ✉ Riza Dogan²

¹Ankara Bilkent City Hospital, Department of Pediatric Cardiovascular Surgery, Ankara, Türkiye,

²Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery, Ankara, Türkiye.

ABSTRACT

Aim: This study aimed to determine the relationship between preoperative nutritional status and postoperative mortality and morbidity in pediatric patients undergoing congenital heart surgery.

Material and Methods: The study enrolled 36 pediatric patients, aged between 3 and 60 months, who were hospitalized for congenital heart surgery. Nutritional status assessment involved measuring the triceps skinfold thickness (TSFT) prior to surgery. The investigation focused on establishing associations between the provided preoperative data and various postoperative outcomes, including duration of Intensive Care Unit (ICU) stay, mechanical ventilator requirements, inotrope usage, and 30-day mortality."

Results: In the preoperative period, 8.3% of the patients were below <-1 SD; 66.7% of them were found to be between -1 and $+1$ SD according to TSFT Z-score charts. There was no statistically significant correlation between preoperative triceps skinfold thickness Z score and extubation time ($p=0.523$), intensive care unit stay ($p=0.551$), inotrope intake duration ($p=0.889$) and 30-day mortality ($p>0.05$).

Conclusion: No significant correlation was found between preoperative nutritional status and postoperative morbidity and mortality in pediatric patients.

Keywords: Triceps skinfold thickness, Nutritional status, Congenital heart disease

Corresponding author*: Mustafa Yilmaz, Ankara Bilkent City Hospital, Department of Pediatric Cardiovascular Surgery, Ankara, Turkey.

E-mail: mustafayz1983@gmail.com

Orcid: 0000-0002-3212-2673

Doi: 10.18663/tjcl.1441973

Received: 23.02.2024 accepted: 12.03.2024

ICOHER 2021, Uluslararası Sağlık Araştırmaları Kongresinde sözel sunum olarak sunulmuştur.

ÖZ

Amaç: Bu çalışma konjenital kalp hastalığı nedeniyle ameliyat edilecek çocuk hastaların preoperatif beslenme durumu ile postoperatif morbidite ve mortalite arasındaki ilişkisini saptamak amacıyla planlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya konjenital kalp hastalığı nedeniyle ameliyat edilmek üzere hastaneye yatırılan 36 çocuk (3-60 ay) hasta dahil edilmiştir. Ameliyat öncesi hastaların beslenme durum değerlendirmesinde triseps deri kıvrım kalınlığı (TDKK) ölçümleri kullanılmıştır. Operasyon sonrası hastaların yoğun bakımda kalış süreleri, mekanik ventilatörde kalış süreleri, inotrop gereksinimleri ve süreleri ile 30 günlük mortalite kaydedilmiştir.

Bulgular: Preoperatif dönemde hastaların %8.3'ünün TDKK Z-skor değerleri <-1 SD altında; %66.7'sinin ise -1 ile $+1$ SD arasında saptanmıştır. Preoperatif dönemde ölçülen triseps deri kıvrım kalınlığı ile ekstübasyon süresi ($p=0.523$), yoğun bakım kalış süresi ($p=0.551$), inotrop alma süresi ($p=0.889$) ve 30 günlük mortalite ($p>0.05$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır.

Sonuçlar: Konjenital kalp hastalığı olan çocuk hastalarda preoperatif beslenme durumu ile postoperatif morbidite ve mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Triseps deri kıvrım kalınlığı, Beslenme durumu, Konjenital kalp hastalığı

Introduction

Critical illnesses and surgical operations increase energy and nutrient requirements, affecting energy homeostasis [1]. Pediatric patients are at a higher risk of inadequate nutrition compared to adults in these situations. This is due to the increased metabolic demand resulting from surgeries and illnesses, as well as the increased energy requirement for growth and neurological development in pediatric patients. Malnutrition is one of the most significant morbidities in pediatric intensive care units [2]. Some studies indicate that assessing the preoperative nutritional status in children before surgery contributes to preventing commonly encountered postoperative comorbidities [2,3].

In the United States, malnutrition is known to be one of the most common comorbidities in pediatric intensive care units [4]. Observations in adult patients indicate that outcomes are unfavorable in disease processes accompanied by malnutrition [5]. Inadequate nutrition leads to the development of additional factors such as myocardial dysfunction, vascular endothelial dysfunction, skeletal muscle atrophy, immunosuppression, and lipolysis [6]. These conditions have greater consequences in pediatric patients due to their incomplete somatic growth and neurodevelopmental processes [7].

Malnutrition is commonly observed in congenital heart diseases and is strongly linked to postoperative outcomes [5]. Therefore, evaluating the nutritional status during the preoperative period in pediatric patients undergoing congenital heart surgery is crucial for reducing postoperative morbidity and mortality. Especially in cases where there

is excess pulmonary blood flow, severe cyanosis, and accompanying pulmonary arterial hypertension, the metabolic needs secondary to heart failure change [8]. These conditions affect nutritional homeostasis by leading to increased respiratory requirements, malabsorption secondary to low cardiac output, gastrointestinal dysfunction, and low energy intake with excessive energy expenditure in the development of right heart failure [9]. Despite all these known adverse characteristics, the effects of preoperative nutritional status on clinical outcomes in children undergoing congenital heart surgery have not been investigated in detailed [5].

Nutritional status assessment can be done using various anthropometric measurements. One of these measurements includes the assessment of triceps skinfold thickness (TSFT). Using this method, measurement of peripheral fat mass is performed from the triceps region of the upper arm. It is known that about 50% of total body fat is stored in subcutaneous fat depots and that this is associated with the total body fat amount. With this method, nutritional status assessment can be performed in patients of all age groups, including infants and newborns, and chronic malnutrition conditions can be determined [10].

This study aims to assess the nutritional condition of pediatric patients with congenital heart disease scheduled for surgery using TSFT and to examine the correlation between these findings and postoperative mortality and morbidity.

Material and Methods

The study had retrospective and observational design and involving 36 pediatric patients (18 females, 18 males) aged between 3 months and 5 years. These patients admitted to the

Department of Cardiovascular Surgery at Hacettepe University Faculty of Medicine for elective heart surgery between March 2014 and April 2014. The patients had no additional diseases apart from congenital heart disease.

The RACHS (Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery) score is a well-validated method for predicting hospital mortality in pediatric patients undergoing surgery due to congenital heart disease [11]. In this study, only patients with RACHS scores ≤ 3 were included to ensure no differences in mortality and morbidity related to the surgical procedure itself. Due to the possibility of increased extravascular fluid volume (edema) in children with congenital heart disease, Triceps Skinfold Thickness (TSFT) was used for assessing nutritional status. After hospital admission, patients' TSFT was measured with a caliper. The relationship between TSFT and morbidity factors such as duration of ICU stay, mechanical ventilator requirement, inotrope requirement, and 30-day mortality was investigated.

Patients with any additional disease that could cause chronic malnutrition, preterm infants, those with a history of hospitalization for any reason within the last month, and pediatric patients with a RACHS score above 3 were excluded from the study.

During the preoperative admission process, TSFT measurements were taken from the patients. After identifying the midpoint of the upper arm, TSFT measurement was taken from this point. TSFT was measured using a caliper by compressing the skin between two fingers on the non-dominant arm. Measurements were taken three times consecutively, and the average value was recorded. Patients were classified according to their nutritional status using the World Health Organization (WHO) TSFT Z-score values [12].

According to the WHO, TSFT Z-score classification ranges from -3 SD to +3 SD. Severe malnutrition is considered to be -3 SD or below, while those above +3 SD are defined as morbid obese [12]. In this study, patients with Z scores between -2 SD and -1 SD were grouped together and considered mildly malnourished due to not observing patients with Z scores below -2 SD, and because they fell within the 3rd to 15th percentile range on the percentile curves. Patients with Z scores between -1 and +1 SD were grouped together and considered to have a normal nutritional status due to falling within the 15th to 85th percentile range on the percentile curves. As the study did not investigate the effect of obesity on postoperative morbidity and mortality, all patients with Z scores above +1 SD were evaluated together as a single group, and differences between these two subgroups were neglected.

Following the achievement of hemodynamic stability postoperatively, patients were extubated. Inotropes were gradually discontinued as part of routine monitoring, and patients were transferred to the ward for further observation at the earliest possible time.

During the intensive care unit (ICU) stay, morbidity indicators such as extubation duration, duration of inotrope use, and length of ICU stay were prospectively recorded. Additionally, in this study, the relationship between preoperatively measured TSFT Z scores and 30-day mortality in patients was investigated.

This research was conducted in accordance with the principles outlined in the Helsinki Declaration, and informed consent was obtained from the first-degree relatives of the patients. The study was approved by the Hacettepe University Clinical Research Ethics Committee under the protocol number GO 14/223-090.

Statistical analyses were conducted using the SPSS (SPSS Statistics 14) software package. Frequency tables and descriptive statistics were used for interpreting the findings. For measurement values that did not follow a normal distribution, non-parametric methods were employed. Accordingly, the "Mann-Whitney U" test (Z-table value) was used to compare measurement values between two independent groups, while the "Kruskal-Wallis H" test (χ^2 -table value) was used for comparing measurement values among three or more independent groups. Cross-tabulation tables using the "Pearson- χ^2 " method were utilized to examine the relationships between two categorical variables.

Results

Patients consisted of 18 (50%) males and 18 (50%) females, with a mean age of 11.50 ± 16.06 months. The mean body weight was 8500 ± 3623 g. The diagnoses of the patients are summarized in Table 1.

Diagnosis	n	%
ASD	2	5.6
VSD	10	27.7
VSD (Pulmonary Artery Banded)	4	11.2
VSD, ASD	3	8.2
VSD, PDA	1	2.8
Tricuspid Atresia	4	11.2
PAPVD, ASD	1	2.8
TOF	11	9.5
Total	36	100

ASD; Atrial Septal Defect, VSD; Ventricular Septal Defect, PDA; Patent Ductus Arteriosus, PAPVD; Partial Anomalous Pulmonary Venous Drainage, TOF; Tetralogy of Fallot

During the preoperative period, it was determined that 8.3% of patients had TSFT Z-score values below -1 SD, while 66.7% were between -1 and +1 SD.

All patients included in the study underwent complete correction under cardiopulmonary bypass (CPB), except for those diagnosed with tricuspid atresia. Among these patients, 3 underwent a Glenn shunt procedure, and 1 received total cavopulmonary anastomosis.

Of the patients included in the study, 34 (94.4%) were discharged, while 2 patients (5.6%) had fatal outcomes. The diagnoses of the patients with fatal outcomes were VSD-ASD and TOF, respectively. The mean pulmonary artery pressure of the VSD-ASD patient was determined to be 45 mmHg. The McGoon ratio for the TOF patient was 1.7. Both patients underwent complete correction surgery.

In Tables 2 and 3, the relationship between patients' preoperatively determined TSFT Z scores and 30-day mortality, as well as postoperative morbidity, is demonstrated.

Table 2. Relationship between TSFT Z Score and Postoperative Morbidity

TSFT Z Score		Duration of Mechanical Ventilation (h)	Duration of Intensive Care Unite Stay (h)	Duration of Inotropic Agent Re-requirement (h)
-2 < -1	Mean±SD	12.0±2.3	42.0±14.7	-
-1 - +1	Mean±SD	10.0±27.2	46.0±76.7	46.5±157.7
>+1	Mean±SD	12.0±4.7	42.5±63.8	140.0±148.4
Total		11.5	44.5	46.5
		p=0.523	p=0.551	p=0.889

TSFT; Triceps Skinfold Thickness

Table 3. Relationship between TSFT Z Score and 30-Day Mortality

TSFT Z Score		30-Day Mortality			p > 0.05
		Alive	Dead	Total	
< -2		0 (%0)	0 (%0)	0	
-2 - <-1		3 (%100)	0 (%0)	3	
-1 - +1		19 (%90.5)	2 (%9.5)	21	
>+1		12 (%100)	0 (%0)	12	
Total		34 (%94.4)	2 (%5.6)	36	

TSFT; Triceps Skinfold Thickness

A relationship between patients' TSFT Z scores and postoperative morbidity parameters was investigated. In the statistical analysis, the mean extubation time was found to be 11.5 ± 20.5 hours, ICU stay was 44.5 ± 67.8 hours, and duration of inotrope requirement was 46.5 ± 148.9 hours. However, no significant relationship was found between the preoperative nutritional status indicator, TSFT Z score, and postoperative

morbidity parameters such as extubation time (p=0.523), ICU stay (p=0.551), and duration of inotrope requirement (p=0.889). Similarly, the TSFT Z score was compared with 30-day mortality rates. However, no statistically significant relationship was found in this comparison (p > 0.05).

Discussion

Malnutrition is commonly observed during the preoperative period in children with congenital heart disease. Various studies conducted on these patients have reported a prevalence of preoperative chronic malnutrition ranging from 42% to 52% [8,13]. Achieving nutritional homeostasis is essential for maintaining an individual's health status. However, maintaining optimal nutritional status in pediatric patients is much more challenging. This is due to the fact that these patients continue to undergo growth processes while also experiencing additional metabolic stress due to their underlying congenital heart diseases [6].

In general, these patients exhibit increased energy demand, decreased energy intake, gastrointestinal system dysfunctions, and certain prenatal factors that may lead to malnutrition [14].

In the study conducted by Varan et al., they noted that only 12% of cyanotic heart patients without pulmonary hypertension had moderate to severe malnutrition. However, they reported that growth was affected in 48% of these patients, with growth being completely halted in 40% of cases [8].

Patients with cyanotic heart disease and large left-to-right shunts (such as patent ductus arteriosus, ventricular septal defect, atrioventricular septal defect, etc.) are at risk of inadequate weight gain and malnutrition. In contrast, malnutrition is generally not observed in pre-tricuspid lesions (such as atrial septal defect, partial anomalous pulmonary venous return, etc.). These patients tend to have minimal effects on growth during infancy [13]. However, when pulmonary hypertension is added to the picture, severe growth and developmental retardation have been reported [15]. Despite normal ventricular systolic functions, severe left-to-right shunts lead to congestive heart failure. After birth, fetal cardiac muscle cells begin to take on adult forms. The lengths of muscle fibers increase, and ventricular compliance increases. Following the decrease in pulmonary vascular resistance within the first 3 months after birth, the increased left-to-right shunt flow during systole is attempted to be compensated. Thus, the left ventricle begins to contract more forcefully to maintain systemic cardiac output. This situation leads to an increase in energy demand [13-15]. Ultimately,



heart failure leads to malnutrition and, in the later stages, myocardial atrophy. Myocardial atrophy, in turn, leads to more severe heart failure, creating a vicious cycle [16].

Especially in cyanotic heart patients with excessive left-to-right shunting or accompanying severe hypoxia, cardiac hyperdynamism, increased respiratory demand, and an increase in basal metabolic energy requirements are observed [8]. Additionally, frequent upper respiratory tract infections and hospitalizations negatively affect the energy balance. Furthermore, intestinal edema develops in some patients, leading to insufficient absorption of energy and nutrients along with malabsorption [14,17,18].

The relationship between the preoperative nutritional status of pediatric patients undergoing congenital heart surgery and postoperative morbidity and mortality has been well established [19-21]. Inadequate nutrition during the preoperative period affects postoperative processes; the increase in energy demand, emergence of complex inflammatory responses, and development of protein catabolism during the postoperative period lead to disturbances in patients' metabolic responses. Due to the catabolic processes secondary to surgery, malnourished patients are more susceptible to infections and experience delayed wound healing [2,3]. Preoperative malnutrition affects the mortality and morbidity of hemodynamically unstable patients after cardiopulmonary bypass and cardiac surgery due to all these effects [2,3].

Anthropometric measurements are used to assess nutritional status. While nutritional status can be determined using body weight and height measurements, skinfold thickness measurements can also be used to assess total body fat mass [10]. Although weight-for-age, weight-for-height, and body mass index (BMI) can be used to assess nutritional status, obtaining sufficient information about lean body mass and soft tissue edema is challenging with these measurements [22]. Especially in severe heart failure patients, the presence of edema and a decrease in total body muscle mass make it difficult to obtain reliable data with these measurements. Malnutrition can be masked in this patient group, and it may be overlooked with weight-for-age, weight-for-height, and BMI measurements. It has been reported that inadequate differentiation of these major components of body composition may lead to insufficient information about whether postoperative outcomes are affected by body edema, cachexia, subcutaneous, and visceral fat mass [5].

Skinfold thickness measurements provide information about

the body's main energy store, which is fat tissue. Skinfold thickness measurements, especially those taken from the triceps, are considered the best indicators of short-term nutritional status and are not affected by acute fluctuations in nutritional status [23,24]. Additionally, this measurement provides information only about peripheral fat mass, thus preventing errors in determining nutritional status due to body edema secondary to heart failure [5]. In our study, using this method helped minimize the impact of patients' body edema on postoperative outcomes. While some studies suggest that triceps skinfold thickness measurement is effective only in the obese patient group in revealing total body fat tissue, other clinical studies indicate that this measurement provides effective results in healthy and underweight pediatric patients as well [25,26]. For these reasons, in this study, the triceps skinfold thickness measurement was used as an anthropometric measurement method.

In this research sample, the percentage of pediatric patients with TSFT values below -1 SD is 8.3%. This indicates that only a very small percentage of patients are inadequately nourished. In our study, no statistically significant conclusions were reached regarding the mechanical ventilation duration, length of stay in the intensive care unit, inotropic requirement, and duration in relation to the preoperative TSFT Z score classification of patients' nutritional status. Possible reasons for this could be that the patients in the sample had congenital heart diseases with low RACHS scores, indicating low perioperative mortality risk, and therefore they did not exhibit severe heart failure and malnutrition symptoms. Additionally, in our clinical setting, extubation is routinely performed at least 6 hours after ICU admission, and it depends on the attending physician, which may have contributed to the lack of significant findings in extubation durations. The lack of statistical significance in postoperative inotropic requirement and duration may be attributed to the small number of patients classified as mildly malnourished (TSFT Z score between -2 and -1 SD), with only three patients falling into this category, and none of them requiring inotropes during or after surgery.

In this study, two patients in the sample experienced mortality during the postoperative period. Both of these patients were within normal nutritional limits, and the reasons for their mortality were interpreted independently of their nutritional status. Therefore, no relationship was found between preoperative nutritional status and postoperative 30-day mortality in this study.

In the literature, it has been demonstrated that congenital

heart patients with malnutrition in the preoperative period have higher postoperative mortality and morbidity rates. However, there are not enough studies directly questioning the relationship between preoperatively determined nutritional status using TSFT Z score and postoperative outcomes. In a comparative prospective study conducted by Radman et al. in two centers, a significant relationship was found between preoperatively determined low body fat mass using TSFT Z score and intensive care unit stay duration, duration of inotrope usage, plasma brain natriuretic peptide levels, and mechanical ventilation duration [5]. Similar results were obtained in this research as well. The effect of preoperative nutritional inadequacy on postoperative morbidity is not clear-cut. The reason for not finding a relationship in this study may be the low percentage of malnutrition among patients in the preoperative period, low RACHS scores, and a heterogeneous group in terms of diagnosis. Additionally, using different anthropometric measurement methods unaffected by edema and more complex methods (such as whole-body analysis) along with biochemical parameters to determine malnutrition may be more effective.

Conclusion

In this study, it was found that the preoperative nutritional status in children undergoing elective heart surgery does not affect postoperative morbidity. There is a need for further research with increased sample size and comparative new and larger-scale studies using different anthropometric measurements.

Production from the Thesis: The current study was produced from the master's thesis of the responsible author.

Ethical Aspect of the Research: The study was produced from the master's thesis of the responsible author and received approval from the non-invasive clinical research ethics committee of Hacettepe University, where the study was conducted, on 02.05.2014 with the number GO 14/223-09.

Author Contribution: Idea/Concept: MY,IP; Design: MY,IP, Supervision/Consultancy: IP,MD,RD, ; Analysis and/or Comment; MY,IP; Literature Review: MY ; Writing of the Article: MY,IP; Critical Review: MY*

MY* ; Mustafa Yilmaz, Hacettepe University Faculty of Medicine

Conflict of Interest

There is no conflict of interest between the authors.

Financial Support

No financial support was received or used for the study.

References

1. Singh N, Gupta D, Aggarwal AN, Agarwal R, Jindal SK. An assessment of nutritional support to critically ill patients and its correlation with outcomes in a respiratory intensive care unit. *Respir Care*. 2009;54:1688-96.
2. Leite H, de Camargo CA, Fisberg M. Nutritional status of children with congenital heart disease and left-to-right shunt. The importance of the presence of pulmonary hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 1995;65:403-7.
3. Toole BJ, Toole LE, Kyle UG, Cabrera AG, Orellana RA, Coss-Bu JA. Perioperative nutritional support and malnutrition in infants and children with congenital heart disease. *Congenit Heart Dis*. 2014;9:15-25.
4. Hulst J, Joosten K, Zimmermann L, et al. Malnutrition in critically ill children: from admission to 6 months after discharge. *Clin Nutr*. 2004;23:223-32.
5. Radman M, Mack R, Barnoya J, et al. The effect of preoperative nutritional status on postoperative outcomes in children undergoing surgery for congenital heart defects in San Francisco (UCSF) and Guatemala City (UNICAR). *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147:442-50.
6. Cameron JW, Rosenthal A, Olson AD. Malnutrition in hospitalized children with congenital heart disease. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995;149:1098-102.
7. Udani S. Feeding in the PICU. *Indian J Pediatr*. 2001;68:333-7.
8. Varan B, Tokel K, Yilmaz G. Malnutrition and growth failure in cyanotic and acyanotic congenital heart disease with and without pulmonary hypertension. *Arch Dis Child*. 1999;81:49-52.
9. Mehta NM, Duggan CP. Nutritional deficiencies during critical illness. *Pediatr Clin North Am*. 2009;56:1143-60.
10. Dündar N, Dündar B, Öktem F. Doğumsal kalp hastalıkları ve büyüme geriliği. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2007;14.
11. Al-Radi OO, Harrell Jr FE, Caldarone CA, et al. Case complexity scores in congenital heart surgery: a comparative study of the Aristotle Basic Complexity score and the Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery (RACHS-1) system. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133:865-75.
12. World Health Organization. Child growth standards, Triceps skin fold-for-age. <<https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards/triceps-skinfold-for-age>>. Access date: 17.2.2024.
13. Mehrizi A, Drash A. Growth disturbance in congenital heart disease. *J Pediatr*. 1962;61:418-29.








14. Nydegger A, Bines JE. Energy metabolism in infants with congenital heart disease. *Nutrition*. 2006;22:697-704.
15. Menon G, Poskitt E. Why does congenital heart disease cause failure to thrive? *Arch Dis Child*. 1985;60:1134-9.
16. Webb JG, Kiess MC, Chan-Yan CC. Malnutrition and the heart. *CMAJ: Can Med Assoc J*. 1986;135:753.
17. Cavell B. Gastric emptying in preterm infants. *Acta Paediatr*. 1979;68:725-30.
18. Ng A, Smith G. Gastroesophageal reflux and aspiration of gastric contents in anesthetic practice. *Anesth Analg* 2001;93:494-513.
19. Lim CYS, Lim JKB, Moorakonda RB, et al. The impact of pre-operative nutritional status on outcomes following congenital heart surgery. *Front Pediatr*. 2019;7:429.
20. Lim JYJ, Wee RWB, Gandhi M, et al. The Associations Between Preoperative Anthropometry and Postoperative Outcomes in Infants Undergoing Congenital Heart Surgery. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:812680.
21. Mitting R, Marino L, Macrae D, Shastri N, Meyer R, Pathan N. Nutritional status and clinical outcome in postterm neonates undergoing surgery for congenital heart disease. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16:448-52.
22. Polat S, Okuyaz C, Hallioğlu O, Mert E, Makharoblidze K. Evaluation of growth and neurodevelopment in children with congenital heart disease. *Pediatr Int*. 2011;53:345-9.
23. Ahmad M, Ahmed H, Airede K. Triceps skin fold thickness as a measure of body fat in Nigerian adolescents. *Niger J Paediatr*. 2013;40(2):179-83.
24. Himes JH, Roche AF, Webb P. Fat areas as estimates of total body fat. *Am J Clin Nutr*. 1980;33:2093-100.
25. Hsu J-H, Keller RL, Chikovani O, Cheng H, Hollander SA, Karl TR, et al. B-type natriuretic peptide levels predict outcome after neonatal cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;134:939-45.
26. Kelleher DK, Laussen P, Teixeira-Pinto A, Duggan C. Growth and correlates of nutritional status among infants with hypoplastic left heart syndrome (HLHS) after stage 1 Norwood procedure. *Nutrition*. 2006;22:237-44.

To cite this article: Kilic G, Kilic GE Konur S, Ozkahraman A, Kayar Y. Association between Helicobacter pylori infection and non-alcoholic fatty liver disease in older adult patients. Turk J Clin Lab 2024; 1: 23-27

■ Research Article

Association between eradication success of Helicobacter pylori with presence of non-alcoholic fatty liver disease in older adult patients

Yaşlı erişkin hastalarda Helicobacter pylori eradikasyon başarısı ile non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı arasındaki ilişki

 Guner Kilic*¹,  Gulce Ecem Kilic²,  Sevki Konur²,  Adnan Özkahraman²,  Yusuf Kayar¹

¹Van Training and Research Hospital, Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology Van, Turkey

²Van Training and Research Hospital, Department of Internal Medicine, Van, Turkey

Abstract

Aim: The aim of this study was to show the effect of H. pylori eradication on the eradication of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in the older adult population.

Material and Methods: The patients included in the study were separated into two groups as the older adult group aged ≥ 65 years and the young adult group aged < 65 years. Treatment of gemifloxacin 320mg/day, amoxicillin 2 gr/day, and rabeprazole 40 mg/day was administered to all the patients for the eradication of H.pylori. Hepatic steatosis was evaluated with hepatobiliary ultrasonography and was classified as grade 1, 2, or 3.

Results: Evaluation was made of 271 patients who were determined endoscopically and histopathologically with HP infection and treated accordingly. Successful HP eradication was achieved in 54 (79.4%) patients in the older adult group. In the examination of the relationship between fatty liver and HP eradication after treatment in the older age group, no significant relationship was observed between the presence of hepatosteatosi and HP eradication ($p > 0.05$)

Conclusion: The known relationship between NAFLD and HP is of greater importance in patients of advanced age

Keywords: Helicobacter pylori, non-alcoholic fatty liver, older adult

Corresponding author*: Guner Kilic, Van Training and Research Hospital, Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology, Van, Turkey.

E-mail: gunerrkilic@gmail.com

Orcid: 0000-0001-6799-3391

Doi: 10.18663/tjcl.1317042

Received: 20.06.2023 accepted: 26.01.2024

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı yaşlı erişkin popülasyonda H. pylori eradikasyonunun non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) eradikasyonu üzerindeki etkisini göstermekti.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya alınan hastalar 65 yaş ve üstü yaşlı erişkin grubu ve 65 yaş altı genç erişkin grubu olarak iki gruba ayrıldı. H.pylori eradikasyonu için tüm hastalara gemifloksasin 320mg/gün, amoksisilin 2 gr/gün ve rabeprazol 40 mg/gün tedavisi uygulandı. Karaciğer yağlanması hepatobiliyer ultrasonografi ile değerlendirildi ve derece 1, 2 veya 3 olarak sınıflandırıldı.

Bulgular: Endoskopik ve histopatolojik olarak HP enfeksiyonu saptanan ve tedavi edilen 271 hasta değerlendirmeye alındı. Yaşlı erişkin grupta 54 (%79.4) hastada başarılı HP eradikasyonu sağlandı.İleri yaş grubunda karaciğer yağlanması varlığı ile HP eradikasyonu başarısı arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi (p>0,05)

Sonuç: NAYKH ve HP arasındaki bilinen ilişki ileri yaştaki hastalarda daha fazla önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Helicobacter pylori, non-alkolik yağlı karaciğer, yaşlı erişkin

Introduction

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a chronic liver disease that leads to non-alcoholic steatohepatitis, cirrhosis, hepatocellular cancer, and ultimately death, which has shown an increasing prevalence in recent years (1). In Turkey in 2021, the prevalence of NAFLD was found to be 48.3% in a study by Değertekin et al (2). Previous studies have shown the importance of insulin resistance in fatty liver (3). Although not yet accepted as a definitive component, NAFLD is now be accepted as a hepatic manifestation of metabolic syndrome (4).

The prevalence of NAFLD in the general population increases with age. The rate has been shown to be 18% between the ages of 20-40 years, 39% in the 40-50 years age range, and 40% in those aged over 70 years (5, 6). In general, fatty liver is more common in males than females up to the age of 60 years, but following menopause, the prevalence of fatty liver in females shows a sharp increase (7). H. pylori infection is also known to contribute to the development of NAFLD by participating in the regulation of the gastric hormones, leptin and ghrelin, which affect insulin sensitivity and adiposity (8). Recent studies have shown that the insulin resistance and increased intestinal permeability of H. pylori infection could have a potential role in the development of NAFLD (9). The aim of this study was to show whether there is an effect of NAFLD on H. pylori eradication in the old population.

Material and Method

Study Design

This retrospective study included 271 patients aged 18-85 years who presented at the Gastroenterology Polyclinic between May 2021 and October 2021 with dyspeptic complaints and underwent upper gastrointestinal system (GIS) endoscopy in respect of these complaints. Patients were excluded from the study if they were pregnant, had undergone organ transplantation (liver, kidney, bone marrow),

had chronic liver or kidney disease, a history of GIS surgery, or had received antibiotic treatment within the last a month. The patients included in the study were separated into two groups as the older adult group aged ≥ 65 years and the young adult group aged < 65 years. For H.pylori eradication, all patients were treated with gemifloxacin 320 mg/day, amoxicillin 2 g/day and rabeprazole 40 mg/day for 7 days. After 1 month of treatment, faeces were examined to determine whether or not H.pylori had been eradicated. A record was made for each patient of demographic characteristics (age, gender), and comorbidities such as diabetes mellitus (DM), hypertension (HT), hyperlipidemia (HL), ischaemic heart disease (IHD), chronic renal failure (CRF), and cerebrovascular events (CVE). Hepatic steatosis was evaluated with hepatobiliary ultrasonography and was classified as grade 1, 2, or 3.

Endoscopic evaluation

The endoscopic findings and histopathological data of the patients were documented. The endoscopy examination was performed using a Fujinon EG530WR endoscopy device in the endoscopy unit of our hospital. After 8 hours fasting, local pharyngeal xylocaine anesthesia was applied then the endoscopy procedure was performed. The stomach and duodenum were examined in detail and biopsies were taken to determine H.pylori infection.

Histopathological evaluation

In the patients who underwent endoscopic evaluations, a punch biopsy was taken from the antrum using biopsy forceps. The biopsy materials taken were sent to the pathology laboratory in 10% formaldehyde. After routine tissue monitoring procedures, the tissue samples were embedded in paraffin blocks, from which 5 micron-thick sections were cut, routinely stained with Giemsa and then evaluated under a light microscope. Samples without tissue competence for evaluation were excluded from the study.

Ethics statement

Approval for this study was obtained from the Ethics Committee of our hospital (decision no:2023/01-01, dated:04.01.2023). All procedures were in accordance with the ethical standards of the Institutional Human Research Committee and the Helsinki Declaration. Written informed consent forms were obtained from all participants in the study.

Statistical analysis

Data obtained in the study were analyzed using SPSS ver. 19.0 software (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Armonk, NY, USA). Continuous variables were given as mean \pm standard deviation (SD) values, and categorical data as frequency (n) and percentage (%). The groups were compared using the Student's t-test for continuous parametric data and the Chi-square test for categorical data. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

Evaluation was made of 271 patients who were determined endoscopically and histopathologically with HP infection and treated accordingly. These patients comprised 164 (60.5%) females and 107 (39.5%) males with a mean age of 44.1 ± 11.7 years (range, 18-76 years). The older adult group included 68 (25.1%) patients and the younger adult group, 203 (74.9%) patients. In the evaluations performed after treatment, HP eradication was achieved in 238 (87.8%) patients, and not in

33 (12.2%) patients. Successful HP eradication was achieved in 54 (79.4%) patients in the older adult group.

In the comparisons between the two age groups, the BMI values of the older adult group were determined to be higher than those of the younger group (29.0 ± 4.2 and 24.9 ± 4.1 respectively, $p < 0.001$). Comorbid diseases were determined at statistically significantly higher rates in the older adult group than in the younger group (78.5% vs. 13.3%); DM: 35.3% vs. 1.5%, HT:44.1% vs. 5.9%, HL:8.8% vs. 1.5%, IHD: 26.5% vs. 3.0%, CRF:14.7% vs.1.5%, CVE: 8.8% vs. 0.0% ($p < 0.05$) (Table 1). In the comparisons made in respect of the laboratory analyses, the ALT, ALP, and CRP values were statistically significantly higher in the older adult group and the AST ($p:0.171$) and GGT ($p:0.140$) values were higher but not at a statistically significant level compared to those of the younger age group.

In the comparisons made in respect of hepatosteatosi s, fatty liver was seen significantly more in the older age group than in the younger patients (73.5% vs. 34.5%). The rates at all grades were significantly higher in the older patients than in the younger group; Grade 1: 38.2% vs. 21.2%, Grade 2: 26.5% vs.13.3%, Grade 3: 8.8% vs. 0.0% (Table 1). In the examination of the relationship between fatty liver and HP eradication after treatment in the older age group, no significant relationship was observed between the presence of hepatosteatosi s and HP eradication ($p > 0.05$) (Table 2).

Table 1: The demographic and laboratory data, comorbidities, and presence of steatosi s of the patients

Variables	Older adult patients (≥ 65 years) n:68	Patients aged < 65 years n:203	Total n:271	P value
Age (years)	66.1 ± 5.6	36.6 ± 10.1	44.1 ± 11.7	< 0.001
Gender (female)	50 (73.5%)	114 (56.2%)	164 (60.5%)	0.011
BMI	29.0 ± 4.2	24.9 ± 4.1	26.0 ± 4.5	< 0.001
Presence of comorbid disease				
-DM	52 (76.5%)	27 (13.3%)	79 (29.2%)	< 0.001
-HT	24 (35.3%)	3 (1.5%)	27 (10.1%)	< 0.001
-HL	30 (44.1%)	12 (5.9%)	42 (15.5%)	< 0.001
-IHD	6 (8.8%)	3 (1.5%)	9 (3.3%)	0.003
-CRF	18 (26.5%)	6 (3.0%)	24 (8.9%)	< 0.001
-CVE	10 (14.7%)	3 (1.5%)	13 (4.8%)	< 0.001
	6 (8.8%)	0 (0.0%)	6 (2.2%)	< 0.001
AST	18.6 ± 5.9	17.5 ± 3.3	18.3 ± 5.4	0.171
ALT	18.8 ± 10.3	13.7 ± 4.8	17.5 ± 8.4	< 0.001
ALP	87.4 ± 25.2	68.6 ± 24.6	73.1 ± 26.1	< 0.001
GGT	22.7 ± 14.9	19.7 ± 15.6	20.5 ± 15.4	0.140
CRP	3.8 ± 1.7	2.4 ± 1.6	2.8 ± 1.6	0.002
HP eradication	54 (79.4%)	184 (90.6%)	238 (87.8%)	0.014
Steatosi s (present)	50 (73.5%)	70 (34.5%)	120 (44.3%)	< 0.001
Grade 1	26 (38.2%)	43 (21.2%)	69 (25.0%)	0.005
Grade 2	18 (26.5%)	27 (13.3%)	45 (16.6%)	0.012
Grade 3	6 (8.8%)	0 (0.0%)	6 (2.2%)	< 0.001

Table 2: The relationship between hepatosteatosi and H.Pylori eradication in the older age group patients

Variables	Patients with HP eradication n: 54	Patients without HP eradication n:14	Total N:68	P value
Presence of hepatosteatosi	38 (70.4%)	12 (85.7%)	50 (73.5%)	0.246
Grade 1 fatty liver	16 (29.6%)	10 (71.4%)	26 (38.2%)	0.004
Grade 2 fatty liver	16 (29.6%)	2 (14.3%)	18 (26.5%)	0.246
Grade 3 fatty liver	6 (11.1%)	0 (0.0%)	6 (8.8%)	0.191

Discussion

It has long been known that there is an increase in diseases such as DM, HT, HL, IHD, and CRF as age increases. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is also seen more often in the older adult population, associated with an age-related increase in DM, HT, and HL, which are components of metabolic syndrome. Hepatic steatosis at all grades was determined to be seen more often in the older population than in the younger age group in the current study.

For many years the relationship between NAFLD and H.pylori (HP) has been a subject of interest on which various studies have been conducted. Polyzos et al. first reported significantly higher anti-HP IgG levels in patients with NAFLD confirmed by liver biopsy. This showed that HP infection could contribute to NAFLD directly or indirectly through insulin resistance (10). In patients with HP infection, there has been shown to be an increase in the expression of inflammatory factors such as IL-1, IL-6, and TNF- α , which decrease insulin sensitivity (11). NAFLD can also lead to damage in the liver as result of bacteria and toxins reaching the liver through the portal vein in patients with increased intestinal permeability. Thus, it can be assumed that these pro-inflammatory cytokines induced by HP can enter the liver through the portal vein and contribute to the pathogenesis of NAFLD (12).

The eradication of HP is more difficult in the geriatric population in particular compared to other populations. In the current study, eradication was obtained in 79.4% of the older age group and in 90.6% of the younger population. In a study by Tanaka et al. comparing HP eradication in older and younger populations, eradication was reported at the rate of 64.5% in the older population and at 75.6% in the younger population. The addition of clarithromycin, metronidazole, and sitafloxacin at low doses to amoxicillin (750mg bid) in the treatment protocol of that study could have been the reason for the low eradication rates (13). The treatments of gemifloxacin, amoxicillin and rabeprazole used in the current study can be safely used in older patients with few side-effects and high eradication rates. In a meta-analysis compiled

by Heydari et al., it was thought that it would be reasonable to expect a better eradication rate in patients with NAFLD receiving H. pylori treatment, but current evidence does not support this theory (14).

The accumulation of liver fat in hepatocytes caused by insulin resistance makes the liver more vulnerable to oxidative stress and subsequent lipid peroxidation. These factors lead to the development of NAFLD (15). H. pylori infection plays a role in the pathogenesis of insulin resistance through several mechanisms. HP has been shown to have an effect on the pathogenesis of NAFLD, for which there is no effective treatment other than losing weight, and it is thought that the eradication of HP will reduce fatty liver. The combination of NAFLD and HP, which increases with age, is common, and an increase in the frequencies of comorbidities such as DM, HT, and HL, which are components of metabolic syndrome, increases the cardiovascular risk in these patients.

The main limitations of this study were the retrospective design and low number of patients in the older age group. In addition, Per Protocol (PP) and Intention to Treat (ITT) results are lacking in this study. However, the strong aspects of the study can be considered to be that the diagnosis of HP infection was made histopathologically, the risks which could affect NAFLD were documented, and that a new HP eradication protocol was used, which has been shown to be extremely effective.

In conclusion, although the relationship between H.pylori eradication and NAFLD in elderly patients has been reported in the literature, no relationship was found in our study due to the small number of elderly patients, further studies with a larger sample size are needed.

References

1. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease—a global public health perspective. *Journal of hepatology*. 2019;70(3):531-44.
2. Değertekin, Bülent, et al. "The changing prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in Turkey in the last decade." *The Turkish Journal of Gastroenterology* 32.3 (2021): 302.

3. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016;65(8):1038-48.
4. Larter CZ, Chitturi S, Heydet D, Farrell GC. A fresh look at NASH pathogenesis. Part 1: the metabolic movers. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2010;25(4):672-90.
5. Argo CK, Caldwell SH. Epidemiology and natural history of non-alcoholic steatohepatitis. *Clinics in liver disease*. 2009;13(4):511-31.
6. Okanoue T, Umemura A, Yasui K, Itoh Y. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in Japan. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2011;26:153-62.
7. Hashimoto E, Tokushige K. Prevalence, gender, ethnic variations, and prognosis of NASH. *Journal of gastroenterology*. 2011;46:63-9.
8. Francois F, Roper J, Joseph N, Pei Z, Chhada A, Shak JR, et al. The effect of H. pylori eradication on meal-associated changes in plasma ghrelin and leptin. *BMC gastroenterology*. 2011;11:1-9.
9. Abo-Amer YE-E, Sabal A, Ahmed R, Hasan NFE, Refaie R, Mostafa SM, et al. Relationship between Helicobacter pylori infection and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in a developing country: a cross-sectional study. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*. 2020;13:619.
10. Polyzos SA, Kountouras J, Papatheodorou A, Patsiaoura K, Katsiki E, Zafeiriadou E, et al. Helicobacter pylori infection in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2013;62(1):121-6.
11. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Deretzi G. The association between Helicobacter pylori infection and insulin resistance: a systematic review. *Helicobacter*. 2011;16(2):79-88.
12. Buzás GM. Helicobacter pylori and non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva Gastroenterologica e Dietologica*. 2020;66(3):267-79.
13. Tanaka I, Ono S, Shimoda Y, Inoue M, Kinowaki S, Tsuda M, et al. Eradication of Helicobacter pylori may improve dyspepsia in the elderly for the long term. *BMC gastroenterology*. 2021;21:1-8.
14. Heydari, Keyvan, et al. "Helicobacter pylori infection and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis." *The Turkish Journal of Gastroenterology* 33.3 (2022): 171.
15. do Nascimento JHR, Epifanio M, Soder RB, Baldisserotto M. MRI-diagnosed nonalcoholic fatty liver disease is correlated to insulin resistance in adolescents. *Academic Radiology*. 2013;20(11):1436-42.

■ Araştırma Makalesi

Küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde immünohistokimyasal C-erbb2 pozitivitesinin klinikopatolojik ve prognostik önemi

Clinicopathological and prognostic significance of immunohistochemical C-erbb2 positivity in non-small cell lung cancers

📧 Ayşe Nur Toksöz Yıldırım*¹, 📧 Fügen Vardar Aker², 📧 Murat Erkan³

¹Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Patoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye,

²İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü İstanbul, Türkiye,

³İstanbul Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü İstanbul, Türkiye.

ÖZ

Amaç: Meme ve mide karsinomlarında tedavi ve prognozda önemli rol oynayan C-ERBB2'nin küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarında (KHDAK) önemi bilinmemektedir. Bu nedenle C-ERBB2'nin KHDAK'lardaki rolünü ve önemini ortaya koymak, ileride hedefe yönelik tedavide olası kullanım durumunda Türkiye'deki hastalardaki durumunu saptamaya yönelik pilot bir çalışma amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmaya, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü'nde 2005-2014 tarihleri arasında KHDAK tanısı almış 258 olgu alındı. Vakalara ait hematoksilen eozin (H&E) boyalı lamalar değerlendirildi ve immünohistokimyasal C-ERBB2 boyama uygulandı. Boyanma şiddetine, komplet ve/veya inkomplet boyanmasına göre 1, 2, ve 3 olarak skorlandırıldı. C-ERBB2 skorları, klinikopatolojik ve prognostik özellikler ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Vakaların %6.2'sinde C-ERBB2 pozitif olarak saptanmıştır. Pozitivite adenokarsinomlarda nispeten daha yüksektir. C-ERBB2 pozitivitesi ile klinikopatolojik (tümör tipi, subtipi, "grade"i, lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon, plevral invazyon ve tümör çapı) ve prognostik özellikler (mortalite, genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım, nüks) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Sonuçlar: Çalışmamızda C-ERBB2 overekspresyonu adenokarsinomlarda anlamlıya yakın dereceden daha fazla görülmüştür. Ancak KHDAK immünohistokimyasal C-ERBB2 pozitivitesinin, çalışmamızda ele aldığımız klinikopatolojik ve prognostik parametreler ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi saptanmamıştır. Bu nedenle skor 2 ve 3 olan olgular insituhibridizasyon veya diğer genetik mutasyon incelemeleri ile tekrar test edilmeli; C-ERBB2 overekspresyon ya da mutasyonu olan hastaların klinikopatolojik ve prognostik parametreleri ile anti-HER2 tedavisine verecekleri cevabın belirlenmesi için ek çalışmalar yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: FISH, EGFR, KRAS, C-ERBB2, Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu

Sorumlu Yazar*: Ayşe Nur Toksöz Yıldırım, Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Patoloji Bölümü İstanbul, Türkiye.

E-posta: anuryldrm@gmail.com

Orcid: 0000-0003-1708-0003

Doi: 10.18663/tjcl.1341970

Geliş Tarihi: 12.08.2023 Kabul Tarihi: 06.12.2023

ABSTRACT

Aim: Lung cancer is the most common cause of cancer deaths worldwide. Individualized treatment options occurred with the development of targeted therapy. The best-known genetic alterations which are important in therapy guidance of non-small cell lung cancer (NSCLC) are KRAS, EGFR, ALK, C-ERBB2, PIK3CA, BRAF, ROS1 and AKT. The significance of C-ERBB2 that plays an important role in treatment and prognosis of breast and gastric carcinoma is not known enough in NSCLC. Therefore, a pilot study is designed to show the role and importance of overexpression of C-ERBB2 in NSCLC and to identify the current prevalence and distribution of C-ERBB2 in Turkey in case it may be used as targeted therapy in near future for NSCLC.

Material and Methods: In this study, 258 cases, were diagnosed with NSCLC between 2005-2014 in the pathology department of Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital, were included. H&E stained microscopic slides of cases were re-examined and stained for C-ERBB2 immunohistochemically. Score 1, 2 or 3 was given according to the intensity and completeness of staining. C-ERBB2 scores were then compared with clinicopathological and prognostic features.

Results: C-ERBB2 positivity was observed in 6,2% of cases. The positivity was comparatively higher in adenocarcinomas. A statistically significant relationship was not detected between C-ERBB2 positivity and clinicopathological (tumor type, subtype, grade, lymph node metastasis, lymphovascular invasion, pleural invasion, and tumor size) and prognostic features (mortality, overall survival, progression-free survival, recurrence).

Conclusion: In this study, C-ERBB2 overexpression was detected in adenocarcinomas almost to a statistically significant degree. However, in NSCLC statistically significant relationship could not be demonstrated between clinicopathological and prognostic parameters and immunohistochemical positivity of C-ERBB2. For this reason, cases with scores of 2 and 3 should be reexamined with in-situ hybridisation or other genetic tests and additional studies should be performed to determine the clinicopathological and prognostic parameters and the response to anti-HER2 treatment.

Keywords: FISH, EGFR, KRAS, C-ERBB2, Non-small cell lung carcinoma

Giriş

Kanser, her yıl 19.3 milyon yeni vaka ve 10 milyon kansere bağlı ölümler nedeniyle dünyada önde gelen mortalite ve morbidite nedenlerindedir [1]. Akciğer kanseri, 20. yüzyılın başlarında nadir görülen bir hastalık iken, sigara içme alışkanlığındaki artışa paralel olarak sıklığı artmıştır [2]. Kansere bağlı ölümlerin yarısını ise erkeklerde prostat, kolon ve akciğer kanseri, kadınlarda akciğer, meme ve kolorektum kanserleri oluşturmaktadır. Bunların arasında da %25 oranla kansere bağlı ölümlerin nedeni olarak akciğer sorumlu tutulmaktadır [3]. Bu kadar sık görülen akciğer kanserinin tanı ve tedavisinde de yıllar içinde gelişmeler olmaktadır.

Patolojide tümörlerin histomorfolojik ve immünofenotipik özelliklerine dayanan sınıflamalar tümörler hakkında moleküler genetik bilgilerin artmasıyla güncellenmektedir [4]. Bu bilgiler ışığında tümör sınıflamaları ya desteklenerek geçerliliğini korumakta ya da değişmektedir. Son yıllarda giderek artan genetik ve farmokokinetik araştırmalar akciğer kanserlerinin hem tanısında hem de tedavi seçeneklerinde önemli değişikliklere yol açmıştır.

Son 10 yılda hedefe yönelik tedavilerin pratik hayata girmesi

ile birçok kanserde kişiye özgü tedavi seçeneklerinde çok önemli gelişmeler yaşanmıştır. Akciğer kanserlerinin yaklaşık yarısında (%45-50) birbirini dışlayan tek bir yönlendirici mutasyon olduğunu gösteren pek çok çalışma yayınlanmıştır [5,6]. KRAS ve EGFR en eski bilinen, birbirini dışlayan mutasyonlardır. Diğer birbirini dışlayan mutasyonlar ALK, C-ERBB2, PIK3CA, BRAF, ROS1, AKT mutasyonlarıdır. Ancak adenokarsinomların %45-50 kadarında hala yönlendirici genetik değişiklik bilinmemektedir.

EGFR ve ALK mutasyonlarının klinikopatolojik ve prognostik önemi, bu mutasyonları gösteren hastalara uygulanacak tedavi rejimleri ve tedavi sonucunun prognoza etkisi hakkında birçok çalışma bulunmaktadır. Ancak hali hazırda meme ve mide kanserlerinde hedefe yönelik tedavi seçiminde önemli rol oynayan C-ERBB2'nin ise overekspresyon durumunun küçük hücre dışı akciğer kanserlerindeki önemi bilinmemektedir. Literatürde C-ERBB2 pozitifitesinin klinikopatolojik verilerle ilişkisi olduğunu belirten yayınlar bulunmakla birlikte ilişkisi olmadığını belirten yayınlar da mevcuttur.

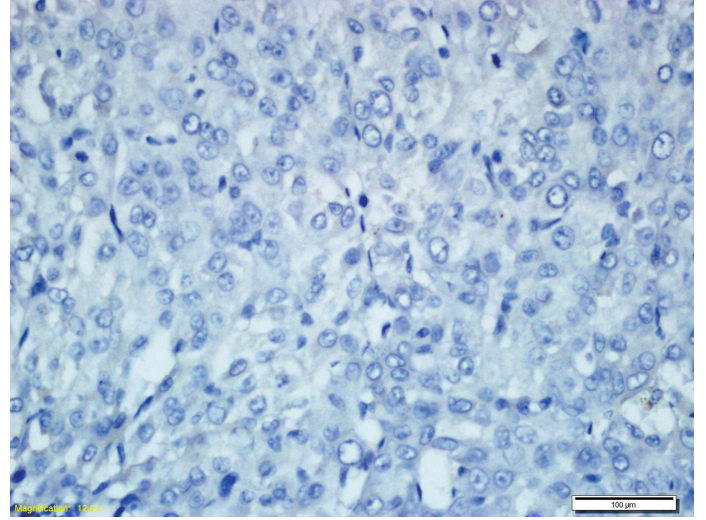
Bu çalışmada küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde C-ERBB2 overekspresyonunun Türkiye'deki hasta grubunda

prevelans, yaş, cinsiyet, tümör tip, subtip, grade, patolojik ve klinik evre ve prognoz ile ilişkilerini belirlemek amaçlanmıştır. C-ERBB2 overekspresyon durumunun küçük hücre dışı akciğer karsinomlarındaki rolünü ve önemini ortaya koymak, ileride hedefe yönelik tedavide olası kullanım durumunda Türkiye'deki hastalardaki durumunu saptamaya yönelik pilot bir çalışma amaçlanmıştır.

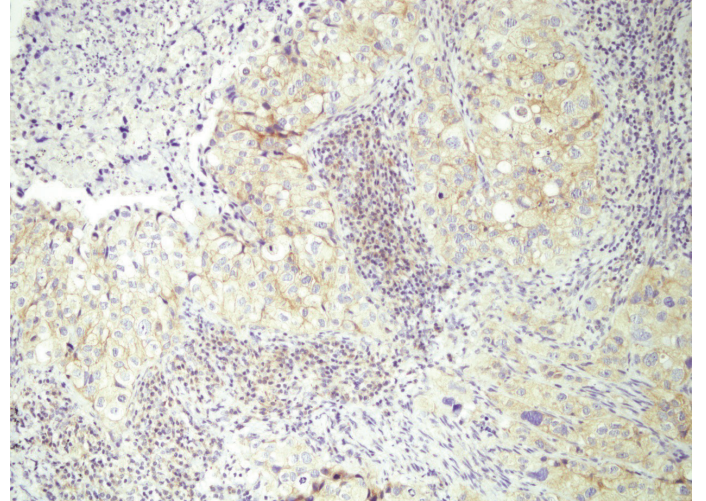
Gereç ve Yöntemler

Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2005-2014 tarihleri arasında patoloji bölümünde KHDK tanısı almış 258 olgu retrospektif olarak tarandı. Arşivden çıkarılan lamlar yeniden değerlendirildi. Küçük hücre dışı akciğer karsinom tanısı yani adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinom tanısı alan, lobektomi / bilobektomi / pnömonektomi / wedge rezeksiyon yapılan, arşivden bloklarına ulaşılabilen ve 18 yaş üstü olgular çalışmaya dâhil edildi. Ameliyat öncesinde adjuvan tedavi alınmış olması, daha önce genetik çalışma için bloklarının kullanılması ve nekroz nedeniyle bloklarda tümör dokusu yeteri kadar bulunmayan vakalar ve arşivden bloklarına ulaşılamayan hastalar çalışmaya dâhil edildi.

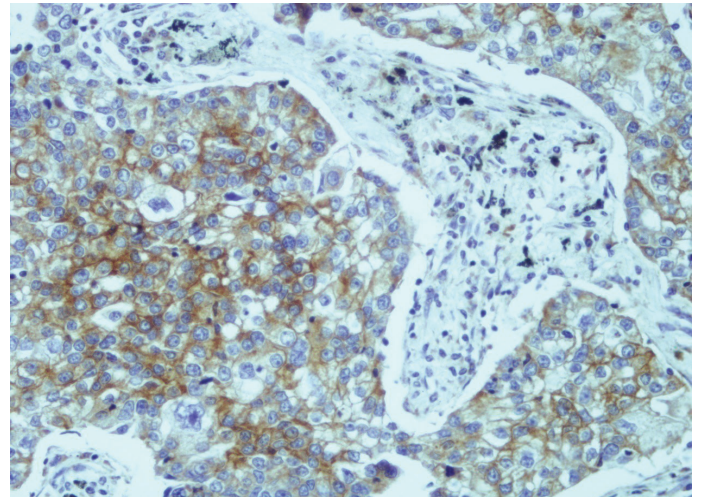
Tümörün histopatolojik özellikleri, hastaların demografik özellikleri, aldıkları tedaviler ve son durum bilgileri hastane kayıtlarından elde edildi. Histopatolojik değerlendirme H&E ile boyalı arşiv lamlarından, immunhistokimyasal inceleme ise tümör dokusunun en çok olduğu, nekrozun en az görüldüğü lamlardan değerlendirildi. Immunhistokimyasal inceleme 2013 Meme Cap-Asco protokolüne göre skorlandı. Membranöz boyanma keskinliği belli-belirsiz, zayıf-orta, kuvvetli membranöz boyanma ve tam (komplet), kısmi (inkomplet) membranöz boyanma özelliklerine göre değerlendirildi. Tümör hücrelerinde boyanma olmaması veya tümör hücrelerinin $\leq 10\%$ belli belirsiz inkomplet membranöz boyanma olması durumunda C-ERBB2 için immünreaktivite negatif olarak değerlendirildi (Resim 1). Tümör hücrelerinin $>10\%$ belli belirsiz inkomplet membranöz boyanma olması durumunda C-ERBB2 için immünreaktivite skor 1 (negatif) olarak değerlendirildi (Resim 2). Tümör alanlarının tamamının $\leq 10\%$ zayıf-orta şiddette komplet boyanması veya $\leq 10\%$ kuvvetli komplet membranöz boyanma olması durumunda C-ERBB2 için immünreaktivite skor 2 (belirsiz) olarak (Resim 3), $\leq 10\%$ oranında kuvvetli komplet membranöz boyanma olması durumunda ise C-ERBB2 için immünreaktivite skor 3 (pozitif) olarak değerlendirildi (Resim 4).



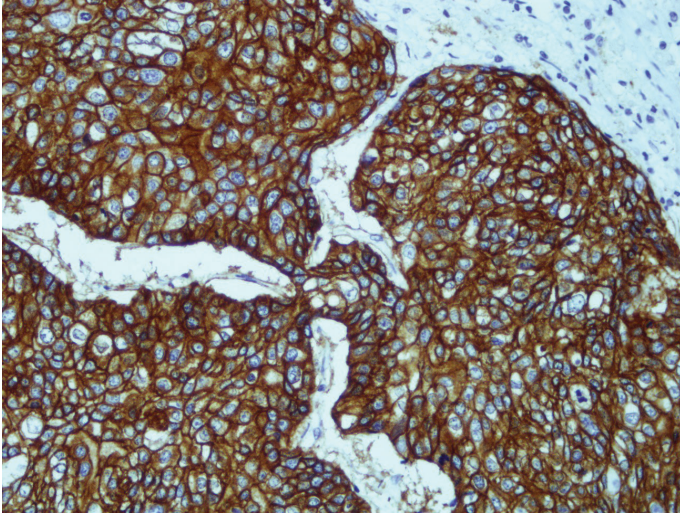
Resim 1: Membranöz boyanma izlenmeyen vaka, skor 0 negatif olarak değerlendirildi (İmunhistokimyasal incelemeX200).



Resim 2: Tümör hücrelerinin $>10\%$ belli belirsiz inkomplet membranöz boyanma izlenen vakalar, skor 1 negatif olarak değerlendirildi (İmunhistokimyasal incelemeX200).



Resim 3: Tümör hücrelerinin $>10\%$ zayıf - orta şiddette komplet membranöz boyanma veya tümör hücrelerinin $\leq 10\%$ kuvvetli membranöz boyanma izlenen vakalar skor 2 belirsiz olarak değerlendirildi (İmunhistokimyasal incelemeX400).



Resim 4: Tümör hücrelerinin >%10 komplet kuvvetli membranöz boyanma izlenen vakalar, skor 3 pozitif olarak değerlendirildi (İmmünohistokimyasal incelemeX400).

İstatistiksel analizler için NCSS 2007 & PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart sapma, medyan, sıklık, oran) yanı sıra normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova Test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher-Freeman Halton test kullanıldı. Sağkalım analizlerinde Kaplan Meier sağkalım analizi ve Long-rank test kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi. Çalışma, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmış ve Helsinki İlkeler Deklarasyonuna uyularak yapılmıştır.

Bulgular

Operedilmiş ve küçük hücreli dışı karsinom tanısı almış 258 vaka çalışmaya dahil edildi. Vakaların demografik bilgileri ve tümör çapları Tablo 1'de özetlenmiştir. Tümör genel özelliklerin dağılımı, tümör çapına ve skorlara göre sağkalım analizi Tablo 2 ve 3'te özetlenmiştir. Tümör çapı 30 mm üzerinde olanlarda ise 105 olgunun yaşadığı (%56,8); 90 ölümün gözleendiği; ortalama sağkalım süresinin $4,57 \pm 0,34$ yıl olduğu görülmektedir. Toplam olguların 149'unda progresyon görülmezken (%57,8); 109'unda progresyon gözlenmiştir. Ortalama progresyonsuz sağkalım süresi $4,62 \pm 0,28$ yıldır, median sağkalım süresi 3,85 yıl olarak saptanmıştır. Tümör çaplarına göre sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde 10 yıllık sağ kalım oranları

arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.001$; $p < 0.01$). Tümör çapı 30 mm üzerinde olanlarda mortalite anlamlı düzeyde yüksektir. Skor 0&1'da 134 olgunun yaşadığı (%62,9); 79 olguda ölümün gözleendiği; ortalama sağkalım süresinin $5,30 \pm 0,32$ yıl olduğu anlaşılmaktadır. Skor 2'de; 21 olgunun yaşadığı (%72,4); 8 olguda ölümün gözleendiği; ortalama sağkalım süresinin $6,23 \pm 0,86$ yıl olduğu anlaşılmaktadır. Skor 3 de ise 10 olgunun yaşadığı (%62,5); 6olguda ölümün gözleendiği; ortalama sağkalım süresinin $4,67 \pm 0,83$ yıl olduğu anlaşılmaktadır (Tablo 3). Skorlara göre sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde 10 yıllık sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p:0.457$; $p > 0.05$). Skorlara göre yaş ortalamaları, cinsiyet dağılımları, tümör çapları, tümör tipleri ve takip süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$). C-ERBB2 skor3 (pozitif) saptanan 16 hastanın %56,3'ü adenokarsinom tanısı almıştır.

Tablo 1. Demografik Bilgiler ve Tümör Çapının Dağılımı

		Min-Max	Ort±SD
Yaş (yıl)		21-85	64,18±9,01
Tümör Çapı (mm)		4-160	44,53±23,83
≤ 30 mm		Nis.30	20,71±6,40
≥ 30 mm		31-160	53,92±21,54
		N	%
Cinsiyet	Erkek	221	85,7
	Kadın	37	14,3
Tümör Çapı (mm)	≤ 30 mm	73	28,29
	≥ 30 mm	185	71,71

Skor ile grade dağılımları, lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon ve plevral invazyon arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0,05$). Genetik inceleme yapılan hasta sayısı çok az olup EGFR ya da ALK sonucu negatif olarak saptanan 10 hastanın hiçbirinde C-ERBB2 skor 3 saptanmamıştır. Skorlarla parametrelerin ilişkileri Tablo 4'te özetlenmiştir. C-ERBB2 skor3 (pozitif) olan 10 (%62,5) olgu sağ iken, 6 (%37,5) olguda ölüm saptanmıştır. 16 vakanın sadece 3'ünde nüks varlığı bilinmektedir. Skor ile mortalite ve nükse göre dağılımlar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p > 0,05$). Skorlara göre progresyonsuz geçen süreler arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p > 0,05$). C-ERBB2 skor3 (pozitif) olan vakaların progresyonsuz sağkalım süresi ortalama $2,23 \pm 2,33$ yıldır. Skor 3 olan hastalar herhangi bir hedef tedavi almamışlardır.

Tablo 2. Klinikopatolojik Bulguların Özeti

		N	%
Tümör tipi	Adenokarsinom	112	43,4
	Asiner Tip	68	60,7
	Lepidik	9	8
	Papiller	8	7,1
	Solid	22	19,6
	Müsinöz	5	4,5
	Büyük hücreli karsinom	11	4,3
	Skuamöz hücreli karsinom	135	52,3
	Bazaloid	2	1,5
	Keratinize	122	90,4
	Nonkeratinize	11	8,1
	Tümör diferansiyasyonu	Az	156
Orta		76	29,5
İyi		15	5,8
İndiferansiye		11	4,3
Lenf Nodu Metastazı		85	32,9
Lenfovasküler İnvazyon		89	34,5
Plevral İnvazyon		126	48,8
Genetik	EGFR (-)	6	2,3
	EGFR (-), ALK (-)	4	1,6
	Değerlendirilmeyen	248	96,1
Nüks	Var	28	10,9
	Yok	73	28,3
	Bilinmiyor	157	60,9
Nüks lokasyonu	Akciğer	15	53,6
	Akciğer&Kemik	2	7,1
	Beyin	5	17,9
	Beyin&Akciğer	3	10,7
	Mide & Böbrek	1	3,6
	AC&Sürrenal&KC	1	3,6
Sürrenal & Beyin	1	3,6	
Progresyon (nüks&exitus)	Var	109	42,2
	Yok	149	57,8
Mortalite	Sağ	165	63,95
	Exitus	93	36,05
C-ERBB2 skor	0	206	79,8
	1	7	2,7
	2	29	11,2
	3	16	6,2

Tartışma

Son yirmi yılda tüm dünyada akciğer kanseri görülme sıklığı erkeklerde iki kat, kadınlarda 4 kat artış göstermiştir. Diğer kanser ölümleri azalırken akciğer kanserine bağlı ölümlerde 3 kat artış meydana gelmiştir [7]. Evre I küçük hücre dışı akciğer karsinom vakalarında sağkalım oranı komplet rezeksiyondan sonra %60-80 oranında bildirilmektedir. Ancak akciğer kanseri olgularının büyük bir kısmı ileri evrede teşhis edilmektedir. Ayrıca nüks ve metastaz, durumu daha sıkıntılı bir hale getirmektedir. Bu nedenle küçük hücre dışı akciğer karsinom tanısı almış hastaların prognozunu daha da iyileştirmek için kişiye özgü tedavi stratejisi oluşturulması gerekmektedir. Kişiye özgü tedavide kanser hücrelerini diğer hücrelerden ayıran genetik farklılıkların tespiti (mutasyonlar), bu mutant yolaklar üzerinde bir hedef belirleme ve bu hedefe yönelik ilaç geliştirme büyük önem kazanmıştır.

Küçük hücre dışı akciğer karsinomlarında bu alandaki ilk gelişme EGFR genindeki bazı mutasyonların tirozin kinaz inhibitörleri için hedef olduğu ve erlotinib ve gefitinib isimli ajanlara yanıt verdiği görülmüştür [8,9,10]. En sık izlenen mutasyon K-RAS mutasyonu olmakla birlikte ikinci en sık görülen mutasyon, EGFR mutasyonudur [11]. Diğer mutasyonlar ALK, ROS-1, C-ERBB2, C-MET, BRAF, PIK3CA, AKT-1 gibi mutasyonlardır. Ancak adenokarsinomların %40-45'indeki yönlendirici genetik değişiklik bilinmemektedir.

C-ERBB2 gen amplifikasyonu ve/veya protein ekspresyonu ilk olarak %30 oranında meme kanserlerinde tanımlanmıştır ve daha sonra benzer bir şekilde mide kanseri de dâhil olmak üzere çeşitli kanser tiplerinde de tanımlanmıştır [12,13]. Bununla birlikte küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde %2-4 oranında Asyalılarda, sigara içmeyen kadın hastalarda ve adenokarsinom vakalarında daha sık görüldüğü bildirilmektedir [14,15,16].

Çalışmamızda C-ERBB2 skor3 (pozitif) olan vakaların yaş ortalaması 68,06 olarak izlenmekte olup %93,8'i erkektir. Mazieres ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada C-ERBB2 durumu Floresan In Situ Hibridizasyon (FISH) ile bakılmış olup sadece C-ERBB2 pozitif vakalar değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda C-ERBB2 pozitif vakaların yaş ortalaması 60,4 olup kadın cinsiyette daha sık izlendiğini belirtmişlerdir [17]. Yine Arcila ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada C-ERBB2 mutasyonunun az sigara içenlerde görüldüğünü ama cinsiyet, ırk ve evre ile ilişkisi olmadığını belirtmişlerdir [18]. C-ERBB2 pozitif vakaların %56,3'ü adenokarsinom, %37,5'u skuamöz hücreli karsinom, %1'i büyük hücreli karsinom tanısı almışlardır. İstatistiksel incelemede p değeri 0,059 çıkmış olup anlamlıya

Tablo 3. Tümör çapına ve Skorlara göre Sağkalım Analizi

		N	Exitus	Yaşayan	Sağkalım Oranı	Ortalama Sağkalım Süresi
Tümör çapı	≤30 mm					
	>30 mm	185	80	105	56,8%	4,578±0,336
C-ERBB2 skoru	0 ve 1	213	79	134	62,9%	5,302±0,322
	2	29	8	21	72,4%	6,238±0,861
	3	16	6	10	62,5%	4,670±0,834

yakın derecede adenokarsinomlarda %56,3 ile C-ERBB2 pozitifitesi daha yüksek oranda görülmektedir. Mazieres ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 3800 küçük hücre dışı akciğer karsinomlu hastadan 65 tanesinde C-ERBB2 pozitif bulunmuş olup tüm pozitif hastalar adenokarsinom tanısı almışlardır [18]. Petra ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise C-ERBB2 pozitifliği tüm küçük hücre dışı akciğer karsinomlarında immünohistokimya, ELISA ve FISH ile birlikte değerlendirilmiş olup immünohistokimyasal olarak C-ERBB2 pozitif olan vakaların %29'u adenokarsinom, %18'i skuamöz hücreli karsinom olarak tespit edilmiştir [19]. Bunun sonucunda C-ERBB2 pozitifliği küçük hücre dışı akciğer karsinomları arasında daha sıklıkla adenokarsinomlarda izlenmektedir. Ugocjai ve arkadaşlarının 42 skuamöz hücreli karsinom, 41 adenokarsinom ve 5 büyük hücreli karsinom tanısı almış hastada yaptığı çalışmada sadece skuamöz hücreli karsinom tanılı 2 hastada skor3 (pozitif) boyanma izlenmiştir. Literatürde C-ERBB2 pozitifliği esas olarak adenokarsinomlarda belirtilirken bu çalışmada skuamöz hücreli karsinomda izlenmiştir [15]. C-ERBB2 pozitifitesinin literatürde lepidik paternle birlikte olduğunu vurgulayan yayınlar bulunmaktadır [20]. Çalışmamızda adenokarsinom tipleri ile skorlar arasında bir ilişki izlenmemiştir. Lepidik patern iyi prognoz ile alakalıyken C-ERBB2 pozitifitesinin kötü prognozla ilgili olduğu konusu tartışmalıdır [21].

Çalışmamızda C-ERBB2 pozitif olan vakalardan 7'sinde tümör çapı 30 mm ve 30 mm altında, 9 tanesi ise 30 mm'den büyüktür. C-ERBB2 pozitif vakalar ile tümör çapları arasında bir ilişki izlenmemiştir. Literatürde yapılan çalışmalarda C-ERBB2 pozitifitesinin daha küçük çaplı tümörlerde görüldüğüne dair yayınlar bulunmaktadır [22]. Tümör çapları ve mortalite arasında ise kuvvetli bir ilişki saptanmıştır. Küçük hücre dışı akciğer karsinomunda tümör çapının 3 cm'den büyük olması hastanın prognozunu istatistiksel olarak olumsuz yönde etkilemektedir.

Çalışmamızda tümör "grade"i, lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon ve plevral invazyon ile skorlar arasında bir ilişki saptanmamıştır. C-ERBB2 pozitif olan 16 vakanın 10 tanesi az diferansiye ve indiferansiye'dir. Literatürde C-ERBB2

mutasyonunun klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi olmadığını belirten yayınlar vardır [14,15].

Çalışmamızda 258 olguda, 165 hastanın (%63,95) çalışmanın yapıldığı zamanda sağ olduğu, 93 tanesinin (%36,05) ise ölüm olduğu tespit edilmiştir. Ortalama sağkalım süresi 5,32±0,29 yıldır. Skorlar bazında değerlendirirsek Skor 0&1'de 134 olgunun yaşadığı (%62,9), 79 ölüm gözlemlendiği, ortalama sağkalım süresinin 5,30±0,32 yıl olduğu anlaşılmaktadır. Skor 2'de 21 olgunun yaşadığı (%72,4), 8 ölüm gözlemlendiği; ortalama sağkalım süresinin 6,23±0,86 yıl olduğu anlaşılmaktadır. Skor 3'te ise 10 olgunun yaşadığı (%62,5), 6 ölümün gözlemlendiği; ortalama sağkalım süresinin 4,67±0,83 yıl olduğu anlaşılmaktadır. Skorlara göre sağkalım oranları Log Rank Test ile değerlendirildiğinde 10 yıllık sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Literatürde Takenaka ve arkadaşlarının 159 adenokarsinom ve 70 skuamöz hücreli karsinom tanılı hasta üzerinde yaptığı çalışmada C-ERBB2 pozitifliğinin T faktör, N faktör, patolojik evre ve adjuvan kemoterapiyle ilişkisi bulunmamıştır. Skor 0, 1, 2, 3 olan vakaların 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %75, %77, %76 ve %20 olarak bildirilmiştir. Bu nedenle C-ERBB2'nin kötü prognozla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir [14]. Tateishi ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada 203 akciğer karsinom vakası değerlendirilmiş olup adenokarsinomlarda %28 oranında, skuamöz hücreli karsinomda %2 oranında C-ERBB2 pozitifitesi saptanmıştır. 5 yıllık sağkalım C-ERBB2 pozitif vakalar için %30 iken negatif vakalarda %52 olarak bildirilmiş ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle C-ERBB2 pozitifitesinin prognostik bir faktör olduğunu belirtmişlerdir [16]. Korrapati ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise 5 yıllık sağkalım açısından C-ERBB2 pozitifitesi yönünden anlamlı bir farklılık izlenmemiştir [23].

Çalışmamızda olguların, 149'unda progresyon görülmezken (%57,8), 109'unda progresyon gözlemlenmiştir. Ortalama progresyonsuz sağkalım süresi 4,62±0,28 yıldır, median sağkalım süresi 3,85 yıl olarak saptanmıştır. Skorlara göre progresyonsuz sağkalım arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Arcila ve arkadaşlarının

yaptığı çalışmada C-ERBB2, EGFR, K-ras, ALK VE BRAF birlikte değerlendirilmiş olup C-ERBB2 ekspresyonu için diğerlerinden farklı prognozu olmadığını vurgulamışlardır [18]. Başka bir çalışmada ise C-ERBB2 ve EGFR birlikte değerlendirilmiş olup, yüksek C-ERBB2 ekspresyonu gösteren vakalarda sağkalımı anlamlı derecede düşük bulmuşlardır [24]. Seçici olmayan tirozin kinaz inhibitörlerinin %0 ila %19 arasında değişen objektif yanıt oranları ile C-ERBB2 mutant KHDAK hastalarında küçük bir fayda sağladığı gösterilmiştir [25].

Sonuç

Çalışmamızda C-ERBB2 skorlarının klinikopatolojik ve prognostik faktörlerle anlamlı ilişki saptanmamıştır. Literatürde akciğer hücre dışı karsinomlarında C-ERBB2 pozitivitesinin klinikopatolojik ve prognostik parametrelerle ilişkisi olduğunu belirten yayınlar bulunmakla birlikte anlamlı olmadığını belirten yayınlar da mevcuttur. Günümüzde meme kanserinin aksine şu anda küçük hücre dışı akciğer karsinomunda C-ERBB2 ekspresyonunun prognostik veya prediktif bir rolü olduğuna dair kesin kanıtlar henüz yoktur. C-ERBB2 ekspresyonu gösteren hastaların hangi tedaviyi alacağı, tedavi sonucu nasıl bir progresyon izleyeceği hakkında yeterli çalışma bulunmamakla birlikte ek çalışmalar gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Parkin, D. M., Piñeros, M., Znaor, A., & Bray, F. (2021). Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International journal of cancer*, 10.1002/ijc.33588. Advance online publication. (doi.org/10.1002/ijc.33588).
2. Jemal, A., Bray, F., Center, M. M., Ferlay, J., Ward, E., & Forman, D. (2011). Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*, 61(2), 69–90. (doi.org/10.3322/caac.20107).
3. Siegel, R., Ma, J., Zou, Z., & Jemal, A. (2014). Cancer statistics, 2014. *CA: a cancer journal for clinicians*, 64(1), 9–29. (doi.org/10.3322/caac.21208)
4. Travis, W. D., Brambilla, E., Noguchi, M., Nicholson, A. G., Geisinger, K. R., Yatabe, Y., Beer, D. G., Powell, C. A., Riely, G. J., Van Schil, P. E., Garg, K., Austin, J. H., Asamura, H., Rusch, V. W., Hirsch, F. R., Scagliotti, G., Mitsudomi, T., Huber, R. M., Ishikawa, Y., Jett, J., Yankelewitz, D. (2011). International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 6(2), 244–285. (doi.org/10.1097/JTO.0b013e318206a221)
5. Dacic S. (2011). Molecular diagnostics of lung carcinomas. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 135(5), 622–629. (doi.org/10.5858/2010-0625-RAIR.1).
6. Cheng, H., Xu, X., Costa, D. B., Powell, C. A., & Halmos, B. (2010). Molecular testing in lung cancer: the time is now. *Current oncology reports*, 12(5), 335–348. (doi.org/10.1007/s11912-010-0118-z).
7. Yurdakul A, Çalışır H DFVA. Akciğer kanserinin histolojik tiplerinin dağılımı. *Toraks Derg.* 2002;3:59–65.
8. Dacic, S., Shuai, Y., Yousem, S., Ohori, P., & Nikiforova, M. (2010). Clinicopathological predictors of EGFR/KRAS mutational status in primary lung adenocarcinomas. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 23(2), 159–168. (doi.org/10.1038/modpathol.2009.154)
9. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2004;350(21):2129-2139. (doi:10.1056/NEJMoa040938).
10. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science.* 2004;304(5676):1497-1500. (doi:10.1126/science.1099314)
11. Yılmazbayhan D, Özlük Y. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Karsinomlarında Patoloji. *Journal of Clinical and Analytical Medicine.* 2004. p. 8–15.
12. Koeppen HK, Wright BD, Burt AD, et al. Overexpression of HER2/neu in solid tumours: an immunohistochemical survey. *Histopathology.* 2001;38(2):96-104. (doi:10.1046/j.1365-2559.2001.01084.x).
13. Boku N. HER2-positive gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2014;17(1):1-12. (doi:10.1007/s10120-013-0252-z).
14. Takenaka M, Hanagiri T, Shinohara S, et al. The prognostic significance of HER2 overexpression in non-small cell lung cancer. *Anticancer Res.* 2011;31(12):4631-4636.
15. Ugocsai K, Mándoky L, Tiszlavicz L, Molnár J. Investigation of HER2 overexpression in non-small cell lung cancer. *Anticancer Res.* 2005;25(4):3061-3066.
16. Tateishi M, Ishida T, Mitsudomi T, Kaneko S, Sugimachi K. Prognostic value of c-erbB-2 protein expression in human lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer.* 1991;27(11):1372-1375. (doi:10.1016/0277-5379(91)90012-3).
17. Mazières J, Peters S, Lepage B, et al. Lung cancer that harbors an HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. *J Clin Oncol.* 2013;31(16):1997-2003. (doi:10.1200/JCO.2012.45.6095).

18. Arcila ME, Chaft JE, Nafa K, et al. Prevalence, clinicopathologic associations, and molecular spectrum of ERBB2 (HER2) tyrosine kinase mutations in lung adenocarcinomas. *Clin Cancer Res.* 2012;18(18):4910-4918. (doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-0912)
19. Heinmöller P, Gross C, Beyser K, et al. HER2 status in non-small cell lung cancer: results from patient screening for enrollment to a phase II study of herceptin. *Clin Cancer Res.* 2003;9(14):5238-5243.
20. Buttitta F, Barassi F, Fresu G, et al. Mutational analysis of the HER2 gene in lung tumors from Caucasian patients: mutations are mainly present in adenocarcinomas with bronchioloalveolar features. *Int J Cancer.* 2006;119(11):2586-2591. (doi:10.1002/ijc.22143)
21. Xu Y, Wang L, Zheng X, Liu G, Wang Y, Lai X, Li J. Positive expression of p53, c-erbB2 and MRP proteins is correlated with survival rates of NSCLC patients. *Mol Clin Oncol.* 2013 May;1(3):487-492.
22. Suzuki M, Shiraishi K, Yoshida A, et al. HER2 gene mutations in non-small cell lung carcinomas: concurrence with Her2 gene amplification and Her2 protein expression and phosphorylation. *Lung Cancer.* 2015;87(1):14-22. (doi:10.1016/j.lungcan.2014.10.014).
23. Korrapati V, Gaffney M, Larsson LG, et al. Effect of HER2/neu expression on survival in non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2001;2(3):216-219. doi:10.3816/clc.2001.n.006
24. Brabender J, Danenberg KD, Metzger R, et al. Epidermal growth factor receptor and HER2-neu mRNA expression in non-small cell lung cancer is correlated with survival. *Clin Cancer Res.* 2001;7(7):1850-1855.
25. Riudavets M, Sullivan I, Abdayem P, Planchard D. Targeting HER2 in non-small-cell lung cancer (NSCLC): a glimpse of hope? An updated review on therapeutic strategies in NSCLC harbouring HER2 alterations. *ESMO Open.* 2021 Oct;6(5):100260.

■ Araştırma Makalesi

Sağlık bilimleri fakültesi öğrencilerinin kanser ve kanser hastalarına yönelik stigma tutumları ve etkileyen etmenler

Stigma Attitudes of Faculty of Health Sciences Students Towards Cancer and Cancer Patients and Affecting Factors

✉ Melike Demir Doğan*¹, ✉ Aleyna Hal², ✉ Bengü Yücebiyık³

¹Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü, Gümüşhane, Türkiye,

²Hemşire, İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, İstanbul, Türkiye,

³Hemşire, Kastamonu/Merkez, Türkiye.

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı; üniversite öğrencilerinin kanser ve kanser hastalarına yönelik stigma tutumlarını ve bunları etkileyen etmenleri belirlemektir.

Gereç ve Yöntemler: Kesitsel tanımlayıcı nitelikteki bu çalışmanın örneklemini 354 öğrenci oluşturdu. Çalışmada veriler; Kişisel bilgi formu ve Kanser İlişkin Tutumları (Kanser Damgası) Ölçme Anketi- Toplum Versiyonu ile toplandı.

Bulgular: Çalışmaya katılan öğrencilerin %65'i kadın olup büyük çoğunluğu (%97,5) bekardı. Öğrencilerin yaş ortalamasının 21,75±9,67 olduğu belirlendi. Cinsiyet ile ayrımcılık alt boyutu, kanser tanısını ortaya çıkarma/yayma alt boyutu ve ölçek toplam puan ortalaması arasında anlamlı fark olduğu belirlendi. Kronik hastalığı olmayanların olanlara göre iyileşmenin imkânsız olması alt boyutu toplam puan ortalamalarının daha yüksek olduğu saptandı. Yakın akrabalarında kanser hastası olanların olmayanlara göre iyileşmenin imkânsız olması alt boyutu toplam puan ortalamalarının daha yüksek olduğu saptandı. Annenin eğitim düzeyi arttıkça 'iyileşmenin imkânsız olması' yönündeki olumsuz tutumlarının da arttığı saptandı. Benzer şekilde babanın eğitim düzeyi arttıkça 'iyileşmenin imkânsız olması' yönündeki olumsuz tutumlarının da arttığı saptandı. Ayrıca babanın eğitim düzeyi arttıkça 'kanser tanısını ortaya çıkarma, yayma' yönündeki olumsuz tutumlarının azaldığı saptandı. Öğrenciler açısından bakılınca okunulan sınıf arttıkça 'kanser tanısını ortaya çıkarma, yayma' yönündeki olumsuz tutumlarının arttığı saptandı.

Sonuç: Bu çalışma sonucunda; kanser stigmatı ile cinsiyet, kronik hastalık varlığı, okunulan sınıf, anne ve baba eğitim düzeyi, ekonomik durum, yaşanılan yer ve okunulan bölüm arasında ilişki olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Üniversite öğrencisi, kanser, stigma

Sorumlu Yazar*: Melike Demir Doğan, Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Gümüşhane, Türkiye.

E-mail: melekdm@gmail.com

Orcid: 0000-0001-7051-2202

Doi: 10.18663/tjcl.1364399

Geliş Tarihi: 21.09. 2023 Kabul Tarihi: 17.01.2024

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to determine university students' stigma attitudes towards cancer and cancer patients and the factors affecting them.

Material and Methods: The sample of this cross-sectional descriptive study consisted of 354 students. Data were collected using a personal information form and the Attitudes Toward Cancer (Cancer Stigma) Questionnaire-Community Version.

Results: Of the students who participated in the study, 65% were female and the majority (97.5%) were single. The mean age of the students was 21.75 ± 9.67 years. There was a significant difference between gender and discrimination sub-dimension, revealing/disseminating cancer diagnosis sub-dimension and scale total mean score. It was found that the mean total score of the sub-dimension of the impossibility of recovery was higher in those who did not have chronic disease than in those who did. It was found that those who had cancer patients in their close relatives had higher mean total scores in the sub-dimension of impossibility of recovery compared to those who did not have cancer patients. It was found that as the mother's education level increased, negative attitudes towards 'impossibility of recovery' also increased. Similarly, as the father's education level increased, negative attitudes towards 'impossibility of recovery' also increased. It was also found that as the father's level of education increased, negative attitudes towards 'revealing and spreading the diagnosis of cancer' decreased. In terms of students, it was found that negative attitudes towards 'revealing and spreading the diagnosis of cancer' increased as the grade level increased.

Conclusion: As a result of this study, it was found that there was a relationship between cancer stigma and gender, presence of chronic disease, class, parental education level, economic status, place of residence and department of study.

Keywords: University student, cancer, stigma

Giriş

Kanser, insan sağlığını tehdit eden; yaşamı biyolojik, psikolojik, sosyal ve ekonomik yönden etkileyen en önemli hastalıklardan biridir. Küresel olarak ele alındığında yaklaşık her 6 ölümden biri kanser nedeniyle olup, ülkemizde de her 5 ölümden biri kanser nedeniyledir [1,2]. 2020 yılında kanser dünyada yaklaşık 10 milyon insanın ölümüne neden olmuştur. Dünya Sağlık Örgütü'nün en son verilerine göre 19.2 milyon kişinin yeni kanser tanısı aldığı belirlenmiştir [1].

Stigma kanserdeki psikososyal sorunlardan biridir [3]. Stigma, fiziksel, psikolojik ve sosyal uyumun sonuçlarını etkileyen sosyal bir süreç veya kişisel deneyim sırasında izolasyon, reddedilme, aşağılanma ve eleştiri hissini ifade eder [4]. Diğer bir ifade ile stigma, farklı durumlar yaşayan birine yönelik bir dizi olumsuz tutum, inanç, düşünce ve davranıştır [5,6]. Kanser hastalarında stigma prevalansının %13 ile %80 arasında değiştiği tahmin edilmektedir [7,8,9,10].

Toplumda kanser genellikle acı çekme ve ölümlü eşanlı olarak algılanmaktadır [11,12]. Toplum, kanser tanısı alan kişiler böylesine ölümcül bir hastalıktan kurtulsalar dahi, eksiklik ve yetersizlik durumunun fiziksel ve sosyal olarak devam edeceğine inanmaktadır [13,14]. Hastalığın tüm

yönleriyle ilgili kapsamlı bilgiler ve ileri tıbbi teknolojiler mevcut olmasına rağmen, kanser hakkında pek çok olumsuz mit ve imaj bulunmaktadır ve kanser, toplumsal stigmaya ilişkilendirilen hastalıklardan biridir [7,15].

Araştırmalarda kanser stigmatının yüksek prevalansı Amerika Birleşik Devletleri, Japonya, İngiltere ve Kore gibi ülkelerden alınan örneklerde gösterilmiştir [16]. Tayland'da, özellikle kırsal bölgelerde yüksek düzeyde kanser stigmatı bulunmaktadır [5]. Badihian ve arkadaşları, şehirli İranlılarda kanserli kişilere yönelik sıklıkla olumsuz tutumlar ve sosyal stigma olduğunu bildirmişlerdir [17].

Stigma bireyin yaşamının her yönünü etkileyen ve hastalığın tedavisini engelleyen psikososyal sorunlara neden olmaktadır [18]. Bu stigma süreci özgüvenin azalmasına, anksiyete bozukluğuna ve depresyona, kanser taramalarına katılmamaya, hatta saç dökülmesi gibi gözle görülür değişikliklerden kaçınmak için kanser tedavisinin reddedilmesine yol açmaktadır [7]. Kanser stigma korkusu ve hastalığın algılanması, kanser olma utancı ve kaygısı sağlık hizmeti aramayı engellemektedir [3,16].

Kanser hastaları için en önemli kişilerarası ilişkilerden biri tedavi sağlayıcılarla olan ilişkidir. Hastaların tedavi ekibine olan

güvensizliği klinik iletişimi, tedaviye karar verme sürecini ve bakımdan memnuniyeti olumsuz yönde etkileyebilir [19,20]. Nitekim yapılan bir meta analizde daha yüksek düzeyde kanser stigmatası şiddetli beden imajı kaybı, daha zayıf benlik saygısı, daha fazla kendini suçlama, daha zayıf öz yeterlilik, daha fazla sosyal kısıtlama, daha fazla müdahaleci düşünce sıklığı, daha zayıf kanser taramasına katılım, daha az doktor empatisi, duygusal ifade üzerinde daha şiddetli ambivalans ve daha düşük tıbbi memnuniyet ile ilişkilendirilmiştir [21].

Toplumda kanser ve dolayısıyla kanser hastalarına karşı halen olumsuz bir tutum vardır. Kanser hastaları iyileşmeler bile ölçekmiş gibi algılanmakta ve sosyal hayattan ve çalışma hayatından uzaklaştırılmaya çalışılmaktadır. Yapılan çalışmalar bu deneyimler nedeniyle hastaların tedavileri ile ilgili sorunlar oluşturduğunu göstermektedir. Sahada kanser hastalarının tedavi sürecinde yer alacak, geleceğin sağlık profesyonelleri olacak üniversite öğrencilerinin kanser ve kanser hastalarına yönelik stigma tutumlarını ve bunları etkileyen etmenleri belirlemek amacı ile bu çalışma yapıldı.

Gereç ve Yöntemler

Araştırmanın tipi

Kesitsel tanımlayıcı nitelikteki bu çalışmanın amacı; üniversite öğrencilerinin kanser ve kanser hastalarına yönelik stigma tutumlarını ve bunları etkileyen etmenleri belirlemektir.

Araştırmanın evreni ve örneklemini Araştırmanın evrenini Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesinde öğrenimine devam eden öğrenciler oluşturdu. Örneklem sayısı %95 güven aralığı ile rast gele örnekleme yöntemi ile hesaplanarak 350 öğrencinin örnekleme alınması planlandı. Çalışmaya katılmayı kabul eden öğrencilerden 354 öğrenci çalışmanın örneklemini oluşturdu.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; çalışmaya katılmaya gönüllü olmak, Gümüşhane üniversitesi sağlık bilimleri fakültesi öğrencisi olmak

Dışlanma kriterleri; çalışmaya katılmayı kabul etmemek, G.Ü. Sağlık bilimlerindeki herhangi bir bölümün öğrencisi olmamak

Veri toplama ve veri toplama araçları Çalışmada veriler Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesinde öğrenimine devam eden öğrencilerden 1 Mart 2023 - 11 Haziran 2023 tarihleri arasında yüz yüze görüşme yöntemi ile toplandı.

Çalışmada veriler; Kişisel bilgi formu ve Kansere İlişkin Tutumları (Kanser Damgası) Ölçme Anketi- Toplum Versiyonu ile toplandı.

Tanımlayıcı Bilgi Formu: Araştırmacılar tarafından literatür doğrultusunda oluşturulan, bireylere ait yaş, cinsiyet, ekonomik düzey vb. içeren soru formudur.

Kansere İlişkin Tutumları (Kanser Damgası) Ölçme Anketi-Toplum Versiyonu: Cho ve arkadaşları tarafından (2013) kanserli hasta yakınlarının ve toplumdaki bireylerin kansere ilişkin tutumlarını ölçmek amacıyla geliştirilmiştir [7]. Ölçeğin Türkçe geçerlilik güvenirliği Yılmaz ve arkadaşları tarafından 2017 yılında yapılan ölçek 12 maddeden ve üç alt boyuttan oluşmaktadır. İyileşmenin imkânsız olması alt boyutu (1-5. Maddeler), Ayrımcılık alt boyutu (6-8. Maddeler), Kanser tanısını ortaya çıkarma, yayma alt boyutu (9-12. Maddeler) olmak üzere üç alt boyutu vardır. Ölçek 4'lü likert tipinde olup Kesinlikle katılıyorum, Katılıyorum, Katılmıyorum ve Kesinlikle katılmıyorum olarak cevaplanmaktadır. Ölçekte ters puanlanan madde bulunmamaktadır. Ölçeğin değerlendirmesinde maddelerin puan ortalaması kullanılmakta, medyan 2,5 ve üzerinde olan puanlar kansere ilişkin olumsuz (negatif) tutumların varlığına işaret etmektedir [15].

Verilerin analizi

Çalışma verilerinin değerlendirilmesinde tanımlayıcı yöntemler (ortalama, standart sapma, frekans ve yüzde) kullanılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde t testi, Mann-Whitney U, Oneway ANOVA, Pearson Korelasyon ve Spearman Korelasyon analizleri kullanılmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında ifade edilmiş ve anlamlılık $p < 0.05$ olarak belirlenmiştir.

Araştırmanın etik yönü Çalışmanın yürütülebilmesi için Gümüşhane Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmaya katılan bireylerden sözlü onam alınmıştır.

Bulgular

Çalışmaya katılan öğrencilerin %65'i kadın olup büyük çoğunluğu (%97,5) bekardı. Öğrencilerin yaş ortalamasının $21,75 \pm 9,67$ olduğu belirlendi. Hemşirelik bölümünde okuyanlar grubun %53.7'sini oluşturdu. Öğrencilerin %55.6'sının babası orta öğretim mezunu olup, %54.2'sin annesi de orta öğretim mezunu idi. Öğrencilerin %72.3'si gelir durumunu 'Gelir gidere denk' olarak bildirdi. Öğrencilerin büyük çoğunluğunun kronik hastalığı olmadığı, %43.5'nin yurttan kaldığı belirlendi. Büyük çoğunluğunun birinci derece yakınlarında kanser hastası olmadığı, %33.9'unun akrabalarında veya yakınlarında kanser olan birey olduğu, %69.5'nin daha önce kanser tedavisi gören bir bireyle karşılaştığı saptandı (Tablo 1).

Kansere İlişkin Tutumları Ölçme (KİTÖ) Anketi toplam puan ortalamasının $3,34 \pm 0,48$ olduğu, iyileşmenin imkânsız olması alt boyutu puan ortalamasının $3,39 \pm 0,54$ olduğu, ayrımcılık alt boyutu puan ortalamasının $3,53 \pm 0,65$ olduğu, kanser tanısını ortaya çıkarma, yayma alt boyutu puan ortalamasının $3,13 \pm 0,80$ olduğu saptandı.

KİTÖ Anketi toplam puan ortalaması ve alt boyutlarının toplam puan ortalamaları ile cinsiyet arasındaki istatistiksel ilişkiye bakıldığında; cinsiyet ile ayrımcılık alt boyutu, kanser tanısını ortaya çıkarma/yayma alt boyutu ve ölçek toplam puan ortalaması arasında anlamlı fark olduğu belirlendi. Kadınların ayrımcılık alt boyutu puan ortalamalarının erkekler göre daha yüksek olduğu saptandı ($z=-4,609$; $p<0,001$). Kadınların kanser tanısını ortaya çıkarma/yayma alt boyutu puan ortalamalarının erkekler göre daha yüksek olduğu saptandı ($t=2,354$; $p=0,019$). Benzer şekilde kadınların erkekler göre ölçek toplam puan ortalamalarının daha yüksek olduğu görüldü ($t=2,930$; $p=0,004$) (Tablo 2).

Kronik hastalığı olmayanların olanlara göre iyileşmenin imkânsız olması alt boyutu toplam puan ortalamalarının daha yüksek olduğu saptandı ($t=-2,325$; $p=0,021$). Yakın akrabalarında kanser hastası olanların olmayanlara göre iyileşmenin imkânsız olması alt boyutu toplam puan ortalamalarının daha yüksek olduğu saptandı ($t=-2,293$; $p=0,022$) (Tablo 2).

Okunulan bölüm ile iyileşmenin imkânsız olması alt boyutu, ayrımcılık alt boyutu, kanser tanısını ortaya çıkarma, yayma alt boyutu puan ortalamaları arasında anlamlı fark olduğu saptandı (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$; $p=0,018$). Bu farkın nerden kaynaklandığı incelendiğinde; hemşirelik bölümü öğrencilerinin iyileşmenin imkânsız olması alt boyutu puan ortalamasının sosyal hizmet bölümüne göre daha düşük olduğu ($p=0,008$), iş sağlığı güvenliği bölümüne göre daha düşük olduğu ($p<0,001$), sağlık yönetimi bölümüne göre daha düşük olduğu saptandı ($p=0,002$). Sosyal hizmet bölümünün ayrımcılık alt boyutu puan ortalamasının hemşirelik bölümüne göre daha düşük olduğu ($p=0,019$), acil yardım ve afet yönetimi bölümüne göre daha düşük olduğu saptandı ($p=0,019$) (Tablo 2).

Anne eğitim durumu ile iyileşmenin imkânsız olması alt boyutu puan ortalaması arasında anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p<0,001$). Yapılan ileri analiz sonucunda okuryazar olan annelerin iyileşmenin imkânsız olması alt boyutu puan

ortalamasının orta öğretim eğitim seviyesine sahip annelere göre daha düşük olduğu saptandı ($p<0,001$). Kalınan yer ile iyileşmenin imkânsız olması alt boyutu puan ortalaması ve ayrımcılık alt boyutu puan ortalaması arasında anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p<0,001$; $p=0,002$). Ailesi ile kalanların iyileşmenin imkânsız olması alt boyutu puan ortalamasının tek başına ayrı evde kalanlara göre anlamlı derecede daha düşük olduğu bulundu ($p=0,009$). Ailesi ile kalanların iyileşmenin imkânsız olması alt boyutu puan ortalamasının yurtta kalanlara göre anlamlı derecede daha düşük olduğu bulundu ($p=0,001$). Ailesi ile kalanların ayrımcılık alt boyutu puan ortalamasının tek başına ayrı evde kalanlara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulundu ($p=0,013$) (Tablo 2).

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda okunulan sınıf ile kanser tanısını ortaya çıkarma, yayma alt boyutu puan ortalaması arasında pozitif yönde anlamlı ilişki olduğu, okunulan sınıf arttıkça kanser tanısını ortaya çıkarma, yayma alt boyutu puan ortalamasının da arttığı görüldü ($r=0,119$; $p=0,025$). Gelir durumu ile iyileşmenin imkânsız olması alt boyutu puan ortalaması ve KİTÖ anketi toplan puan ortalaması arasında pozitif yönde anlamlı ilişki olduğu saptandı. Gelir durumu arttıkça iyileşmenin imkânsız olması alt boyutu puan ortalamasının ve KİTÖ anketi toplan puan ortalamasının da arttığı saptandı (sırasıyla $p<0,001$; $p=0,013$). Baba eğitim durumu ile iyileşmenin imkânsız olması alt boyutu puan ortalaması arasında pozitif yönde anlamlı ilişki olduğu ve baba eğitimi arttıkça iyileşmenin imkânsız olması alt boyutu puan ortalamasının da arttığı saptandı ($r=0,160$; $p=0,002$). Baba eğitim durumu ile kanser tanısını ortaya çıkarma, yayma alt boyutu puan ortalaması arasında negatif yönde anlamlı ilişki olduğu ve baba eğitimi arttıkça kanser tanısını ortaya çıkarma, yayma alt boyutu puan ortalamasının da azaldığı saptandı ($r=-0,111$; $p=0,036$). Yapılan istatistiksel analiz sonucunda anne eğitim durumu ile iyileşmenin imkânsız olması alt boyutu puan ortalaması arasında pozitif yönde anlamlı ilişki olduğu ve anne eğitimi arttıkça iyileşmenin imkânsız olması alt boyutu puan ortalamasının da arttığı bulundu ($r=0,185$; $p<0,001$) (Tablo 3). KİTÖ Anketi toplan puan ortalaması ile iyileşmenin imkânsız olması alt boyutu, ayrımcılık alt boyutu, kanser tanısını ortaya çıkarma, yayma alt boyutu puan ortalamaları arasında pozitif yönde anlamlı ilişki olduğu saptandı (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$) (Tablo 3).

Tablo 1. Sosyo-demografik özellikler

	n	%
Cinsiyet		
Kadın	230	65.0
Erkek	124	35.0
Medeni Durum		
Evli	9	2.5
Bekar	345	97.5
Okuduğunuz sınıf		
1. sınıf	88	24.9
2. sınıf	81	22.9
3. sınıf	90	25.4
4. sınıf	95	26.8
Okumakta olduğunuz bölüm		
Hemşirelik	190	53.7
Beslenme ve diyetetik	34	9.6
Sosyal hizmet	28	7.9
İş sağlığı ve güvenliği	31	8.8
Sağlık yönetimi	18	5.1
Acil yardım ve afet yönetimi	53	15.0
Babanızın eğitim durumu		
Okuryazar değil	7	2.0
Okuryazar	90	25.4
Ortaöğretim	197	55.6
Yüksek öğretim	60	16.9
Annenizin eğitim durumu		
Okuryazar değil	40	11.3
Okuryazar	99	28.0
Ortaöğretim	192	54.2
Yüksek öğretim	23	6.5
Gelir durumu		
Gelir giderden az	44	12.4
Gelir gidere denk	256	72.3
Gelir giderden fazla	54	15.3
Şuan Kalınan Yer		
Ailemle	140	39.5
Yurtta	154	43.5
Arkadaşlarımla ayrı evde	41	11.6
Akraba yanında	5	1.4
Tek başıma ayrı evde	14	4.0
Herhangi bir kronik hastalığınız olma durumu		
Evet	29	8.2
Hayır	325	91.8
Birinci derece yakınlarınızda kanser hastası var mı?		
Evet	36	10.2
Hayır	318	89.8
Akrabalarınızda veya yakınlarınızda kanser olan birey var mı?		
Evet	120	33.9
Hayır	234	66.1
Daha önce kanser tedavisi gören bir bireyle karşılaştınız mı?		
Evet	246	69.5
Hayır	108	30.5

Tablo 2. Kansere İlişkin Tutumları Ölçme (KİTÖ) Anketi ve Alt Boyutlarını Etkileyen Değişkenler

	İyileşmenin imkânsız olması alt boyutu puan ortalaması		Ayrımcılık alt boyutu puan ortalaması		Kanser tanısını ortaya çıkarma, yayma alt boyutu puan ortalaması		KİTÖ Anketi toplam puan ortalaması	
	mean±SD	p	mean±SD	P	mean±SD	p	mean±SD	p
Cinsiyet								
Kadın	3.40±0.50	0.581*	3.63±0.60	p<0.001**	3.20±0.77	0.019*	3.39±0.43	0.004*
Erkek	3.37±0.62		3.34±0.70		2.99±0.84		3.24±0.54	
Yakın akrabada kanser varlığı								
Evet	3.30±0.53	0.022*	3.63±0.55	0.053**	3.22±0.77	0.128*	3.36±0.47	0.615*
Hayır	3.44±0.55		3.47±0.69		3.08±0.81		3.33±0.49	
Okumakta olduğunuz bölüm								
Hemşirelik	3.29±0.55	p<0.001***	3.61±0.65	p<0.001***	3.22±0.78	0.018***	3.35±0.52	0.520***
Beslenme ve diyetetik	3.52±0.48		3.27±0.71		2.93±0.72		3.26±0.43	
Sosyal hizmet	3.61±0.39		3.13±0.69		2.87±0.79		3.24±0.42	
İş sağlığı ve güvenliği	3.66±0.38		3.35±0.64		2.83±0.90		3.30±0.43	
Sağlık yönetimi	3.73±0.37		3.68±0.57		3.06±0.92		3.50±0.48	
Acil yardım ve afet yönetimi	3.29±0.61		3.63±0.47		3.25±0.75		3.36±0.44	
Annenizin eğitim durumu								
Okuryazar değil	3.26±0.61	p<0.001***	3.60±0.66	0.255***	3.18±0.78	0.701***	3.32±0.46	0.290***
Okuryazar	3.22±0.54		3.55±0.64		3.17±0.78		3.29±0.50	
Ortaöğretim	3.51±0.51		3.53±0.64		3.11±0.81		3.38±0.47	
Yükseköğretim	3.41±0.54		3.27±0.76		2.97±0.83		3.23±0.48	
Şuan Kalınan Yer								
Ailemle	3.26±0.51	p<0.001***	3.66±0.54	0.002***	3.11±0.76	0.998***	3.31±0.45	0.153***
Yurtta	3.50±0.52		3.48±0.69		3.14±0.80		3.37±0.47	
Arkadaşlarımla ayrı evde	3.28±0.64		3.21±0.79		3.15±0.95		3.22±0.61	
Akraba yanında	3.80±0.28		3.53±0.44		3.10±0.62		3.50±0.33	
Tek başıma ayrı evde	3.75±0.43		3.66±0.48		3.17±0.82		3.54±0.37	

* t testi, **Mann-Whitney U, ***Oneway ANOVA

Tablo 3. Kansere İlişkin Tutumları Ölçme (KİTÖ) Anketi ve Alt Boyutları İle Bazı Değişkenler Arasındaki Korelasyon

	r	p	r	p	r	p	r	p
Okuduğu sınıf	0.017	0.756	0.017	0.745	0.119	0.025**	0.079	0.136
Gelir durumu	0.185	p<0.001**	0.030	0.568	0.061	0.250	0.131	0.013**
Babanızın eğitim durumu	0.160	0.002**	-0.079	0.140	-0.111	0.036**	-0.012	0.815
Annenizin eğitim durumu	0.185	p<0.001**	-0.076	0.154	-0.056	0.295	0.031	0.564
İyileşmenin imkânsız olması alt boyutu puan ortalaması	1		0.372	p<0.001*	0.183	0.001*	0.698	p<0.001*
Ayrımcılık alt boyutu puan ortalaması	0.372	p<0.001*	1		0.386	p<0.001*	0.726	p<0.001*
Kanser tanısını ortaya çıkarma, yayma alt boyutu puan ortalaması	0.183	0.001*	0.386	p<0.001*	1		0.770	p<0.001*
Kansere İlişkin Tutumları Ölçme Anketi toplam puan ortalaması	0.698	p<0.001*	0.726	p<0.001*	0.770	p<0.001*	1	

*Pearson Correlation, ** Spearman's Correlation

Tartışma

Yapılan bir meta analiz sonucunda kansere bağlı stigmanın yüksek olması ile erkek olmak, düşük gelir seviyesine sahip olmak, şiddetli semptomlar, kanser taramasına katılımda azalma, daha az doktor empatisi ve daha düşük tıbbi memnuniyetin ilişkili olduğu bildirilmiştir [21]. Meme kanseri

ile ilgili yapılan diğer bir meta analiz sonucunda da benzer şekilde meme kanseri stigmasındaki artış ile yaş, eğitim, gelir, yaşam kalitesi, sosyal destek, yüzleşme ile başa çıkma, psikolojik adaptasyon, öz yeterlilik ve benlik saygısı ve yardım arama davranışında gecikme arasında anlamlı ilişki olduğu ifade edilmiştir [22]. Kanser stigmatı kanser tedavisi gören

hastaların tüm tedavi süreçlerini ve hayatlarını etkilemektedir. Bu nedenle bu çalışma geleceğin sağlık profesyonel adaylarının kanser ve kanser hastalarına yönelik stigma tutumlarını ve bunları etkileyen etmenleri belirlemek amacı ile yapıldı.

KİTÖ Anketi toplam puan ortalamasının $3,34 \pm 0,48$ olduğu, iyileşmenin imkânsız olması alt boyutu puan ortalamasının $3,39 \pm 0,54$ olduğu, ayrımcılık alt boyutu puan ortalamasının $3,53 \pm 0,65$ olduğu, kanser tanısını ortaya çıkarma, yayma alt boyutu puan ortalamasının $3,13 \pm 0,80$ olduğu saptandı. Yapılan bir çalışmada da ölçek toplam puan ve alt boyut toplam puanlarının benzer olduğu görüldü [23]. Yapılan diğer bir çalışmada ise puanların daha düşük olduğu yani stigmanın daha az olduğu belirlendi [24]. Kore'de genel nüfusun tutumu üzerine yapılan bir araştırma, klinik ilerleme ve hayatta kalanların iyileşmesine rağmen, insanların yarısından fazlasının hâlâ kanser hastalarına karşı olumsuz tutumlara ve ayrımcı tutumlara sahip olduğunu bildirmiştir [14]. Kanser stigmatının toplumların farklı sosyo kültürel etmenlerine ve inanışlarına bağlı olarak farklılık gösterdiği düşünülmektedir.

Çalışmamızda kadınların ayrımcılık alt boyutu puan ortalamalarının, kanser tanısını ortaya çıkarma/yayma alt boyutu puan ortalamalarının ve ölçek toplam puan ortalamalarının erkeklere göre daha yüksek olduğu saptandı. Bu sonuçlara göre kadınların erkeklere göre daha olumsuz tutumlara sahip olduğu söylenebilir. İranlı ailelerde kanser taramasına yönelik yapılan bir çalışmada bizim sonucumuzla benzer şekilde kadınların erkeklere göre daha fazla damgalanma bildirdiklerini görülmüştür [25]. Ancak yapılan çalışmalarda bizim bulgumuzdan farklı olarak erkeklerin daha yüksek stigma puanlarına sahip olduğu bildirilmektedir [24,26,27,28]. Üniversite öğrencisi örneklemelerinde yapılan iki çalışma da, kadınların kanserli hastalarla aralarına mesafe koyma veya onlara yardım etmeyi reddetme olasılıklarının erkeklere göre daha düşük olduğunu göstermektedir [29,30]. Bu farklılığın örneklem gruplarının kültürel farklılıklarından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Bu çalışmada kronik hastalığı olmayanların olanlara göre "iyileşmenin imkânsız olması" yönündeki olumsuz tutumları daha yüksek olduğu saptandı. Yapılan bir çalışmada KİTÖ ve alt boyutları ile sağlık sorunu varlığı durumu arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bildirilmiştir [23]. Yakın akrabalarında kanser hastası olanların olmayanlara göre iyileşmenin imkânsız olması alt boyutu toplam puan ortalamalarının daha yüksek olduğu saptandı. Yapılan başka bir çalışmada da yakınları arasında kanser hastası olan katılımcıların yakınları arasında

kanser hastası olmayan katılımcılara göre "iyileşmenin imkânsız olması" yönündeki olumsuz tutumları daha yüksek olduğu gösterilmiştir [24]. Yine başka bir çalışmada kanser tanısı alan herhangi bir aile üyesinin varlığı ve kanser tanısı alan kişiyle olan akrabalık derecesi ile KİTÖ anketi toplam puan ortalamaları arasında anlamlı bir ilişki varlığı bildirilmiştir [31]. Sosyal hizmet bölümü öğrencilerinin, iş sağlığı güvenliği bölümü öğrencilerinin, sağlık yönetimi bölümü öğrencilerinin hemşirelik bölümü öğrencilerine göre "iyileşmenin imkânsız olması" yönündeki olumsuz tutumlarının daha yüksek olduğu bulundu. Hemşirelik bölümü öğrencilerinin ve acil yardım ve afet yönetimi bölümü öğrencilerinin Sosyal hizmet bölümü öğrencilerine göre 'ayrımcılık' yönündeki olumsuz tutumlarının daha yüksek olduğu bulundu.

Bu çalışma da annenin eğitim düzeyi arttıkça 'iyileşmenin imkânsız olması' yönündeki olumsuz tutumlarının da arttığı saptandı. Benzer şekilde babanın eğitim düzeyi arttıkça 'iyileşmenin imkânsız olması' yönündeki olumsuz tutumlarının da arttığı saptandı. Ayrıca babanın eğitim düzeyi arttıkça 'kanser tanısını ortaya çıkarma, yayma' yönündeki olumsuz tutumlarının azaldığı saptandı. Öğrenciler açısından bakılınca okunulan sınıf arttıkça 'kanser tanısını ortaya çıkarma, yayma' yönündeki olumsuz tutumlarının arttığı saptandı. Yapılan iki çalışmada da eğitim düzeyi ile iyileşmenin imkânsız olması alt boyutu puan ortalamaları ile eğitim düzeyi arasında anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir [23,24].

Ailesi ile kalanların tek başına ayrı evde ve yurttaki kalanlara göre 'iyileşmenin imkânsız olması' yönündeki olumsuz tutumlarının daha az olduğu belirlendi. Ailesi ile kalanların 'ayrımcılık' yönündeki olumsuz tutumlarının tek başına ayrı evde kalanlara göre daha yüksek olduğu bulundu. Gelir durumu arttıkça 'iyileşmenin imkânsız olması' yönündeki olumsuz tutumlarının da arttığı saptandı. Yapılan başka bir çalışma ise gelir durumu, yaşamının büyük kısmının geçtiği yer ile KİTÖ ve alt boyutlarında anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir [23]. Benzer şekilde bir başka çalışmada da sosyoekonomik durum ve kanser stigmatı arasında anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir [28]. Bu farklılığın çalışma örneklemeleri arasındaki sosyokültürel farklı ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Sonuç ve Öneriler

Bu çalışma sonucunda, öğrencilerin kansere ve kanser hastasına yönelik olumsuz tutumları olduğu görüldü. Stigmatın cinsiyet, kronik hastalık varlığı, okunulan sınıf, anne ve baba eğitim düzeyi, ekonomik durum, yaşanan yer ve okunulan bölümden

etkilendiği saptandı. Bundan sonra yapılacak çalışmalarda daha geniş örneklerle toplumsal düzeyde çalışmaların yapılması önerilmektedir. Geleceğin sağlıkçıları yetiştiren bölümlerde ders içeriklerine stigma konusunun eklenmesi bu konuda bilinçlendirilmenin artırılması için gerek ders içi gerek ders dışı etkinlikleri artırılması önerilmektedir. Toplumsal boyutta ise stigmanın azaltılması için bilgilendirici kamu stoplarının yapılması, toplum eğitimlerinin yapılması önerilmektedir.

Kaynaklar

1. World Health Organization. Cancer Fact Sheet March, 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> Erişim Tarihi: 06.08.2021
2. T.C. Sağlık Bakanlığı. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü (2019). Türkiye kanser istatistikleri, https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Trkiye_Kanser_statistikleri_2016.pdf Erişim Tarihi: 07.02.2021
3. Tang P-L MDK, Chou F-H, Hsiao K-Y. The experience of cancer stigma in Taiwan: A qualitative study of female cancer patients. *Arch Psychiatr Nurs*, 2015; 30: 204-9.
4. Cataldo JK, Slaughter R, Jahan TM, Pongquan VL, & Hwang W J. Measuring stigma in people with lung cancer: Psychometric testing of the Cataldo lung cancer stigma scale. *Oncology Nursing Forum*, 2011; 38(1): 1-46. <https://doi.org/10.1188/11.ONFE46-E54>
5. Suwankhong D, Liamputtong P. Breast cancer treatment experiences of changes and social stigma among Thai women in southern Thailand. *Cancer Nurs*, 2015; 15: 1-8.
6. Zamani LPS, Farahani M. (2012). The cancer stigma: more terrible than disease. <http://congress.mums.ac.ir//erepository/archive/103/papers/60266>.
7. Cho J, Choi EK, Shin DW, Cho B, Kim C, Koh DH et al. Association Between Cancer Stigma and Depression among Cancer Survivors: A Nationwide Survey in Korea. *Psycho-Oncology*, 2013; 22.10: 2372-8.
8. Yılmaz M, Dissiz G, Usluoğlu AK, Iriz S, Demir F, Alacacıoğlu A. Cancer-related stigma and depression in cancer patients in a middle-income country. *Asia Pac J Oncol Nurs*, 2010; 7(1):95-102. https://doi.org/10.4103/apjon.apjon_45_19
9. Phelan SM, Griffin JM, Jackson GL, Zafar SY, Hellerstedt W, Stahre M, Nelson D, Zullig LL, Burgess DJ, van Ryn M. Stigma, perceived blame, self-blame, and depressive symptoms in men with colorectal cancer. *Psychooncology*, 2013; 22(1):65-73. <https://doi.org/10.1002/pon.2048>
10. Ernst J, Mehnert A, Dietz A, Hornemann B, Esser P. Perceived stigmatization and its impact on quality of life – results from a large register-based study including breast, colon, prostate and lung cancer patients. *BMC cancer*, 2017; 17(1):741. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3742-2>
11. Sette CP, Capitão CG, Carvalho DFL. Depressive symptoms in patients with cancer. *Open J Med Psychol*, 2016;5:7-16.
12. Ohaeri BM, Ofi AB & Campbell OB. Relationship of knowledge of psychosocial issues about cancer with psychic distress and adjustment among breast cancer clinic attendees in a Nigerian teaching hospital. *Psycho-Oncology*, 2012; 21(4): 419-426.
13. Shiri FH, Mohtashami J, Nasiri M, Manoochehri H, Rohani C. Stigma and related factors in Iranian people with cancer. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 2018;19(8):2285.
14. Cho J, Smith K, Choi EK, et al. Public Attitudes Toward Cancer and Cancer Patients: A National Survey in Korea. *Psycho Oncology*, 2013;22(3): 605-613
15. Yılmaz M, Dişsiz G, Göçmen F, Usluoğlu A, Alacacıoğlu A. Kansere İlişkin Tutumları (Kanser Damgası) Ölçme Anketi- Toplum Versiyonu'nun Türkçe Geçerlilik Ve Güvenilirlik Çalışması. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2017; 20(2): 99-106.
16. Fujisawa D, Hagiwara N. Cancer stigma and its health consequences. *Curr Breast Cancer Rep*, 2015;7: 143-50.
17. Badihian Sh, Choi E-K, Kim M-R, et al. Attitudes toward cancer and cancer patients in an Urban Iranian population. *Oncologist*, 2017; 22: 1-7.
18. Akbari ME. Cancer and Emotion; the Scope of Psycho-Socio-Oncology. *Iranian Journal of Cancer Prevention*, 2010; 3: e80661.
19. Holwerda N, Sanderman R, Pool G, Hinnen C, Langendijk JA, Bemelman WA, Sprangers MA. Do patients trust their physician? The role of attachment style in the patient-physician relationship within one year after a cancer diagnosis. *Acta Oncologica*, 2013; 52(1): 110-117.
20. Hillen MA, de Haes HC, & Smets EM. Cancer patients' trust in their physician-a review. *Psycho-Oncology*, 2011; 20(3): 227-241.
21. Huang Z, Yu T, Wu S, Hu A. Correlates of stigma for patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*, 2021; 29(3):1195-1203. doi: 10.1007/s00520-020-05780-8.
22. Tang Wz, Yusuf A, Jia K et al. Correlates of stigma for patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*, 2023; 31: 55. <https://doi.org/10.1007/s00520-022-07506-4>
23. Kuralay Ç, İşcan Ayyıldız N, Evcimen H. Kanser Etkinliğine Katılan Bireylerin Kansere İlişkin Tutumlarının Belirlenmesi. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2021; 24(4): 531-538.



24. Öztürk A, Doğaner A, Ba, Z & Geçkil Koskoca E. Kanser ve Kanser Hastalarına Yönelik Damgalama Tutumlarının Değerlendirilmesi. *International Social Sciences Studies Journal*, 2019; 5(44): 5038-5047.
25. Molavi Vardanjani H, Baneshi MR, Haghdoost A. Cancer visibility among Iranian familial networks: To what extent can we rely on family history reports?. *PLoS One*, 2015; 10: e0136038.
26. Marlow LAV, Wardle J. Development of a scale to assess cancer stigma in the non-patient population. *BMC Cancer*, 2014; 14: 285
27. Edelen MO, Chandra A, Stucky B, et al. Developing a global cancer stigma index. *SAGE Open*, 2014;10: 1–9.
28. Vrinten C, Gallagher A, Waller J, Marlow LAV. Cancer stigma and cancer screening attendance: a population based survey in England. *BMC Cancer*, 2019; 19(1):566. doi: 10.1186/s12885-019-5787-x.
29. Mosher CE, Danoff-Burg S. Death anxiety and cancer-related stigma: a terror management analysis. *Death Studies*, 2007; 31:885–907.
30. Schulte A. Consensus versus disagreement in disease-related stigma: a comparison of reactions to AIDS and cancer patients. *Sociol Perspect*, 2002; 45:81–104.
31. Karakaş N, Çevik Aktura S, Özden G, Çitlik Saritaş S. Examining the Relationship Between Perception of Cancer and Empathy: Descriptive Research. *Türkiye Klinikleri J Nurs Sci*, 2023; 15(2):446-52

To cite this article: İmren I.G., Gökşin Ş. Kliniğimizde COVID-19 Pandemisi Döneminde Takip Edilen Herpes Zoster Olgularının Klinik ve Demografik Özelliklerinin Retrospektif Değerlendirilmesi. Turk J Clin Lab 2024; 1: 45-55

■ Araştırma Makalesi

Kliniğimizde Covid-19 pandemisi döneminde takip edilen herpes zoster olgularının klinik ve demografik özelliklerinin retrospektif değerlendirilmesi

Retrospective evaluation of the clinical and demographic characteristics of herpes zoster cases followed up in our clinic during the Covid-19 pandemic

İşıl Göğem İmren¹, Şule Gökşin²

¹Denizli Devlet Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Denizli, Türkiye,

²Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Ana Bilim Dalı, Denizli, Türkiye.

ÖZ

Amaç: Hem pediatrik hem de erişkin hastaları içeren çalışmamızda kliniğimizde takip ve tedavi edilen Herpes Zoster olgularının demografik ve klinik özelliklerini inceleyerek, hastaların izlemine katkı sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Bu kesitsel çalışmada, ikinci basamak bir hastanenin Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğinde, Ekim 2020-Ekim 2022 tarihleri arasında, herpes zoster tanısı alan hastaların klinik ve epidemiyolojik verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 289 hastanın %53'ü kadın, %47'si erkek, ortalama yaş 52.12 ($\pm 22,635$), median yaş 58 (2-94) bulundu. 18-65 yaş aralığı 166 (%57,43) hasta ile en kalabalık grubu oluştururken, 18 yaş altı 33 (%11,41) hasta bulunmaktaydı. En sık tutulan bölge torakal dermatom (%37,4) olarak saptandı. Hastaların %85,1'inde tetikleyici faktör öyküsü saptandı. Yetişkinlerde stres, çocukluk çağında ise enfeksiyonlar en sık tespit edilen tetikleyici faktörlerdi. Hastaların %69, 2 'sinde sistemik komorbidite, %68.1'inde dermatolojik komorbidite bulunmaktaydı. En sık görülen komplikasyon postherpetik nevralsi (%42.6) olmak üzere tüm hastaların %60, 2 'sinde HZ'a dair komplikasyonlar tespit edildi. Hastaların %9'u hospitalize edilerek tedavi edildi.

Sonuç: COVID-19 pandemisinin etkisi altındaki bu yıllarda Denizli ilinde takip ettiğimiz HZ hastalarına dair klinik ve epidemiyolojik verileri ve HZ komplikasyonları ile ilişkili risk faktörlerini belirlemeye yönelik olarak yaptığımız çalışmamızın sonucunda; toplumun HZ hastalığı hakkında bilgilendirilmesi, riski grupların aşılması, zamanında başvuru, uygun tedavinin erken dönemde düzenlenmesi, gerekli hallerde hospitalizasyon ve yakın takip ile komplikasyonların yaratacağı morbidite ve mortalitenin belirgin ölçüde azaltılabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Herpes zoster, epidemiyoloji, postherpetik nevralsi, COVID-19.

Sorumlu Yazar*: İşıl Göğem İmren, Denizli Devlet Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Merkezefendi/Denizli

e-mail: isil.imren@gmail.com

Orcid: 0000-0002-9574-3231

Doi: 10.18663/tjcl.1388554

Geliş Tarihi: 13.11.2023 Kabul Tarihi: 21.12.2023

ABSTRACT

Aim: In our study, which included both pediatric and adult patients, we aimed to contribute to the follow-up of patients by evaluating the demographic and clinical data of herpes zoster patients followed and treated in the dermatovenerology clinic of a secondary hospital over a two-year period.

Material and Methods: In this cross-sectional study, the clinical and epidemiological records of patients who were clinically diagnosed with herpes zoster at the Dermatovenerology Outpatient Clinic of Denizli State Hospital between October 2020 and October 2022 were retrospectively evaluated.

Results: The age range was between 2 and 94 (median age, 58) among 289 HZ patients, and the mean age was 52.12 ±22.635 years. Fifty three percent were female and 47 % were male. While the 18-65 age group was the most crowded group with 166 (57.43%) patients, there were 33 (11.41%) patients under the age of 18. The most commonly involved region was thoracic dermatome (37.4%). A history of predisposing factors was found in 85.1% of the patients. Stress was detected the most common predisposing factor in adults and infections in childhood. A history of an additional systemic comorbidity was found in %69.2 of the patients and additional dermatologic comorbidity was found in %68.1 of the patients. Complications were found in 60.2% of the patients, and 52.6% had postherpetic neuralgia. It was observed that 9% of the patients were hospitalized.

Conclusion: As a result of our study to determine the clinical and epidemiological data on HZ patients we followed in Denizli province in these years under the influence of the COVID-19 pandemic and the risk factors associated with HZ complications; we think that the morbidity and mortality caused by complications can be significantly reduced by informing the society about HZ disease, vaccination of risk groups, timely application, early arrangement of appropriate treatment, hospitalization when necessary and close follow-up.

Keywords: Herpes zoster, epidemiology, postherpetic neuralgia, COVID-19

Giriş

Herpes Zoster(HZ), suçiçeği enfeksiyonu sonrası trigeminal gangliyon veya arka kök gangliyonlarında latent hale geçen Varisella zoster virusunun (VZV) reaktivasyonu sonrası, genellikle belirli bir dermatom üzerinde veziküler lezyonlar şeklinde prezente olan klinik tablodur (1). Toplumun yaklaşık %95'inde VZV seropozitifliği gözlenir, bu bireyler hayatlarının herhangi bir döneminde HZ geliştirme riski taşırlar (2). Tüm yaş gruplarında görülebilmekle birlikte VZV'ye özgü hücrel immünitenin yaşa bağlı olarak azalmasının sonucu olarak 50 yaşından sonra HZ'nin görülme sıklığı ve komplikasyonları artar (2, 3). HZ için yaşam boyu risk %25-%30 arasında seyrederken 80 yaş üzerinde bu oran %50'ye kadar yükselmektedir (3).

HZ genellikle kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır ve immünkompetan bireylerde sekelsiz iyileşir (4). İleri yaş ve komorbid hastalıkların yarattığı immunsupresyon durumlarında, en sık postherpetik nevralsi olmak üzere, sekonder bakteriyel enfeksiyonlar, pigmentasyon değişimleri, skar oluşumu, Ramsey– Hunt sendromu, keratokonjonktivit, meningoensefalit, pnömoni ve hepatit gibi komplikasyonlarla seyredebilir (4-6).

Fiziksel travma, cerrahi operasyonlar, ciddi yanıklar, radyoterapi, psikojenik stres, organ transplantasyonu, maligniteler, diabet gibi faktörlerin hem kendilerinin yarattığı immün değişimler hem de bu durumların tedavilerinde kullanılan kemoteröpatikler, sistemik kortikosteroidler, antimetabolitler ve biyolojik ajanların yarattığı immunsupresyon zoster tetikleyicileri olarak araştırılmış ve literatürde tanımlanmıştır (7,8). Bunlara ek olarak HZ, COVID-19 enfeksiyonu ve aşıları ile ilişkilendirilen dermatolojik hastalıklardan biridir (9). COVID-19 enfeksiyonunun ve aşılarının monositlerin, eozinofillerin, doğal öldürücü hücrelerin, B ve T lenfositlerin sayılarında ve fonksiyonlarında ciddi değişime neden olduğu gösterilmiştir (10). Oluşan bu güçlü bağışıklık yanıtlarının immün dengeyi değiştirmesi ile latent VZV virüsünün hücrel immünite aracılı kontrolünün zorlaşabileceği ihtimali üzerinde durulmaktadır (9-11).

VZV aşısı HZ sıklığını ve komplikasyonlarını azaltmış olsa da özellikle enfeksiyöz pandemi dönemleri gibi tetikleyicilerin etkili olduğu zaman dilimlerinde; yaşlı popülasyonun ve immunsupresif hastalıkların yoğun olduğu bölgelerde ve sağlık hizmetlerine erişimin kısıtlı olduğu gelişmekte olan ülkelerde; hala önemli bir sağlık problemi olarak varlığını sürdürmektedir (12,13).

Bu çalışmada, COVID-19 pandemisinin de etkisi altındaki 2020-2022 yılları arasında kliniğimizde izlenen çocuk ve erişkin HZ olgularının demografik verileri, hastalıkla ilişkili klinik özellikleri, gelişen komplikasyonlar ve risk faktörlerinin tespiti ile bu değişkenlerin birbiriyle ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Araştırmanın Evren ve Örneklemi

Bu retrospektif çalışmanın verilerini, ikinci basamak bir hastane olan Denizli Devlet Hastanesinin Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğinde, Ekim 2020-Ekim 2022 tarihleri arasında değerlendirilerek HZ tanısı alan hastaların kayıtları oluşturmaktadır. ICD-10 B02 Herpes zoster tanı kodu hastaların çalışmaya dahil edilmesi için zorunlu tutulmuştur. Bu tanı kodu alan 368 hastanın bilgileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalığı ile ilgili yeterli bilgi kaydına ulaşamayan 38 hasta, kontrol muayenesine gelmediği için hastalık takibi net olarak yapılamayan 41 hasta çalışma dışı bırakıldı. Reçete edilen ilaçların analizi için hastanemiz bilgi yönetim sistemi ve Sağlık Bakanlığı Eczane Veri Yönetim Sistemi (Medulla) kullanıldı.

Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen 289 hastanın demografik ve klinik özellikleri (yaş, cinsiyet, başvuru semptomları, lezyonların lokalizasyonu, tetikleyici faktörler, komorbiditeler, başvuru zamanlarının ay ve mevsimlere göre dağılımı, hospitalizasyon ihtiyaçları, komplikasyonlar ve verilen tedaviler) kaydedildi. Ek olarak hastaların dermatoloji polikliniğine farklı bir tıbbi bölümden konsulte edilip edilmedikleri ve izlemleri sırasında farklı bölümlere konsültasyon ihtiyaçları da değerlendirmeye alındı.

- Dermatoloji uzman hekimlerince yapılan dermatolojik muayenede karakteristik dermatomal veya dissemine gruplaşan veziküler (hemorajik kurut içerebilir veya içermeyebilir) lezyonların görülmesine ek olarak sıklıkla eşlik eden tipik prodromal ağrı veya batma hissi anamnezi temel alınarak, klinik HZ tanısı dikkate alındı.
- Deri lezyonlarının çıkışından önceki 8-10 hafta içinde meydana gelen olaylar tetikleyici faktör olarak değerlendirildi. Lezyonlarının çıkışından 4-6 hafta sonra persiste eden ağrı "postherpetik nevralji" olarak kabul edildi.
- Postinflamatuar hipo-hiperpigmentasyon ve atrofik skar tanıları lezyonlar iyileştikten 3 ay sonraki kontrol muayenesinde netleştirildi.

- Tutulan ya da komşu dermatom dışında 20 ve üzerinde vezikülün olması veya birbirine komşu 5 ve üzeri dermatomun tutulması dissemine HZ kriteri olarak belirlendi.

Etik

Çalışma için Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik kurulundan onay alındı (18.10.2022 E-60116787-020-278878). Çalışmaya katılan tüm gönüllülere çalışma hakkında bilgi verilerek aydınlatılmış onamları alındı. Çalışma Helsinki bildirgesi prensiplerine uygun bir şekilde yürütüldü.

İstatistiksel Değerlendirme

Veriler, SPSS 22.0 paket programıyla (IBM SPSS Statistics 22 software, Armonk, NY: IBM Corp.) analiz edildi. Nicel verilerin dağılım örüntüsünü değerlendirmek için Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ortanca (minimum-maksimum) ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Normal dağılım göstermediği belirlenen verilerin analizinde Mann Whitney-U testi kullanıldı. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde, Pearson ki-kare testi ve Fischer'in kesin testi, kantitatif verilerin değerlendirilmesi bağımsız T-testi kullanıldı. Tek değişkenli analiz sonuçlarında p değerleri <0,2 olan değişkenler belirlenerek, bu değişkenler birlikte lojistik regresyon analizine dahil edildi ve HZ komplikasyonlarının gelişimi için risk faktörleri tespit edildi. İstatistiksel anlamlılık değeri p<0,05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Denizli Devlet Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar kliniğinde, Ekim 2020-Ekim 2022 tarihleri arasında 17.424 poliklinik muayenesi gerçekleştirilmiş olup çalışmaya dahil edilen HZ tanılı 289 hasta tüm hasta popülasyonunun %1,65'ini oluşturmaktadır. 289 hastanın 151 (%52,2)'i ilk olarak dermatoloji polikliniğine başvururken, hastaların 68(%23,1)'i aile hekimliği, 28(%9,7)'i fiziksel tıp ve rehabilitasyon, 24(%8,3)'ü iç hastalıkları, 9(%3,1)'u pediatri, 4(%1,4)'ü oftalmoloji, 2(%0,7)'si otorinolaringoloji ve 3(%1)'ü diğer bölümler tarafından dermatoloji polikliniğine yönlendirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 289 hastanın 154 (%53,3)'ü kadın, 135 (%46,7)'si erkek, ortalama yaş 52,12 (±22,635) median yaş 58 (aralık 2-94) idi. Kadınların median yaşı 58,50 (aralık 4-93), yaş ortalaması 51,9 (± 20,899), erkeklerin median yaşı 58 (aralık 2-94), yaş ortalaması 52,38 (± 24,547) olarak saptandı. Kadın ve erkek yaş ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p= 0,866).

On sekiz yaş altı 33 (16 kadın, 17 erkek) (%11,41) hastanın median yaşı 10 (aralık 2-17), yaş ortalaması 10,39 (\pm 4,19) idi. En kalabalık yaş grubu 166 (%57,43) hasta ile 18-65 yaş aralığı olarak saptandı. On sekiz- 65 yaş aralığında olan 166 hastanın median yaşı 54 (aralık 18-65), yaş ortalaması 47,47 (\pm 13,64) ve 76 (% 45,8)'i erkek, 90 (%54,2)'si kadın idi. Altmış beş yaş üzeri 90(%31,14) hastanın median yaşı 73 (aralık 66-94), yaş ortalaması 75,47 (\pm 8,60) ve 42(% 46,7)'si erkek, 48 (%53,3)'i kadındı.

Hastaların 253 (%81,3)'ü sigara içmezken, 54 (%18,7)'ü aktif olarak sigara içtiğini ifade etti. Hastaların 271(%93,8)'i ilk defa HZ geçirdiklerini ifade ederken 18 (%6,2) hasta geçmiş yıllarda HZ atağı geçirdiklerini beyan etmiştir.

Hastaların başvuru aylarına göre dağılımı incelendiğinde en fazla başvurunun mart (%19,4), ikinci olarak eylül (%10,4) ayında olduğu; en az başvurunun ise aralık (%2,8) ayında olduğu görüldü. Mart ayındaki başvuru oranı diğer aylarla karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,000$). İlkbahar aylarında başvuran hasta sayısı ortalaması en fazla (%33,2), kış aylarındakinin ise en az olduğu görüldü (%19). Fakat mevsimler arasında başvuru sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,384$).

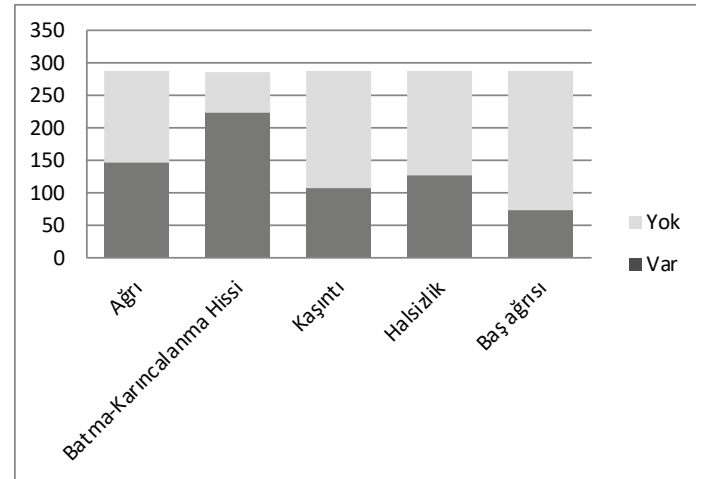
Tutulmuş bölge incelendiğinde; 108 (%37,4) hasta ile torakal dermatom en sık tutulan bölge olarak izlenirken, 2(%0,7) hasta ile en nadir olarak dissemine form gözlemlendi. On sekiz yaş altı olan 33 hastada sıklık sırasına göre torakal(14), fasyal(6), servikal(4), lomber(3), sakral(2), femoral(2), tibial(1), brakial(1) dermatom tutulumu izlendi. Tutulan dermatom ile yaş ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla; $p=0,724$; $p=0,320$). HZ lezyonları, 121(%41,9) hastada vücudun sağ yarımında, 168(%58,1) hastada vücudun sol yarımında izlendi.

HZ hastalarının 197 (%69,2)'sinde sistemik komorbidite, 194 (%68,1)'ünde dermatolojik komorbidite saptandı. HZ'ye en sık eşlik eden sistemik komorbiditeleri sırasıyla endokrin bozukluklar (50, %17,3); neoplastik hastalıklar (35, %12,1) ve kardiyovasküler hastalıklar (33 %11,4) idi. Çocuk hasta grubunda tespit edilen komorbiditeler; 2 hastada ailevi akdeniz ateşi, 1 hastada sistemik lupus eritematosus, 1 hastada glikojen depo hastalığı, 1 hastada Tip 1 Diabetes Mellitus, 1 hastada hiper IgE sendromu idi. HZ'ye en sık eşlik eden üç dermatolojik komorbidite sırasıyla fungal enfeksiyonlar (%40); aktinik keratoz (%22) ve ürtiker (%19) olarak bulundu (Tablo 1).Cinsiyete göre sistemik komorbidite

ve dermatolojik komorbidite varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,805$; $p=0,363$) Yaşa göre hem sistemik komorbidite hem de dermatolojik komorbidite varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$). Yaş arttıkça komorbidite görülme sıklığı artmaktaydı.

Hastaların %85,1'inde tetikleyici faktör öyküsü saptandı. Erişkinlerde psikolojik stress; 18 yaş altı grupta ise enfeksiyonlar en sık tespit edilen tetikleyici faktörlerdi. Erişkin hastalarda COVID-19 enfeksiyonu (%6,22) ve COVID-19 aşı öyküsü (%19) pandemi etkisi altındaki bu zaman periyodunda sıklıkla tespit edilen tetikleyici faktördendi. Hastaların %24,2 'ü ise immunsupresif ilaç kullanmaktaydı. Cinsiyete göre tetikleyici faktör varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p=0,334$); yaş ile tetikleyici faktör varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,009$). Yaş arttıkça tetikleyici faktör bildirilme sıklığı artmaktaydı (Tablo 2).

HZ hastalarında en sık gözlenen semptomlar sırasıyla batma ve karıncalanma hissi şeklinde tariflenen duyuşal değişiklikler (%78,2), halsizlik (%55,7), ağrı (%50,9), kaşıntı (%37), en nadir gözlenen semptom ise baş ağrısı idi (%25,6) (Şekil 1).



Şekil 1: Herpes Zoster hastalarında görülen semptomların dağılımı
HZ komplikasyonları hastaların %60,2 (174)'sinde izlendi. Bu komplikasyonlar arasında en sık postherpetik nevralji (PHN) (123, %42,6), ikinci sıklıkta postinflamatuar pigmentasyon değişiklikleri (PiPD) (12, %4,3) izlendi (Tablo 3). Çocuklarda komplikasyon olarak hiç PNH izlenmezken 4 hastada PiPD, 1 hastada atrofik skar oluşumu gözlemlendi.

Tablo 1: Herpes Zoster hastalarında izlenen sistemik ve dermatolojik komorbiditelerin dağılımı

	N(%)		N(%)
Sistemik Komorbiditeler	197 (%69,2)	Dermatolojik Komorbiditeler	194 (%68,1)
Kardiyosküler	33 (%11,4)	Psöriazis Vulgaris	7 (%2,4)
Hipertansiyon	18	Akne Vulgaris	12(%4,1)
İskemik Kalp Hastalığı	11	Rosasea	4 (%1,3)
Aritmi	4	Seboreik Dermatit	4 (%1,3)
Endokrin	50 (%17,3)	Atopik/ Allerjik	47(%16,2)
Diabetes Mellitus	32	Ürtiker/Anjiödem	19
Hipotroidi/Hipertroidi	12	Atopik Dermatit	16
Hiperparatroidi	3	Kronik Prurigo	11
Osteoporoz	3	Allerjik Kontakt Dermatit	2
Romatolojik	24 (%8,3)	Otoimmün Deri Hastalıkları	18 (%6,2)
Seronegatif Spondiloartropatiler	10	Vitiligo	12
Romatoid Artrit	6	Alopesi Areata	2
Ailevi Akdeniz Ateşi	3	Büllöz Pemfigoid	2
Behçet Hastalığı	2	Pemfigus Vulgaris	1
Sjögren	2	Dermatitis Herpetiformis	1
Sistemik Lupus Eritematosus	1		
Gastrointestinal / Renal	8(%2,8)	Enfeksiyonlar	66 (%22,8)
Chron/ Ülseratif Kolit	2	Fungal Enfeksiyonlar	40
Çölyak	2	Viral Enfeksiyonlar	13
Siroz	1	Paraziter Enfeksiyonlar	7
Kronik Böbrek Yetmezliği	3	Bakteriyel Enfeksiyonlar	6
Pulmoner	7 (%2,4)	Premalign ve Malign Deri Tümörleri	32 (%11)
Kronik Obstüriktif Akciğer Hastalığı	3	Aktinik Keratoz,	22
Astım	3	Skuamöz Hücreli Karsinom	4
Sarkoidoz	1	Bazal Hücreli Karsinom	6
Nörolojik	15 (%5,3)	Diğer	4 (%1,3)
İnme	7	Granuloma Anulare	1
Parkinson ve Hareket Bozuklukları	4	Liken Planus	1
Multiple Sklerozis	3	Hidraadenitis Suppurativa	1
Myastenia Graves	1	Staz Dermatiti	1
Neoplastik	35 (%12,1)		
Kolorektal Kanser	8		
Meme Kanseri	7		
Mide Kanseri	5		
Akciğer Kanseri	5		
Multiple Myelom/ Lenfoma/ Lösemi	4		
Diğer	6		
Solid Organ Transplantasyonu	4 (%1,4)		
Primer İmmun Yetmezlik Sendromları	4 (%1,4)		
Yaygın Değişken İmmünyetmezlik	2		
Hiper IgE sendromu	1		
Selektif IgA eksikliği	1		
Kronik Enfeksiyöz Hastalıklar	6(%2,1)		
Hepatit B	4		
Hepatit C	1		
HIV	1		
Diğer	11 (%3,8)		

Tablo 2: Herpes Zoster hastalarında tetikleyici faktörlerin ve immunsupresif ilaç kullanım durumlarının dağılımı

		N (%)
Tetikleyici Faktörler		255 (%85,1)
	Psikolojik Stress	98 (%33,9)
	Travma, yanık, major ve minor cerrahi operasyon	38 (%13,1)
	Enfeksiyon	30 (%10,4)
	COVID-19	18
	Diğer	12
	Aşılama	67 (%23,2)
	COVID-19	55
	Diğer	12
	Sistemik Hastalıkların alevlenmesi	6 (%2,1)
	Son 2 ay içinde tanı alan malignansi	5 (%1,7)
İmmunsupresif ilaç kullanımı		70 (%24,2)
	Sistemik Kortikosteroid	12 (%4,2)
	Anti-proliferatif ajanlar	6(%2)
	Metotreksat	4
	Leflunomid	1
	Mikofenolat Mofetil	1
	Kalsinörin inhibitörleri	2 (%0,6)
	Siklosporin	2
	m-TOR inhibitörleri	3 (%1)
	Sirolimus	3
	Biyolojik Ajanlar	20 (%6,9)
	Anti-TNF	12
	Sekukinumab	2
	Ustekinumab	1
	Tosilizumab	1
	Abatacept	1
	Tofacitinib	1
	Rituximab	1
	Antineoplastik Ajanlar	27 (%9,3)

Tablo 3: Herpes zoster hastalarında komplikasyonların, konsültasyon akışlarının dağılımı

Komplikasyon	N (%)	Konsültasyon	N (%)
Postherpetik nevralji	123(%42,6)	Nöroloji	29(%10)
Postinflamatuvar pigmentasyon değişiklikleri	26(%9)	Dahiliye	26(%9)
Atrofik skar	12(%4,3)	Oftalmoloji	17(%5,9)
Keloid	2(%1)	Enfeksiyon Hastalıkları	7(%2,4)
Sekonder bakteriyel enfeksiyon	7(%2,4)	Otorinolaringoloji	6(%2,1)
Keratokonjonktivit	3(%1)	Pediyatri	3(%1)
Fasiyal Paralizi	1(%0,3)	Kardiyoloji	3(%1)
Toplam	174(%60,2)	Toplam	91(%31,5)

Cinsiyete göre komplikasyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p=0,303$), yaş ile komplikasyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Yaş arttıkça komplikasyon sıklığı artmaktaydı. Aktif sigara içiciliği ile komplikasyon gelişimi arasında istatistiksel

olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,875$). Sistemik komorbidite varlığı ($p<0,001$), dermatolojik komorbidite varlığı ($p<0,001$), immunsupresif ilaç kullanımı ($p<0,001$), tespit edilmiş tetikleyici faktör varlığı ($p<0,001$), diğer bölümlere konsültasyon ihtiyacı ($p<0,001$) ve hospitalizasyon

ihtiyacı ($p<0,001$) ile HZ komplikasyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. HZ semptomları ve komplikasyon varlığı arasındaki ilişkiye bakıldığında ise ağrı ($p<0,001$), kaşıntı ($p=0,002$), halsizlik ($p=0,004$), baş ağrısı varlığı ($p<0,001$) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmışken, batma-karıncalanma hissinin varlığı ile komplikasyon varlığı arasındaki anlamlı ilişki saptanmadı ($p:0,984$).

Sistemik antiviral ajan başlanan 271 (%93,4) hastanın %47,8'sinde brivudin, %26,3'ünde valasiklovir, %15,6'sında asiklovir tercih edilmişti. İzlemleri sırasında 91(%31,5) hasta sistemik hastalıklarının kontrol altına alınması, tedavi düzenlenmesi ve komplikasyon yönetimi ihtiyaçları sebebiyle ilgili tıbbi birimlere konsulte edildi (Tablo 4). Hastaların %9(26)'u ise hospitalize edilerek tedavi edildi. Anamnezinde 4 yıl önce torakal yerleşimli HZ öyküsü bulunan, mevcut başvurusunda dissemine HZ tanısı ile hospitalize edilen ve sonrasında selülit gelişen hastanın yapılan incelemelerinde; hastaya yaygın değişken immün yetmezlik tanısı konulmuş, antiviral ve

antibakteriyel tedaviye ek olarak intravenöz immunglobülin replasman tedavisi başlanmıştır. Keratokonjunktivit ve periorbital selülit ile komplike olan fasiyal tutulumlu bir HZ hastası ise izlemindeki incelemelerde Multiple Myeloma tanısı almıştır. Atriyal fibrilasyon öyküsü, çarpıntı ve halsizlik şikayeti olan sakral tutulumlu HZ ile başvuran hastanın kardiyoloji bölümüne konsultasyonu sırasında konjestif kalp yetmezliği tespit edilip takipleri kardiyoloji yoğun bakım ünitesinde yapılmıştır. Cinsiyete ve yaşa göre konsultasyon ihtiyacı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,373$, $p=0,166$).

HZ komplikasyon gelişimi için risk faktörlerini belirlemek için yapılan lojistik regresyon analizinde; sistemik komorbidite varlığı (95% GA: 0,251-0,905, $p=0,023$), dermatolojik komorbidite varlığı (95% GA: 0,095-0,359, $p=0,000$), immunsupresif ilaç kullanımı (95% GA: 0,007-0,395, $p=0,004$), konsultasyon ihtiyacı varlığı (95% GA: 0,058-0,370, $p=0,000$)'nın HZ komplikasyon riskini artırdığı tespit edildi (Tablo 4).

Tablo 4: Komplikasyon gelişimini etkileyen faktörlerin logistic regresyon analizi

	OR*	%95 Güven Aralığı	P
Yaş artışı	0,995	0,978-1,012	0,544
Cinsiyet (Erkek -Ref**)	0,962	0,515-1,798	0,903
Sistemik komorbidite	0,476	0,251-0,905	0,023
Dermatolojik komorbidite	0,185	0,095-0,359	0,000
İmmunsupresif ilaç kullanımı	0,052	0,007-0,395	0,004
Tetikleyici faktör varlığı	0,481	0,205-1,127	0,092
Hospitalizasyon ihtiyacı	0,686	0,154-3,056	0,621
Konsultasyon ihtiyacı	0,147	0,058-0,370	0,000

*: Odds Ratio **: Referans Kategorisi

Tartışma

Zoster yıllık insidansı dünya genelinde yapılan çalışmalarda 3-5/1000 saptanmıştır(14,15). Ülkemizde ise HZ insidansı dünya genelindeki sonuçlara benzer şekilde, Küçükçakır ve ark.'nın çalışmasında 5,6/1000; Özkol ve ark.'nın çalışmasında 4,3/1000 olarak saptanmıştır(16,17). COVID-19 döneminde dermatolojik hastalıkların değişimi inceleyen çalışmalarda HZ sıklığının bu dönemde arttığı ve diğer enfeksiyöz deri hastalıkları ile birlikte dermatoloji konsultasyonlarının önemli bir bölümünü oluşturduğu vurgulanmıştır (9,18-19). Literatürdeki verilerle uyumlu olarak ,bizim çalışmamızda da HZ tanısı alan 289 hastanın %52'si ilk olarak dermatoloji polikliniğine başvururken

%48'i en çok aile hekimliği olmak üzere diğer branşlar tarafından dermatoloji polikliniğimize konsulte edilmiştir. Literatürdeki çalışmalarda kadın/erkek oranı ile ilgili farklılıklar mevcut olmakla birlikte genel görüş bizim çalışmamızla uyumlu olarak HZ'nin kadın ve erkeklerde benzer sıklıkta izlendiği yönündedir (16,17,20). Her yaş grubunda izlenebilen HZ'nin görülme sıklığı yaşla birlikte artma eğilimindedir. Amerika, Avrupa ve Asya'da HZ üzerine yapılan epidemiyolojik çalışmaların incelendiği bir derlemede HZ insidansının 80 yaşındaki hastalarda, 60 yaşındaki hastalara kıyasla daha yüksek olduğunu sonucuna varılmıştır(21). Yaş ilerledikçe hücrel immünitede meydana gelen değişikliklere ek olarak sekonder immünsupresyona sebep olabilecek komorbid hastalıkların da daha sık görülmesi

HZ'nin yaşla birlikte artışını açıklayan en önemli faktörler olarak gösterilmektedir (4,6). Bizim çalışmamızda da yaşla birlikte hem HZ sıklığı hem de komorbidite sıklığı artmaktadır. Bu komorbid hastalıkların bazılarının tedavisinde kullanılan immunsupresif ilaçların bu etkiyi daha da güçlendirdiği gözlenmiştir. Çalışmamızda literatürdeki bazı çalışmalar ile uyumlu olarak HZ görülme sıklığı 65 yaşına kadar artmasına rağmen literatürden farklı olarak sonraki yaşlarda azalma eğilimindedir (20,22). Bu farklılık, COVID-19 pandemisi sırasında 65 yaş üstüne uygulanan sokağa çıkma yasağı nedeniyle HZ hastalarının hastaneye gelme sıklıklarının azalması ile açıklanabilir.

Çalışmamızdaki HZ hastalarının başvuru dönemleri incelendiğinde ilkbahar aylarında başvuran hasta sayısı ortalaması en fazla, kış aylarındakinin ise en az olduğu saptandı, fakat mevsimler arası bu sayısal farklılık istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Mart ayındaki başvuru oranının ise diğer tüm aylar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksekliği dikkat çekiyordu. Literatürde HZ'nin mevsimlerle ilişkili olmayıp sporadik olarak yılın herhangi bir zamanında izlendiğine değinen çalışmalar olmakla birlikte, literatüre genellikle Ultraviyole (UV) etkisinin ve sıcaklık artışının en belirgin olduğu mart-eylül ayları arasındaki dönemde piklerin görüldüğü çalışmalar hakimdir (23). Literatürde, 48388 HZ hastası ile en geniş epidemiyolojik çalışma olan Toyama ve ark çalışmasında, hastalığın yaz mevsiminin ağustos ayında pik yaptığı bildirilmiştir (24). Bizim çalışmamızda ise Özkol ve ark çalışmasına benzer olarak en yoğun vaka Mart ayında gözlenmiştir (17). Viral reaktivasyon sendromu olan HZ sıklığındaki mevsimsel farklılıkların etkisi UV, sıcaklık değişimi ve enfeksiyöz hastalıkların yoğunluğu gibi tetikleyicilerle ilişkilendirilebilir (25). Uv'nin direk etkisine ek olarak; aşılarla karşı gelişen antikor yanıtları, gecikmiş tip hipersensitivite, deneysel enfeksiyonları takiben gelişen klinik yanıtlar gibi immün sistemin farklı basamaklarında oluşan mevsimsel değişimler bu farklılığının altında yatan sebeplerden bazıları olabilir (25).

Bizim çalışmamızda hastaların %85,1'inde tetikleyici faktör öyküsü saptandı. Literatürdeki veriler ile uyumlu olarak erişkinlerde psikolojik stress; 18 yaş altı grupta ise enfeksiyonlar en sık tespit edilen tetikleyici faktörlerdi. Erişkin hastalarda COVID-19 enfeksiyonu ve COVID-19 aşı öyküsü pandemi etkisi altındaki bu zaman periyodunda sıklıkla tespit edilen tetikleyici faktörler olarak çalışmamızda dikkat çekmekteydi. Yapılan çalışmalarda, COVID-19 enfeksiyonu ve aşılarının oluşturduğu güçlü inflamatuvar yanıtların immün dengeyi değiştirmesi sonucunda latent VZV virüsünün hücrel immünite aracılı kontrolünün zorlaşabileceği ihtimali üzerinde durulmaktadır (9-11).

Tüm dünyada yapılan birçok çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi en sık tutulumun torakal dermatomda olduğu bildirilmiştir (14-17,20-24). Bu sonuç COVID-19 pandemisi dönemini kapsayan çalışmalar için de benzer bulunmuştur (26). Çalışmamızda tutulan dermatom ile yaş ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Kalaycı'nın 16 yaş altı 64 HZ hastasını incelediği çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde en sık torakal dermatom tutulumu izlendiği bildirilmiştir fakat Aktaş ve arkadaşlarının çalışmasında ise 10 yaş altında; servikal, sakral ve trigeminal dermatom tutulumu daha sık bildirilmiştir (27-28). Çocuk hastalarda tutulan dermatom ile yaş ilişkisini belirlemek için daha büyük hasta grupları ile kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Literatürdeki erişkin hastalarda ağrı semptomu ön plandayken bizim çalışmamızda sırasıyla batma ve karıncalanma hissi şeklinde tariflenen duyuşal değişiklikler (%78,2), ağrı hissinden(%50,9), daha sık olarak gözlendi (16,17). Çocuk yaş grubunda ise literatürdeki birçok çalışma ile uyumlu olarak en sık saptanan semptom kaşıntı olarak saptandı (17). Tüm yaş gruplarında ise en nadir gözlenen semptom başağrısı (%25,6) idi.

Çalışmamızda HZ hastalarının %69,2 'sinde komorbid hastalıklar; %24,2 'sinde immunsupresif ilaç kullanımı mevcuttu. Literatürdeki birçok çalışma ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da HZ'ye en sık eşlik eden sistem komorbiditeleri diyabet en sık olmak üzere endokrin bozukluklar (%17,3); neoplastik hastalıklar (%12,1) ve kardiyovasküler hastalıklar (%11,4) idi (14,17). Donahue ve ark'nın 1075 HZ olgusunu incelediği çalışmada diyabet gibi sistemik hastalıkların, HIV gibi enfeksiyonların ve malignitelerin sebep olduğu immunsupresyon ile HZ arasındaki yakın ilişki vurgulanmıştır (29). Literatürde ilk olarak 1980'li yıllarda tartışılmaya başlayan malignite ve zoster ilişkisi günümüzde kesinlik kazanmıştır. Maligniteler ile zona arasındaki en yakın ilişki hematolojik maligniteler ve kolorektal kanser arasında bildirilmiştir (16, 29). Bütün bunlara ek olarak zona sonrası 1 yıl içinde herhangi bir kansere yakalanma riski %0,7-1,8 olarak bildirilmiştir(29). Bizim çalışmamızda da en sık kolorektal kanser ve meme kanseri olmak üzere hastaların %12,1 'inde neoplastik hastalıklar tespit edilmiştir. HZ lezyonları ile polikliniğimize yönlendirilen bir hasta multiple myeloma tanısı almıştır. Çalışmamızdaki 18 yaş altı hastalarda komorbidite olarak ailevi akdeniz ateşi, sistemik lupus eritematosus, glikojen depo hastalığı, Tip 1 DM, hiper IgE sendromu tespit ettik. Bazı çalışmalarda çocuk hasta grubunda sistemik hastalık bildirilmemiş olmasına

rağmen; çocukluk çağında daha sık görülen hastalıklar olan primer immun yetmezlikler, genetik ve metabolik hastalıklar, glomerulonefritler ve vaskülitik sendromlar, atopik hastalıklar; nöroblastom, Ewing's sarkomu gibi embroyogenik kökenli malignitelerin bildirildiği çok sayıda vaka raporu ve çalışma mevcuttur (24-29). Çalışmamızda hem sistemik ve dermatolojik komorbiditelerin sıklığının hem de immunsupresif ilaç kullanımının yaş ile birlikte arttığı tespit ettik. İleri yaştaki kişilere ek olarak, immunsupresyona sebep olabilecek sistemik komorbiditye ve ilaç kullanım ihtiyacı olan bireylerin VZV için ülkemizde rutin olarak aşılınmaları tartışılabilir.

Çalışmamızda hastaların %31,5'i, sistemik hastalıklarının kontrol altına alınması, tedavi düzenlenmesi ve komplikasyon yönetimi ihtiyaçları sebebiyle ilgili tıbbi birimlere konsulte edilirken % 9'u ise hospitalize edilerek tedavi edildi. Tekrarlayan zoster anamnezi bulunan ve selülit ile komplike olarak hospitalize edilen bir hastada yaygın değişken immün yetmezlik, keratokonjunktivit ve periorbital selülit ile komplike olan fasiyal tutulumlu bir hastada ise Multiple Myeloma teşhis edilmiştir. Biz de bu vakalar ile HZ'nin altta yatan occult bir immunsupresyonu ortaya çıkaran bir belirti gibi değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamak istiyoruz. Çalışmamızda cinsiyete ve yaşa göre hospitalizasyon ve konsültasyon ihtiyacı arasında fark saptanmazken birçok çalışmada yaş artışının hospitalizasyon riskini artırdığı sonucuna varılmıştır (22, 26-29). Bizim çalışmamızda COVID-19 pandemisinin de etkisi ile hospitalizasyonun yaştan bağımsız olarak klinik olarak daha ağır, seçili vakalarda tercih edilmesinin bu etkiyi yarattığı görüşündeyiz.

Postherpetik nevralji (PNH) gelişen hastaların oranı PHN'nin tanımına göre değişebilmekle beraber % 9-34 arasında bildirilmektedir (20-24). Çalışmamızda PNH oranı (%42,6) , literatürdeki birçok çalışmaya göre daha yüksek saptanmıştır (23,24).Bu durumun hastaların pandemi nedeniyle erken tedavi alamaması ile ilgili olabileceğini düşünmekteyiz. Literatürde, antiviral tedavinin erken dönemde başlanmasının lezyonların iyileşmesini hızlandırdığı, hastalığın şiddetini ve bazı komplikasyonları azalttığı vurgulanmıştır (21,23).

Kısıtlılıkları

Çalışmamızın retrospektif olarak 2 yıllık kayıtlara dayalı olması sebebiyle erişkin hastalara dair yeterli örneklem büyüklüğü genişti fakat 18 yaş altı hasta popülasyonumuz kısıtlıydı. Bu dönemde HZ ile başvuran her hastanın COVID-19 enfeksiyonu durumunun mikrobiyolojik olarak incelenmemiş olması sebebiyle asemptomatik vakaların gözden kaçmış

olma ihtimali vardır. Hastaların VZV aşılama durumu da değerlendirilemediği için HZ komplikasyon gelişimi ile VZV aşı ilişkisi incelenememiştir.

Sonuç

Sonuç olarak toplumun HZ hastalığı hakkında bilgilendirilmesi, riski grupların aşılama, zamanında başvuru, uygun tedavinin erken dönemde düzenlenmesi, gerekli hallerde hospitalizasyon ve yakın takip ile komplikasyonların yaratacağı morbidite ve mortalitenin belirgin ölçüde azaltılabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamız, COVID-19 pandemisi etkisi altındaki yıllarda Denizli ilinde takip ettiğimiz HZ hastalarına dair klinik ve epidemiyolojik verileri ve HZ komplikasyonları ile ilişkili risk faktörlerini belirlemeye yöneliktir. Bu tür çalışmaların artmasının ve ülkemizin de yer aldığı çok uluslu, çok merkezli, geniş popülasyonu kapsayan epidemiyolojik çalışmaların yapılmasının, HZ ile ilgili komplikasyonların daha iyi anlaşılmasını sağlayarak , hastalık ile ilgili uygulamaların iyileştirilmesine katkıda bulunacağına inanıyoruz.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Etik Kurul Onayı

Çalışma için Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik kurulundan onay alınmıştır (Tarih:18.10.2022 Sayı: E-60116787-020-278878). Çalışma Helsinki bildirgesi prensiplerine uygun bir şekilde yürütülmüştür.

Bilgilendirilmiş Onam

Çalışmada yer alan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alınmıştır.

Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler, gizlilik veya diğer kısıtlamalar nedeniyle yalnızca yazarlardan talep edilebilir.

Yazar Katkıları

I.G.İ: Çalışmanın planlanması; Verilerin İşlenmesi; Formal Analizler; Araştırma; Metodoloji; Validasyon; Görselleştirme; Makalenin Yazımı.

Ş.G: Çalışmanın planlanması; Verilerin işlenmesi; Validasyon; Araştırma; Makalenin düzenlenmesi.

Kaynaklar

1. Yawn BP, Gilden D. The global epidemiology of herpes zoster. *Neurology* 2013;81(10):928-30. PMID: 23999562
2. Johnson RW. Herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Expert Rev Vaccines*. 2010;9(3 Suppl):21-6. PMID: 20192714
3. Pinchinat S, Cebrian-Cuenca AM, Bricout H, Johnson RW. Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review. *BMC Infect Dis*. 2013;13:170. PMID: 23574765
4. Koshy E, Mengting L, Kumar H, Jianbo W. Epidemiology, treatment and prevention of herpes zoster: A comprehensive review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2018;84(3):251-62. PMID: 29516900
5. Johnson RW, Alvarez-Pasquin MJ, Bijl M, Franco E, Gaillat J, Clara JG, Labetoulle M, Michel JP, Naldi L, Sanmarti LS, Weinke T. Herpes zoster epidemiology, management, and disease and economic burden in Europe: a multidisciplinary perspective. *Ther Adv Vaccines*. 2015 Jul;3(4):109-20. PMID: 26478818
6. Weinberg JM. Herpes zoster: Epidemiology, natural history, and common complications. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 57(6 SUPPL.): 130-5. PMID: 18021864
7. Bollea-Garlatti ML, Bollea-Garlatti LA, Vacas AS, Torre AC, Kowalczyk AM, Galimberti RL, Ferreyro BL. Clinical Characteristics and Outcomes in a Population With Disseminated Herpes Zoster: A Retrospective Cohort Study. *Actas Dermosifiliogr*. 2017 Mar;108(2):145-152. PMID: 27938930
8. Thomas SL, Hall AJ. What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster? *Lancet Infect Dis*. 2004 Jan;4(1):26-33. PMID: 14720565
9. Elsaie ML, Youssef EA, Nada HA. Herpes zoster might be an indicator for latent COVID 19 infection. *Dermatol Ther*. 2020 Jul;33(4):e13666. PMID: 32447801
10. Català A, Muñoz-Santos C, Galván-Casas C, et al.: Cutaneous reactions after SARS-CoV-2 vaccination: a cross-sectional Spanish nationwide study of 405 cases. *Br J Dermatol*. 2022 Jan;186(1):142-152. PMID: 34254291
11. Temiz SA, Abdelmaksoud A, Wollina U, Kutlu O, Dursun R, Patil A, Lotti T, Goldust M, Vestita M. Cutaneous and Allergic reactions due to COVID-19 vaccinations: A review. *J Cosmet Dermatol*. 2022 Jan;21(1):4-12. PMID: 34791757
12. Harbecke R, Cohen JI, Oxman MN. Herpes Zoster Vaccines. *J Infect Dis*. 2021 Sep 30;224(12 Suppl 2):S429-S442. PMID: 34590136
13. Goksin S, Imren IG, Cenk H, Kacar N, Duygulu S. The Effects of Changing Lifestyle and Daily Behaviours in the First Months of COVID-19 Outbreak on Dermatological Diseases: Retrospective Cross-Sectional Observational Study. *Turkiye Klinikleri J Dermatol*. 2022;32(1):47-55
14. Lin YH, Huang LM, Chang IS, Tsai FY, Lu CY, Shao PL, Chang LY; Varicella-Zoster Working Group; Advisory Committee on Immunization Practices, Taiwan. Disease burden and epidemiology of herpes zoster in pre-vaccine Taiwan. *Vaccine*. 2010; Feb 3;28(5):1217-20. PMID: 19944790
15. Brisson M, Edmunds WJ, Law B, Gay NJ, Walld R, Brownell M, Roos LL, De Serres G. Epidemiology of varicella zoster virus infection in Canada and the United Kingdom. *Epidemiol Infect*. 2001; Oct;127(2):305-14. PMID: 11693508
16. K  k  k  k  r O, Alia  ao  lu C, Turan H, Yanik ME, G  rlevik Z, Acer E, Albayrak H, G  nen İ. Retrospective evaluation of patients with herpes zoster followed up in our department between 1999-2010. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol*. 2012; 46(4): 186-190
17.   zkol HU, Bilgili SG, Karada   AS, Altun F,   alka   . Türkiye'nin do  usundaki Herpes Zoster tanılı 115 hastanın klinik ve demografik özelliklerinin de  erlendirilmesi. *Turk J Dermatol*. 2013; 7: 201-5.
18. Kutlu   , Metin A. Relative changes in the pattern of diseases presenting in dermatology outpatient clinic in the era of the COVID-19 pandemic. *Dermatol Ther*. 2020;Nov;33(6):e14096.
19. Demirel   g  t N, Tabak GH, G  lseren D, Yalıcı-Arma  an B, Akdo  an N, Do  an S, El  in G, Karaduman A, Ersoy Evans S. The effect of the COVID-19 pandemic on dermatology consultation requests from adult and paediatric emergency departments. *Int J Clin Pract*. 2021;Dec;75(12):e14906. PMID: 34553467
20. Kim YJ, Lee CN, Lim CY, Jeon WS, Park YM. Population-based study of the epidemiology of herpes zoster in Korea. *J Korean Med Sci*. 2014;29(12):1706-10. PMID: 25469074
21. Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open*. 2014;4(6):e004833. PMID: 24916088
22. Hayran Y, Akpınar   , Yalçın B. Herpes Zoster Tanısıyla Takip Edilen Hastaların Demografik, Klinik ve Laboratuvar   zelliklerinin Değerlendirilmesi. *Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*. 2020; 53(Ek Sayı 1): 33-40.
23. Lu WH, Lin CW, Wang CY, Chen LK, Hsiao FY. Epidemiology and long-term disease burden of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Taiwan: a population-based, propensity score matched cohort study. *BMC Public Health*. 2018;18(1):369. PMID: 29554872

24. Toyama N, Shiraki K; Society of the Miyazaki Prefecture Dermatologists. Epidemiology of herpes zoster and its relationship to varicella in Japan: A 10-year survey of 48,388 herpes zoster cases in Miyazaki prefecture. *J Med Virol.* 2009; Dec;81(12):2053-8. PMID: 19856466
25. Grassly NC, Fraser C. Seasonal infectious disease epidemiology. *Proc Biol Sci.* 2006; Oct 7;273(1600):2541-50. PMID: 16959647
26. Atsü AN , Oruc Adalı G , Caf N , Türkoğlu Z. Evaluation of Demographic and Clinical Data of Herpes Zoster Patients Admitted To Tertiary Referral Dermatology Clinic During COVID-19 Pandemic. *Dicle Tıp Dergisi.* 2022; 49(1): 111-118
27. Kalaycı B. Çocukluk çağı herpes zosterde predispozan faktörler ve klinik özellikler: retrospektif bir çalışma. *Ege Tıp Dergisi.* 2022; 61(3): 417 - 424.
28. Aktaş H, Erdal SA, Güvenç U. Herpes Zoster in children: Evaluation of the sixty cases. *Dermatologic Therapy.* 2021; 32(6):e13087. PMID: 31515892
29. Schimdt SA, Mor A, Schonheyder HC, Dekkers OM, Cronin-Fenton D: Herpes zoster as a marker of occult cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2017; 74(3):215-235. PMID: 27845154

■ Araştırma Makalesi

Manyetik rezonans kolanjiopankreatografi ile nedeni açıklanamayan ana safra kanalı dilatasyonunun retrospektif analizi

Retrospective analysis of unexplained common bile duct dilatation with magnetic resonance cholangiopancreatography

Ölçücüoğlu*¹, Beşler¹, Gökhan¹, Arı², Öztürk², Sabite Kaçar², Meral Akdoğan², Rıza Sarper Ökten¹

¹Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Radyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye,

²Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, Ankara, Türkiye.

ÖZ

Amaç: Çalışmamızda Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi (MRKP) ile ana safra kanalında (ASK) dilatasyon izlenen ama nedeni saptanamayan hastaların laboratuvar, görüntüleme ve histolojik verileri retrospektif olarak araştırılarak tanısal algoritma oluşturmak için yol gösterici ipuçları ve bilgiler elde edilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: ASK dilatasyonu nedeniyle MRKP yapılan ancak etiyolojisi kesin olarak belirlenemeyen 137 hastanın demografik verileri, klinik bulguları, laboratuvar sonuçları, MRKP bulguları, Endoultrasonografi (EUS) bulguları, Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi (ERKP) bulguları, sitopatolojik sonuçlar ve takip verileri toplandı. MRKP'de aksiyel T2 ağırlıklı görüntülerde tek bir radyolog tarafından ortak hepatik kanaldaki en geniş seviyede ve koledok proksimalinde ölçümler yapıldı ve EUS ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışma popülasyonunun yaş ortalaması 62,1±14,1 yıldır. Otuz dokuz (%28,5) hasta kadındır. MRKP'de ASK'nın ortalama çapı 11,8±3,1 mm iken, EUS'da ortalama çap 10,5±4,0 mm idi ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p<0,001). MRKP ile kesin tanı konulamayan 59/137(%43) hasta laboratuvar ve klinik bulgular dahilinde ileri inceleme yapılmadan takibe alındı. Takibe alınan hastaların ortalama takip süresi 17,6(6-43) ay idi. MRKP'de ASK dilatasyonu olan 78(%57) hastada tanı kesinleştirildi. Hastaların %18,3'üne benign biliyer darlık(BBD), % 10,2'sine atılmış koledok taşı, % 9,5'ine koledok kisti, % 8,8'ine ASK'da taş- çamur tanısı kondu. Kesin tanı alan ve EUS yapılan 60 hastanın istatistiksel analizi, MRKP'de tanı konulamayan hastalarda EUS'un tanıdaki duyarlılığının %58,3 olduğunu gösterildi.

Sonuç: MRKP ile nedeni açıklanamayan ASK dilatasyonu olan hastalarda, semptomlar ve/veya anormal karaciğer testleri eşlik ediyorsa, akut kolesistit, akut pankreatit gibi ek bulgular varlığında özellikle koledokolitiazis ekarte etmek için öncelikle EUS ve ardından gerekli görülürse ERKP ile ileri inceleme yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Ana safra kanalı dilatasyonu, MRKP, EUS, ERKP, Tanısal algoritma

Sorumlu Yazar*: Esin Ölçücüoğlu, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Radyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

E-posta: esinolcucuoglu@gmail.com

Orcid: 0000-0002-7883-6524

Doi: 10.18663/tjcl.1396832

Geliş Tarihi: 27.11.2023 Kabul Tarihi: 05.01.2024

ABSTRACT

Aim: In our study, we aimed to obtain guiding clues and information to create a diagnostic algorithm by retrospectively investigating the laboratory, imaging and histological data of patients in whom dilatation in the Common Bile Duct (CBD) was observed with Magnetic Resonance Cholangiopancreatography (MRCP), but whose cause could not be determined.

Material and Methods: Demographic data, clinical findings, laboratory results, MRCP findings, Endoultrasonography(EUS) findings, Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) findings, cytopathological results and follow-up data were collected from 137 patients who underwent MRCP due to CBD dilatation but whose etiology could not be determined with certainty. In MRCP, the axial T2-weighted images were measured by a single radiologist at the widest level in the common hepatic duct and proximal to the choledochal duct and compared with EUS.

Results: The mean age of the study population was 62.1 ± 14.1 years. Thirty-nine patients (28.5%) were female. The mean diameter of the CBD on MRCP was 11.8 ± 3.1 mm, while the mean diameter on EUS was 10.5 ± 4.0 mm, and a statistically significant difference was detected ($p < 0.001$). 59/137 (43%) patients who could not be diagnosed definitively by MRCP were followed up without further investigation based on laboratory and clinical findings. The mean follow-up period was 17.6 (6-43) months. The diagnosis was confirmed in 78 (57%) patients with CBD dilatation with further investigation. Benign stenosis was diagnosed in 18.3% of the patients, thrown choledochal stone in 10.2%, choledochal cyst in 9.5%, and stone-sludge in the CBD in 8.8%. Statistical analysis of 60 patients who underwent EUS and received a definite diagnosis showed that the diagnostic sensitivity of EUS was 58.3% in patients who could not be diagnosed by MRCP.

Conclusion: In patients with CBD dilatation whose cause cannot be explained by MRCP, if accompanied by symptoms and/or abnormal liver tests, and in the presence of additional findings such as acute cholecystitis and acute pancreatitis, especially to rule out choledocholithiasis, EUS should be performed first. Then, if necessary, further examination should be performed with ERCP.

Keywords: Common bile duct dilatation, MRCP, EUS, ERCP, Diagnostic algorithm

Giriş

Dilate ASK abdominal ultrasonografisinin yaygın olarak uygulanması sonucunda sık karşılaşılan bir bulgudur. ASK'nın üst sınırının çeşitli durumlarda (yaş, ilaç, vücut kitle indeksi vs.) değişmesi ve ölçüm tekniklerindeki farklılıklar tanısal yaklaşımı zorlaştırmaktadır[1].

ERKP safra yollarının görüntülenmesinde altın standarttır. Ancak invaziv olması ve pankreatit, kanama ve perforasyon gibi ciddi komplikasyonlara yol açmasından dolayı günümüzde artık çoğunlukla tedavi amaçlı yapılmaktadır [2]. Bu nedenle başka non-invaziv ve güvenli tanı yöntemlerine ihtiyaç vardır. MRKP, ASK dilatasyonlarının nedenlerinin gösterilmesinde ERKP ile karşılaştırılabilir başarılı bir non-invaziv tanı yöntemidir [3]. Ancak bazı hastalarda safra yollarında dilatasyonları göstermekle birlikte etyolojileri tespit edememektedir. Bu hastalarda tanı amaçlı uygulanan diğer bir non-invaziv yöntem ise EUS'dur. EUS duodenuma yerleştirilen transduseri ile ASK'ı yakından görüntüleyebilen ve en önemlisi görüntüleme dışında bu bölgeden histolojik tanı için biyopsi alma fırsatı sunan faydalı bir non-invaziv tanı yöntemidir[4].

Klinik uygulamada ultrasonografi ile, ASK'da dilatasyon izlenen hastalara ilk olarak sıklıkla MRKP uygulanmaktadır. Bununla beraber dilatasyonun sebebi MRKP ile her zaman belirlenememektedir. MRKP'de nedeni saptanamayan dilatasyonlara tanısal yaklaşımın en iyi yolu hala tartışmalıdır [5]. Bu çalışmada MRKP ile ASK'da dilatasyon izlenen ama nedeni saptanamayan hastaların laboratuvar, görüntüleme ve histolojik verileri retrospektif olarak araştırılarak tanısal algoritma oluşturmak için yol gösterici ipuçları ve bilgiler elde edilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler

Çalışma Popülasyonu

Çalışma protokolü, kurumsal inceleme kurulu tarafından onaylandı ve Helsinki Bildirgesi'nin etik kurallarına uygun olarak yapıldı.

Çalışmaya Şubat 2019-Kasım 2022 tarihleri arasında MRKP yapılan 900 hasta ve EUS yapılan 440 hasta dahil edildi. Hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi. ASK dilatasyonu nedeniyle MRKP uygulanan, ancak etiyolojisi kesin olarak tespit edilemeyen 137 hasta çalışmaya dahil edildi.

Klinik, Laboratuvar ve Radyolojik Veriler

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların demografik verileri, klinik bulguları, laboratuvar sonuçları (ALT, AST, GGT, ALP, direkt/indirekt bilirubin, tümör belirteçleri), MRKP bulguları, EUS bulguları, ERKP bulguları, sitopatolojik sonuçlar ve takip verileri toplandı. Kesin tanı ERKP, EUS eşliğinde doku alımı ile elde edilen sitoloji veya histoloji, cerrahi patoloji ve klinik, laboratuvar ve radyolojik takip sonuçları ile belirlendi.

Tanı

Safra kesesi olan hastalarda ASK çapı ≥ 7 mm veya kolesistektomi sonrası ASK çapı ≥ 10 mm olan hastalarda, ASK 'geniş' olarak kabul edildi. İntrahepatik safra yollarının genişliği 2 mm'nin üzerinde ve/veya komşuluğundaki portal venin çapının %40'ından daha fazla ise intrahepatik safra yolları geniş olarak tanımlandı. Pankreatik kanal çapı >3 mm ise geniş olarak kabul edildi [6].

Tüm EUS prosedürleri, deneyimli iki endoskopist tarafından radyal (GF-UE160-AL5; Olympus, Tokyo, Japonya) veya lineer (GF-UC140P-AL5; Olympus, Tokyo, Japonya) ekoendoskop ile gerçekleştirildi.

Koledokolitiazis tanısı, ERKP ve EUS ile ASK'daki taşların görüntülenmesi sonucu konuldu. EUS'ta 'atılmış koledok taşı' tanısı hastanın karaciğer enzimleri ve şikayetlerindeki, belirgin ve hızlı düzelme ile birlikte, papilde hafif ödemin eşlik etmesi sonucu konuldu. Malignite, ERKP, EUS veya cerrahi patoloji ile elde edilen sitoloji veya histoloji ile doğrulandı. BBD, distal ASK'da ERKP ile taş veya kitle saptanmayan ve fırça sitolojisi negatif olan darlık olarak tanımlandı [7]. Koledokta tümör, taş ve enflamasyon dışlandıktan sonra hastanın öyküsü, klinik bulguları ve önceki radyolojik incelemeleri karşılaştırıldı, koledok kisti tanısı konuldu [8].

ASK Dilatasyonu Ölçümü

ASK dilate olan hastalarda tek radyolog tarafından, MRKP'de aksiyel T2 ağırlıklı görüntülerde ana hepatik kanalda en geniş seviyede ve koledok proksimalinde tek radyolog tarafından ölçümler yapıldı. Kesin tanısı olan farklı hasta gruplarında bu iki düzeyde ölçülen dilatasyon seviyesinin tanılara göre değişip değişmediğini araştırıldı.

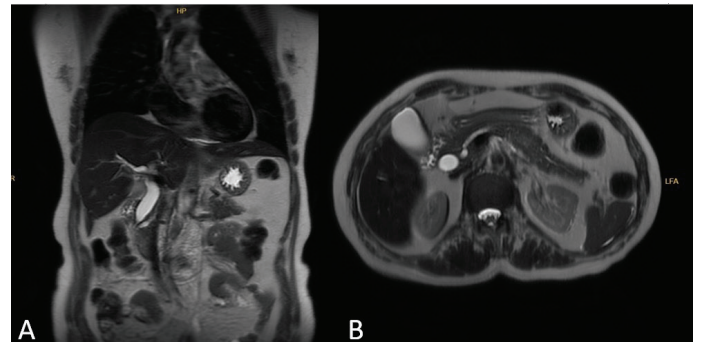
İstatistiksel Analiz

Verilerin kodlanması ve istatistiksel analizleri bilgisayarda, SPSS 22 software (IBM SPSS Statistics, IBM Corporation, Chicago, IL) paket programında yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testleri ile incelendi. Bağımsız değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. p değeri 0.05'in altında olan durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

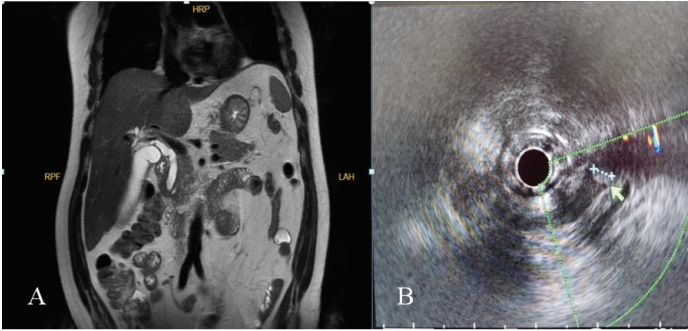
Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 137 hastanın ortalama yaşı $62,1 \pm 14,1$ yıl iken 39 (%28,5)'ü kadın idi. Hastaların 92 'sinde (% 67,3) karın ağrısı, 12'sinde (% 8,7) dispepsi, 1'inde (% 0,7) bulantı-kusma ve 1'inde (% 0,7) sarılık şikayetiyle hastane başvurusu mevcuttu. Herhangi bir şikayeti olmayan 31 (% 22,6) hastada ise başka nedenlerle yapılan görüntülemelerde veya rutin kontrollerinde anormal laboratuvar değerleri saptanmıştı. ASK dilatasyonu olan hastaların 28'ünde (%20,4) intrahepatik safra yolları geniş, 109'unda (% 79,5) intrahepatik safra yolları belirgin, 23'ünde (% 16,7) pankreas kanalı genişti. Bu hastaların 58 (% 42,3) 'inde safra kesesi normal, 57 (% 41,6) 'sinde opere, 22(%16,1)'sinde safra kesesinde taş/çamur izlendi (Tablo 1).

MRKP ile kesin tanı konulamayan 59/137 (%43) hasta, laboratuvar ve klinik bulgular dahilinde ileri inceleme yapılmadan takibe alındı. Takibe alınan hastaların ortalama takip süresi 17,6 (6-43) ay idi. MRKP'de ASK dilatasyonu olan 78(%57) hastanın yapılan takip ve incelemeler sonucunda kesin tanısı saptandı. Kesin tanı konulan hastaların 43(%31,4)'üne ERKP ile, 24(%17,5)'üne EUS ile, 2(%1,5)'sine laparotomi, 2(%1,5)'sine cerrahi ve 7(%5,1)'sine klinik ve radyolojik takip ile konuldu. Hastalara konulan kesin tanıları, 25(% 18,3) hastada BBD (Resim 1), 14 (% 10,2) hastada atılmış koledok taşı, 13 (% 9,5) hastada koledok kisti, 12(% 8,8) hastada ASK'da taş-çamur (Resim 2), 3 (% 2,2) hastada papil adenokarsinomu, 3 (% 2,2) hastada papil adenomu (2 'si düşük dereceli displazi içeren adenom ve 1'i tübülovillöz adenom), 1 (% 0,7) hastada IgG4 kolanjiyopatisi idi. Bununla birlikte 7 (% 5,1) hasta yapılan diğer incelemelerde normal olarak kabul edildi. Tanılar ve tanıda kullanılan inceleme Tablo 2'de özetlendi.



Resim 1. Aktif bir şikayeti olmayan, karaciğer enzimleri yüksek olup bilirubin değerleri normal sınırlarda olan hastanın intrahepatik safra yolları, ana safra kanalı ve pankreatik kanal normalden geniştir. MRKP incelemesinde koronal(A) ve aksiyel(B) T2 ağırlıklı görüntülerde koledok distalinde darlık izlenmiş olup belirgin yer kaplayan lezyon saptanmamıştır. ERCP yapılmadan EUS ile tek benign darlık tanısı olan hasta 21 aydır takip edilmektedir.



Resim 2. Karın ağrısı şikayeti ile acil servise karaciğer enzimleri ve bilirubin değerleri yüksek olan hastanın MRKP incelemesinde koronal T2 ağırlıklı görüntülerde (A) koledok distalinde belirgin lezyon izlenmezken EUS ile (B) milimetrik taş tesbit edilmiştir.

Tablo 1: Hastaların Karakteristik ve Demografik Özellikleri

Ortalama yaş, yıl(aralık),min-maks)	62.1±14.1 (21-92)
Erkek, n(%)	98 (%71.5)
Kadın, n(%)	39 (%28.5)
Semptomlar	
Karın ağrısı	92 (% 67.3)
Dispepsi	12(% 8.7)
Bulantı-kusma	1(% 0.7)
Sarılık	1(% 0.7)
Asemptomatik	31(% 22.6)
İntrahepatik safra yolları belirgin-normal	109(% 79,5)
İntrahepatik safra yolları geniş	28(%20.4)
Pankreatik kanalda genişleme	23(%16.7)
Safra Kesesi	
Normal	58 (% 42.3)
Opere	57 (% 41.6)
Taş/Safra Çamuru İçeren	22(%16.1)

ASK dilatasyonu olan 10 (% 7,3) hastaya aynı zamanda periampuller duodenal divertikül (PDD) eşlik ediyordu. PDD, 3 hastada MRKP ile, 2 hastada EUS ile ve 5 hastada ise ERKP ile tespit edildi. Bu hastaların 3'ü BBD, 1'i koledok kisti tanısı alırken, 6'sında kesin tanı saptanamadı.

BBD tanısı konulan 25 hastanın 9'una (%36) kronik pankreatit, 1'ine (%4) Primer sklerozan kolanjit(PSK) eşlik ederken, 11'inde (% 36) kolesistektomi öyküsü vardı.

Kesin tanısı ASK'da taş-çamur ve koledoktan atılmış taş olan 26 hastanın 4'ünde(%15) safra kesesi normal iken 12'sinde (% 46) safra kesesinde taş/ çamur, 10'unda (%38) ise kolesistektomi izlendi. MRKP incelemesinde eş zamanlı olarak beraberinde Akut kolesistit ve/veya akut pankreatit izlenen 15 hastadan 9 (% 60) hastaya atılmış koledok taşı, 2 (% 13) hastaya ASK'da taş-çamur, 1 (% 6,7) hastaya normal tanısı konulurken 3(%20) hasta takipte kaldı ve tanı konulamadı.

KCFT yüksekliği olan 36 hastanın 10'una (% 27,7) atılmış koledok taşı, 7'sine

(% 19,4) koledokta taş-çamur, 7'sine (% 19,4) BBD, 2'sine (% 5,6) koledok kisti, 2'sine (% 5.6) adenom (düşük dereceli displazi) tanısı konulurken 8 hastaya (% 22,2) tanı konulamadı.

10 (%7,3) hastada tümör markerları(CEA,CA19-9) yüksekti. Bu hastaların 3'üne BBD, 2'sine papilla adenokarsinomu, 1'ine adenom (düşük dereceli displazi) tanısı konulurken 4 hastaya tanı konulamadı. Bu hastalardan BBD tanısı konulan 3 hastada ve tanı konulamayan 1 hastada eşlik eden kronik pankreatit dikkati çekmiş olup kanser markerlarında 1-3 kat artış göstermekte idi. Papil adenokarsinomlarının 1 tanesinde kanser markerlarında 9 kat artış, diğerinde 1 kat artış izlenirken 1'inde artış izlenmedi.

Tablo 2: Hastaların aldığı kesin tanı ve tanı yöntemleri

	ERKP 43(%31.4)	EUS 24(%17.5)	Klinik ve MRKP ile takip 7(%5.1)	Laparotomik biyopsi 2(%1.5)	Cerrahi 2(%1.5)
Benign Darlık 25 (%18.3)	22	1		2	
Atılmış Koledok Taşı 14 (%10.2)	1	9	4		
Koledok Kisti 13 (% 9.5)	1	9	3		
Koledokolitiazis 12(%8,8)	11	1			
Normal 7 (% 5.1)	3	4			
Papil Adenomu 3 (% 2.2)	3				
Papil Adenokarsinomu 3(% 2.2)	2				1
IGG4 Kolanjiopatisi 1(% 0.7)					1

Tüm hastaların MRKP koledok çapı ortalaması $11,8\pm 3,1$ mm iken EUS çapı ortalaması $10,5\pm 4$ mm idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$). Kolesistektomili hastalarda MRKP ile ölçülen ana hepatik kanal çapı $12,4\pm 3,9$ mm iken koledok çapı $11,8\pm 3,1$ mm idi ve arada istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,113$). Koledok kisti olan hastalarda MRKP ile ölçülen ana hepatik kanal çapı $18\pm 4,1$ mm iken koledok çapı $15,3\pm 3,9$ mm idi ve arada istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,116$). Taş-çamur tanılı hastalarda MRKP ile ölçülen ana hepatik kanal çapı $13,3\pm 4,8$ mm iken koledok çapı $12,3\pm 2,1$ mm idi ve arada istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,954$). Benign darlığı olan hastalarda MRKP ile ölçülen ana hepatik kanal çapı $12,8\pm 3,1$ mm iken koledok çapı $12\pm 3,6$ mm idi ve arada istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,126$). Papil adenom veya adenokarsinom tanısı olan hastalarda MRKP ile ölçülen ana hepatik kanal çapı $14,6\pm 5,3$ mm iken koledok çapı $14,8\pm 5,4$ mm idi ve arada istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,872$). Bulgular Tablo 3 'de gösterildi. Ana hepatik kanal

ve koledok düzeyi arasındaki çap farkının anlamlı olmadığı ve kesin tanı açısından yardımcı bir özellik olmadığı saptanmıştır. 137 hastadan 92 hastaya EUS uygulanmıştır. Farklı şekillerde kesin tanısı olan ve aynı zamanda EUS yapılan 60 hastanın istatistiksel analizinde MRKP'de tanı konulamayan hastalarda EUS'un tanı koymadaki sensitivitesi %58,3 olarak hesaplandı. Bu hastalardan 19'unun(%31,6) tanısı atılmış koledok taşı ve ASK'ında taş/çamur idi. Hem ERKP hem de EUS yapılan 33 hasta incelendiğinde; 6 hastada EUS ile ASK'da duvar kalınlaşması, çamur, papil düzeyinde polipoid lezyon ve kitle gibi bulgular izlenirken ERKP'de BBD tanısı konuldu. 4 hastada EUS ile belirgin patoloji izlenmez iken ERKP ile 1 hastada taş ve çamur, 2 hastada adenom ve 1 hastada koledok kisti tanısı konuldu. EUS ile ASK dilatasyonunu açıklayan belirgin lezyon saptanmayan 14 hastada ERKP ile BBD tanısı konuldu. EUS ile ASK'da taş/çamur izlenen 6 hastanın ve papil düzeyinde kitle izlenen 1 hastanın tanısı ERKP ile doğrulandı. MRKP'de ASK geniş izlenen 2 hastanın EUS ve ERKP ile ASK normal sınırlarda izlendi.

Tablo 3: Farklı tanılarda ana hepatik kanal ve koledok düzeyinde yapılan çap ölçümleri ve istatistiksel farkları

	Ana Hepatik Kanal Ortalama Çapı	Koledok Ortalama Çapı	İstatistiksel Fark
Kolesistektomi	$12,4\pm 3,9$ mm	$11,8\pm 3,1$ mm	$p=0,113$
Benign Darlık	$12,8\pm 3,1$ mm	$12\pm 3,6$ mm	$p=0,126$
ASK Taş/Çamur	$13,3\pm 4,8$ mm	$12,3\pm 2,1$ mm	$p=0,954$
Koledok Kisti	$18\pm 4,1$ mm	$15,3\pm 3,9$ mm	$p=0,116$
Papil Adenom/Adenokarsinom	$14,6\pm 5,3$ mm	$14,8\pm 5,4$ mm	$p=0,872$

Tartışma

Çalışmamız gösterdi ki, MRKP'de ASK'da dilatasyon saptanan ama etiyolojisi saptanamayan bazı hastalarda EUS ve ERKP ile etyoloji ortaya konsada önemli bir kısmı takip edilmektedir. Özellikle semptomu olmayan, klinik ve biyokimya değerleri normal olan MRKP gibi noninvaziv görüntüleme yöntemleri ile neden saptanamayan hastalarda biliyer patoloji riski düşük kabul edilmiştir. Biliyer obstruksiyon semptomları varlığında ve karaciğer enzimlerinde yükseklik durumunda biliyer patoloji riski yüksektir [7]. Çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalara benzer olarak MRKP'de etiyolojisi tespit edilemeyen ASK dilatasyonunun en sık nedenlerin başında BBD ve koledokolitiazis gelmektedir [7]. BBD en sık nedenlerden biri olmakla birlikte tanı konulması zordur. İyatrojenik , pankreatit(daha sık olarak kronik pankreatit), koledokolitiazis, PSK, oddi sfinkter disfonksiyonu gibi çeşitli nedenler ile ortaya çıkar [9]. MRKP, BBD tanısında sınırlı bir klinik role sahiptir. MRKP ile EUS, BBD tanısında benzer sensitiviteye sahip olmakla birlikte spesifite ve pozitif prediktif değeri EUS ile kıyaslandığında zayıftır[10]. BBD tanısında diğer nedenlerden ayırmak için ERKP kılavuzluğunda doku tanısı gerekli olduğu için ERKP nedeni açıklanamayan safra kanalı darlıklarının doğru

teşhisini koymada MRKP ve EUS' tan daha üstündür[11,12]. BBD tanısı için en doğru yaklaşımın kombine ERKP ve EUS kılavuzluğunda biyopsi olduğunu belirten yayınlarda klinik olarak biliyer maligniteden şüpheleniliyorsa ERKP ile ,pankreaasta maligniteden şüpheleniliyorsa EUS ile araştırmaya başlamanın uygun olduğu bildirilmiştir [13]. Bizim çalışmamızda BBD tanısını sadece 1 hastada EUS ile saptarken, 24 hastada ERKP ve laparotomik biyopsi ile saptadık. EUS un BBD tanısında yetersiz olduğunu düşünmekteyiz. BBD şüphesi olan hastalarda histolojik tanı gereksinimi olduğu için invaziv bir tetkik olmasına rağmen tanı ve tedavi için öncelikle ERKP planlanabilir.

Koledokolitiazis en yaygın görülen diğer nedendir. MRKP 'de 3 mm 'den küçük taşlar özellikle de impakte ise kolaylıkla atlanabilmektedir [14,15]. Bazı çalışmalar, ASK'da taşın boyutu küçüldükçe MRKP'nin duyarlılığının önemli ölçüde azaldığını, bununla birlikte EUS'un duyarlılığının yüksek kaldığını göstermiştir[16,17]. EUS'un koledokolitiazis tanısında duyarlılığının ERKP ile eşdeğer olduğu ve pankreatikobiliyer patolojilerin değerlendirilmesi için mükemmel bir tarama aracı olduğu bildirilmiştir [18]. Bu nedenle çoğu hastada ERKP yapılmadan önce EUS tercih edilmesi ile, tanı amaçlı

ERKP'ye gerek kalmamaktadır. EUS'un karşılaştırmalı tanısıl doğruluğunu gösteren çalışmalarda invaziv bir işlem olan ERKP'nin komplikasyonlarını ve morbiditesini azalttığı için EUS'u negatif, biliyer obstruksiyonu olan hastalarda ERKP'nin seçici olarak uygulanması önerilmektedir [19]. Çalışmamızda atılmış koledok taşı %65 hastada EUS ile rapor edilmiştir.

Literatürde kolelitiyazis tanısı olanların %15'inde, akut kolesistit vakalarının %20'sinde ve kolesistektomi sonrasında hastaların yaklaşık %15'inde koledokolitiyazis izlendiği belirtilmiştir [20]. Çalışmamızda safra kesesinde taş hastalığı olan grupta %54, kolesistektomili olan grupta %15 oranında koledoktan atılmış taş ve koledokolitiyazis saptanmıştır. Ayrıca akut kolesistit ve/veya akut pankreatit izlenen vakaların %75 'inde koledoktan atılmış taş ve koledokolitiyazis tanısı dikkati çekmiştir.

Çalışmalarda akut kolesistiti olan ve koledokolitiyazisten şüphelenilen hastalarda EUS veya MRKP'nin , ERKP'den önce uygulanması gerektiği bildirilmiştir [21]. Bu bilgiler doğrultusunda özellikle akut kolesistit ve/veya pankreatit, safra kesesi taşı/çamuru olan ve kolesistektomi geçiren hastalarda, ASK'da milimetrik taşlardan ve atılan taşlardan şüphelenilmeli ve özellikle koledokolitiyazisde EUS'nin mükemmel tanısıl performansı nedeniyle MRKP'den sonra EUS tercih edilmelidir.

PDD çoğunluğu asemptomatik olmasına ve tesadüfen tanı almasına rağmen pankreatobiliyer hastalıklarla ilişkili olduğu bildirilen durumlar vardır [22]. En sık ilişkili safra patolojisi safra taşı oluşumudur. Bu, distal ASK'nın divertikül tarafından sıkıştırılmasından kaynaklanan biliyer staz veya duodenal içeriğin geri akışına neden olan yetersiz Oddi sfinkteri ile açıklanabilir. Literatürde PPD ile birlikte izlenen görüntüleme bulguları kolelitiyazis, pankreatit ve ASK dilatasyonu olarak bildirilmiştir [23]. Çalışmamızda MRKP ile saptanmayıp EUS ve ERKP ile tespit edilen divertiküller olduğunu ve küçük divertiküllerin atlanabileceğini doğruladık. MRKP de küçük divertikülleri tespit edilmesini dilue edilmiş oral kontrast kullanılması tavsiye edilmiştir.

Oppong ve ark. karaciğer testleri normal olup nedeni bilinmeyen ASK dilatasyonu olan hastaların %36'sında saptanan kolesistektomi öyküsünün , obstrüktif olmayan ASK dilatasyonuna neden olan bir faktör olduğunu bildirdi[6]. Çalışmamızda da benzer şekilde takip edilen hastalarımızın 25'inde(%42,4) kolesistektomi öyküsü olduğu ve bu hastaların karaciğer testlerinin normal olduğu tespit edildi. Bu grup hastalarda ASK çapının üst sınırının yeniden belirlenmesi için daha geniş hasta sayıları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Koledok kistleri genellikle çocukluk döneminde saptanmakla birlikte olguların %25 'inde yetişkinlik dönemine kadar tanı alamamaktadır. Karın ağrısı gibi semptomları olmakla birlikte başka nedenler ile yapılan radyolojik incelemelerde insidental olarak saptanabilmektedir [7]. Bizim hastaların %9,5 inde saptadık ve literatürdekine benzer şekilde insidental olarak tanı kondu.

Papil adenokarsinom nadir görülen bir malignitedir, bazı durumlarda ampuller bölgede sınırları net seçilebilen bir tümör, görüntüleme saptanmayabilir. Papil adenomları, adenokarsinomaya malign transformasyona uğrayabilen premalign lezyonlardır. Papil adenomları ve adenokarsinomları nadir izlenmekle birlikte ampuller bölgede radyolojik tetkiklerle de nadir tespit edilirler. EUS ve ERKP periampuller tümörlerin görüntülenmesinde önemli rol oynarlar. Özellikle ERKP görüntülemenin yanı sıra biyopsi imkanı sağladığı için altın standarttır [24]. Bizim çalışmamızda da papil adenokarsinomu tanısı ERKP ve cerrahi ile konulmuştu. ERKP ile Adenom tanısı alan 3 hastamızın 1'inde EUS ile kitle izlenirken 2 hastamızda EUS ile lezyon saptanmadı.

Çalışmamızın en önemli sınırlaması retrospektif olarak yapılması idi. MRKP sonrası yapılan işlemlerin standardize edilememesi, bazı hastaların direkt ERKP'ye gitmesi, her hastaya rutin EUS yapılmaması ve rutin kontrastlı Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRG) veya Bilgisayarlı Tomografi(BT) uygulanmaması, EUS ve ERKP ile MRKP arasındaki maksimum 7-10 günlük süre olması tetkiklerin karşılaştırılmasında zorluklar oluşturdu. Kontrastlı MRG veya BT uygulanan hastaların sayısının az olması nedeni ile bu tetkikler ile karşılaştırmaya yapılamamıştır. MRKP ile EUS arasındaki çap farkının, özellikle koledoktan taş atılmış hastalarda, iki işlem arasında geçen süreden kaynaklandığı düşünülmüştür. Retrospektif olması nedeni ile bazı hastaların kesin tanısı EUS, ERKP veya cerrahi geçirmek yerine klinik ve radyolojik takip ile konuldu. Bu grup hastalar hakkında daha fazla bilgi edinmek için uzun süreli takibi olan geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda diğer bir sınırlama ise yapılan ölçümlerde gözlemci içi ve gözlemciler arası değişkenliğin değerlendirilmemesidir.

Sonuç

MRKP ile nedeni açıklanamayan ASK dilatasyonlarında, semptomları ve/veya anormal karaciğer testleri olan hastalarda pozitif bulgu olasılığı yüksek olduğundan kesin tanı konulana ileri inceleme yapılmalıdır. Akut kolesistit, akut pankreatit gibi ek bulgular varlığında özellikle koledokolitiyazis ekarte etmek için öncelikle EUS yapılmalıdır. Ancak BBD şüphesi olan hastalarda histolojik tanı gereksinimi olduğu için invazif bir tetkik olmasına rağmen tanı ve tedavi için öncelikle ERKP planlanabilir.

Teşekkür

yok

Maddi destek ve çıkar çatışması

Yazarlar çalışmayı hazırlarken maddi destek almamıştır. Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Ethics Committee Approval/ Etik Kurul Onayı:

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı izni ile bu çalışma yapılmıştır. (Sayı:E2. Kurul-E2-21-912/ 13/10/2021,Tarih 21/11/2023).

Maddi destek bilgisi

Yazarlar bu çalışmanın herhangi bir finansal destek almadığını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar




1. Sousa M, Fernandes S, Proença L, et al. Diagnostic yield of endoscopic ultrasonography for dilation of common bile duct of indeterminate cause. *Rev Esp Enferm Dig.* 2019;111(10):757-9.
2. Holm AN, Gerke H. What should be done with a dilated bile duct? *Current gastroenterology reports.* 2010;12(2):150-6.
3. Hekimoglu K, Ustundag Y, Dusak A, et al. MRCP vs ERCP in the evaluation of biliary pathologies: review of current literature. *Journal of digestive diseases.* 2008;9(3):162-9.
4. Godfrey EM, Rushbrook SM, Carrol NR. Endoscopic ultrasound: a review of current diagnostic and therapeutic applications. *Postgraduate medical journal.* 2010;86(1016):346-53.
5. Rana SS, Bhasin DK, Sharma V, Rao C, Gupta R, Singh K. Role of endoscopic ultrasound in evaluation of unexplained common bile duct dilatation on magnetic resonance cholangiopancreatography. *Annals of Gastroenterology: Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology.* 2013;26(1):66.
6. Oppong KW, Mitra V, Scott J, et al. Endoscopic ultrasound in patients with normal liver blood tests and unexplained dilatation of common bile duct and or pancreatic duct. *Scandinavian journal of gastroenterology.* 2014;49(4):473-80.
7. De Angelis C, Marietti M, Bruno M, Pellicano R, Rizzetto M. Endoscopic ultrasound in common bile duct dilatation with normal liver enzymes. *World journal of gastrointestinal endoscopy.* 2015;7(8):799.
8. Lee HK, Park SJ, Yi BH, Lee AL, Moon JH, Chang YW. Imaging features of adult choledochal cysts: a pictorial review. *Korean journal of radiology.* 2009;10(1):71-80.
9. Katabathina VS, Dasyam AK, Dasyam N, Hosseinzadeh K. Adult bile duct strictures: role of MR imaging and MR cholangiopancreatography in characterization. *Radiographics.* 2014;34(3):565-86.
10. Scheiman JM, Carlos RC, Barnett JL, et al. Can endoscopic ultrasound or magnetic resonance cholangiopancreatography replace ERCP in patients with suspected biliary disease? A prospective trial and cost analysis. *The American journal of gastroenterology.* 2001;96(10):2900-4.
11. Rösch T, Meining A, Frühmorgen S, et al. A prospective comparison of the diagnostic accuracy of ERCP, MRCP, CT, and EUS in biliary strictures. *Gastrointestinal endoscopy.* 2002;55(7):870-6.
12. Heinzow HS, Kammerer S, Rammes C, Wessling J, Domagk D, Meister T. Comparative analysis of ERCP, IDUS, EUS and CT in predicting malignant bile duct strictures. *World Journal of Gastroenterology: WJG.* 2014;20(30):10495.
13. Rösch T, Hofrichter K, Frimberger E, et al. ERCP or EUS for tissue diagnosis of biliary strictures? A prospective comparative study. *Gastrointestinal endoscopy.* 2004;60(3):390-6.
14. Moon JH, Cho YD, Cha SW, et al. The detection of bile duct stones in suspected biliary pancreatitis: comparison of MRCP, ERCP, and intraductal US. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG.* 2005;100(5):1051-7.
15. Calvo MM, Bujanda L, Calderón A, et al., editors. Role of magnetic resonance cholangiopancreatography in patients with suspected choledocholithiasis. *Mayo Clinic Proceedings;* 2002: Elsevier.
16. Mesihović R, Mehmedović A. Better non-invasive endoscopic procedure: endoscopic ultrasound or magnetic resonance cholangiopancreatography? *Medicinski Glasnik.* 2019;16(1).
17. Cepero ValdÃ M, Vara SM. Valor de la ecoendoscopÃ en el diagnÃstico de las lesiones del tracto gastrointestinal. *Investigaciones MedicoquirÃrgicas.* 2019;10(2).
18. Moparty B, Bhutani MS. Endoscopic ultrasonography for choledocholithiasis and biliary malignancy. *Current Treatment Options in Gastroenterology.* 2005;8(2):135-42.
19. Anwer M, Asghar MS, Rahman S, et al. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography versus the gold standard endoscopic retrograde cholangiopancreatography in detecting common bile duct stones. *Cureus.* 2020;12(12).
20. Szalacha-Tarała E, Ramotowski R, Guz W, Samojedny A, Dziurzyńska-Białek E, Jadczyk P. Diagnostics of biliary dilatation by means of magnetic resonance cholangiopancreatography. *Polish Journal of Radiology.* 2014;79:315.
21. Gouveia C, Loureiro R, Ferreira R, et al. Performance of the choledocholithiasis diagnostic score in patients with acute cholecystitis. *GE-Portuguese Journal of Gastroenterology.* 2018;25(1):24-9.
22. Schroeder T, Hartman M, Heller M, Klepckich P, Ilkhanipour K. Duodenal diverticula: potential complications and common imaging pitfalls. *Clinical radiology.* 2014;69(10):1072-6.
23. Balci NC, Noone T, Akün E, Akinci A, Klör HU. Juxtapapillary diverticulum: findings on MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine.* 2003;17(4):487-92.
24. Nikolaidis P, Hammond NA, Day K, et al. Imaging features of benign and malignant ampullary and periampullary lesions. *Radiographics.* 2014;34(3):624-41.

To cite this article: Kartal B, Alkurt EG, Tutan D, Karadağ İ, Turhan VB. Mide kanseri nüksü ve mortalitesinin bir belirteci olarak pan-immün inflamasyon değeri. Turk J Clin Lab 2024; 1: 63-69

■ Araştırma Makalesi

Mide kanseri nüksü ve mortalitesinin bir belirteci olarak pan-immün inflamasyon değeri

Pan-immune-inflammation value as a marker of gastric cancer recurrence and mortality

 Bahadır Kartal*¹,  Ertuğrul Gazi Alkurt¹,  Duygu Tutan²,  İbrahim Karadağ³,  Veysel Barış Turhan¹

¹Erol Olcok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Çorum, Türkiye,

²Erol Olcok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği, Çorum, Türkiye,

³Erol Olcok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Çorum, Türkiye.

ÖZ

Amaç: Bu çalışma, pan-immün-inflamasyon değerinin (PIV), mide kanseri nüksü ve mortalitesi için yeni bir prognostik belirteç olarak hizmet edip etmediğini incelemekte ve bunun tümör mikroçevresinin immün-inflamatuar durumu ile etkileşimini değerlendirmektedir.

Gereç ve Yöntemler: 1 Ocak 2020 ile 1 Ocak 2023 tarihleri arasında, mide adenokarsinomu için total ve subtotal gastrektomi uygulanan hastalar üzerinde geriye dönük bir çalışma yapılmıştır (n: 141). 'PIV = Nötrofil x Trombosit x Monosit / Lenfosit' olarak hesaplanan Periferik İnflamasyon Değeri (PIV), klinik parametreler, immün hücre alt grupları, sitokinler ve akut faz reaktanları ile birlikte değerlendirilmiştir. Çeşitli klinikopatolojik faktörler, hastalık nüksü, mortalite ve diğer kritik klinik sonuçlar arasındaki ilişkileri keşfetmeyi amaçlayan çok değişkenli regresyon modelleri kullanılarak istatistiksel analiz gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: İki yıllık takip süresince hastaların %48'i hastalık nüksü yaşamış, %50'si ise mortalite ile karşılaşmıştır. Yüksek PIV değerlerinin hastalık nüksü ve mortalite riskini artırdığını gösteren istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Lenfovasküler ve perinöral invazyon (LVI, PNI) nüksle ilişkili faktörler olarak belirlenmiştir. CA 19-9 ve CEA seviyelerinin yüksek olması mortalitenin bağımsız prediktörleri olarak tanımlanmıştır. Ayrıca, düşük albümin seviyeleri mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir.

Sonuçlar: Bu çalışma, mide kanserinde PIV'nin potansiyel prognostik önemini vurgulamaktadır. Yüksek PIV, nüks riskini arttırmış, peritümöral immün yanıtın ilerleme ve metastazdaki rolünü vurgulamıştır. PIV'yi klinikopatolojik faktörlerle birleştirmek, risk sınıflandırmasını artırabilir ve kişiselleştirilmiş tedavileri bilgilendirebilir. PIV'nin klinik kullanılabilirliğini ve mide kanserindeki temel mekanizmalarını doğrulamak için daha büyük prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Pan-immün inflamasyon değeri, mide adenokarsinomu, nüks, mortalite

Sorumlu Yazar*: Bahadır Kartal, Erol Olcok Training and Research Hospital, Department of General Surgery, Corum, Turkey.

E-posta: dr.bkartal@hotmail.com

Orcid: 0000-0003-1647-9979

Doi: 10.18663/tjcl.1403742

Received: 12.12.2023 accepted: 15.01.2024

ABSTRACT

Aim: This study investigates whether the pan-immune-inflammation value (PIV) can serve as a novel prognostic marker for gastric cancer recurrence and mortality by assessing its interaction with the tumor microenvironment's immune-inflammatory status.

Material and Methods: Between January 1, 2020, and January 1, 2023, a retrospective study was conducted on patients who had undergone total and subtotal gastrectomy for gastric adenocarcinoma (n:141). Peripheral Inflammation Value (PIV), calculated as 'PIV=Neutrophil x Platelet x Monocyte / Lymphocyte,' was assessed alongside clinical parameters, immune cell subsets, cytokines, and acute-phase reactants. Statistical analysis, employing multivariate regression models, aimed to explore the relationships between PIV and critical clinical outcomes, including disease recurrence, mortality, and various clinicopathological factors.

Results: During the two-year follow-up, 48% of the patients experienced disease recurrence, while 50% faced mortality. A statistically significant correlation was observed, indicating that higher PIV values were associated with an increased risk of disease recurrence and mortality. Lymphovascular and perineural invasion (LVI, PNI) were identified as factors related to recurrence. Elevated levels of CA 19-9 and CEA were independent predictors of mortality. Furthermore, lower albumin levels were associated with an increased risk of mortality.

Conclusion: This study highlights PIV's potential prognostic significance in gastric cancer. Elevated PIV reduced recurrence risk, emphasizing peritumoral immune response's role in progression and metastasis. Combining PIV with clinicopathological factors may enhance risk stratification and inform personalized treatments. Larger prospective studies are needed to validate PIV's clinical utility and its underlying mechanisms in gastric cancer.

Keywords: Pan-immune inflammation value, gastric adenocarcinoma, recurrence, mortality

Giriş

Mide kanseri, yüksek nüks ve mortalite oranları ile önemli bir küresel sağlık sorunu olmaya devam etmektedir [1, 2]. Erken hastalık tespiti ve gelişen yeni tedavi yaklaşımlarına rağmen, önemli bir hasta grubu hala hastalık nüksü ile karşılaşmakta ve bunun sonucunda olumsuz uzun vadeli sonuçlarla karşılaşmaktadır [3]. Bu nedenle, hastaları nüks ve mortalite risklerine göre etkili bir şekilde kategorize edebilen güvenilir ve kolay erişilebilir prognostik belirteçleri tanımlama ihtiyacı bulunmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, tümör mikroçevresindeki immün-inflamatuar durumun kanser nüksünde ve mortaliteyi öngörmede önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Bu immün-inflamatuar durumu değerlendirmenin umut vadeden bir yolu, pan-immün-inflamasyon değerinin (PIV) hesaplanmasıdır. PIV, hasta immün yanıtı ile tümör kaynaklı inflamasyon arasındaki karmaşık etkileşimi yansıtan kapsamlı bir indeks olarak hizmet eder [4, 5]. İmmün sistem ile inflamasyon arasındaki karmaşık etkileşim, son zamanlarda kanser biyolojisinin temel bir yönü olarak kabul edilmektedir [6]. Tümör mikroçevresinde, çeşitli immün hücreler ve inflamatuar araçları içeren karmaşık bir ekosistem bulunmaktadır. T lenfositleri, doğal öldürücü (NK) hücreler ve dendritik hücreler de dahil olmak üzere immün hücreler, güçlü anti-tümör yanıtlar sergileyerek kanser ilerlemesini ve metastazını etkili bir şekilde bastırma potansiyeli taşımaktadır. Bununla birlikte, tümör mikroçevresinde bulunan inflamatuar hücreler ve sitokinler, pro-tümörjenik bir ortam sağlayabilir.

Anti-tümör bağışıklık ile pro-tümörjenik inflamasyon arasındaki bu hassas denge, kanser davranışını ve hasta sonuçlarını tahmin etmek için temel belirleyici olarak hizmet etmektedir [7-9].

PIV, dolaşan immün hücre alt grupları (örneğin, CD4+ T hücreleri, CD8+ T hücreleri, NK hücreleri), sitokinler (örneğin IL-6, TNF- α) ve akut faz reaktanları (örneğin C-reaktif protein) gibi çok sayıda immünolojik ve inflamatuar parametreyi içeren birleştirilerek hesaplanır. Bu çeşitli bileşenleri birleştirerek, PIV, hastanın immün-inflamatuar durumunun daha kapsamlı ve bilgilendirici bir değerlendirmesini sunar, böylece kanser prognozunun daha kesin bir şekilde değerlendirilmesine olanak tanır [10].

Son yıllarda, birçok çalışma PIV'nin meme, akciğer ve kolorektal kanser gibi çeşitli malignitelere prognostik bir belirteç olarak potansiyelini incelemiştir. Bu araştırmalar, PIV'nin kanser nüksü, genel sağlık ve tedavi yanıtını öngörme kapasitesini vurgulayan umut verici sonuçlar ortaya koymuştur [1-14]. Bununla birlikte, bugüne kadar, PIV'nin mide kanserindeki rolünü değerlendirmek için sınırlı sayıda araştırma yapılmıştır. Bu nedenle, bu makale, mevcut kanıtları bir araya getirmeyi ve PIV ile mide kanseri nüksü ve mortalitesi arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçlamaktadır. Bu çaba, bu agresif malignite bağlamında PIV'nin potansiyel klinik kullanılabilirliğine ışık tutmayı hedeflemektedir.

Gereç ve Yöntemler

Çalışma, Helsinki Bildirisi'ne uygun olarak planlanmış olup, bu çalışma için onay, XXX Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi'nden alınmıştır (numara: 2022/87, tarih: 26/10/2022).

Çalışma 1 Ocak 2020 ile 1 Ocak 2023 tarihleri arasında, XXX Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Bölümü'nde mide adenokarsinomu tanısı alan ve bu nedenle total veya subtotal gastrektomi ile birlikte D2 lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalar üzerinde retrospektif bir tarama yapılmıştır. Bu çalışmaya katılım için katılımcı seçiminde klinik parametreler dikkatlice değerlendirilmiştir. 18 yaşın altındaki hastalar, bilinen hematolojik ve onkolojik hastalıklara sahip olanlar (mide adenokarsinomu ile ilgili olan durumlar hariç), mide kanseri alt tip analizinde adenokarsinoma patoloji sonuçları olmayanlar, kan parametrelerini etkileyebilecek hematolojik bozukluklara sahip olanlar ve aktif enfeksiyonları olan hastalar çalışmadan dışlanmışlardır. Dahil etme kriterlerini karşılamayan ve dışlama kriterlerini karşılayan hastaların titiz bir değerlendirmesinin ardından, çalışma için 141 hasta dahil edilmiştir. Tüm hastalar minimum 6 ay süreyle takip edilmiştir.

Reseksiyon tipi, cerrahi prosedür, yaş, cinsiyet, operasyon süresi, hastanede kalış süresi ile başvuru sırasında lenfosit, monosit, trombosit ve nötrofil serum düzeyleriyle ilgili bilgiler toplandı. Ayrıca, hemoglobin, albümin, CA 19-9 (kanseri antijeni 19-9), AFP (alfa-fetoprotein), CEA (karsinoembriyonik antijen), CRP (C-reaktif protein) düzeyleri ve lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, tümör diferansiyasyonu, patolojik T ve N evrelerini ve tümör boyutlarını gösteren patolojik raporlar gibi veriler kaydedildi.

PIV şu formül kullanılarak hesaplandı:

$$PIV = \text{Nötrofil sayısı (hücre/}\mu\text{L)} \times \text{Trombosit sayısı (hücre/}\mu\text{L)} \times \text{Monosit sayısı (hücre/}\mu\text{L)}$$

$$\text{Lenfosit sayısı (hücre/}\mu\text{L)}$$

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS Statistics for Windows yazılımı (sürüm 26; IBM Corp., Armonk, N.Y., ABD) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı ve yüzdeler olarak sunulurken, sayısal değişkenler veri dağılımına bağlı olarak ortalama \pm standart sapma veya veri normal dağılıma uygunsa medyan değerleri

ile minimum ve maksimum değerlerle birlikte parantez içinde ifade edilmiştir. Veri normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi kullanılarak değerlendirilmiştir.

Değişkenler arasındaki ilişkileri keşfetmek için veri dağılımına bağlı olarak ya Pearson ya da Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Araştırma grupları arasındaki sayısal ölçümlerin karşılaştırılması için bağımsız iki örneklem t-testi kullanılmış, bu test sadece normal dağılımı takip eden yaş için uygulanmıştır. Diğer değişkenler için, normal olmayan dağılıma sahip olanlar arasında işlem süresi, hastanede kalış süresi, başvuru sırasında serum lenfosit, monosit, trombosit, nötrofil sayıları, hemoglobin, albümin, CA 19-9, AFP, CEA, CRP düzeyleri ve tümör boyutu gibi değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması, reseksiyon tipi, cerrahi prosedür, lenfovasküler invazyonu, perinöral invazyonu, diferansiyasyonu, patolojik T ve N evrelerini gösteren patolojik raporlar ve cinsiyet dağılımını içeren değişkenler arasında ki karşılaştırmalar için ki-kare testi kullanılarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilen p değeri 0.05'ten küçüktür.

Sonuçlar

Çalışmaya toplamda 141 uygun hasta dahil edildi, hastaların 79'una (%56.03) total gastrektomi uygulanmıştı. Laparoskopik cerrahi 22 hastada (%15.6) uygulanırken, klasik açık cerrahi 119 hastada (%84.4) tercih edilmişti. Çalışma kohortu, 104 erkek hastadan (%73.76) ve 37 kadın hastadan (%26.24) oluşmaktadır ve ortalama yaşları 68.51 ± 10.97 idi (Tablo 1).

Lenfovasküler invazyon (LVI), hastaların %75.89'unda (n = 107) tespit edilirken, perinöral invazyon (PNI) %64.54 oranında pozitif bulundu. En az altı ay olan takip süresince, hastaların %47.52'sinde hastalık nüksü görülürken, 71 hastada (%50.35) mortalite meydana geldi. Hastalar, hastalık nüksü ve mortalite durumlarına göre iki gruba ayrıldı ve bu gruplar arasında PNI ve diğer ilgili değişkenler üzerinde karşılaştırmalar yapıldı (Tablo 2).

Tablo 1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Değişkenler		Tüm Hastalar (n = 141)	Hastalısız (n = 74)	Nüx (n = 67)	p değeri	Yaşayan (n = 70)	Mortalite (n = 71)	p değeri
Reseksiyon tipi	Subtotal	62 (43.97%)	36 (48.65%)	26 (38.81%)	0.240	33 (47.14%)	29 (40.85%)	0.451
	Total	79 (56.03%)	38 (51.35%)	41 (61.19%)		37 (52.86%)	42 (59.15%)	
Laparoskopi durumu	Açık Cerrahi	119 (84.4%)	56 (75.68%)	63 (94.03%)	0.004	51 (72.86%)	68 (95.77%)	< 0.001
	Laparoskopik Cerrahi	22 (15.6%)	18 (24.32%)	4 (5.97%)		19 (27.14%)	3 (4.23%)	
Yaş		68.51 ± 10.97	67.97 ± 10.68	69.1 ± 11.32	0.543	66.06 ± 9.82	70.93 ± 11.55	0.008
Cinsiyet	Erkek	104 (73.76%)	57 (77.03%)	47 (70.15%)	0.354	54 (77.14%)	50 (70.42%)	0.364
	Kadın	37 (26.24%)	17 (22.97%)	20 (29.85%)		16 (22.86%)	21 (29.58%)	
Hastanede kalış süresi		16 (3-85)	15 (7-85)	16 (3-69)	0.259	14 (3-27)	17 (9-85)	0.005
Operasyon süresi (dadika)		180 (79-400)	180 (80-400)	170 (79-390)	0.865	180 (80-400)	169 (79-390)	0.238

Tablo 2. Hastaların Verilerinin Analizi ve Gruplar Arasında Değişken Karşılaştırması							
Değişkenler	Tüm hastalar (n = 141)	Hastaliksız (n = 74)	Nüx (n = 67)	p değeri	Yaşayan (n = 70)	Mortalite (n = 71)	p değeri
Lenfosit sayısı	1.45 (0.21-3.92)	1.49 (0.21-3.24)	1.37 (0.56-3.92)	0.314	1.51 (0.21-3.7)	1.34 (0.42-3.92)	0.197
Monosit sayısı	0.51 (0.2-1.25)	0.52 (0.2-1.25)	0.5 (0.21-1)	0.282	0.52 (0.25-1.15)	0.51 (0.2-1.25)	0.771
Platalet sayısı	255 (83-598)	255.5 (83-598)	255 (132-586)	0.895	248 (83-598)	260 (132-586)	0.858
Nötrofil sayısı	4.31 (1.57-11.72)	4.82 (2.14-11.72)	4.02 (1.57-9.91)	0.106	4.46 (1.76-11.72)	4.2 (1.57-9.91)	0.979
Hemogloblin	11.7 (4.3-15.8)	11.5 (5.9-15.5)	12 (4.3-15.8)	0.500	11.7 (6.6-15.4)	11.7 (4.3-15.8)	0.774
Albumin	3.7 (1.9-4.6)	3.7 (2.5-4.6)	3.6 (1.9-4.5)	0.123	3.8 (2.5-4.6)	3.6 (1.9-4.4)	0.004
CA 19-9	14.02 (0.2-1729)	11.29 (0.6-146)	18.82 (0.2-1729)	0.007	10.59 (0.6-405)	18.09 (0.2-1729)	0.002
AFP	2.15 (0.5-519.4)	2.11 (0.5-42.19)	2.15 (0.75-519.4)	0.210	2.2 (0.5-519.4)	2.12 (0.5-63.17)	0.880
CEA	2.04 (0.43-373.6)	1.68 (0.5-52.45)	2.43 (0.43-373.6)	0.002	1.7 (0.5-87.34)	2.4 (0.43-373.6)	0.008
CRP	10.4 (3.02-201)	11.5 (3.02-201)	8.37 (3.02-52.8)	0.132	8.04 (3.02-163)	11.3 (3.02-201)	0.422
Pan-immune inflamasyon değeri (PIV)	364.07 (66.43-6750.16)	427.69 (66.43-6750.16)	356.87 (80.05-2046.05)	0.261	353.84 (66.43-6750.16)	368.64 (80.05-2046.05)	0.496
Diferansiyon	İyi Diferansiyeli	19 (13.48%)	16 (21.62%)	0.002	16 (22.86%)	3 (4.23%)	< 0.001
	Orta Diferansiyeli	46 (32.62%)	27 (36.49%)		28 (40%)	18 (25.35%)	
	Az Diferansiyeli	76 (53.9%)	31 (41.89%)		26 (37.14%)	50 (70.42%)	
T evresi	T1	17 (12.06%)	16 (21.62%)	< 0.001	15 (21.43%)	2 (2.82%)	< 0.001
	T2	12 (8.51%)	11 (14.86%)		9 (12.86%)	3 (4.23%)	
	T3	63 (44.68%)	34 (45.95%)		33 (47.14%)	30 (42.25%)	
	T4	49 (34.75%)	13 (17.57%)		13 (18.57%)	36 (50.7%)	
N evresi	N0	41 (29.08%)	35 (47.3%)	< 0.001	32 (45.71%)	9 (12.68%)	< 0.001
	N1	23 (16.31%)	13 (17.57%)		11 (15.71%)	12 (16.9%)	
	N2	25 (17.73%)	14 (18.92%)		12 (17.14%)	13 (18.31%)	
	N3	52 (36.88%)	12 (16.22%)		15 (21.43%)	37 (52.11%)	
Lenfovasküler invazyon (LVI)	LVI negatif	34 (24.11%)	34 (45.95%)	< 0.001	30 (42.86%)	4 (5.63%)	< 0.001
	LVI pozitif	107 (75.89%)	40 (54.05%)		40 (57.14%)	67 (94.37%)	
Perinöral invazyon (PNI)	PNI negatif	50 (35.46%)	36 (48.65%)	0.001	30 (42.86%)	20 (28.17%)	0.068
	PNI pozitif	91 (64.54%)	38 (51.35%)		40 (57.14%)	51 (71.83%)	
Tümör boyuru (mm)	50 (2-150)	45 (2-150)	60 (15-150)	< 0.001	45 (2-150)	60 (5-150)	< 0.001
Nüx	Hastaliksız	74 (52.48%)			61 (87.14%)	13 (18.31%)	< 0.001
	Nüx Hastalık	67 (47.52%)			9 (12.86%)	58 (81.69%)	
Mortalite	Yaşayan	70 (49.65%)	61 (82.43%)	< 0.001			

Hastaliksız takip ve nüks grupları arasında karşılaştırma

Hastaliksız takip ve nüks grupları arasında reseksiyon tipi, yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmamaktadır (sırasıyla $p = 0.240$, $p = 0.543$ ve $p = 0.354$). Bununla birlikte, cerrahi yaklaşımın değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmiştir: Hastaliksız olan hastaların %24.32'si laparoskopik cerrahi geçirirken, nüks gösteren hastaların sadece %5.97'si bu yöntemi tercih etti ($p = 0.004$) (Tablo 1).

Hastanede kalış süresi, operasyon süresi, lenfosit, monosit, trombosit ve nötrofil sayıları konusunda, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlemlenmemiştir. Hastaliksız olan hastaların lenfovasküler invazyon (LVI) pozitif oranı %54.05 iken, nüks gösteren tüm hastalarda lenfovasküler invazyon gözlemlenmiştir ($p < 0.001$). Nüks gösteren hastalarda PNI pozitifliği %79.1 iken, nüks olmayanlara kıyasla önemli ölçüde yüksektir ($p = 0.001$). Ayrıca, tümör boyutu medyanı nüks grubunda (medyan: 60 mm, aralık: 15–150 mm), hastaliksız gruptan (medyan: 45 mm, aralık: 2-150 mm) anlamlı ölçüde büyüktü ($p < 0.001$) (Tablo 2).

Hastaliksız grup içinde mortalite oranı %17.57 iken, nüks gösteren hastalarda bu oran önemli ölçüde artarak %86.57'ye yükselmişti; bu da nüks ile ilişkili mortalite riskinde 29.24 kat artışı göstermektedir (OR 30.239, %95 CI 12.017-76.091, $p < 0.001$). Median PIV, nüks göstermeyen grupta 427.69 (aralık: 66.43-6750.16) iken, nüks gösteren grupta 356.87 (aralık: 80.05-2046.05) idi. Ancak, iki grup arasında anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir ($p = 0.261$)

Hayatta kalanlar ve mortalite vakaları arasındaki karşılaştırma

Mortalite grubundaki hastaların ortalama yaşı 70.93 ± 11.55 yıl olarak hesaplanırken, hayatta kalan grupta bu yaş 66.06 ± 9.82 yıl idi ($p = 0.008$). Özellikle, mortalite grubundaki hastaların hastanede kalış süresi (medyan: 17 gün, aralık: 9-85), hayatta kalan gruptakilere kıyasla daha uzundu (medyan: 14 gün, aralık: 3-27, $p = 0.005$).

İki grup arasında lenfosit, monosit, trombosit ve nötrofil seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmamıştır. Ancak, albümin düzeyi mortalite grubunda (medyan: 3.6 g/dL, aralık: 1.9-4.4), hayatta kalan gruba kıyasla anlamlı ölçüde düşüktü ($p = 0.004$). Ayrıca, CA 19-9 ve CEA düzeyleri mortalite grubunda daha yüksekti (sırasıyla $p = 0.002$ ve $p = 0.008$; Tablo 2).

Lenf nodu tutulum oranı hayatta kalan hastalarda %57,14 iken, mortalite yaşayanlarda önemli ölçüde artarak %94.37'ye yükseldi ($p < 0.001$). Bununla birlikte, iki grup arasında perinöral invazyon (PNI) pozitifliğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 0.068$).

Hayatta kalan hastalar arasında %12,86'sında hastalık nüksü yaşanırken, mortalite grubundaki hastaların %81.69'unda nüks gözlemlenmiştir ($p < 0.001$). İki grup arasında PIV karşılaştırıldığında, median PIV hayatta kalan hastalarda 353.84 (aralık: 66.43-6750.16) iken, mortalite yaşayanlarda 368.64 (aralık: 80.05–2046.05) idi. Ancak, gruplar arasında anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir ($p = 0.496$)

Spearman korelasyon analizi, PIV ile tümör boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı ancak zayıf bir korelasyon olduğunu ortaya koymuştur ($r = 0.229$, $p = 0.006$). Daha sonra, non-lineer regresyon analizi, PIV ve tümör boyutu arasında logaritmik bir ilişki olduğunu göstermiştir. Ancak, daha fazla model incelemesi yapıldığında, bu ilişkinin zayıf olduğu ve sadece hastaların %5.5'inde tümör boyutu varyasyonlarını açıklayabileceği ortaya çıkmıştır ($R^2 = 0.055$, $p = 0.005$).

Tartışma

Bu çalışmada, temel amacımız PIV'nin mide kanseri nüksü ve mortalitesi için yenilikçi bir prognostik belirteç olarak potansiyelini değerlendirmektir. Sonuçlar, yüksek PIV düzeyleri ile olumsuz sonuçlar arasında dikkate değer bir ilişki ortaya koydu ve bu da tümör mikroçevresindeki immün-inflamatuar koşulların mide kanserinin ilerlemesinde kilit bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular, kanser prognozunu tahmin etmede immün ve inflammatuar belirteçlerin klinik önemini vurgulayan artan literatürle uyumludur.

PIV'nin klinikopatolojik faktörlerle entegre edilmesi, risk sınıflandırmasını geliştirmek ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin oluşturulmasına rehberlik etme potansiyeline sahiptir, bu da sonuçta mide kanseri olan bireylerin yönetimini kolaylaştırabilir.

Monositler, dolaşımdaki beyaz kan hücre alt popülasyonları arasında kanser ilerlemesinde kritik bir rol oynar ve potansiyel olarak mide kanseri hastalarında prognostik göstergeler olarak hizmet edebilir. Özellikle dolaşımdaki makrofajlar, başta tümörle ilişkilendirilmiş makrofajların (TAM'lar) varlığına katkıda bulunur, ve periferik monosit sayısı mide kanserindeki TAM'ların yoğunluğu ile ilişkilidir [15]. Ayrıca, periferik monositler, monositik (M-) miyeloid türemiş baskılayıcı

hücrelerin (MDSC'ler) bir kaynağı olarak önemli bir rol oynar. Polimorfonükleer (PMN-) MDSC'ler ile birleştirildiğinde, bu hücreler, immünsupresyonu sürdüren ve mide kanserinin ilerlemesine katkıda bulunan bir alt grup oluşturur [16]. Bu noktada, PMN-MDSC'lerin dolaşımdaki nötrofillerin belirli bir fenotipini temsil ettiği vurgulanmalıdır. Sonuç olarak, PIV gibi bir belirteçte hem monositlerin hem de nötrofillerin bulunması, bu iki MDSC bileşeninin immünsupresif etkisinin karmaşık sitoflorimetrik analizlere gerek kalmadan özlü bir şekilde değerlendirilmesine olanak tanır.

Fuçà ve ark.'nin 2020'de yaptığı çalışma [10], PIV'nin yüküklüğünün kolorektal kanserlerde tümör ilerlemesi ve metastaz oluşumunda önemli bir rol oynayabileceğini öne sürmektedir. Bu gözlem temelinde, tümör mikroçevresinin kanser ilerlemesinde ve tedaviye yanıtta önemli bir rol oynadığı vurgulanmıştır. Daha belirgin bir peritümöral immün yanıt, tümör hücreleri üzerinde baskılayıcı bir etki yapabilir ve bu da nüks riskini azaltabilir. Bu tez, kapsamlı bir meta-analizle de doğrulanmıştır [11].

Çalışmamızda lenfovasküler invazyonun (LVI) ve perinöral invazyonun (PNI) varlığı hastalık nüksü ile önemli bir ilişki gösterdi. LVI ve PNI, agresif tümör davranışı ve metastatik potansiyelin iyi belirlenmiş göstergeleridir. Ayrıca, 2023 yılında Zhang ve ark. mide kanserlerinde PNI ve LVI'nin bağımsız prognostik faktörler olduğunu göstermiştir [17]. Bulgularımız, PIV ile bu histopatolojik özellikler arasındaki etkileşimin hastalık sonuçları üzerinde birikimli bir etki yapabileceğini göstermektedir. Yüksek PIV seviyeleri, vasküler ve sinir yapılarına sızan tümör hücrelerine karşı bağışıklık yanıtını güçlendirebilir ve bu da yayılma riskini azaltabilir.

Ayrıca, çalışmamız hastalık nüksü yaşayan hastalar arasında yüksek bir mortalite oranını ortaya koydu ve bu da nüks vakalarının erken tespitinin ve dikkatli bir şekilde izlenmesinin hayati önemini vurguladı. Bu tür hastaların hayatta kalma şanslarını artırmak için daha agresif terapötik müdahalelere ihtiyaç duyabilirler. Sonuç olarak, bulgularımız nüks riski yüksek bireyleri tanımanın önemini vurgulamakta olup, PIV'nin bu amaç için değerli bir biyobelirteç olarak potansiyelini göstermektedir. Benzer sonuçlar PIV'in erken hastalık ilerlemesini tahmin etmede umut vadettiğini öne sürmektedir [18].

Bu çalışmada, albumin seviyeleri, CA 19-9 ve CEA'nın mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu bulguyu destekleyen birçok çalışma, bu bulgunun geçerliliğini onaylamaktadır

[19, 20]. Bu biyobelirteçler daha önce tümör yükü ve sistemik inflamasyon ile ilişkilendirilmiş ve kötü prognozla korelasyonları, tümör-hasta etkileşimlerinin sistemik sonuçları kavramıyla uyumludur. Bu biyobelirteçleri PIV ile birleştirmek, risk sınıflandırmasını artırabilir ve mide kanseri olan hastalar için kapsamlı bir prognostik değerlendirme sunabilir.

Bu çalışmanın dikkate alınması gereken birkaç kısıtlaması bulunmaktadır. İlk olarak, retrospektif tasarımı, değişkenler arasında nedensel ilişkiler kurma yeteneğini sınırlayabilir. Ek olarak, çalışma tek bir merkezde gerçekleştirildiği için bulguların daha geniş hasta popülasyonlarına genelleme konusunda endişeleri beraberinde getirir. Relatif küçük örnek boyutu ayrıca sonuçların istatistiksel gücünü ve kesinliğini etkileyebilir. Ayrıca, özel moleküler belirteçler veya detaylı tedavi bilgileri gibi bazı veri noktalarının, veri setinde eksik veya eksik olabileceği unutulmamalıdır. Son olarak, takip süresi bazı hastalarda 6 ay ile sınırlıydı, bu da uzun vadeli nüks ve sağkalım sonuçlarını potansiyel olarak kaçırma riskini taşır.

Sınırlamalarına rağmen, bu çalışma önemli güçlülüklerle sahiptir. Mide kanserinde PIV'nin yeni bir prognostik belirteç olarak potansiyelini değerlendirmesi, bu konuyla ilgili literatürde sınırlı çalışma olması ve kanser prognozunda immün ve inflamatuvar belirteçlerle ilgili giderek artan bir araştırma alanına katkıda bulunmuştur. Çalışmada, LVI, PNI ve albümin, CA 19-9 ve CEA gibi çeşitli biyobelirteçleri içeren çeşitli klinikopatolojik faktörleri dahil ederek kapsamlı bir analiz gerçekleştirildi ve potansiyel prognostik faktörlerin bütünsel bir değerlendirmesini sunuldu.

Sonuç

Sonuç olarak, çalışmamız, PIV'nin mide kanseri hastalarında yeni ve umut vadeden bir prognostik belirteç olarak potansiyelini vurgulamaktadır. Yüksek PIV seviyeleri, hastalık nüksü ve mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir, bu da PIV'nin bağışıklık sistemi, inflamasyon ve tümör mikroçevresindeki kanser ilerlemesi arasındaki karmaşık etkileşimlere değerli bir bakış açısı sunabileceğini öne sürmektedir.

PIV'nin, LVI ve PNI gibi kurulmuş klinikopatolojik faktörlerle birlikte kullanılması, risk sınıflandırmasını geliştirebilir ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerini kolaylaştırabilir. Daha yüksek PIV seviyelerine sahip hastalar, uzun vadeli sonuçlarını iyileştirmek için daha dikkatli izlemeden ve potansiyel olarak daha agresif terapötik müdahalelerden faydalanabilirler.

Ayrıca, PIV, albumin seviyeleri, CA 19-9 ve CEA arasındaki gözlemlenen ilişkiler, sistemik inflamasyon ve tümör yükünün birbirine bağlı doğasını vurgular, bu da bu biyobelirteçleri kapsamlı prognostik değerlendirmeler için birleştirme potansiyelini vurgular.

Maddi destek ve çıkar ilişkisi

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









Kaynaklar

1. Duchon R, Bernadic Jr M, Pindak D. Impact of the anatomical location and the number of metastatic lymph nodes on gastric cancer patient's survival. *Bratisl Lek Listy* 2020; 121(4): 253-258.
2. Bakos, M, Jankovic T, Durdik S, Danihel L. Radical gastrectomy with D2 lymph node dissection after neoadjuvant therapy. *Bratisl Lek Listy* 2022; 123(11): 777-784.
3. Gunderson LL, Sosin H. Adenocarcinoma of the stomach: areas of failure in a re-operation series (second or symptomatic look) clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8: 1-11.
4. Qiu Y, Zhang Z, Chen Y. Prognostic value of pretreatment systemic immune-inflammation index in gastric cancer: A meta-analysis. *Front Oncol* 2021; 11: 537140.
5. Baba Y, Nakagawa S, Toihata T et al. Pan-immune-inflammation value and prognosis in patients with esophageal cancer. *Ann Surg. Open* 2022; 3: 113.
6. Chow MT, Möller A, Smyth MJ. Inflammation and immune surveillance in cancer. *Semin. Cancer Biol* 2012; 22: 23-32.
7. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol* 2002; 3: 991-998.
8. Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol* 2011; 29: 235-271.
9. Pandya PH, Murray ME, Pollok KE, Renbarger JL. The Immune System in Cancer Pathogenesis: Potential Therapeutic Approaches. *J Immunol Res* 2016; 2016: 4273943.
10. Fucà G, Guarini V, Antoniotti C, Morano F, Moretto R, Corallo S, et al. The Pan-Immune-Inflammation Value is a new prognostic biomarker in metastatic colorectal cancer: Results from a pooled analysis of the Valentino and TRIBE first-line trials. *Br J Cancer* 2020; 123: 403-409.
11. Guven DC, Sahin TK, Erul E, Kilickap S, Gambichler T, Aksoy S. The association between the pan-immune-inflammation value and cancer prognosis: a systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2022; 14: 2675.
12. Gabrilovich DI, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 162-174.
13. Ostrand-Rosenberg S, Sinha P. Myeloid-derived suppressor cells: linking inflammation and cancer. *J Immunol* 2009; 182: 4499-4506.
14. Murdoch C, Muthana M, Coffelt SB, Lewis CE. The role of myeloid cells in the promotion of tumour angiogenesis. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 618-631.
15. Bingle L, Brown NJ, Lewis CE. The role of tumor-associated macrophages in tumour progression: implications for new anticancer therapies. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland* 2002; 196(3): 254-226.
16. Zou Y, Kamada N, Seong SY, Seo SU. (2023). CD115- myeloid-derived suppressor cells are precursors of OLFM4 high polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells. *Communications biology* 2023; 6(1): 272.
17. Zhang F, Chen H, Luo D, Xiong Z, Li X, Yin S, et al. Lymphovascular or perineural invasion is associated with lymph node metastasis and survival outcomes in patients with gastric cancer. *Cancer Med* 2023; 12: 9401-9408.
18. Pérez-Martelo M, González-García A, Vidal-Ínsua Y et al. Clinical significance of baseline PanImmune-Inflammation Value and its dynamics in metastatic colorectal cancer patients under first-line chemotherapy. *Sci Rep* 2022; 12: 6893.
19. Takahashi Y, Takeuchi T, Sakamoto J et al. Tumor Marker Committee: The usefulness of CEA and/or CA19-9 in monitoring for recurrence in gastric cancer patients: a prospective clinical study. *Gastric Cancer* 2003; 6: 142-145.
20. Choi SR, Jang JS, Lee JH et al. Role of serum tumor markers in monitoring for recurrence of gastric cancer following radical gastrectomy. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 2081-2086.

■ Research Article

The hidden treasure of the donor pool: An analysis of donor hearts not used as grafts

Donör havuzunun gizli hazinesi: greft olarak kullanılmayan donör kalplerinin analizi

 Emre Aygun*¹,  Umit Kervan²,  Mehmet Karahan²,  Ahmet Tekin³,  Muhammed Ertugrul Egin³,
 Sinan Sabit Kocabeyoglu²,  Dogan Emre Sert²,  Mustafa Pac⁴

¹Lokman Hekim Akay Hospital, Cardiovascular Surgery, Ankara, Turkey,

²Ankara Bilkent City Hospital, Cardiovascular Surgery, Ankara, Turkey,

³Ministry of Health of Turkey, Center of Organ Transplantation, Ankara, Turkey,

⁴Memorial Hospital, Cardiovascular Surgery, Ankara, Turkey.

ABSTRACT

Aim: The aim was to investigate the course of organ donation in patients with brain death, examine the steps from organ donation to transplant, reveal the reasons of donors that are not used or are refused and to propose a solution.

Material and Methods: Between January 2015 to December 2016, we reviewed data of donor registry in Ministry of Health, Department of the National of Coordination Center archives of all cadaveric donors whose family permit approved were investigated. Data of demographics, intensive care unit data and reasons of unused as donor were analyzed.

Results: 985 donors were examined; 65% was male, mean age was 47.5 (0-96) and 65% of the donors had brain death due to neurological reasons. Mean brain death report duration was 5.4 ± 9.3 (1-169) days. A total of 169 (17.1%) infections in donors were detected. Mean intensive care unit stay was 8.55 ± 4.42 (2-38) days. Only 16.2% (159) heart grafts were used in donors. 495 (50.2%) donors were rejected for medical reasons, 64 donors (6.5%) were not eligible for heart grafts due to rejection by centers. Family approval for the heart donation was not obtained in 20% of the potential donors. 70% of donors without family approval was under 65 year-old and 67% of them did not have any medical problems for avoiding heart usage as a graft. In donors without heart approval as a graft, rate of liver use as a graft was 71% and rate for kidney was 70%.

Conclusion: We need organ transplant teams who will conduct and lead the process from the diagnosis of brain death to the care of donors.

Keywords: organ donation, heart, organ transplantation, brain death

Corresponding Author*: Emre Aygun, Lokman Hekim Akay Hospital Cardiovascular Surgery, Ankara, Turkey.

E-mail: dr.e.aygun@gmail.com

Orcid: 0000-0003-0456-3241

Doi: 10.18663/tjcl.1407716

Received: 08.12.2023 accepted: 26.02.2024

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada beyin ölümü gerçekleşen hastalarda organ bağışının seyrini araştırmak, organ bağışından organ nakline kadar olan aşamaları incelemek, kullanılmayan veya reddedilen vericilerin nedenlerini ortaya çıkarmak ve çözüm önerileri ortaya konması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2015-Aralık 2016 tarihleri arasında, aile izinleri olan tüm kadavra bağışçılarının Sağlık Bakanlığı Ulusal Koordinasyon Merkezi Başkanlığı arşivlerindeki donör kayıt verilerini inceledik. Donör adaylarının demografik verileri, yoğun bakım kalış süresindeki verileri ve donör olarak kullanılmama nedenleri incelendi.

Sonuçlar: 985 donör incelendi; %65'i erkek, ortalama yaş 47.5 (0-96) idi ve donörlerin %65'inde nörolojik nedenlerle beyin ölümü gerçekleşmişti. Ortalama beyin ölümü rapor süresi 5.4 ± 9.3 (1-169) gündü. Donörlerin 169'unda (%17.1) enfeksiyon tespit edildi. Ortalama yoğun bakımda kalış süresi $8,55 \pm 4,42$ (2-38) gündü. Donörlerin sadece 159'undan (%16,2) kalp grefti alındı. 495 (%50,2) donör tıbbi nedenlerle reddedildi, 64 (%6,5) donör, alıcı merkezler tarafından reddedildiği için kalp nakli için uygun değildi. Potansiyel bağışçıların %20'sinde kalp bağışığı için aile onayı alınmadı. Aile onayı olmayan bağışçıların %70'i 65 yaşın altındaydı ve %67'sinin greft olarak kalp kullanımından kaçınmak için herhangi bir tıbbi sorunu yoktu. Kalp onayı olmayan donörlerde greft olarak karaciğer kullanım oranı %71, böbrek için kullanım oranı %70 idi.

Sonuç: Beyin ölümü tanısından donörlerin bakımına kadar olan süreci yürütecek ve yönlendirecek organ nakli ekiplerine ihtiyacımız vardır.

Anahtar Kelimeler: kalp nakli, beyin ölümü, donör

Introduction

Heart transplantation remains the most crucial treatment option for patients with end-stage heart failure (HF) despite advancements in medical treatments and mechanical support devices. Unfortunately, there is a mismatch between the number of donors and recipients, leading to a steady increase in the number of patients on the waiting list, prolonging wait times, and resulting in more deaths. According to data from the Ministry of Health in Turkey, the number of patients awaiting heart transplantation was 1016 in 2018. In the last six years, an average of 72 heart transplants were performed annually in Turkey, and the average waiting time for heart transplantation is approximately eight months (1).

In many countries, ongoing studies focus on strategies to increase the number of donors. National guidelines define marginal donors to maximize the benefit from donors, and significant efforts are made to enhance organ utilization (2). Despite a two-fold increase in the detection of brain death in recent years through collaboration between the Turkish Ministry of Health and other institutions, the number of heart transplants has not seen a proportional rise, with only 7-10% of patients on the waiting list able to undergo heart transplantation (1). Ensuring proper care for donors

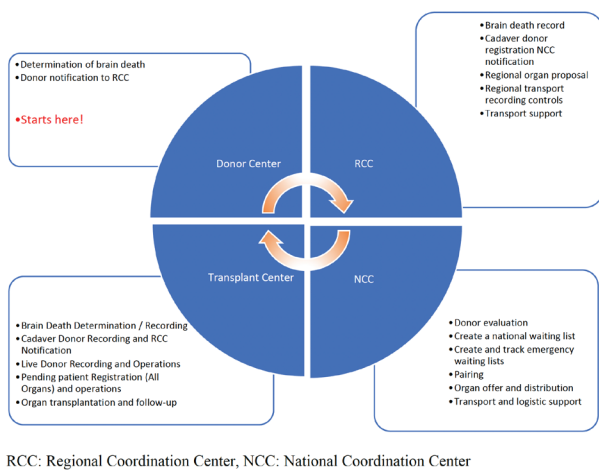
and obtaining family approval are critical factors to prevent shortcomings in maximizing organ usage. Despite clinical guidelines for donor care, organ donation rates vary (3-6). While high donation rates indicate success in donor care, the key factor in boosting organ donation lies in effectively managing the family consent process. Therefore, organ donation necessitates an approach that considers all steps to yield more effective results (7).

The aim of this study is to assess the stages of organ donation, understand the reasons for the refusal of grafts, and provide recommendations to enhance the utilization rate of donor organs.

Material and Methods

Patients and Data Collection

In Turkey, donor and transport centers operate under the jurisdiction of the Regional Coordination Center (RCC). The RCC is affiliated with the National Coordination Center (NCC), a division of the Ministry of Health. Donor data is submitted to the RCC, and subsequently, all potential heart grafts undergo evaluation by the scientific committee in the NCC. Suitable grafts are then presented to transplant centers through the NCC, while grafts deemed unsuitable for medical reasons (GNSMR) are not presented to transplant centers. The regulatory framework for organ transplantation is outlined in Figure 1.



RCC: Regional Coordination Center, NCC: National Coordination Center

Figure 1. Organizations and Tasks in Organ Transport.

The study population comprised donor reports of all cadaveric donors who obtained family permits between January 2015 and December 2016, as recorded in the NCC archives, given that permission could be obtained within the specified timeframe.

Demographic data: RCC in charge, age, blood type, cause of death, gender, weight, height.

Patients history: Diseases, medications, smoking history, drug abuse and alcohol use, previous surgery.

Transplantation data: which organs were used, organ the family did not want to donate, decline for cardiac graft, GNSMR, absence of match with recipient, recipient city and transplant centers of used hearts.

Data on intensive care follow-up: intensive care unit (ICU) time to brain death, duration of mechanical ventilation, respiratory or cardiac arrest, central venous pressure (CVP), blood pressures, medications and inotropic agents. The time from the occurrence of brain death to notification to the NCC is defined as brain death notification time.

Interview with family: After the diagnosis of brain death in the donor center, family interviews were conducted by the transplant coordinator nurse and the responsible physicians.

Laboratory data: Hemogram and biochemical parameters, viral markers, echocardiographic evaluations, infection status and culture evaluations.

Organ Refusal Criteria: Based on the guidelines of the International Society for Heart and Lung Transplantation(8);

- High inotrope: dopamine above 20 mcg / kg / min
- Prolonged ischemia time: 4 hours and above
- Low ejection fraction (EF): 40% and less.

Study permissions: Written approvals were obtained from

local ethical committee. A protocol was signed between our center and the Ministry of Health of Turkey and necessary permissions were obtained.

Statistics

Data were analyzed by SPSS for Windows 21 (SPSS Inc. Chicago IL, USA). The Kolmogorov-Smirnov test was used to determine whether the distribution of continuous numerical variables was normal distribution. Descriptive statistics were shown as mean±standard deviation or median (minimum-maximum) for continuous numerical variables; number of cases and (%) for categorical variables. The significance of the difference between the groups in terms of median values was examined by Mann Whitney U test. Categorical variables were evaluated by Pearson's chi-square, Fischer's exact or likelihood ratio test. Results for p <0.05 were considered statistically significant.

Results

Donor Pool

Number of brain deaths were found to be 3987 (Figure 2). Data of 985 (24.7%) donors with family approval were evaluated. The demographic characteristics of the donors are summarized in Table 1. The mean age was 47.5±21.3(0-96) years and 65% of the donors were male. The major cause of brain death was neurological events (69%) (Table 2). The mean brain death notification time was 5.4 ± 9.3 (1-169) days. 84% of donors received at least one positive inotropic agent (57% received one or more positive inotropes at high doses).

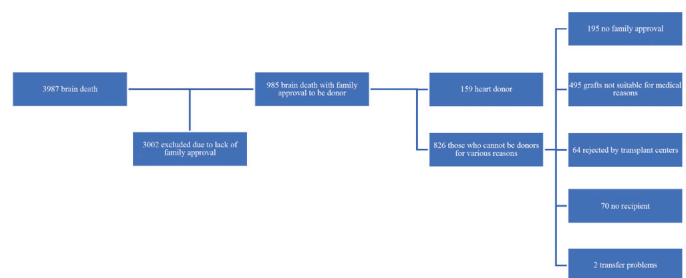


Figure 2. Flowchart for donor evaluation.

Of all donors, 169 (17.2%) had evidence of a clinically diagnosed infection. The most frequent micro-organism isolated from blood culture was *Staphylococcus aureus* whereas *Acinetobacter baumannii* was the most frequent micro-organism isolated from deep tracheal aspirate. The mean duration of ICU stay in patients with infection was 8.55±4.42 (2-38) days.

Table 1: Demographics Data of Donors, n=985.

Gender	n (%)
Female	353 (%35)
Male	632 (%65)
Age (mean±SD years)	47,5±21,3
0-1	14 (%1)
1-17	110 (%11)
18-50	502 (%51)
51-64	250 (%25.3)
≥65	234 (%23)
Weight (mean±SD kg)	72,7±19,1
Height (mean±SD cm)	165,8±20,4
Co-morbidity	
Cardiac history	110 (%11)
Diabetes mellitus	101 (%10)
Chronic obstructive pulmonary disease	32 (%3)
Thyroid dysfunction	20 (%2)
Hypertension	197 (%20)
Active smoking	340 (%34)
Alcoholism	37 (%4)
Drug abuse	11 (%1)
A Rh+	374 (38,0%)
O Rh+	311 (31,6%)
B Rh+	153 (15,5%)
AB Rh+	61 (6,2%)
A Rh-	51 (5,2%)
O Rh-	21(2,1%)
B Rh-	9 (0,9%)
AB Rh-	3 (0,3%)

Table 2: Causes of brain death

Definition	Comment	n (%)
1. Group Neurological events	Isolated central nervous system events, spontaneous intracranial hemorrhage, cerebrovascular events, etc.	647 (66%)
2. Group Trauma	Traffic accident, isolated head trauma, falling, gunshot injury, penetrating stab wounds, etc.	200 (20%)
3. Group Cardiopulmonary events	Coronary artery disease, myocardial infarction, foreign body aspiration, drowning, pulmonary thromboembolism, etc.	65 (7%)
4. Group Systemic diseases	Malignancy, metabolic diseases, intoxication, infections, etc.	61 (6%)
5. Group Suicide	-	12 (1%)

Unused Heart Graft Analysis

Of 985 donors, only 159 (16%) was accepted as a heart donor; 826 (84%) donors could not be evaluated for organ transplantation due to various reasons (Table 3).

Table 3: Evaluation of unused hearts (n=826)

	n(%)
1. No family approval	195 (%23.7)
• 0-17 years	17
• 18-54 years	73
• 55-64 years	59
• 65 years and above	46
2. Grafts not suitable for medical reasons (GNSMR)	495 (%60)
• Cardiac issues	95
• Old age	193
• Infection	62
• Prolonged CPR / High inotropes	72
• Other	73
3. Rejected by transplant centers	64 (%7.7)
• Rejected intraoperatively	32
• Older age	10
• Infection	10
• Other causes	7
• Prolonged CPR/high inotropes	4
• Low cardiac performance	1
4. No recipient	70 (%8.4)
5. Transfer problems	2 (%0.2)

CPR: Cardiopulmonary resuscitation

a) Family Refused Donors

Family approval was not obtained for the use of heart graft in 195 (23.7%) donors (76.4% of these donors were under 65 years of age) (Table 4). In this group, where cardiac donation was not approved by the family, it was observed that there were approvals of liver, kidney and/or lung transplant and appropriate organs were used (Table 4).

Table 4: The state of approval and using of other organs of the family without cardiac donor approval

Organ	Approval/Used (n/n)
Liver	177/140
• Kidney	169/137
• Lung	18/1

b) Grafts not suitable for medical reasons

Four hundred and ninety five (60%) donor's heart graft was evaluated as GNSMR. The most common cause of GNSMR was advanced age (39%) and cardiac issues (19%) (Table 3).



c) Rejected by Transplant Centers

Transplant centers rejected 64 (7.7%) potential donors and 50% of cardiac grafts were refused intraoperatively after sternotomy (Table 3). The most common reason for rejection of organ use was the detection of plaque in coronary arteries. Pericardial adhesion was observed in two donors, cardiac contusion was thought to be related to cardiopulmonary resuscitation (CPR) in two donors, and size mismatch was observed in two patients. The mean age of the rejection due to older age group was 61.8 ± 4.7 (54-66) years.

d) No Recipients

Seventy potential heart donors could not be used due to the lack of suitable recipients (Table 3)

e) Transfer problems

Two (0.2%) donor hearts were not used due to weather condition (Table 3).

Discussion

To achieve an adequate donor supply, increasing the number of brain death detections and obtaining family permissions are crucial. According to the International Registry in Organ Donation and Transplantation (IRODAT) report between 2015 and 2016, Turkey leads with 45.7 live donors per million population, but lags behind in cadaveric donors with 7.20 per million, ranking 46th globally (9). In our study, we examined the entire donor pool and identified potential usability, especially in grafts that were not cardiac donors.

Only 25% of 3987 brain deaths were given family consent and, only 4% of all donors with brain death was accepted as heart donor, in our study. Furthermore, 63% of donors without family permission were under 65 years of age. Although the rate of obtaining family consent after notification of brain death in Europe varies between countries, it appears to be above 60% in most countries. In the case of organ donations and cadaver donor procurement; family rejection rates in 2016 were; 30% in Italy, 25% in Lithuania, 10% in Croatia, 13% in Spain, 10% in Belgium, and 75% in Turkey (79.5% for heart) (11). In Turkey, according to Ministry of Health data(12) between the years of 2011-2017, number of brain death was increased, however, donation rate remained stagnant(1). Interestingly, families who did not give permission for cardiac donors were found to be able to consent to the use of other organs. Turkey's sociocultural status and religious beliefs may be the reason for the family refusal. In a retrospective study from Iran, one of the major Muslim countries, the most common reasons

for family rejection were; denial of patient death and distrust of diagnosis (44%), belief that brain death is a miracle (14%), not conforming to religion (13%) and organ trade (10%) (13). Although the ministry of religious affairs in Turkey says that organ donation is not contrary to Islamic religion. In the study of Kirakli et al.(14), religious reasons were shown as the highest cause in the group who were not approved for organ donation from patients diagnosed with brain death.

To increase organ donation, the organization of health workers is as important as raising awareness in the society. In Spain, highest rank in organ donation, a system has been running by the National Transplant Organization (ONT) under the Ministry of Health, since 1989. The transplant donor coordinators are all specialist clinicians supported by coordinator nurses(15). These teams have primary responsibilities such as recognizing, tracking and informing donor candidates in the region where they work. Thus, lesser number of brain death diagnosis has been missed out and the number of organs used has increased(16). In Croatia, there has been a high momentum in organ donation in the last 10 years, where intensive care professionals working as donor coordinators received additional training on donor recognition and management (17). There are also specialized physicians who provide 24-hour support in the relevant health ministry, which also helps in pursuing the necessary medical support and accelerating the process. In both countries, it has been reported that it is important to support the health ministries both by civil society organizations and religious communities. In Turkey, the organ coordinators are certified by the Ministry of Health after training for a certain period of time. However, the professionalization of the people working in this field will ensure the detection of brain death is accurate and earlier.

The time to detect brain death in our country was longer than other developed countries. Donor care team may shorten the time of brain death by regular ICU visits and interviews with responsible physicians and avoid hemodynamic instability and donor infection due to delay.

Lustbader et al.(18) reported prolongation of brain death reporting period reduced both the rates of organ use and family approvals. In a meta-analysis of Sandorini et al.(19), the mean duration of brain death of 1830 patients was 5.4 ± 9.3 (1-169) days and the prolongation of the duration of ICU stay was expected to increase the rate of infection. In our study, no significant difference was found between the duration of hospitalization for donors who were proved to be infected

and those who were not. In donor care, Staphylococcal strains isolated from blood cultures were thought to be associated with donor skin contamination. Acinetobacter was the most produced bacteria in donor deep tracheal aspirate cultures. The reason for this situation is thought to be endemic in Turkey.

In donor evaluation, comorbidities are very important in decision making. In our study, cardiac history and older age were the most important factors for donor to be GNSMR. Neurological events were very prominent cause of donor death in our study, while trauma was the primary cause in other studies(20). As the standard donor criteria do not meet the need for increased heart transplantation, this discrepancy between the number of donors and recipients leads to a steady increase in the number of patients in the waiting list, prolonging the waiting period and increasing deaths. In some countries, approximately 50% of the patients in the waiting list cannot undergo heart transplant due to long waiting period and inadequate organ donation(21). Therefore, modified protocols have been published over the past 25 years regarding the appropriateness of potential heart donors(21-23). In many countries, marginal donor definitions were made according to national guidelines and they tried to maximize organ use(24, 25). In a multicenter retrospective study by Fiorelli et al.(26), involving 512 heart transplant patients, 134 (26%) reported that the donor was infected, and 40 donors had diabetes mellitus and they found that infection did not affect survival. In a meta-analysis by Joseph et al.(27) in which they examined 5342 heart transplants via UNOS data, they reported heart use from hyperglycemic donors did not make a significant difference in long-term survival.

If the family permits for other organs could also be taken for the heart, and the donor care could be taken more carefully, the number of heart transplants in our country between 2015-2016 would have doubled. Considering the clinical status and urgency status of the recipient candidates waiting list in the transplant centers, the approach to a determined donor may differ. The necessity of utilizing marginal donors becomes prominent in this context. Donor hearts, even if approved by the scientific committee, might face challenges arising from donor management or the donor's own hemodynamic issues until the evaluation on the operating table. In this context, the visual assessment of the donor heart becomes crucial. Furthermore, scientific boards can deliver presentations to transplantation centers advocating for the utilization of marginal donors.

Limitations

There are several limitations of our investigation, the first of which is its retrospective, observational nature. In addition, the study was carried out on the basis of donor reports. Laboratory findings, clinical features, echocardiographic evaluations whose records may be missing in the NCC archives. The reasons for not giving consent in the group with no family approval could not be investigated especially in patients with brain death.

Conclusion

In this study, detection of brain death in our country has increased over the years, however, usage of cardiac grafts has not met the increased need to catch up the growing waiting list substantially due to insufficient family approval. It is very important to provide informative training on organ donation and increase social awareness. In addition, it is essential that health workers who will conduct family interviews are subject to a separate training program. In the process of donor detection and organ transplantation, transplant coordinators should carry more efficient work out, especially with regard to potential donor detection and care. The donors should be monitored regarding their brain death assessment, detection, notification, organ distribution and inferences during their follow-up in ICUs. By contributing remote donor care and consultancy, number of suitable grafts can be increased by creating a 24-hour expert staff within the Ministry of Health. We believe that transplant waiting lists need to be rearranged to increase the number of heart transplants, and in particular to reduce the number of pending patients in risky recipient groups.

Conflict of Interest

None.

References

1. Public Disclosure Platform Systems TTDIS, Ministry of Health; 2018 [updated 17 November 2019. Available from: https://organkds.saglik.gov.tr/dss/PUBLIC/WL_Hearth.aspx.
2. Fiorelli AI, Stolf NA, Pego-Fernandes PM, Oliveira Junior JL, Santos RH, Contreras CA, et al. Recommendations for use of marginal donors in heart transplantation: Brazilian Association of Organs Transplantation guideline. *Transplant Proc.* 2011;43(1):211-5.
3. Redelmeier DA, Markel F, Scales DC. Organ donation after death in Ontario: a population-based cohort study. *CMAJ.* 2013;185(8):E337-44.
4. Conversion Rate for Deceased Organ Donation: Trillium Gift of Life Network; 2019 [updated 17 November 2019. Available from: <https://www.giftoflife.on.ca/en/publicreporting.htm#donors-cal>.
5. Shemie SD, Ross H, Pagliarello J, Baker AJ, Greig PD, Brand T, et al. Organ donor management in Canada: recommendations of the forum on Medical Management to Optimize Donor Organ Potential. *CMAJ.* 2006;174(6):S13-32.









6. Shemie SD, Baker AJ, Knoll G, Wall W, Rocker G, Howes D, et al. National recommendations for donation after cardiocirculatory death in Canada: Donation after cardiocirculatory death in Canada. *CMAJ*. 2006;175(8):S1.
7. Oczkowski SJW, Arnold E, Centofanti J, Durepos P, Sarti A, Arseneau E, et al. A mixed-methods study of organ donation in the intensive care unit: 22 actionable practices to improve organ donation. *Can J Anaesth*. 2019;66(6):686-95.
8. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(8):914-56.
9. Donation activity charts: IRODAT; 2017 [updated 17 November 2019]. Available from: <http://www.irodat.org/?p=database#data>.
10. Jensen AMB, Larsen JB. The public debate on organ donation and presumed consent in Denmark: Are the right issues being addressed? *Scand J Public Health*. 2019;1403494819833797.
11. Escudero D, Valentin MO, Escalante JL, Sanmartin A, Perez-Basterrechea M, de Gea J, et al. Intensive care practices in brain death diagnosis and organ donation. *Anaesthesia*. 2015;70(10):1130-9.
12. Organ Nakil İstatistikleri: Ministry of Health; 2018 [updated 17 November 2019]. Available from: <https://organ.saglik.gov.tr/OTR/70Istatistik/OrganNakilIstatistikKamusal.aspx>.
13. Ghorbani F, Khoddami-Vishteh HR, Ghobadi O, Shafaghi S, Louyeh AR, Najafizadeh K. Causes of family refusal for organ donation. *Transplant Proc*. 2011;43(2):405-6.
14. Kıraklı C, Uçar, ZZ., Anıl, AB. Yoğun Bakım'da Beyin Ölümü Kesin Tanı Süresinin Kısalmasının Organ Bağışı Oranlarına Etkisi. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği 43 Ulusal Kongresi; Antalya, Turkey 2009*.
15. Martinez Soba F, Masnou Burrello N, de la Rosa Rodriguez G, Povar Marco J, grupo colaborativo OS. [Emergency department staff and the organ donation process: recommendations from the joint working group of the National Transplant Organization and the Spanish Society of Emergency Medicine (ONT-SEMES)]. *Emergencias*. 2016;28(3):193-200.
16. Costas-Lombardia E, Castiel JF. The easy success of the Spanish model for organ transplantation. *Artif Organs*. 2011;35(9):835-7.
17. Zivcic-Cosic S, Basic M, Zupan Z, Pelcic G, Anusic Juricic M, Jurcic Z, et al. Development of the Croatian model of organ donation and transplantation. *Croat Med J*. 2013;54(1):65-70.
18. Lustbader D, O'Hara D, Wijdicks EF, MacLean L, Tajik W, Ying A, et al. Second brain death examination may negatively affect organ donation. *Neurology*. 2011;76(2):119-24.
19. Sandroni C, D'Arrigo S, Callaway CW, Cariou A, Dragancea I, Taccone FS, et al. The rate of brain death and organ donation in patients resuscitated from cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2016;42(11):1661-71.
20. Mehra MR, Jarcho JA, Cherikh W, Vaduganathan M, Lehman RR, Smits J, et al. The Drug-Intoxication Epidemic and Solid-Organ Transplantation. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1943-5.
21. Cakici M, Gumus F, Inan MB, Akar AR. Alternative Transplant Waiting Lists to Maximize the Use of Marginal Cadaveric Hearts in Patients with Advanced Heart Failure. *Turkiye Klinikleri J Cardiovasc Surg-Special Topics*. 2018;10(2):180-90.
22. Hunt SA, Baldwin J, Baumgartner W, Bricker JT, Costanzo MR, Miller L, et al. Cardiovascular management of a potential heart donor: a statement from the Transplantation Committee of the American College of Cardiology. *Crit Care Med*. 1996;24(9):1599-601.
23. Khasati NH, Machaal A, Barnard J, Yonan N. Donor heart selection: the outcome of "unacceptable" donors. *J Cardiothorac Surg*. 2007;2:13.
24. Massad MG. Current trends in heart transplantation. *Cardiology*. 2004;101(1-3):79-92.
25. Toyoda Y, Guy TS, Kashem A. Present status and future perspectives of heart transplantation. *Circ J*. 2013;77(5):1097-110.
26. Fiorelli AI, Branco JN, Dinkhuysen JJ, Oliveira Junior JL, Pereira TV, Dinardi LF, et al. Risk factor analysis of late survival after heart transplantation according to donor profile: a multi-institutional retrospective study of 512 transplants. *Transplant Proc*. 2012;44(8):2469-72.
27. Joseph JT, Mulvihill MS, Yerokun BA, Bell SM, Milano CA, Hartwig MG. Elevated donor hemoglobin A1c does not impair early survival in cardiac transplant recipients. *Clin Transplant*. 2017;31(7).

To cite this article: Buyukkasap C, Sayilir MU, Aydogdu YF, Yavuz A, Gobut H, Dikmen K. Predictors of Postoperative Complications in COVID-19 Patients Undergoing Emergency Abdominal Surgery. Turk J Clin Lab 2024; 1: 77-83

■ Research Article

Predictors of Postoperative Complications in COVID-19 Patients Undergoing Emergency Abdominal Surgery

Acil Abdominal Cerrahi Yapılan COVID-19 Hastalarında Postoperatif Komplikasyonların Öngördürücüleri

 Çağrı Buyukkasap*¹,  Mustafa Unal Sayilir¹,  Yunushan Furkan Aydogdu²,  Aydin Yavuz¹,
 Huseyin Gobut¹,  Kursat Dikmen¹

¹Gazi University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Ankara, Turkey,

²Bandırma Training and Research Hospital, Balıkesir, Turkey.

Abstract

Aim: The rapid spread of COVID-19 worldwide has also caused an increase in the incidence of postoperative complications in surgical patients. Clearly, COVID-19 positivity may affect postoperative complications in patients undergoing emergency surgeries. This study aimed to evaluate the factors predictive of postoperative complications in COVID-19 patients undergoing emergency abdominal surgeries.

Material and Methods: Fifty-two patients who underwent emergency abdominal surgeries and tested positive for COVID-19 via a Polymerase Chain Reaction (PCR) test within 72 hours of the perioperative period were evaluated retrospectively.

Results: The median age of the patients included in the study was 50.5 years (range: 18–83 years). The 30-day mortality rate was 15.4%, while the postoperative complication rate was 23.1%. A significant correlation was found between postoperative complication status and age ($p = 0.003$) and between postoperative complication status and preoperative hemoglobin levels ($p = 0.001$). The evaluation of age and hemoglobin together showed a sensitivity of 91.7% and a specificity of 87.5% for postoperative complications ($p < 0.001$, AUC: 0.867). In addition, a negative correlation was found between preoperative hemoglobin levels and length of hospital stay ($p < 0.001$).

Conclusion: COVID-19-positive patients who undergo emergency abdominal surgeries face a significant risk of postoperative complications. An advanced age and low hemoglobin levels may be predictors of postoperative complications in this group of patients.

Keywords: COVID-19; abdominal surgery; emergency surgery; postoperative complications

Corresponding author*: Çağrı Buyukkasap, Gazi University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Ankara, Turkey,

E-mail: cagribk@gmail.com

Orcid: 0000-0002-9141-4289

Doi: 10.18663/tjcl.1409229

Received: 24.12.2023 accepted: 26.01.2024

ÖZ

Amaç: COVID-19 dünya çapında hızla yayılması ve pandemi haline gelmesi, cerrahi hastalarda postoperatif komplikasyonların insidansında da artışa neden oldu. Acil ameliyata alınan hastalarda COVID-19 pozitifliğinin ameliyat sonrası komplikasyonları etkileyebileceği açıktır. Bu çalışmada acil abdominal cerrahi uygulanan COVID-19 hastalarında postoperatif komplikasyonlar için öngördürücü faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada acil abdominal cerrahi uygulanan ve perioperatif 72 saat içerisinde COVID-19 Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) testi pozitif sonuçlanan 52 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların medyan yaşı 50.5'di (aralık: 18-83). 30 günlük mortalite oranı %15.4 olarak saptandı. Postoperatif komplikasyon oranı %23.1'di. Postoperatif komplikasyon durumu ile yaş ($p=0.003$) ve preoperatif hemoglobin değeri ($p=0.001$) arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Yaş ve hemoglobinin birlikte değerlendirilmesinin postoperatif komplikasyonlar için sensitivitesinin %91.7, spesifitesinin %87.5 olduğu görüldü ($p<0.001$, AUC: 0.867). Ayrıca ameliyat öncesi hemoglobin değeri ile hastanede kalış süresi arasında negatif korelasyon saptandı ($p<0.001$).

Sonuç: COVID-19 testi pozitif olan ve acil abdominal cerrahi uygulanan hastalar önemli bir postoperatif komplikasyon riski ile karşı karşıyadır. Bu hastalarda ileri yaş ve düşük hemoglobin düzeyleri postoperatif komplikasyonlar için öngördürücü olabilir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; abdominal cerrahi; acil cerrahi; postoperatif komplikasyonlar

Introduction

The global COVID-19 pandemic caused by the SARS-COV-2 virus has significantly disrupted patient follow-ups and treatments since 2020 [1], creating challenges for healthcare professionals and patients alike [2]. Despite the changes in lifestyle brought about by the pandemic, there has been no change in the incidence of emergency surgeries [3]. The performance of emergency surgeries in COVID-19-positive patients continues, but this situation brings high-level challenges for both patients and healthcare professionals [2]. Nevertheless, there is a need to continue conducting surgical procedures in order to resolve the emergency situations that threaten patients' lives [4].

COVID-19 infection can trigger an inflammatory response in the body [4], and the inflammation triggered by acute surgery can lead to multiple organ failure, increased mortality, and morbidity in COVID-19-positive patients [5]. For this reason, many studies have been conducted on perioperative morbidity and mortality in this group of patients [5, 6]. Studies including patients requiring emergency surgeries have found that individuals with an ongoing COVID-19 infection requiring surgeries have a higher risk of mortality and postoperative complications [3, 7].

Previous research has mostly focused on the early periods of the pandemic and the effects of COVID-19 infection on complications. Our study aims to contribute to the literature by evaluating the factors affecting the postoperative complications of COVID-19-positive patients who require emergency abdominal surgeries, and to emphasize the necessity of taking necessary precautions in patient follow-up for these factors.

Material and Methods

Patients who underwent emergency abdominal surgeries in a tertiary health center between 2021 and 2022 were retrospectively evaluated. As part of COVID-19 measures, a preoperative COVID-19 Polymerase Chain Reaction (PCR) test was performed on all individuals undergoing surgical interventions. Patients who required emergency abdominal surgeries and whose COVID-19 diagnoses were confirmed through PCR tests within 72 h were included in the study. Those with negative COVID-19 PCR tests within the first 72 h and those whose preoperative follow-ups were not conducted by the researchers were excluded from the study (Figure 1). The patient population was classified into the postoperative complication-positive (PCP) or postoperative complication-negative (PCN) group, and these two groups were compared in terms of predictive factors. This study was approved by the XXX University Clinical Research Ethics Committee (Date: 08.05.2023, Decision No. 384). The study protocol is in accordance with the Declaration of Helsinki.

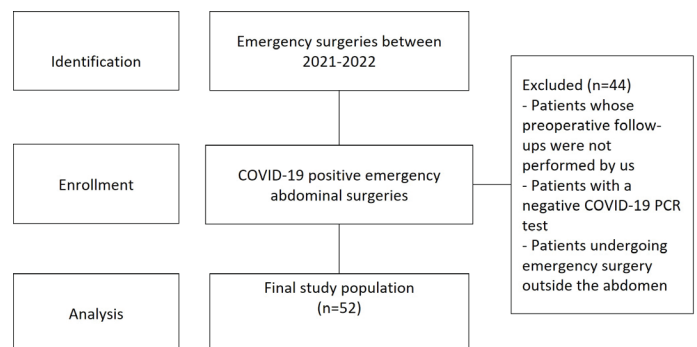


Figure 1. The sample collection scheme.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences program (version 26.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). In addition to descriptive statistical methods (medians, frequencies, and rates), the Mann–Whitney U test was used for the two groups' comparison. Fisher's exact test was adopted to compare qualitative data. Spearman's correlation analysis test was applied for the correlation between the numerical parameters. Binary logistic regression analysis was performed for predictive properties and efficacy. Diagnostic and predictive values were detailed using ROC analysis. A p value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

The median age of the 52 patients included in the study was 50.5 years (min:18–max:83) (Table 1). There were 31 males (59.6%) and 21 females (40.4%) in the patient population (Table 2). Eight patients (15.4%) died within 30 days postoperatively (Figure 2). Of these eight patients, four died from pulmonary complications, three from septic shock, and one from multiple organ failure on the basis of acute renal failure.

Table 1. General distribution properties of quantitative parameters

Parameters	Minimum	Maximum	Distribution †	
Age (year)	18,00	83,00	Median (IQR)	50,5
Hemoglobin (g/dL)	8,00	16,30		12,45
WBC (K/ μ L)	3,10	27,10		8,86
CRP (mg/L)	1,31	415,00		32,90
D-dimer (mg/L)	,50	20,66		3,02
Hospitalization time (day)	1,00	29,00		4,50

† Variables are expressed as median (min-max) (IQR= Interquartile Range), WBC: White Blood Cell count, CRP: C-reactive protein

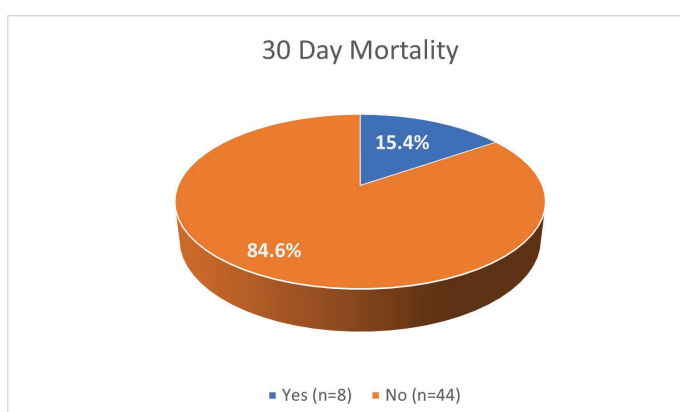


Figure 2. 30 Day Mortality

There were 12 patients (23.1%) in the PCP group and 40 (76.9%) patients in the PCN group. The patients in the two groups were evaluated for age, preoperative hemoglobin, white blood cell (WBC), C-reactive protein (CRP), and D-dimer parameters using the Mann–Whitney U test. Age was significantly different between the two groups ($p = 0.003$). While there was no significant difference in terms of WBC ($p = 0.704$), CRP ($p = 0.161$), and D-dimer ($p = 0.174$) levels, preoperative hemoglobin levels were significantly lower in the PCP group ($p = 0.001$). The median length of hospitalization was 6.50 days (min:1–max:27) in the PCP group and 3.50 days (min:1–max:29) in the PCN group. However, there was no significant difference in the length of hospitalization between the two groups ($p = 0.293$). In addition, there was no difference between the two groups in terms of the presence of pneumonia in the preoperative period ($p = 0.336$) (Table 3).

Table 2. Summary of general distribution of preoperative characteristics

Parameters	Frequency (N)	%	
Preoperative features	Gender		
	Female	21	40.4%
	Male	31	59.6%
	ASA score		
	ASA 1	7	13.5%
	ASA 2	33	63.5%
	ASA 3	11	21.2%
	ASA 4	1	1.9%
	Presence of preoperative comorbidity		
	Cancer	20	38.5%
	Diabetes mellitus	14	26.9%
	Smoking	7	13.5%
	Hypertension	8	15.4%
	Chronic kidney disease	3	5.8%
COPD	3	5.8%	
Congestive heart failure	3	5.8%	
Coronary artery disease	3	5.8%	
Cerebrovascular disease	2	3.8%	

ASA: American Society of Anaesthesiologists, COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease

There was a moderate negative correlation between preoperative hemoglobin levels and length of hospitalization, and it was found that the length of hospitalization was prolonged as preoperative hemoglobin levels decreased ($p < 0.001$) (Table 4).

Table 3. Comparison of quantitative and categorical parameters between postoperative complication status

Parameters	POSTOPERATIVE COMPLICATION		p
	POSITIVE (n=12, 23.1%)	NEGATIVE (n=40, 76.9%)	
Median (min-max) ^a			
Age (year)	71 (23-83)	46 (23-83)	0,003
Hemoglobin (g/dL)	10.15 (8.00-13.40)	13.20 (8.30-16.30)	0.001
WBC (K/ μ L)	10.00 (4.90-27.10)	8.85 (3.10-25.60)	0.704
CRP (mg/L)	63.10 (11.20-415.00)	30.30 (1.31-210.00)	0.161
D-dimer (mg/L)	7.87 (0.88-20.66)	2.18 (0.5-4.04)	0.174
Hospitalization time (day)	6.50 (1-27)	3.50 (1-29)	0.293
Preoperative pneumonia, N (%)			
Positive	3 (25%)	5 (12.5%)	0,336 ^b
Negative	9 (75%)	35 (87.5%)	

WBC: White blood cell, CRP: C-reactive protein

^a Mann Whitney U test; variables are expressed as median (min-max) (IQR= Interquartile Range)

^b Fisher's exact test

Table 4. The correlation relationship between Hb levels, hospitalization time in COVID-19 patients undergoing abdominal surgery.

Two-tailed Correlation Analysis Model *		
	Hemoglobin (g/dL)	
	ρ	P *
Hospitalization time (day)	-0,547	<0,001

* Spearman two-tailed correlation analysis ρ = Spearman's rho (correlation coefficient)

Each parameter with an effect profile on postoperative complications was evaluated using logistic regression analysis. An advanced age and low hemoglobin levels increased postoperative complications (OR = 1.065, 95% CI: 1.016–1.115, p = 0.008; and OR = 0.563, 95%CI: 0.386–0.822; p = 0.003, respectively) (Table 5). In the ROC analysis, age and hemoglobin levels were found to be predictive of postoperative complications (AUC: 0.783, 95% CI: 0.615–

0.952, p = 0.003; and AUC: 0.815, %95 CI: 0.665–0.964, P = 0.001, respectively). The cut-off values were determined as 65.5 years for age and 11.2 g/dL for hemoglobin levels (Figure 3, Table 6). In addition, the combined evaluation of age and hemoglobin was predictive of postoperative complications, with a sensitivity of 91.7% and a specificity of 87.5% (95% CI: 0.713–1.000, p < 0.001) (Figure 4, Table 7).

Table 5. An overview of the results of the logistic regression analysis for each parameter with an impact profile on postoperative complications

Faktör	POSTOPERATIVE COMPLICATION (Logistic Regression model regarding efficacy and prediction for postoperative complication)				
	B	-2LL	R ² Nagelkerke	p	OR (95% CI)
Age (year)	0.063	46.663	0,253	0.008	1.065 (1.016-1.115)
Gender	-0.391	55.854	0.010	0.572	0.676 (0.175-2.620)
Hemoglobin (g/dL)	-0.574	44.106	0.314	0.003	0.563 (0.386-0.822)
WBC (K/ μ L)	0.055	55.228	0.027	0.324	1.056 (0.947-1.178)
CRP (mg/L)	0.006	37.658	0.089	0.176	1.006 (0.997-1.016)
D-dimer (mg/L)	0.349	10.704	0.440	0.20	1.418 (0.831-2.419)
Type of anesthesia					
	0.114	56.172	0.0002	0.924	1.121 (0.106-11.888)
Cancer	1.067	53.635	0.072	0.114	2.908 (0.773-10.936)
Diabetes mellitus	-1.667	52.993	0.092	0.12	0.189 (0.022-1.623)
Hypertension	0.847	55.169	0.029	0.302	2.333 (0.467-11.649)
Chronic kidney disease	2.054	53.408	0.079	0.107	7.800 (0.641-94.925)
COPD	2.054	53.408	0.079	0.107	7.800 (0.641-94.925)
Cerebrovascular disease	1.266	55.463	0.021	0.384	3.545 (0.205-61.381)

Since the distribution pattern is incompatible with the model, smoking, congestive heart failure, and coronary artery disease have been excluded from the regression analysis.

Reference category: Patients without postoperative complications. LL:Log Likelihood CI:Confidence Interval

OR: Odds Ratio, WBC: White Blood Cell Count, CRP: C-Reactive Protein, COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease

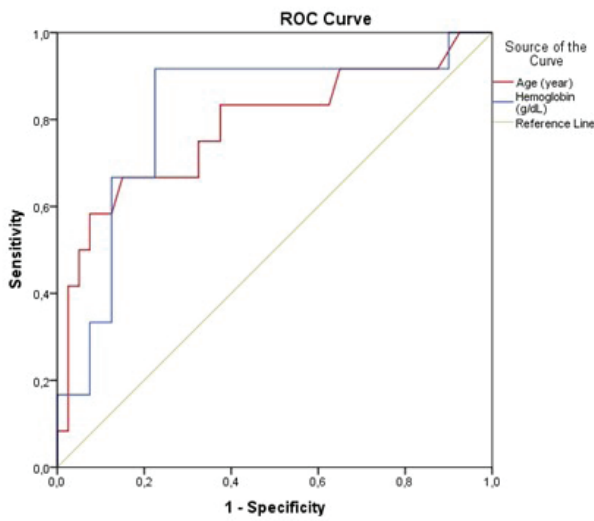


Figure 3. ROC analysis graph of age and Hemoglobin levels

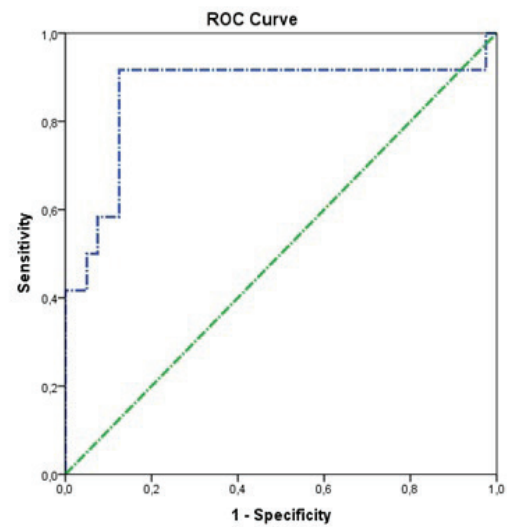


Figure 4. ROC analysis graph of the combination of age and hemoglobin parameters

Table 6. ROC analysis data of parameters for postoperative complication and predictive features

	AUC (%95 CI)	Cut-off ^a	p	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Age (year)	0.783 (0.615-0.952)	65,5	0.003	66.7%	85.0%
Hemoglobin (g/dL) ^b	0.815 (0.665-0.964)	11,20	0.001	91.7%	77.5%

Reference category: Patients without postoperative complications

AUC: Area under curve (eğri altında kalan alan). ROC: Receiver operating characteristic. CI: Confidence Interval

^a Decision is based on Youden J index.

^b Lower values are associated with positive status (complication).

Table 7. Predictive features and diagnostic values were investigated by combining age and Hemoglobin parameters.

	AUC (%95 CI)	Cut-off ^a	p	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Age + Hemoglobin	0.867 (0.713-1.000)	0.277 ^b	<0,001	91.7%	87.5%

Reference category: Patients without postoperative complications

AUC: Area under curve . ROC: Receiver operating characteristic. CI: Confidence Interval

^a Decision is based on Youden J index.

^b The predictive cut-off values obtained from the logistic regression (LR) model; $\ln(p[x]/1-p[x]) = \text{Constant} + B1X1 + B2X2$ (B=LR coefficient, x=parameter, Constant=LR constant coefficient)

Discussion

In this study, we aimed to determine the predictability of postoperative complications in the preoperative period of 52 COVID-19-positive patients who underwent emergency abdominal surgeries. We identified the preoperative factors that affected postoperative complications, including an advanced age and low preoperative Hb levels.

Many previous studies have reported that perioperative COVID-19 infection increases morbidity and mortality in patients undergoing major surgeries [8, 9]. In the COVID-Surg study, which included different types of surgeries, the mortality rate was 23.8% [10]. In studies conducted with different cohort groups, the mortality rate varied between

4.3% and 42.8% [11-14]. In the COVID-CIR study, which focused on emergency abdominal surgeries, the mortality rate was 12.6%, but this was not statistically significant [15]. In our study, the mortality rate was 15.4%, which was similar to that in previous studies. The postoperative complication rates also varied between 16.8% and 25.6% in similar studies [7, 8]. The postoperative complication rate in our study was 23.6%.

It has been reported that emergency surgeries performed in patients with perioperative COVID-19 positivity involve increased postoperative complications compared to elective surgeries [5, 7, 15]. However, subgroup analyses of these studies regarding the prediction of postoperative complications in COVID-19-positive patients undergoing major and emergency

abdominal surgeries are limited. In the COVIDSurg study, which included different types of surgeries, it was reported that a male gender, above 70 years of age, and emergency and major surgeries increase the adverse outcomes in COVID-19-positive patients [10]. Similarly, we found that an advanced age may be predictive of postoperative complications in patients who underwent emergency abdominal surgeries while being COVID-19 positive (AUC = 0.783, 95% CI: 0.615–0.952, cut-off: 65.5 years, $p = 0.003$, sensitivity: 66.7%, specificity: 85%).

It is well known that preoperative anemia generally worsens postoperative outcomes [16, 17]. However, we could not find any data in the literature on the effects of low hemoglobin levels on postoperative outcomes in COVID-19-positive patients who underwent emergency abdominal surgeries. In our study, low preoperative hemoglobin levels were found to be predictive of postoperative complications (AUC = 0.815, 95% CI: 0.665–0.964, cut-off: 11.2 g/dL, $p = 0.001$, sensitivity: 91.7%, specificity: 77.5%). In addition, there was a negative correlation between hemoglobin levels and hospitalization time ($p < 0.001$; $p = -0.547$). Although these findings support classical surgical knowledge, they are important in terms of emphasizing the need to focus on anemia in COVID-19-positive patients who undergo emergency abdominal surgeries.

In our study, we also showed that the evaluation of age and hemoglobin levels together can be a stronger predictor of postoperative complications in COVID-19-positive patients who undergo emergency abdominal surgeries (AUC = 0.867, 95% CI: 0.713–1.000, $p < 0.001$, sensitivity: 91.7%, specificity: 87.5%). This result can guide surgeons who will perform emergency abdominal surgeries on COVID-19-positive patients with advanced ages and low hemoglobin levels, as they may deal with postoperative complications.

This study has some limitations. First, it includes only one center experience, which may limit the generalizability of the results. However, it represents a homogeneous population base that can minimize selection bias. The retrospective design is a further limitation. In the study, positivity for COVID-19 was accepted according to nasopharyngeal RT-PCR performed within 72 h of the perioperative period. However, patients diagnosed with COVID-19 clinically and radiologically in other studies were also included [15]. There are also studies that define positive results of the COVID-19 test up to the postoperative 30th day as a perioperative COVID-19 infection [7]. Although these two conditions narrowed the population included in the study, they were necessary to determine the certainty of COVID-19 positivity during the operation.

Conclusion

Surgeons should be mindful of postoperative complications when performing emergency abdominal surgeries in patients with COVID-19 infection. An advanced age and low hemoglobin levels are strong predictors of postoperative complications in this patient group. However, more comprehensive studies and subgroup analyses of existing studies are needed to confirm our hypothesis.

Financial support and vested interests: No person/organization financially supported the study and the authors have no vested interest

References

1. Bilinski A, Emanuel EJ. COVID-19 and Excess All-Cause Mortality in the US and 18 Comparison Countries. *Jama*, 2020; 324: 2100-2102.
2. Kasivisvanathan V, Lindsay J, Rakshani-Moghadam S, et al. A cohort study of 30 day mortality after NON-EMERGENCY surgery in a COVID-19 cold site. *International journal of surgery (London, England)*, 2020; 84: 57-65.
3. Jang M, Lee M, Lee G, Lee J, Choi K, Yu B. Changes in Injury Pattern and Outcomes of Trauma Patients after COVID-19 Pandemic: A Retrospective Cohort Study. *Healthcare (Basel)*, 2023; 11.
4. Toor SM, Saleh R, Sasidharan Nair V, Taha RZ, Elkord E. T-cell responses and therapies against SARS-CoV-2 infection. *Immunology*, 2021; 162: 30-43.
5. Pratha AR, Pustela MK, Kaniti VK, Shaik SB, Pecheti T. Retrospective analysis of outcome of COVID positive patients undergoing emergency surgeries for acute general surgical conditions. *International Surgery Journal*, 2023; 10: 432-436.
6. Hachiya K, Kawabata S, Nagai S, et al. Emergency Surgical Management of Lumbar Burst Fracture in a Patient with COVID-19: A Case Report. *Spine Surg Relat Res*, 2022; 6: 314-317.
7. Inzunza M, Romero C, Irrarázaval MJ, et al. Morbidity and Mortality in Patients with Perioperative COVID-19 Infection: Prospective Cohort in General, Gastroesophageic, Hepatobiliary, and Colorectal Surgery. *World J Surg*, 2021; 45: 1652-1662.
8. Deng JZ, Chan JS, Potter AL, et al. The Risk of Postoperative Complications After Major Elective Surgery in Active or Resolved COVID-19 in the United States. *Ann Surg*, 2022; 275: 242-246.
9. Doglietto F, Vezzoli M, Gheza F, et al. Factors Associated With Surgical Mortality and Complications Among Patients With and Without Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA Surg*, 2020; 155: 691-702.
10. Nepogodiev D, Bhangu A, Glasbey JC, et al. Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative SARS-CoV-2 infection: an international cohort study. *The Lancet*, 2020; 396: 27-38.

11. Knisely A, Zhou ZN, Wu J, et al. Perioperative Morbidity and Mortality of Patients With COVID-19 Who Undergo Urgent and Emergent Surgical Procedures. *Ann Surg*, 2021; 273: 34-40.
12. Guadalajara H, Muñoz de Nova JL, Fernandez Gonzalez S, et al. Patterns of acute surgical inflammatory processes presentation of in the COVID-19 outbreak (PIACO Study): Surgery may be the best treatment option. *Br J Surg*, 2020; 107: e494-e495.
13. Seeliger B, Philouze G, Cherkaoui Z, Felli E, Mutter D, Pessaux P. Acute abdomen in patients with SARS-CoV-2 infection or co-infection. *Langenbecks Arch Surg*, 2020; 405: 861-866.
14. González-Calatayud DM, Vargas-Ábrego DB, Gutiérrez-Uvalle DGE, et al. Observational study of the suspected or confirmed cases of sars COV-2 infection needing emergency surgical intervention during the first months of the pandemic in a third level hospital: Case series. *Ann Med Surg (Lond)*, 2020; 60: 149-154.
15. Osorio J, Madrazo Z, Videla S, et al. Analysis of outcomes of emergency general and gastrointestinal surgery during the COVID-19 pandemic. *Br J Surg*, 2021; 108: 1438-1447.
16. Fowler AJ, Ahmad T, Phull MK, Allard S, Gillies MA, Pearse RM. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery. *Br J Surg*, 2015; 102: 1314-24.
17. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2011; 378: 1396-407.

■ Research Article

The effect of preemptive analgesia on emergence delirium in tonsillectomy and adenotonsillectomy operations

Adenotonsillektomi ve Tonsillektomi operasyonlarında preemtif analjezinin derlenme deliryumu üzerine etkisi

 Bilge Olgun Keles*,  Elvan Tekir Yılmaz

Department of Anesthesiology and Reanimation, Giresun University Faculty of Medicine, Giresun, Turkey.

Abstract

Aim: Emergency delirium (ED) is a phenomenon of unknown etiology, mostly seen in young children, characterised by aggressive behaviour, lack of eye contact and lack of awareness of the environment. It has been shown to have many causes, but head and neck surgery, inhaled agents and post-operative pain are the most common. The most sensitive scale available is the Paediatric Anaesthesia Emergency Delirium (PAED) scale.

Preemptive analgesia is the interruption of pain pathways before the painful stimulus occurs, and its effectiveness in post-operative analgesia has been confirmed by many studies. This study was designed with the hypothesis that post-operative pain reduced by preemptive analgesia would reduce ED.

Material and Methods: After ethics committee approval, 96 patients aged 2-7 years undergoing adenotonsillectomy and tonsillectomy were randomised into two groups. Analgesics were administered to the preemptive group before induction and to the intra-operative group 15 min after the start of operation. In the recovery room, ED was assessed using the PAED scale and pain scores were assessed using the Face, Legs, Activity, Cry, Consolability (FLACC) scales. FLACC>7 was pain and PAED>10 was considered emergence delirium.

Results: PAED and FLACC scores were significantly lower in the preemptive group. There was a significant difference in the incidence of ED between the two groups only at 5 minutes ($p<0.01$). Heart rate was significantly lower in the preemptive group intraoperatively ($p<0.01$).

Conclusions: In children undergoing adenotonsillectomy and tonsillectomy, preemptive analgesia reduced postoperative pain scores and delirium scores, but did not reduce the incidence of recovery delirium.

Keywords: Emergence delirium, postoperative pain, preemptive analgesia, tonsillectomy.

Corresponding author*: Bilge Olgun Keles, Department of Anesthesiology and Reanimation, Giresun University Faculty of Medicine, Giresun, Turkey.

E-mail: bilge.olgun@hotmail.com

Orcid: 0000-0002-8912-6317

Doi: 10.18663/tjcl.1414090

Received: 05.01.2024 accepted: 26.02.2024

Öz

Amaç: Derlenme deliryumu etiyojisi tam olarak bilinmeyen, çoğunlukla küçük çocuklarda görülen, agresif davranışlar, göz teması eksikliği ve çevrenin farkında olmamakla karakterize bir fenomendir. Birçok sebepten kaynaklanabileceği gösterilmiş ancak en çok baş-boyun cerrahisi, inhaler ajanlar ve postoperatif ağrı suçlanmaktadır. Değerlendirmek için bazı skalalar kullanılır. Duyarlılığı en yüksek olan Pediatrik Anestezi Deliryum Skalası olan "PAED" (Pediatric Anesthesia Delirium Scale)'dir. Preemptif analjezi, ağrı yollarının henüz ağırlı uyaran oluşmadan kesilerek engellenmesidir ve postoperatif analjezi için etkinliği birçok çalışma ile doğrulanmıştır. Bu çalışma: preemptif analjezi yöntemi ile azaltılan postoperatif ağrının derlenme deliryumunu azaltacağı hipotez edilerek planlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Etik kurul onayı alındıktan sonra adenotonsillektomi ve tonsillektomi operasyonu geçirecek, 2-7 yaş arası 96 hasta iki gruba randomize edildi. Analjezikler preemptif gruba indüksiyondan önce, intraoperatif gruba ise operasyonun başlamasından 15 dakika sonra uygulandı. Derlenme ünitesinde derlenme deliryumu PAED skalası ile, ağrı skorları çocuğun yüz ifadesi, bacakların pozisyonu, hareketleri, ağlaması ve avutulabilmesi değerlendirilerek yapılan "FLACC" (Face, Legs, Activity, Cry, Consolability) ağrı değerlendirme skalası ile değerlendirildi. FLACC>7 ağrı ve PAED> 10 derlenme deliryumu kabul edildi.

Bulgular: Preemptif grupta PAED ve FLACC skorları istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ancak derlenme deliryum gelişme insidansı açısından iki grup arasında sadece 5.dakikada anlamlı fark saptandı ($p<0.01$). Preemptif grubun intraoperatif tüm ölçüm zamanlarında nabız değerleri anlamlı düşük saptandı ($p<0.01$).

Sonuç: Adenotonsillektomi ve tonsillektomi operasyonu geçiren çocuklarda uygulanan preemptif analjezi, postoperatif ağrı skorlarını ve deliryum skorlarını azaltmış ancak derlenme deliryum gelişme insidansını azaltmamıştır.

Anahtar Kelimeler: parasetamol, tonsillektomi, ortaya çıkma deliryum, analjezi

Introduction

Emergent delirium (ED) is a phenomenon of unknown etiology characterised by loss of cooperation, hyperactive behaviour and perceptual changes often observed in children and adolescents on recovery from anaesthesia. Although it is usually observed in the first 20 minutes after the end of anaesthesia, it can occur as early as 5 minutes and as late as 45 minutes [1,2,3].

It is thought that 2-6 years of age, male children, anxious parents, head and neck surgery, inhalation agents and postoperative pain may be responsible for the etiology of ED [4-7]. It is characterised by crying, kicking, lack of eye contact and general lack of awareness of the environment in children [6]. Several scales are available for assessment, but the Paediatric Anaesthesia Emergence Delirium (PAED) scale has the highest sensitivity (91%) [7]. Preemptive analgesia aims to reduce the intensity and duration of pain by preventing the onset of central sensitisation before the noxious stimulus that causes pain occurs, and may also delay its onset [8,9,10]. This method provides analgesia prior to skin incision, preventing the generation of pain signals and contributing to post-operative analgesia. This has been demonstrated in published studies in a variety of surgical situations [11,12]. As

postoperative pain and ED are thought to be related, effective analgesia is expected to reduce the incidence of delirium.

In this study, we aimed to compare the effects of analgesia on postoperative ED and pain relief in children undergoing adenotonsillectomy and tonsillectomy by administering analgesia at two different times before the operation (preemptive) and intraoperative.

Hypothesis: We believe that preemptive analgesia may have a reducing effect on ED.

Material and Methods

Ethics

This study was approved by the our training and research hospital clinic research ethics committee (CREC) under number 2023/07. The parents of the patients were informed prior to surgery and their written informed consent was obtained. The study was conducted in accordance with the tenets of the Declaration of Helsinki.

Study design

This is a randomised, controlled, double-blind, single-centre study to evaluate the effect of the timing of analgesic administration on postoperative emergency delirium



in patients undergoing elective adenotonsillectomy and tonsillectomy. Patients were divided into two groups: preemptive and intraoperative.

Participants

Patients undergoing elective adenotonsillectomy and tonsillectomy, American Society of Anaesthesiologist (ASA) physical status 1-2 group, aged 2-7 years were included in the study. Children of parents who refused to participate in the study, older than 7 years, with a history of allergy to the drugs used, liver and kidney disease, asthma, bleeding diathesis, children with attention-deficit/hyperactivity disorders, psychiatric diseases and mental retardation were excluded from the study.

Management of anaesthesia

All patients were premedicated with 0.05 mg/kg midazolam. After approximately 10 minutes, the patients were taken to the operating room for standard monitoring of peripheral oxygen saturation (spO₂), electrocardiogram (ECG) and non-invasive blood pressure (NIBP).

In the preemptive group, 15 mg/kg intravenous (IV) paracetamol was administered before the induction drugs. Induction was then performed with 2 mg/kg fentanyl, 2.2 mg/kg propofol, 0.6 mg/kg rocuronium IV. Patients were intubated and anaesthesia maintained with 2% sevoflurane, 50% O₂/N₂O. All patients received 0.2 mg/kg dexamethasone IV.

In the intraoperative group, all steps were performed in the same order. However, 15 mg/kg paracetamol was administered 15 minutes after the start of surgery.

At the end of surgery, all patients were awakened with sugammadex and taken to the recovery room, and parents were allowed to accompany their children and comfort them.

Outcomes

The incidence of ED in patients is the primary outcome. Secondary outcome measures are the results of the PAED (Paediatric Anaesthesia Emergency Delirium) scale used to assess ED and the FLACC (Face, Legs, Activity, Crying, Consolation) scale used to assess pain scores [7,13].

Patients' age, weight, ASA, and haemodynamic data were recorded. FLACC and PAED scores were recorded by a blinded recovery nurse at 5, 10, 20 and 30 minutes after arrival in the recovery unit. The nurse was trained in the scales used.

The PAED scale has five items: 1; eye contact, 2; intention

of actions, 3; awareness of environment, 4; anxiety and 5; inconsolability. Items 1, 2 and 3 are scored as follows: 4: none, 3: very little, 2: a little, 1: a lot, 0: extreme. Items 4 and 5 are scored in reverse order. A PAED score of ≥ 10 was defined as ED.

On the FLACC scale, each category is scored between 0 and 2 and the total score is between 0 and 10. 0: the child is calm and relaxed, 1-3: the child is slightly disturbed, 4-6: the child is in moderate pain, 7-10: the child is in severe pain.

As rescue analgesia, 10 mg/kg metamizole was planned for FLACC 7 and above. All patients received 4 x 1 (10 mg/kg) paracetamol for postoperative analgesia.

Sample size

In the power analysis performed using G-Power 3.1.9.7, the 2-sample Z-test was performed with 90% power, 0.05 error and sample size as the reference, and the number of samples was calculated as 40 in each group with 90% power, taking the study by Xue Yang et al. [14] on reducing emergency delirium by 30% as an example. Taking into account a loss of 20%, the study was designed with 48 patients in each group and a total of 96 patients.

Randomisation

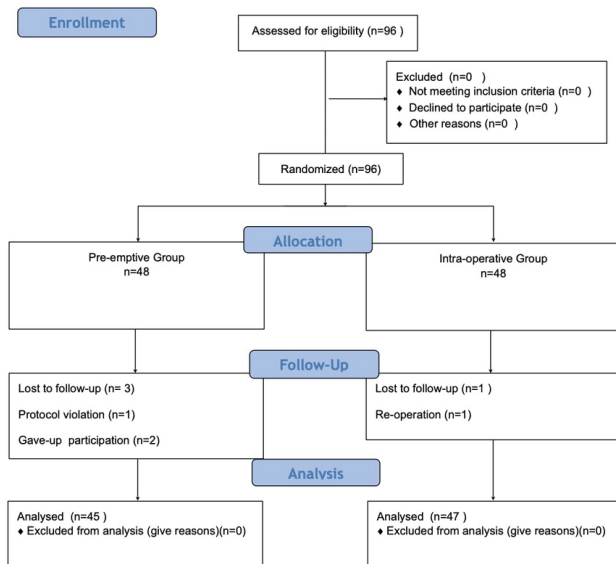
Patients were randomly assigned by placing the papers prepared on the computer with the numbers 1 and 2 in a sealed envelope and having their families draw lots. The patients and the nurse who performed the postoperative follow-up were blinded to the groups.

Statistics

Statistical analyses were performed with IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) v23. Normality analysis of the data was performed with Shapiro-Wilk test. Normally distributed data were analyzed with Independent Sample T-test and non-normally distributed data were analyzed with Mann Whitney-U test. Qualitative data were compared with Pearson chi-square test. Data were presented as number (n) and percentage (%), mean \pm SD and median (min - max). Statistical significance value was accepted as $p < 0,05$.

Results

Our study was completed with the analysis of 92 patients. In the preemptive group, one patient was excluded because of protocol violation and two patients were excluded due to their parents withdrawal from the study. In the intraoperative group one patient. In the intraoperative group, one patient was excluded because of re-operation (Figure 1).

CONSORT 2010 Flow Diagram

Figure 1: CONSORT 2010 flow diagram CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials

There were 46 girls and 46 boys among the 92 patients. 45 (49%) patients received preemptive and 47 (51%) intraoperative paracetamol. The gender and age distribution was normal and similar between the two groups. There was no statistically significant difference. Weight, ASA and operating time were similar. There was no statistically significant difference between the use of preemptive analgesia and sex, age and other demographics (Table 1).

Table 1. Comparison of demographic and clinical characteristics of the groups

Parameters	Preemptive Group (n=45)	Intraoperative Group (n=47)	p value
Age (years) mean±SD	5.3 ± 1.7	6 ± 1	0.566
Weight (kg) mean±SD	23.5 ± 7.5	24.7 ± 8.7	0.690
ASA ps median (min-max)	1 (1 - 1)	1 (1 - 1)	1.000
Sex ; Male n (%)	26 (57.8)	20 (42.6)	0.144
Female n (%)	19 (42.2)	27(57.4)	
Operation Time(min) mean±SD	46.2 ± 17.2	46.7 ± 12.6	0.470

ASA ps: American Society of Anesthesiologist physical status, SD: Standart Deviation

The primary outcome was the incidence of ED. The preemptive group had a lower incidence of ED than the intraoperative group at all times, but there was a statistically significant

difference between the two groups at 5 minutes, 17.8% in group 1 and 38.3% in group 2 (p=0.0029) (Table 2). PAED scores were statistically significantly lower in the preemptive group at 5, 10 and 30 minutes (p:0,026, p:0,025, p:0,025) (Table 3). FLACC values were significantly lower in the preemptive group at 20 and 30 minutes (p:0,03,p:0,01) (Table 4). Among the intraoperative data, only the heart rate values were statistically significantly lower in the preemptive group at all time points (p<0.01) (Table 5). For the other data, no difference was found.

Table 2. Comparison of ED incidence between groups according to postoperative time points

Time points	Preemptive Group (n=45)	Intraoperative Group (n=47)	p value
5.min	8 (17.8)	18 (38.3)	0.029
10.min	5 (11.0)	11 (23.4)	0.120
20.min	1 (2.2)	3 (6.4)	0.328
30.min	0 (0)	3 (6.4)	0.085

n (%), ED: Emergence Delirium, min: minute

Table 3. Comparison of PAED scores between groups according to postoperative time points

Time points	Preemptive Group(n=45)	Intraoperative Group(n=47)	p value
5.min	3 (0 - 17)	8 (0 - 15)	0.026
10.min	2 (0 - 15)	6 (0 - 15)	0.025
20.min	2 (0 - 11)	4 (0 - 15)	0.084
30.min	1 (0 - 7)	3 (0 - 15)	0.025

median (min-max), PAED: Paediatric Anaesthesia Emergency Delirium, min: minute

Table 4. Postoperative FLACC scores between groups according to postoperative time points

Time points	Preemptive Group(n=45)	Intraoperative Group(n=47)	P value
5.min	2 (0 - 7)	3 (0 - 8)	0.184
10.min	2 (0 - 7)	3 (0 - 8)	0.170
20.min	2 (0 - 5)	2 (0 - 6)	0.034
30.min	1 (0 - 5)	2 (0 - 6)	0.010

median (min-max), FLACC :Face, Legs, Activity, Cry, Consolability, min: minute



Table 5: Intraoperative heart rates between the groups

Time points	Preemptive Group		Intraoperative Group		p value
	n	(mean±SD)	n	(mean±SD)	
HR 0.min	45	115 ± 13	45	124 ± 13	0.003
HR 10.min	45	115 ± 11	45	126 ± 12	<0.001
HR 20.min	45	115 ± 12	45	125 ± 13	<0.001
HR 30.min	42	111 ± 13	45	123 ± 12	<0.001
HR 40.min	28	113 ± 14	37	122 ± 12	0.011
HR 50.min	18	113 ± 13	21	126 ± 14	0.007
HR 60.min	10	116 ± 13	13	125 ± 16	0.284

HR: Heart Rate, SD: Standard Deviation, min: minute

Discussion

In this study, the effect of preemptive analgesia on the development of postoperative recovery delirium was evaluated. Low incidence was found at all measured time points, but the incidence of ED development at 5 minutes postoperative was statistically significant in favour of the preemptive group. PAED and FLACC scores were also significantly lower in the preemptive group at all time points measured.

The adenotonsillectomy and the tonsillectomy are the most common surgical procedures performed in childhood. Tonsillectomy is defined as a surgical procedure that completely removes the tonsil with its capsule by dissection of the peritonsillar space between the tonsil capsule and the muscle wall, with or without adenoidectomy [15]. Adenoidectomy is the removal of the adenoid by shaving with a curette inserted through the mouth into the nasopharynx [16]. Postoperative management of these operations is quite difficult and the main problems are pain, bleeding and ED. During recovery, dehydration as a result of pre-operative hunger and dryness of the throat and the desire for water may be a trigger for pain and delirium in children [12,17].

Children show restless behaviour on awakening from anaesthesia, but some of this is related to pain and some to ED. Although the incidence of ED is reported to be 10-80%, the actual incidence of ED is 10-20% [4,5]. This rate ranges from 13-26% in cases of ear, nose and throat (ENT) [18]. Children may cry and scream in an agitated state, injure themselves or staff, and dislodge catheters and surgical drains. As a result of all these serious complications, the length of hospital stay can be prolonged [12,18,19]. However, it is also possible that children with post-operative pain will scream and try to get the vascular lines removed. In our daily practice it is difficult to differentiate. It has been highlighted that 15% of children experience pain and ED together [3]. Sikich et al. [7] stated that

ED should be suspected if the child has "no eye contact" and is "not aware of his/her surroundings" when interpreting the scales. In their study, Somanini and Shi et al. [20,21] used PAED and FLACC scores. They emphasised that pain and delirium are two conditions that are not easily differentiated and showed that the FLACC score increased in correlation with the PAED.

In our study, the rate of ED was generally below 26%, in line with the literature. Only at the 5th minute in the PACU we observed a rate of 38.3%. This rate can be considered real, but it can also be considered that the evaluator may have given a high value due to the similarity of PAED and FLACC scores. In our postoperative data, FLACC scores were generally high in patients with high PAED scores.

Since it is believed that postoperative pain and recovery delirium are related to each other, many studies have been conducted with different analgesics. As a result of these studies, it has been shown that the time of analgesia is more important than the type of analgesics and that preemptive analgesia is effective in postoperative analgesia [11]. Zielinski et al. [22] reported that they reduced postoperative pain scores by giving paracetamol along with oral premedication, and they believed that preemptive analgesia should be used in ENT surgery. We administered intravenous paracetamol to both groups and although the postoperative pain scores were not very high, they were significantly lower in the group that received preemptive analgesia.

Similarly, El fattah [23] stated that triple preemptive analgesia used in the multimodal analgesia protocol reduced postoperative pain scores and analgesic requirements, and intraoperative heart rate was found to be significantly lower. In our study, heart rates were found to be significantly lower in the preemptive group at all intraoperative follow-ups. Our opinion is that the use of analgesia before skin incision prevented the formation of pain signals and therefore the intraoperative heart rate was low.

McHale B et al. [24] argued that preemptive administration of ibuprofen and paracetamol in ENT cases had no effect on postoperative pain scores. In a review of a large number of studies, Jorgen B et al. [25] argued that although preemptive analgesia has an effect on acute postoperative pain, it has no clinical significance and the only way to prevent sensitivity of the nociceptive system is to completely block all types of pain signals from the moment of incision until wound healing.

Acetaminophen and ibuprofen are recommended in clinical practice guidelines for intraoperative and postoperative analgesia in ENT surgery in children, especially for tonsillectomy. Single-dose intravenous dexamethasone has been shown to be effective for postoperative analgesia and its use has been recommended [22]. We administered a single dose of dexamethasone in both the preoperative and intraoperative groups in our study protocol. As both groups were included in the protocol, we did not observe any difference.

Paracetamol is an effective postoperative analgesic. It is metabolized in the liver and toxicity occurs in very high doses. It is well tolerated and provides adequate analgesia in children undergoing tonsillectomy [22]. Both groups received paracetamol and postoperative pain scores were not high in either group. At the 20th and 30th minute, the pain scores of our preemptive group were significantly lower, and we were able to observe the effect of preemptive analgesia on the post-operative pain scores.

Several studies have been conducted on the effectiveness of reducing preoperative anxiety to reduce the incidence of ED. Premedication and psychological approaches have been found to reduce PAED scores [26]. We have pre-medicated all of our patients, and our incidence of ED has been within the expected range. Based on studies showing that hearing parents' voices and feeling parents' presence when children come to the recovery unit reduces ED by making them less alienated from the environment [27-28], we considered this in our study design and parents were taken with children after they came to the recovery unit.

ED may occur despite effective treatment of postoperative pain. It may also occur in the absence of painful stimuli. There have been studies of ED in children sedated for painless procedures such as magnetic resonance imaging and strabismus. In these studies, ED in children was attributed to prolonged fasting and thirsting periods, and it was observed that delirium decreased when fasting and thirsting periods were shortened or when oral intake was opened early [29]. Whereas in a counter-

study conducted by Özdemir et al. [30] in tonsillectomy, it was shown that fasting had no effect on delirium. We did not receive records on this, but most of our crying children had thirst-related complaints in our observations.

There have been various studies on the mechanism of development and prevention of ED, but there is no consensus on a definite algorithm for its prevention or successful elimination

Conclusions

In this study, the use of preemptive analgesia for the prevention of postoperative pain to reduce the incidence of ED development, in which many factors play a role in its etiology, we showed that the method was effective in preventing pain, but we could not show its effectiveness in the incidence of ED development. Our conclusion is that the incidence of ED cannot be reduced by postoperative pain relief alone. We are of the opinion that there is a need for the establishment of algorithms in this area.

References

1. Somaini M, Sahillioğlu E, Marzorati C, Lovisari F, Engelhardt T, Ingelmo PM. Emergence delirium, pain or both? A challenge for clinicians. *Paediatr Anaesth*. 2015 May;25(5):524-529.
2. Somaini M., Astuto M., Lonqvist P.A. Early negative behavior in the pediatric postoperative anesthesia care unit. Interference between frequently used observational tools. *Int. J. Dev. Res*. 2016;6: 8473-8477.
3. Locatelli BG, Ingelmo PM, Emre S. et al. Emergence delirium in children: a comparison of sevoflurane and desflurane anesthesia using the Paediatric Anesthesia Emergence Delirium scale. *Paediatr Anaesth*. 2013 Apr;23(4):301-308.
4. Özaltun F, Ülgen Zengin S, Orhon Ergün et al. Determination of The Relationship Between Postoperative Delirium Development and Analgesia Nociception Index Values in Pediatric Patients. *İKSSTD* 2022;14(2):113-119.
5. Russell PSS, Mammen PM, Shankar SR. et al. Pediatric Anesthesia Emergence Delirium Scale: A diagnostic meta-analysis. *World J Clin Pediatr*. 2022 Mar 9;11(2):196-205.
6. Urits I, Peck J, Giacomazzi S. et al. Emergence Delirium in Perioperative Pediatric Care: A Review of Current Evidence and New Directions. *Adv Ther*. 2020 May;37(5):1897-1909.
7. Nancy Sikich, Jerrold Lerman; Development and Psychometric Evaluation of the Pediatric Anesthesia Emergence Delirium Scale. *Anesthesiology* 2004;100:1138-1145



8. McQuay HJ. Pre-emptive analgesia. *Br J Anaesth.* 1992 Jul;69(1):1-3.
9. Bedirli N, Akçabay M, Emik U. Tramadol vs dexmedetomidine for emergence agitation control in pediatric patients undergoing adenotonsillectomy with sevoflurane anesthesia: prospective randomized controlled clinical study. *BMC Anesthesiol.* 2017 Mar 11;17(1):41.
10. Filiz Alkaya Solmaz, Ali Abbas Yılmaz, Menekşe Hasdoğan, Oya Özatamer, Neslihan Alkış. Comparison of efficiency of preemptive tramadol and paracetamol in postoperative pain therapy in pediatrics undergoing adenotonsillectomy and tonsillectomy. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.* 2014;21(1)/11-15
11. Xuan C, Yan W, Wang D. et al. Efficacy of preemptive analgesia treatments for the management of postoperative pain: a network meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2022 Dec;129(6):946-958.
12. Zieliński J, Morawska-Kochman M, Dudek K, Czapla M, Zatoński T. The Effect of Pre-Emptive Analgesia on the Postoperative Pain in Pediatric Otolaryngology: A Randomized, Controlled Trial. *J Clin Med.* 2022 May 11;11(10):2713.
13. Merkel SI, Voepel-Lewis T, Shayevitz JR, Malviya S. The FLACC: a behavioral scale for scoring postoperative pain in young children. *Pediatr Nurs.* 1997 May-Jun;23(3):293-297.
14. Yang X, Lin C, Chen S, Huang Y, Cheng Q, Yao Y. Remimazolam for the Prevention of Emergence Delirium in Children Following Tonsillectomy and Adenoidectomy Under Sevoflurane Anesthesia: A Randomized Controlled Study. *Drug Des Devel Ther.* 2022 Sep 30;16: 3413-3420.
15. Mitchell RB, Archer SM, Ishman SL. et al. Clinical Practice Guideline: Tonsillectomy in Children (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019 Feb;160(1_suppl):S1-S42.
16. Turgut Karlıdağ. Tonsillectomy and adenoidectomy: Traditional and new techniques. *Türkiye Klinikleri J E.N.T.-Special Topics* 2012;5(4):53-62
17. Liu K, Liu C, Ulualp SO. Prevalence of Emergence Delirium in Children Undergoing Tonsillectomy and Adenoidectomy. *Anesthesiol Res Pract.* 2022 Sep 28;2022:1465999.
18. Driscoll JN, Bender BM, Archilla CA. et al. Comparing incidence of emergence delirium between sevoflurane and desflurane in children following routine otolaryngology procedures. *Minerva Anesthesiol.* 2017 Apr;83(4):383-391.
19. Yu H, Simpao AF, Ruiz VM. et al. Predicting pediatric emergence delirium using data-driven machine learning applied to electronic health record dataset at a quaternary care pediatric hospital. *JAMIA Open.* 2023 Dec 13;6(4):ooad106.
20. Somaini M, Engelhardt T, Ingelmo P. Emergence from General Anaesthesia: Can We Discriminate between Emergence Delirium and Postoperative Pain? *J Pers Med.* 2023 Feb 28;13(3):435.
21. Shi M, Miao S, Gu T, Wang D, Zhang H, Liu J. Dexmedetomidine for the prevention of emergence delirium and postoperative behavioral changes in pediatric patients with sevoflurane anesthesia: a double-blind, randomized trial. *Drug Des Devel Ther.* 2019 Mar 15;13:897-905.
22. Zieliński J, Morawska-Kochman M., Zatoński T. Pain assessment and management in children in the postoperative period: A review of the most commonly used postoperative pain assessment tools, new diagnostic methods and the latest guidelines for postoperative pain therapy in children. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2020;29:365–374.
23. El-Fattah AM, Ramzy E. Pre-emptive triple analgesia protocol for tonsillectomy pain control in children: double-blind, randomised, controlled, clinical trial. *J Laryngol Otol.* 2013 Apr;127(4):383-391.
24. McHale B, Badenhorst CD, Low C, Blundell D. Do children undergoing bilateral myringotomy with placement of ventilating tubes benefit from pre-operative analgesia? A double-blinded, randomised, placebo-controlled trial. *The Journal of Laryngology & Otology.* 2018;132(8):685-692.
25. Jørgen B. Dahl, Steen Møiniche, Pre-emptive analgesia, *British Medical Bulletin*, Volume 71, Issue 1, 2005, Pages 13–27, <https://doi.org/10.1093/bmb/ldh030> Ingelmo PM, Somaini M, Engelhardt T. Emergence delirium may not just be a recovery room problem. *Paediatr Anaesth.* 2021 Oct;31(10):1022-1024.
26. Stewart B., Cazzell M.A., Percy T. Single-blinded randomized controlled study on use of interactive distraction versus oral midazolam to reduce pediatric preoperative anxiety, emergence delirium, and postanesthesia length of stay. *J. PeriAnesth. Nurs.* 2019;34:567–575.
27. Ringblom J, Proczkowska M, Korhonen L, Wählin I. Experiences of paediatric emergence delirium - from parents' and a child's perspective. *Scand J Caring Sci.* 2022 Dec;36(4):1104-1112.
28. Purcell M, Longard J, Chorney J, Hong P. Parents' experiences managing their child's complicated postoperative recovery. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018 Mar;106:50-54.
29. Balkaya AN, Yılmaz C, Baytar Ç. et al. Relationship between Fasting Times and Emergence Delirium in Children Undergoing Magnetic Resonance Imaging under Sedation. *Medicina (Kaunas).* 2022 Dec 16;58(12):1861
30. Özdemir S., Dolgun E. The effect of preoperative fasting to postoperative agitation, nausea, and vomiting in children with tonsillectomy: The effect of preoperative fasting. *Med. Sci. Discov.* 2021;8:394-400.

To cite this article: Yagmur I. Determination of the long term prognosis in children hospitalized with lower respiratory infection due to respiratory syncytial virus. Turk J Clin Lab 2024; 1: 91-95

■ Research Article

Determination of the long term prognosis in children hospitalized with lower respiratory infection due to respiratory syncytial virus

Respiratuar sinsityal virüse bağlı alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastanede yatmış çocukların uzun dönem prognozunun belirlenmesi

 Mustafa Colak*^{1,2},  Seda Şirin^{1,3},  Nevin Uzuner¹

¹Dokuz Eylul University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Allergy and Immunology, Izmir, Turkey,

²Basaksehir Cam and Sakura City Hospital, Department of Liver Transplantation Intensive Care Unit, Istanbul, Turkey,

³Ankara Etlik City Hospital, Department of Pediatric Allergy and Immunology, Ankara, Turkey

Abstract

Aim: Respiratory infections, notably Respiratory Syncytial Virus (RSV), significantly affect young children globally, causing mortality and long-term respiratory issues. Early severe infections can lead to chronic conditions like asthma and impaired lung function in adulthood. This study aims to determine the long-term health outcomes of children who have suffered from RSV-related lower respiratory tract infections.

Material and Methods: The study was conducted as a retrospective study at the Pediatric Health and Diseases Clinic. It investigated children aged 1 month to 5 years treated for lower respiratory tract infections caused by RSV between January 2007 and December 2014. Patients' families were reached via phone, and provided with information, and their verbal consent was obtained. Subsequently, surveys focusing on the period after RSV infection were conducted with these families. Logistic Regression was used to identify hospital admission risk factors, with statistical significance set at $P < 0.05$.

Results: In this study, out of 215 patients with respiratory infections associated with RSV, 151 agreed to participate in the study. Post-discharge, 47.6% of these children had to applied emergency depermant due to respiratory distress, and 29.1% needed rehospitalization. Strong correlation was found between application emergency department and the probability of rehospitalization.

Conclusion: The results of this study reveals that children recovering from RSV-related respiratory infections frequently require ongoing inhaler treatment and risk of emergency visits and rehospitalization, emphasizing the need for continuous patient monitoring. The study urge further research into long-term management and prevention strategies for respiratory complications post-RSV infection.

Keywords: Pediatrics, Respiratory Syncytial Virus, Respiratory Tract Infection, Wheezing.

Corresponding Author*: Mustafa Çolak, Dokuz Eylul University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Allergy and Immunology, Izmir, Turkey

E-mail: colakk@hotmail.com.tr

Orcid: 0000-0001-8310-3766

Doi: 10.18663/tjcl.1424575

Receieved: 23.01.2024 accepted: 08.02.2024

ÖZ

Amaç: Solunum enfeksiyonları, özellikle Respiratuvar Sinsityal Virüs (RSV), küresel olarak genç çocukları önemli ölçüde etkilemekte, ölümlere ve uzun süreli solunum sorunlarına neden olmaktadır. Erken yaşta ciddi enfeksiyonlar, yetişkinlikte astım ve bozulmuş akciğer fonksiyonu gibi kronik durumlara yol açabilir. Bu çalışma, RSV kaynaklı alt solunum yolu enfeksiyonu geçiren çocukların uzun vadeli sağlık sonuçlarını belirlemeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntemler: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde retrospektif gözlemsel bir araştırma olarak yapılan bu çalışmada, RSV kaynaklı alt solunum yolu enfeksiyonları nedeniyle Ocak 2007 ile Aralık 2014 yılları arasında tedavi edilen 1 ay ile 5 yaş arası çocuklar incelenmiştir. Hastaların aileleri telefonla ulaşılarak bilgilendirilmiş ve sözlü onamları alınmıştır. Ardından, bu ailelerle RSV enfeksiyonundan sonraki döneme odaklanan anketler yapılmıştır. Hastaneye yatırılma risk faktörlerini belirlemek için lojistik regresyon analizi kullanılmış, istatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak belirlenmiştir.

Bulgular: Bu çalışmaya RSV ile ilişkili solunum enfeksiyonu olan 215 hastanın çalışmaya katılmayı kabul eden 151'i dahil edildi. Taburculuktan sonra, %47,6'sı solunum sıkıntısı nedeniyle acil servise başvurmuş ve %29,1'i benzer enfeksiyonlar için yeniden hastaneye yatırılmıştır. Acil servise başvurma ile tekrar hastaneye yatış olasılığı arasında güçlü bir ilişki bulundu.

Sonuç: Çalışmanın sonuçları, RSV ilişkili solunum yolu enfeksiyonları sonrasında çocuklarda sıklıkla devam eden inhaler tedavisi gerektiği ve yineleyen acil servis ziyaretleri ile yeniden hastaneye yatırılma riski taşıdığını ortaya koymaktadır ve sürekli hasta takibinin gerekliliğini vurgulamaktadır. Bulgular, RSV enfeksiyonu sonrası solunum komplikasyonlarının uzun vadeli yönetimi ve önlenmesi stratejilerine yönelik daha fazla araştırma yapılmasını desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Hışıltı, Pediatri, Respiratuvar Sinsityal Virüs, Solunum Yolu Enfeksiyonu.

Introduction

Respiratory infections are a significant health concern globally, commonly affecting children and contributing to both morbidity and mortality (1). Acute respiratory infections severely affect life quality due to their morbidities and are responsible for the annual deaths of approximately 1.9 million children in developing countries. (2). Common symptoms of these illnesses include coughing and increased respiratory rate (3). Viruses are the primary cause of lower respiratory tract diseases in infants and young children, posing a serious public health challenge in this age group. Among these viruses, Respiratory Syncytial Virus (RSV) is the most prevalent cause (3,4).

Early childhood respiratory diseases are recognized as the starting point for many chronic respiratory conditions, with increasing evidence suggesting that lung events during this period have lasting effects on adult lung function. Particularly, the first two years of life are critical for parenchymal lung growth, with significant increases in the number of alveoli occurring during this time. Hence, severe lower respiratory tract infections during this critical period may have long-term adverse effects, potentially leading to pulmonary dysfunction in adults (5,6). Studies have shown that infants exposed to RSV-related lower respiratory tract infections often experience recurrent wheezing and have a heightened risk of developing asthma (3,7). Bronchiolitis caused by RSV, particularly in children under

five years of age, significantly increases mortality rates and has long-term impacts on respiratory health (8).

The aim of this study is to characterize the clinical course and long-term health outcomes of children who have suffered from RSV-related lower respiratory tract infections. The research will examine the frequency and duration of wheezing episodes post-infection in children, and their impact on the need for inhaler therapy. Additionally, the rates and characteristics of hospital admissions and emergency department visits due to lower respiratory tract infections in these patients will be analyzed.

Material and Method

Design

This study was designed as a retrospective observational study. It was conducted at the Dokuz Eylul University Pediatric Health and Diseases Clinic. From January 2007 to December 2014, patients aged between 1 month and 5 years who were identified with and assessed for lower respiratory tract infections associated with RSV were included in the study. Patients who had antigen detection and/or PCR (Polymerase Chain Reaction) positivity from nasopharyngeal lavage fluid at the time of hospital admission were accepted as having RSV infection. Patient data was recorded from the Dokuz Eylul University Hospital Electronic Hospital Information Management System. Families of the patients included in the study were contacted by phone, and informed, and verbal consent was obtained.

Following this process, a survey study related to the post-RSV infection period was conducted with the families.

Patient Selection

The study included patients aged between 1 month and 5 years who were treated for lower respiratory tract infections at the Dokuz Eylul University Pediatric Diseases Clinic. Eligibility required positive results from antigen detection and/or PCR test in nasopharyngeal lavage fluid during the infection period. Additionally, only children whose families agreed to participate and gave consent were included.

Exclusion criteria encompassed a history of premature birth, infants born with low birth weight, patients who required mechanical ventilation after birth, and the presence of bronchopulmonary dysplasia.

Statistical Analysis

The SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY) program was used for data analysis. Whether the data followed a normal distribution was evaluated with the Shapiro-Wilk test. Patients' ages, the number of years they continued to receive inhaled treatment, and the annual number of emergency department visits were presented as median (range). The Logistic Regression Test was applied to determine the risk factor for hospital admission with Nagelkerke R² utilized as a metric to assess the model's goodness of fit. The p-value < 0.05 was considered statistically significant.

Ethical Consent

The study received approval from the Dokuz Eylul University ethics committee with the decision number 2016/17-31. This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki Principles. All participants involved in the study have given their consent to participate.

Results

A total of 215 patients were identified as being treated inpatient for lower respiratory tract infections due to respiratory syncytial virus. Out of these patients, 151 who were reached and gave consent were included in the study. There were 84 (55.6%) male and 67 (44.4%) female patients. The median age (range) was 77.2 (52.3-101.8) months. The number of children with at least one parent having an allergy history was 61 (40.4%), and 90 (59.6%) had no such history. The number of children with at least one parent smoking at home was 41 (27.2%), while 110 (72.8%) families reported no smoking at home.

After discharge from the hospital, 72 (47.6%) patients had emergency department visits due to respiratory distress (figure 1). 71 patients needed inhaled medication in subsequent years, continuing for a median (range) of 1 (1-6)

years. 42 patients (27%) needed inhaled treatment in the first year, 16 (10.6%) in the second year, and 14 (9.4%) for three years or more. The median (range) number of emergency department visits within one year was 2 (1-6). The number of children who had lower respiratory tract infections requiring inpatient treatment again after the infection was 44 (29.1%), with a median (range) of 1 (1-10) hospital admissions.

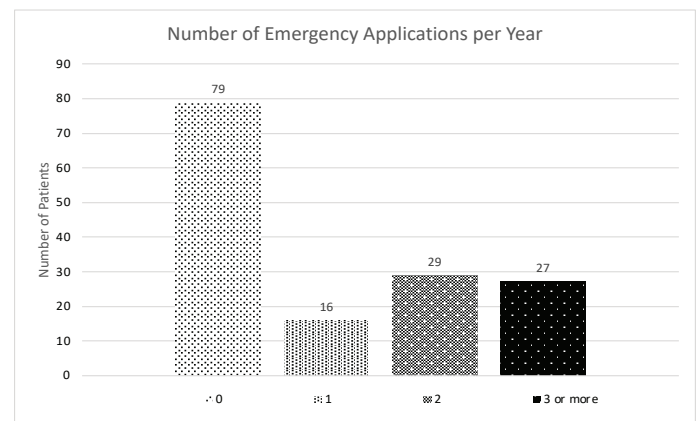


Figure 1. Annual Emergency Department Application Frequencies after Discharge

Risk factors were evaluated for their association with the likelihood of hospital readmission. In this context, variables such as age, gender, exposure to cigarette smoke within the home, and the presence of a family history of atopy were examined. Statistical analysis did not reveal a significant difference among these risk factors. However, a strong correlation was observed between emergency department visits and the likelihood of hospital readmission (Table 1).

	Odds ratio	p-value	95% CI interval
Gender	1,11	0,82	0,42-2,93
Age	0,99	0,48	0,98-1
Exposure to smoking at home	0,77	0,65	0,25-2,36
Family history of atopy	1,08	0,86	0,41-2,85
Emergency department application	116,34	<0,01	15,23-888,52

Nagelkarke R²: 0.56, X² (Chi-Square): 75,3. p-value of <0.05 is considered statistically significant.

Discussion

This study aimed to determine the clinical course following discharge of children who suffered from severe lower respiratory tract infections due to RSV infection. Therefore, post-discharge emergency visits due to respiratory distress,

hospitalizations for lower respiratory tract infections, and durations of continued inhaler treatment were examined.

In our study, the most significant result we have considered, nearly half of the patients required inhaler therapy and had emergency department visits due to respiratory distress. It is believed that lower respiratory tract infections in children, especially during infancy, significantly impact the development of asthma and recurrent wheezing. Among these infections, those associated with RSV are particularly notable. Children who had undergone viral lower respiratory tract infections, particularly those infected with RSV, had a risk for recurrent wheezing and asthma (9,10). In a study by Kneyber et al. on children who had RSV-related bronchiolitis, it was found that 40% of the patients in the RSV bronchiolitis group experienced recurring wheezing over a five-year follow-up, compared to 11% in the control group, a statistically significant difference. In the five to ten-year follow-up, 22% of the RSV bronchiolitis group and 10% of the control group had wheezing (11). Also another research and analyses have identified a correlation between early-life RSV infections and the later emergence of wheezing and asthma. (12). These findings indicate that RSV infections, particularly in young children, are a significant factor in the progression of respiratory diseases.

After infections of the lower respiratory tract caused by RSV, there is a risk of recurrent hospital admissions (13). Our study's data shows that 29.1% of patients with RSV infection required hospital readmission and treatment even after recovering from the disease. This highlights the need for close monitoring of patients not only in the post-discharge period but also in subsequent years. These findings underscore the importance of awareness regarding the long-term effects of RSV infection. Even with appropriate treatment during the acute infection phase, some patients may continue to face long-term health issues.

The risk factors evaluated for hospital admission, gender, exposure to cigarette smoke, and family history of atopy were not found to be statistically significant. However, emergency department visits were identified as a statistically significant risk factor for hospital readmission. It is commonly expected that children who are hospitalized will have made a prior application to the emergency department. However, these applications often indicate a significant deterioration in the patient's clinical condition. Nevertheless, this situation may suggest that with close monitoring after discharge, patients can be treated early without serious clinical deterioration, highlighting the importance of post-discharge follow-up. This

underscores the importance of patient follow-up in the post-discharge period. Early detection and timely intervention can be made for potential clinical deterioration.

This study is retrospective and relies on data reported by families, introducing subjectivity into the data and posing a significant limitation. Particularly in areas like cigarette smoke exposure, the possibility of families providing incorrect or misleading information can complicate the accurate identification of risk factors. Additionally, the fact that this study was conducted at a single center limits the generalizability of its findings. Limitations should be considered when interpreting the results of the study.

Conclusion

This study examined the clinical developments of children with lower respiratory tract infections due to RSV infection in the post-discharge period. Our findings indicate that children may continue to require inhaler therapy after discharge. Additionally, these children carry a risk of emergency department visits and hospital readmission due to respiratory distress. This highlights the importance of patient monitoring. In conclusion, this study presents significant findings about the long-term effects of RSV infection and emphasizes the need for prolonged monitoring of these patients. Future research should validate these findings with larger sample groups and focus on developing strategies for the prevention and management of chronic respiratory diseases in children following RSV infection.

Funding and Conflict of Interest

There was no Funding. No Conflict of Interest has been declared by the authors.

Ethical Statement, Funding and Conflict of Interest

The study received approval from the Dokuz Eylul University ethics committee with the decision number 2016/17-31. There was no Funding. No Conflict of Interest has been declared by the authors.

References

1. Greenbaum AH, Chen J, Reed C, et al. Hospitalizations for severe lower respiratory tract infections. *Pediatrics*, 2014; 134.3: 546-554.
2. Taneja J, Malik A, Malik A, Rizvi M, Agarwal M. Acute lower respiratory tract infections in children. *Indian Pediatrics*, 2009; 46.6.
3. Boloursaz MR, Lotfian F, Aghahosseini F, et al. Epidemiology of lower respiratory tract infections in children. *Journal of Comprehensive Pediatrics*, 2013; 4.2: 93-8.

4. Van Woensel JBM, Van Aalderen WMC, Kimpen JLL. Viral lower respiratory tract infection in infants and young children. *Bmj*, 2003; 327.7405: 36-40.
5. Chang AB, Chang CC, O'Grady K, Torzillo PJ. Lower respiratory tract infections. *Pediatric Clinics*, 2009; 56.6: 1303-1321.
6. Galobardes B, McCarron P, Jeffreys M, Davey-Smith G. Association between early life history of respiratory disease and morbidity and mortality in adulthood. *Thorax*. 2008;63(5):423-429.
7. Steiner RWP. Treating acute bronchiolitis associated with RSV. *Am Fam Physician* 2004; 69:325-330
8. Mazur NI, Martín-Torres F, Baraldi E, et al. Lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus: current management and new therapeutics. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2015; 3.11: 888-900.
9. Wennergren G, Kristjansson S. Relationship between respiratory syncytial virus bronchiolitis and future obstructive airway diseases. *Eur Respir J* 2001;18:1044- 1058.
10. Openshaw PJM, Dean GS, Culley FJ. Links between respiratory syncytial virus bronchiolitis and childhood asthma: clinical and research approaches. *Pediatr Infect Dis J*, 2003;22:58-65
11. Kneyber MCJ, Steyerberg EW, De Groot R, Moll HA. Long-term effects of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in infants and young children: a quantitative review. *Acta Paediatrica*, 2000, 89.6: 654-660.
12. Binns E, Tuckerman J, Licciardi PV, Wurzel D. Respiratory syncytial virus, recurrent wheeze and asthma: A narrative review of pathophysiology, prevention and future directions. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 2022, 58.10: 1741-1746.
13. Wong K, Robinson JL, Hawkes MT. Risk of repeated admissions for respiratory syncytial virus in a cohort of > 10 000 hospitalized children. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 2021, 10.3: 352-358.

■ Araştırma Makalesi

Covid-19 Sürecinde Gebelerin Anksiyete, Durumluk ve Sürekli Kaygı Düzeylerinin Belirlenmesi

Determination of Anxiety, State and Trait Anxiety Levels of Pregnant Women During Covid-19 Process

id Hatice Kinacı*¹, id Suzan Onur²

¹Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye,

²Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Karabük, Türkiye.

ÖZ

Amaç: COVID-19 salgını döneminde gerçekleştirilen bu çalışmanın amacı, gebe kadınların gebelik süresince algılanan durumluk/sürekli kaygı ve anksiyete düzeylerinin belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntemler: Gerekli etik kurul ve kurum izinleri alındıktan sonra başlanan tanımlayıcı tipteki bu çalışmaya, bir eğitim ve araştırma hastanesinin kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvuran yalnızca gebelik tanılı 402 gebe dahil edildi. İstatistiksel analizler için SPSS 20.0 paket programı; veri toplama araçları olarak kişisel bilgi formu, Beck Anksiyete Ölçeği, Durumluk Kaygı Ölçeği (DKÖ) ve Sürekli Kaygı Ölçeği (SKÖ) kullanıldı. Beck Anksiyete Ölçeğinden alınan toplam puan bireyin yaşadığı anksiyetenin şiddetini göstermektedir.

Bulgular: Katılımcıların yaş ortalamasının 26,04±4,84, Beck Anksiyete Ölçeği puan ortalamasının 16,94±11,22, DKÖ puan ortalamasının 41,83±16,23, SKÖ puan ortalamasının ise 44,20±13,07 olduğu tespit edilmiştir. Gebelerin Beck Anksiyete Ölçeği puanlarına göre; %28,4'ünün hafif düzeyde, %24,9'unun orta düzeyde ve %24,1'inin şiddetli düzeyde anksiyetesinin olduğu belirlenmiştir. Analiz sonucunda DKÖ puan ortalaması ile SKÖ puan ortalaması arasında pozitif yönde ileri düzeyde anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p=0.01). Ayrıca gebelerin Durumluk Kaygı puanları (DKP) arttıkça Sürekli Kaygı puan (SKP)'lerinin de arttığı gözlenmiştir.

Sonuç: COVID-19 salgını döneminde gebelerdeki durumluk ve sürekli kaygı şiddeti orta düzeyde anksiyeteyi işaret ederken, gebelerin neredeyse %25'inde anksiyetenin şiddetli olduğu tespit edilmiştir. Gebeler pandemi süresince ve tüm salgın hastalıklarda öncelikli öneme sahiptirler. Fiziksel sağlığın yanında mental sağlığın değerlendirilmesinin; sağlıklı bir gebelik, doğum ve doğum sonu süreç için oldukça önemli bir etken olduğu görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Anksiyete, COVID-19, Gebelik, Kaygı, Ruh Sağlığı

Sorumlu Yazar*: Hatice Kinacı, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye.

E-posta: haticeknnc97@gmail.com

Orcid: 0009-0007-0424-4992

Doi: 10.18663/tjcl.1406568

Geliş Tarihi: 18.12.2023 Kabul Tarihi: 12.03.2024

Makale yüksek lisans çalışması olarak hazırlanmıştır.

Abstract

Aim: The aim of this study, conducted during the COVID-19 epidemic, is to determine the perceived state/trait anxiety and anxiety levels of pregnant women during pregnancy.

Material and Methods: This descriptive study, which was started after obtaining the necessary ethics committee and institutional permissions, included 402 pregnant women diagnosed with pregnancy who applied to the gynecology and obstetrics outpatient clinic of a training and research hospital. SPSS 20.0 package program for statistical analysis; Personal information form, Beck Anxiety Scale, State Anxiety Scale (SAS) and Trait Anxiety Scale (SCS) were used as data collection tools. The total score obtained from the Beck Anxiety Scale shows the severity of anxiety experienced by the individual.

Results: It was determined that the average age of the participants was 26.04 ± 4.84 , the average BECK Anxiety Scale score was 16.94 ± 11.22 , the average DCO score was 41.83 ± 16.23 , and the average SCS score was 44.20 ± 13.07 . According to Beck Anxiety Scale scores of pregnant women; It was determined that 28.4% had mild anxiety, 24.9% had moderate anxiety, and 24.1% had severe anxiety. As a result of the analysis, a highly significant positive relationship was found between the DCO score average and the SCS score average ($p = 0.01$). Additionally, it was observed that as the State Anxiety scores (SCP) of pregnant women increased, their Trait Anxiety scores (SKP) also increased.

Conclusion: While the severity of state and trait anxiety in pregnant women during the COVID-19 epidemic indicates moderate anxiety, it was determined that almost 25% of pregnant women had severe anxiety. Pregnant women have priority during the pandemic and all epidemic diseases. Evaluating mental health as well as physical health; It has been shown to be a very important factor for a healthy pregnancy, birth and postpartum process.

Keywords: Anxiety, COVID-19, Pregnancy, Mental Health

Giriş

COVID-19 virüsü, koronavirüs ailesinin bir üyesi olup, öldürücülük düzeyi oldukça yüksek olan "Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)" ve "Middle East Respiratory Syndrome (MERS)" virüsleri ile benzer özelliklere sahiptir, bu virüslerin sebebiyet verdiği enfeksiyonlar gebelikte de ciddi komplikasyonlara neden olmaktadır [1]. Gebelik döneminin, kadının bağışıklık sistemini baskılanmaya neden olabilecek ve viral kaynaklı enfeksiyonlardan kaynaklanan hastalıklara karşı savunmasız hale getirebildiği düşünülmektedir [2]. Bu sebeple COVID-19 virüsünün gebede ve fetüste; fetal taşikardi, erken membran rüptürü, fetal sıkıntı riski ve erken doğum gibi sorunlara neden olabileceği düşünülmektedir [3]. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) tarafınca yayınlanan "Sağlık Profesyonelleri İçin Gebelikte COVID-19" rehberinde COVID-19'a bulaşı yaşamış gebelerin diğer sağlıklı kişilere göre daha fazla komplikasyona yakalanma riskinin varlığına ait henüz herhangi bir kanıtı rastlanmamıştır. Ancak, durum gebenin COVID-19 salgını döneminde herhangi bir risk durumu ile karşı karşıya gelmeyeceği şeklinde düşünülmemelidir [4, 5]. Çünkü, gebelik sürecinde maruz kalınan viral enfeksiyonların fetal sağlık üzerinde olumsuz etkilerinden kaynaklı, bu süreç gebelerin ruhsal sağlığı bozulabilmektedir [6].

Yapılmış bir çalışmada, kadınların perinatal süreçlerinde yaklaşık %12'sinin depresyona yakalandığı belirtilmiştir [2]. Gebelik dönemi boyunca yaşanan ruhsal ve psikolojik tüm sorunların annenin ve yenidoğanın sağlığı üzerindeki istenmeyen etkilerinin; düşük doğum ağırlıklı bebek, intrauterin gelişme geriliği, bebekte fiziksel sağlık sorunları, bilişsel, sosyal ve motor gelişim, gibi sorunlar olduğu, annede ise psiko-sosyal işlevsizlik ve ebeveynlik rollerini yerine getirmede yetersizlik olduğu bildirilmiştir [7].

Bu çalışma, COVID-19 sürecinde gebe kadınların gebelik süresince algılanan anksiyete ve durumluk/sürekli kaygı düzeylerinin belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Araştırmanın Evren ve Örneklemi

Tanımlayıcı tipte tasarlanan araştırmanın verileri, 27 Ekim 2022-27 Aralık 2022 tarihi aralığında Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde toplanmıştır. Kadın Doğum Polikliniği'ne başvuran, 18-45 yaş arasında, araştırma kriterlerine uyan ve yalnızca gebelik tanısı almış 402 gebeden toplanmıştır. Araştırma evrenini hastanemize belirtilen tarihler arasında başvuran tüm gebe kadınlar, örneklemi ise 18-45 yaş arasında, araştırma kriterlerine uyan ve yalnızca gebelik tanısı almış, dahil edilme kriterlerini karşılayan 402

gebe oluşturmuştur. Kronik bir hastalığı ya da psikolojik herhangi bir rahatsızlığı olan, riskli gebelik durumu bulunan, gebeliği süresince COVID-19 geçirmiş olan ve sağlıklı iletişim kurulamayan gebeler çalışmanın dışında tutulmuştur.

Veri Toplama Araçları

Araştırmada veriler; Kişisel Bilgi Formu, Durumluk Kaygı Ölçeği (DKÖ) ve Sürekli Kaygı Ölçeği (SKÖ) Formu, Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ) Formu, kullanılarak toplanmıştır.

Kişisel Bilgi Formu: Araştırmacılar tarafından hazırlanmış olan form; sosyo-demografik özelliklerin yer verildiği 16 soru, obstetrik özelliklerin yer verildiği 15 soru ve COVID-19 parametrelerini sorgulamaya yönelik ise 2 olmak üzere toplam 33 sorudan meydana gelmiştir.

Durumluk Kaygı Ölçeği (DKÖ) ve Sürekli Kaygı Ölçeği (SKÖ):

DKÖ, bireylerin belirli bir zaman içinde ve belirli bir koşulda kendilerini nasıl hissettiklerini belirlerken SKÖ bireylerin genellikle kendini nasıl hissettiğini belirler. DKÖ puanlamasında bazı maddeler: 1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 16, 19, 20 ters puanlama (4, 3, 2, 1) olarak değerlendirilirken diğer maddeler doğrudan puanlama (1, 2, 3, 4) şeklinde puanlandırılır. SKÖ de ise 21, 26, 27, 30, 36 ve 39 maddeler ters puanlama (4, 3, 2, 1) şeklinde diğerler maddeler ise doğrudan puanlama (1, 2, 3, 4) şeklinde puanlandırılır. Toplam puan elde edilirken, doğrudan ifadeler ile ters ifadeler ayrı iki kategoride toplanır, iki sonuç birbirlerinden çıkarılır ve çıkan puana bir sabit değer eklenir. Bu değer DKÖ için 50, SKÖ için 35 olarak belirlenmiştir [8,9]. Puanların Yorumlanması: Her iki ölçek için de 0-19 puanlar arası 'Anksiyete yok', 20-39 puanlar arası 'Hafif Anksiyete', 40-59 puanlar arası 'Orta Düzeyde Anksiyete', 60-79 puanlar arası 'Ağır Düzeyde Anksiyete', 80 ve üzeri puan değeri ise 'Panik' olarak adlandırılır [8,9]. Cronbach alfa iç tutarlılığı katsayısı gerçekleştirilen güvenilirlik analizlerinin sonucunda 0.94 ile 0.96 olarak belirtilmiştir [10].

Beck Anksiyete Ölçeği: Beck ve arkadaşları 1988 yılında gerçekleştirilen, 1998 yılında ise Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Ulusoy ve arkadaşları aracılığıyla gerçekleştirilen bir ölçektir [11]. Bireyde meydana gelen anksiyetenin ortaya çıkardığı belirtilerin sık durumunu değerlendirmektedir. Yirmi bir sorudan meydana gelen ölçek 0'dan 3'e kadar puanlandırılmış olup kendi kendini derecelendirmeye yönelik bir ölçektir. Ölçekteki sorular hastaya son bir hafta içinde hangi duygu aralığında hissettiğini sorar. Anket sonuçlarındaki puanınız anksiyete düzeyi ile orantılıdır; yüksek puanlar, anksiyete düzeyinin yüksek olduğunu gösterir. Ölçekten alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan 63'tür. Ölçek sorularına "hiç" cevabını verenler 0 puan, "hafif düzeyde, pek

etkilemedi" cevabını verenler 1 puan, "orta düzeyde, hoş değildi ama katlanabildim" cevabını verenler 2 puan, "ciddi düzeyde, dayanmakta çok zorlandım" cevabını verenler ise 3 puan almışlardır. Ölçekten alınan toplam puan bireyin yaşadığı anksiyetenin şiddetini göstermektedir. 0-7 arası puan minimal düzeyde, 8-15 puan hafif düzeyde, 16-25 puan orta düzeyde ve 26-63 puan ise şiddetli düzeyde anksiyete yaşandığını göstermektedir [12].

Tanımlayıcı nitelikteki bu çalışma için, Karabük Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 25 Nisan 2022 tarihinde izin alınıp, E-77192459-050.99-122802 sayı ile 27.10.2022 tarihinde Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden kurum izni alınarak gerçekleştirilmiştir.

Verilerin Toplanması ve Analizi:

Veriler, gebelerden yüz yüze görüşme tekniği ile toplanmıştır. Araştırmanın istatistiksel analizinde SPSS 20.0 paket programı kullanıldı. Araştırma verilerinde Skewness ve Kurtosis değerlerinin +2,0/-2,0 aralığında kalması sebebiyle normal dağılım gösterdiği belirlenmiştir [13]. Bu çalışmada temel veri analizi (korelasyon, frekans) için bilgisayar destekli veri analizi programı kullanılmıştır. Gebe kadınların, sosyo-demografik özellikleriyle ölçek puanlamaları arasındaki ilişkinin tespit edilmesinde ikili değişkenler için tercih edilen Independent Sample T testi ile iki üzeri değişkenler de ise Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA/WELCH) testinden faydalanılmıştır. Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA/WELCH)'nde post hoc değerlendirmeler için ve ANOVA analizi için Tukey, WELCH analizinde ise Tamhane kullanılmıştır. Gebelerin sosyo-demografik özellikleri, obstetrik özellikleri ve COVID-19 özellikleri ile DKÖ, SKÖ ve BAÖ arasındaki ilişkiler açıklanırken lineer regresyon modelinden faydalanılmıştır. Çalışmanın analizleri %95 güven aralığı ve $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde elde edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen gebelerin yaşları ortalamasının $26,04 \pm 4,84$, evlilik sürelerinin $3,88 \pm 3,57$ ve evlenme yaşlarının $22,38 \pm 3,62$ sene olduğu saptandı. Gebelerin gün içerisinde su içme miktarlarının $9,70 \pm 2,69$ bardak olduğu, %77,61'sinin sigara ve %91,54'ünün ise alkol tüketmediği sonucuna ulaşılmıştır. Gebelerin %50,25'inin eğitim durumunun lise mezuniyeti seviyesinde olduğu, %63,18'inin herhangi bir işte çalışma durumunun olmadığı, %63,93'ünün ise ekonomik durumunun ise orta seviyede olduğu gözlemlendi. Gebelerin %58,21'inin eşi ile uyumlu olduğu, %55,5'inin ikamet yerinin ilçe merkezi olduğu tespit edilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Gebelerin Sosyo-Demografik Özellikleri

Özellikler		Ort±Ss	Min-Maks (Medyan)
Yaş		26,04±4,84	16- 43 (26)
Evlilik süresi		3,88±3,57	0-27 (3)
Boy		162,32±6,30	148- 180 (163)
Kilo		64,43±8,94	45- 95 (64)
Evde yaşayan birey sayısı		2,83±1,48	1-24 (2)
Günlük su içme miktarı (bardak)		9,70±2,69	1-20 (10)
Evlenme yaşı		22,38±3,62	15-38 (22)
		n	%
Herhangi bir sağlık sorunu varlığı	Var	9	2,2
	Yok	393	97,8
Sigara kullanma durumu	Bazen	35	8,7
	Evet	55	13,7
Alkol kullanma durumu	Hayır	312	77,6
	Bazen	29	7,2
Eğitim durumu	Evet	5	1,2
	Hayır	368	91,6
Eğitim durumu	İlköğretim	80	19,9
	Lisansüstü	12	3,0
	Lise	202	50,2
	Okur-yazar	12	3,0
Çalışma durumu	Üniversite	96	23,9
	Çalışıyor	148	36,8
Ekonomik durumu	Çalışmıyor	254	63,2
	İyi	90	22,4
	Kötü	55	13,7
En uzun ikamet edilen yer	Orta	257	63,9
	İl merkezi	162	40,3
	İlçe merkezi	223	55,5
Eş ile uyumunu değerlendirme şekli	Köy	17	4,2
	Her zaman uyumlu	149	37,1
	Uyumlu	234	58,2
Toplam	Uyumsuz	19	4,7
		402	100,0

Gebelerin BAÖ puanının ortalaması $16,94\pm 11,22$, DKÖ puanının ortalaması $41,83\pm 16,23$ ve SKÖ puanının ortalaması da $44,20\pm 13,07$ olarak bulunmuştur. Gebe kadınların BECK Anksiyete ölçeğinin puan ortalamalarına göre %28,4'ünün hafif seviyede anksiyetesi olduğu bulunurken, %22,6'sının ise anksiyetesinin olmadığı ve %24,1'inin ise şiddetli seviyede anksiyetesinin olduğu gözlenmiştir (Tablo 2).

Çalışmada kullanılan ölçekler arasındaki ilişki Pearson korelasyonu ile incelenmiş olup, analiz sonucunda DKÖ puanı ortalamasının SKÖ puanının ortalamasıyla paralellik gösterdiği belirtilmiştir ($p=0.01$). Gebelerin Durumluk Kaygı puanları (DKP) arttıkça Sürekli Kaygı puan (SKP)'lerinin de artış gösterdiği tespit edilmiştir (Tablo 3).

Tablo 2. Gebelerin Beck Anksiyete, Durumluk ve Sürekli Kaygı Ölçek Puan Ortalamaları

Ölçekler	Ölçek puan ortalamaları		
	Ort±Ss	Min-Maks (Medyan)	
Beck Anksiyete Ölçeği	$16,94\pm 11,22$	0-51 (15)	
Durumluk Kaygı Ölçeği	$41,83\pm 16,23$	20-75 (35)	
Sürekli Kaygı Ölçeği	$44,20\pm 13,07$	24-72 (39)	
	n	%	
Beck Anksiyete Ölçeği Kategorik	Hafif anksiyete	114	28,4
	Orta düzeyde anksiyete	100	24,9
	Şiddetli anksiyete	97	24,1
	Anksiyetesi yok	91	22,6
Toplam	402	100	

Tablo 3. Gebelerin Ölçeklerden Aldıkları Puan Ortalamaları Arasındaki Korelasyon*

N=402	Beck Anksiyete Ölçeği Puanı	Durumluk Kaygı Ölçeği Puanı	Sürekli Kaygı Ölçeği Puanı
Beck Anksiyete Ölçeği	1		
Durumluk Kaygı Ölçeği	-0,03	1	
Sürekli Kaygı Ölçeği	-0,00	,920**	1

Gebelerin yaşı, evlenme yaşı ile BAÖ arasında negatif yönde bir ilişkinin olduğu saptanmıştır. Sigara içen gebelerin içmeyenlere oranla, bekar gebelerin evlilere oranla, ekonomik durumunu kötü olarak nitelendiren gebelerin ekonomik durumunu iyi olarak nitelendirenlere oranla, vitamin mineral desteği almayan gebelerin alanlara oranla ölçek puanlarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Sigara içen ve çalışmayan gebelerin DKP'lerinin daha yüksek olduğu; ekonomik durumunu iyi olarak nitelendiren ve eşleri ile her zaman uyumlu olan gebelerin ise DKP'lerinin düşük olduğu bulunmuştur. Gebelerin bir önceki doğumu ile şu anki gebeliği arasında geçen süre arttıkça DKP'de de bir artış gözlenmiştir.

Sigara içen ve ekonomik durumunu kötü olarak nitelendiren, gebelerde SKP'nin daha yüksek olduğu; eşi ile her zaman uyumlu olan ve il merkezinde yaşayan gebelerin SKP'lerinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

Kullanılan her üç ölçekte; sigara içen gebelerin içmeyen gebelere oranla ve ekonomik durumunu kötü olarak nitelendiren gebelerin ölçek puanlarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Tartışma

Çalışma, COVID-19 sürecinde gebe kadınların gebelik süresince algılanan anksiyete ve durumluk/sürekli kaygı düzeylerinin belirlenmesi amacıyla yapılmıştır

Dünya çapında büyük bir pandemiye neden olan COVID-19 virüsünün, viral enfeksiyonlarla karşılaştırıldığında oldukça yüksek bulaşma oranına sahip olduğu ve birçok ciddi yan etkiye sahip olduğu görülmüştür. COVID-19 üzerine yapılan araştırmalar, virüsün yalnızca insanların fiziksel sağlığını değil, zihinsel sağlıklarını da önemli ölçüde etkilediğini göstermiştir. [14]. Özellikle gebelik dönemi, doğum ve doğum sonrası süreçlerdeki etkisinin daha fazla olduğu belirlenmiştir. Hayatın fizyolojik bir süreci olan gebelik döneminde; sağlık dengesi kolaylıkla bozulmaktadır. COVID-19 korkusunun kadınların ruh durumu üzerinde etkisinin olduğu belirtilmektedir [15].

Karkın vd. (2021)'nin pandemi döneminde gebe olan ve olmayan kadınlarla yaptıkları çalışmanın sonucunda, gebe kadınların COVID-19 fobisinin daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir [16]. Demir ve Kılıç (2020)'in 177 gebe ile yaptığı çalışmada gebelerin anksiyete düzeylerinin pandemi

sürecinden önceye oranla daha yüksek olduğu bulunmuş ve COVID-19'a bağlı ölüm korkusunun yüksek seviyede olduğu tespit edilmiştir [17]. Spiniello vd. (2020) tarafından, gerçekleştirilen bir çalışmada gebe kadınların COVID-19 salgını sürecinde salgından kaynaklı stres ve anksiyete düzeylerinde bir artış yaşadıkları tespit edilmiştir [18]. Aynı şekilde Kanada'da gerçekleştirilen çalışmada ise; COVID-19 virüsünün sebebiyet verdiği salgın sürecinde gebelerin %37'sinde yüksek seviyede depresyon ve %57'sinde ise anksiyetenin varlığına rastlanmıştır [19]. Kadınların en hassas dönemlerinden biri olarak görülen gebelik süreci üzerine düşünüldüğünde, COVID-19 salgınından gebe kadınların daha fazla etkilenebileceği varsayılmaktadır [20].

Gebelik ve COVID-19 ile ilgili çalışmaların çoğu, bu salgın ile enfekte olmuş gebeler ve bebeğe bulaşma durumu üzerine yapılmış olup gebelerin ruh sağlığı göz ardı edilmiştir [21]. Bu süreçte yapılan bazı çalışmalar ile salgın sürecinin gebelerde anksiyeteye sebebiyet verdiği, gebenin hem kendisinin hem de bebeğinin sağlığı için endişelendiği gösterilmiştir [22]. Ek olarak, yine salgın sürecinde gebe kadınların postpartum erken dönemde depresyona ve anksiyeteye yakalanma oranlarında ciddi bir artış görüldüğü belirtilmiştir [23].

Sosyo-demografik yönden risk altındaki grupların doğru belirlenmesinin, COVID-19 korkusunu yenmek için yapılacak çalışma programları için önemli olduğu bildirilmiştir [14]. Çalışmamızda gebenin yaş ile anksiyete seviyeleri aralarında ters yönlü anlamlı bir farklılık saptanmış olup, yaş arttıkça anksiyete seviyesinde bir azalış gözlenmiştir ($p<0.00$). Yapılan, bazı çalışmaların bulgularımızı destekler nitelikte olduğu, genç yaşta olan gebelerin depresyona daha fazla yakalanma riski olduğu belirtilmiştir [24,25]. Dule (2021)'nin salgın döneminde gerçekleştirdiği çalışmada gebenin yaşı ve korku durumu arasında herhangi bir anlamlı ilişki bulunmamıştır [26]. Türen ve Kılıç (2020)'in gebelerle gerçekleştirdikleri ve anksiyete düzeylerinin belirlendiği bir çalışmada, pandemi sürecinde gebelerin kaygı düzeyleri ile yaşları arasında herhangi anlamlı bir ilişki bulunmamıştır [27]. Gebelik sürecinde yaş ile anksiyete düzeyi arasında anlamlı bir farkın bulunmadığı çalışmaların yanında [28,29], yaş ilerledikçe anksiyetenin arttığını bildiren çalışmaya da rastlanmıştır [30]. Bu bulgular

ışığında, çalışmamız ile diğer çalışmalardaki farkların her ülkenin sosyo-demografik özelliklerinin değişkenliğinden kaynaklı olduğu düşünülür. Ayrıca gebede yaşının artmasıyla birlikte anksiyete düzeyinin azalması, kişinin ve tecrübe ve deneyimlerinin artmasıyla ilgili olduğu düşünülüyor.

Pandemi sürecinde gebenin herhangi bir işte çalışma durumları ile DKÖ toplam puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki saptanmış ($p=0.03$) ve çalışmayan gebelerin DKÖ puanlarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Benzer şekilde Zuckerman vd. (1989)'nin yapmış oldukları çalışmada gebelerin ekonomik durumları ile DKÖ ve SKÖ toplam puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır [31]. Çalışmamızda ekonomik durumu kötü olan gebelerin SKP'lerinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu durum, aileye yeni bir bireyin katılacağı düşüncesinin maddi olarak bir yük getireceği ve bu durumdan olumsuz etkileneceklerini dolayısıyla, kaygı düzeyinin artabileceğini düşündürmüştür.

Etiyopya'da Ağustos 2020 tarihinde 384 gebenin dahil olduğu bir çalışmada, Corona virüs anksiyete ölçeği puanı yaklaşık $27,1\pm 5,2$ olarak bulunmuştur [32]. Ağustos 2020 tarihinde İran'da 250 gebenin katılımı ile gerçekleştirilen bir diğer çalışmada ise, korku puanı ortalaması $22,29\pm 7,08$ olarak bildirilmiştir [33]. Çalışmamızda ise BAÖ puanı ortalaması $16,94\pm 11,22$ olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlar arasındaki farklılıkların çalışmaların yürütüldüğü ülkelerdeki sosyo-ekonomik durum, sağlık sistemlerinin işleyiş şekli gibi değişken parametrelerle beraber, gerçekleştirilen çalışmaların salgının başlangıcından itibaren hangi zamanda yapıldığı ve yapılan araştırmaların sürelerinden kaynaklanmış olma ihtimali vardır. Veriler değerlendirilirken, pandemi sürecinin başlangıcında bilinen virüs hakkındaki bilgilerin sınırlılığına oranla zamanla daha çok veriye ulaşılabildiği göz önüne alınmalıdır.

Çalışmamızda DKP ortalaması 41,83, SKP ortalaması 44,20 olarak belirlenmiştir. Çin'de yapılan bir çalışmada gebelerin pandemi öncesi ile sonrası dönemde kaygı düzeyleri karşılaştırılmış olup pandemi ile birlikte kaygı düzeylerinde bir artışın meydana geldiği buna ek olarak depresyon belirtilerinin de gözlendiği belirtilmiştir [34]. Ayrıca Salehi ve arkadaşlarının (2020) yapmış olduğu çalışmada Covid-19 kaygı düzeyi gebe kadınlarda oldukça yüksek bulunmuş ve Covid-19'un gebelerin ruh sağlığını olumsuz yönde etkilediği belirlenmiştir [35].

SARS salgınının görüldüğü süreçte yapılan bazı çalışmalarda depresyon ve panik atak gibi yüksek oranlarda psikiyatrik morbidite düzeyinin varlığı saptanmıştır. Bulunan bu tespit salgın boyutundaki bulaşıcı hastalıkların önemini yansıtmakta

ve böyle dönemlerde ruh sağlığının ekstra değerlendirilmesinin gerekliliğini göstermektedir [29]. Wang (2020)'ın çalışmasında kişilere güvenilir, doğru ve güncel bilgilerin verilmesinin ve duruma özel gerekli önlemlerin alınmasının stres, depresyon, psikolojik etki ve kaygı düzeyinin azalmasına olumlu yönde etkisinin olduğu bildirilmiştir [14].

Covid-19 sürecindeki gebelerin kaygı, anksiyete, stres ve korkuları üzerine yapılan çalışmalara bakıldığında literatürde DKÖ/SKÖ'nün ve Beck Anksiyete Ölçeğinin kullanılmadığı daha çok Koronavirüs Anksiyete Ölçeğinin tercih edildiği gözlenmiştir. Yine doğum öncesi sürece yönelik COVID-19 sürecinde kaygı ve anksiyeteye bakılan yeterli sayıda çalışmanın bulunmaması ve daha çok postpartum depresyonu üzerine yoğunlaşıldığı belirlenmiştir.

Bu nedenle salgının gebelik döneminde kadının ruh sağlığına etkisinin anlaşılması, erken müdahale yöntemlerinin belirlenmesi ve kanıta dayalı uygulamaların geliştirilmesi önemlidir. Literatürde COVID-19 salgını sürecinde hamile kadınların ruh sağlığı arasındaki ilişkiyi inceleyen yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. COVID-19 sürecinde gebenin kaygı, stres ve anksiyete düzeylerini yok etmek ya da en aza indirmek için multidisipliner bir ekip ile etkili bir obstetrik bakımın sunulması oldukça önemlidir [5, 36].

Sonuç ve Öneriler

Çalışmamızda yaş ortalaması $26,04\pm 4,84$ olarak belirlenen gebelerin, BAÖ puan ortalamasının $16,94\pm 11,22$, DKP ortalamasının $41,83\pm 16,23$ ve SKP ortalaması $44,20\pm 13,07$ olarak belirlenmiştir. Anksiyete ölçeğinin puanlarına göre %28,4'ünün hafif düzeyde, %24,1'inin ise şiddetli düzeyde anksiyetesinin olduğu ve %22,6'sının ise anksiyetesinin olmadığı gözlenmiştir.

Gebenin gebelik süreci, doğum ve doğum sonu dönemde kaygı ve anksiyete seviyelerini azaltmak; anne ve bebek sağlığı ile doğum sürecinin sağlıklı bir şekilde ilerleyebilmesi için oldukça önemlidir. Psikiyatrik sorunlar ile birçok komplikasyonun ilişkilendirildiği düşünüldüğünde salgın sürecinde; gebe popülasyonunun ruh sağlığının özenle değerlendirmesinin büyük öneme sahip olduğu; anksiyete ve kaygı durumlarının belirlenmesi ve gerekli desteğin sağlık kuruluşları aracılığıyla multidisipliner bir ekip tarafından verilmesi gerekmektedir. Sağlık profesyonelleri tarafından bu dönemde gebeye gerekli desteğin verilmesi, ilerleyen süreçlerde meydana gelebilecek komplikasyonların en aza indirgenmesi bakımından oldukça büyük bir öneme sahiptir.

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

Kaynaklar

1. Alagaili, A. N., Briese, T., Mishra, N., Kapoor, V., Sameroff, S. C., de Wit, E., Munster, V. J., Hensley, L. E., Zalmout, I. S., Kapoor, A., Epstein, J. H., Karesh, W. B., Daszak, P., Mohammed, O. B., & Ian Lipkin, W. Middle east respiratory syndrome coronavirus infection in dromedary camels in Saudi Arabia. *MBio*, 2014;5(2). <https://doi.org/10.1128/mBio.00884-14>
2. Woody, C., A., Ferrari, A., Siskind, et al. A systematic review and meta-regression of the prevalence and incidence of perinatal depression. 2017; 219,86-92. doi:10.1016/j.jad.2017.05.003.
3. Liang, H., Acharya, G. Novel coronavirus disease (COVID-19) in pregnancy: What clinical recommendations to follow. *ActaObstetGynecolScand*. 2020; 99(4), 439-42.
4. Yang, H., Wang, C., Poon, LC. Novel Corona virus infection and pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020; 55(4):435-37.
5. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Coronavirus infection and pregnancy [Internet]. 2020. [cited 2020 May 02]. Available from: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-researchservices/guidelines/coronaviruspregnancy/covid-19-virus-infection-and-pregnancy/>.
6. Brooks, S. K., Weston, D., & Greenberg, N. Psychological impact of infectious disease outbreaks on pregnant women: Rapid evidence review. *MedRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20068031>
7. Bussi eres, E.-L., Tarabulsy, G. M., Pearson, J., Tessier, R., Forest, J.-C., Gigu ere, Y. Maternal prenatal stress and infant birth weigh tand gestational age: A meta-analysis of prospective studies. *Developmental Review*. 2015;36,179-199. doi:10.1016/j.dr.2015.04.001.
8.  ner, N., Le Compte, A. Durumluluk S rekliлик Kaygı Envanteri El Kitabı. Boğaziçi Yayınları. 1985;133,28.
9. Aydemir,  ., Korođlu, E. Psikiyatride Kullanılan Klinik  l ekler. *Hekimler Yayın Birliđi*. 2000;153-63.
10. Bacanlı, H., İlhan, T., Aslan, S. Beş faktör kuramına dayalı bir kişilik  l eđinin geliştirilmesi: sıfatlara dayalı kişilik testi (SDKT), *Türk Eğitim Bilimleri Dergisi*. 2009;(2),261-279.
11. Teixeira, C., Rosa, R. G., Sganzerla, D., Sanchez, E. C., Robinson, C. C., Dietrich, C., Kochhann, R., de Souza, D., Rech, G. S., da R DosSantos, R., Schneider, D., Boldo, R., Sharshar, T., Bozza, F. A., Falavigna, M., &Friedman, G. The Burden of Mental Illness Among Survivors of Critical Care-Risk Factors and Impact on Quality of Life: A Multicenter Prospective Cohort Study. 2021;160(1),157-164.
12. Ulusoy, M., şahin, N. H., Erkmen, H. Turkish Version of The Beck Anxiety Inventory: Psychometric Properties, *Journal of Cognitive Psychotherapy*. 2021;12(2),163-172.
13. George, D. (2011). *SPSS for windows step by step: A simple study guide and reference*, 17.0 update, 10/e. Pearson Education India.
14. Wang, C., Pan, R., Wan, X., et al. Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the General Population in China. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(5),1729. doi:10.3390/ijerph17051729.
15. Khan, S., Peng, L., Siddique, R., Nabi, G., Nawsherwan, Xue, M., Liu, J., & Han, G. Impact of COVID-19 infection on pregnancy outcomes and the risk of maternal-to-neonatal intrapartum transmission of COVID-19 during natural birth. In *Infection Control and Hospital Epidemiology* (Vol. 41, Issue 6). 2020. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.84>
16. Karkın, P. ., Sezer, G., şen, S., Duran, M. Gebe Olan ve Olmayan Kadınlarda Koronavirüs-19 Fobisinin Karşılaştırılması, *Kocaeli Med J*. 2021;10(Ek Sayı 2):176-180.
17. Demir, E.T., Kilic, F. Determination of The Anxiety Level in Pregnant Women Who Administer to The Obstetrics Clinic Within The Covid-19 Pandemia Period. *Selcuk Med J*. 2020;36(4): 352-356.
18. Spiniello, L., di Mascio, D., Bianco, C., Esposito, O., Giangiordano, I., Muzii, L., Giancotti, A., Brunelli, R., & Saccone, G. All we know about COVID-19 in pregnancy: from perinatal to ethical and psychological perspective. *Perinatal Journal*. 2020;28(2). <https://doi.org/10.2399/prn.20.0282008>
19. Lebel, C., MacKinnon, A., Bagshawe, M., Tomfohr-Madsen, L., & Giesbrecht, G. Elevated depression and anxiety symptoms among pregnant individuals during the COVID-19 pandemic. *Journal of Affective Disorders*. 2020;277,5-13. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2020.07.126>
20. Nur, N., Dağlar, G. Gebelerin stresle başa  ıkma tarzlarının anksiyete ve depresyon düzeyi ile ilişkisi. *Cumhuriyet Tıp Dergisi*. 2014;36,429-441.
21. Kotabagi, P., Fortune, L., Essien, S., Nauta, M., Yoong, W. Anxiety and depression level samong pregnant women with COVID-19. 2020. doi:10.1111/aogs.13928.
22. Corbett, G. A., Milne, S. J., Hehir, M. P., Lindow, S. W., O'connell, M. P. Health anxiety and behavioural changes of pregnant women during the COVID-19 pandemic. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*. 2020;249,96. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7194619>.
23. Zanardo, V., Manghina, V., Giliberti, L., Vettore, M., Severino, L., Straface, G. Psychologi calimpact of COVID-19 quarantine measures in North eastern Italy on mothers in the immediate postpartum period. 2020. doi:10.1002/ijgo.13249.

24. Akgör, U., Fadilolu, E., Soyak, B., Unal, C., Cagan, M., Temiz, B. E., Erzenoglu, B. E., Ak, S., Gultekin, M., Ozyuncu, O. Anxiety, depression and concerns of pregnant women during the COVID-19 pandemic. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2021;304(1),125–130.
25. Andersson, L., Sundstrom-Poromaa, I., Wulff, M., Astrom, M., Bixo, M. Implications of antenatal depression and anxiety for obstetric outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2004;104,467-76.
26. Dule, A. Psychological Distress Among Ethiopian Pregnant Women During COVID-19: Negative Correlation with Self-Efficacy. *Psychology research and behavior management*. 2021;14,1001–1010.
27. Türen Demir, E., ve Kılıç, F. COVID-19 Pandemisi Döneminde Kadın Doğum Kliniğine Başvuran Gebelerde Anksiyete Düzeyinin Belirlenmesi. *Selcuk Med J*. 2020;36 (4): 352-356.
28. Wu, Y., Zhang, C., Liu, H., Duan, C., Li, C., Fan, J., Li, H.,... Huang, H.F. Perinatal depressive and anxiety symptoms of pregnant women during the coronavirus disease 2019 outbreak in China. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020;223(2),1-9.240. Doi:10.1016/j.ajog.2020.05.009.
29. Ding, W., Lu, J., Zhou, Y., Wei, W., Zhou, Z., Chen, M. Knowledge, attitudes, practices, and influencing factors of anxiety among pregnant women in Wuhan during the outbreak of COVID-19: a cross-sectional study. *BMC pregnancy and childbirth*. 2021;21(1), 80.
30. Maharlouei, N., Keshavarz, P., Salemi, N., Lankarani, KB. Depression and anxiety among pregnant mothers in the initial stage of the Coronavirus 62 Disease (COVID-19) pandemic in the southwest of Iran. *Reproductive health*. 2021;18(1),111.
31. Zuckerman, B., Amaro, H., Bauchner, H., et al. Depressive symptoms during pregnancy; relationship to poor health behaviors. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;160,1107.
32. Nur N, Dağlar G (2014). Gebelerin stresle başa çıkma tarzlarının anksiyete ve depresyon düzeyi ile ilişkisi. *Cumhuriyet Tıp Derg* 2014; 36: 429-441
33. Dule A. (2021). Psychological Distress Among Ethiopian Pregnant Women During COVID-19: Negative Correlation with Self-Efficacy. *Psychology research and behavior management*, 14, 1001–1010.
34. Genez, D. Hamile Kadınların Kaygı Düzeyleri (tez). Samsun: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü. 2002.
35. Salehi, L., Rahimzade, M., Molaei, E., Zaheri, H., Esmaelzadeh-Saeieh, S. The relationship among fear and anxiety of COVID-19, pregnancy experience, and mental health disorder in pregnant women: A structural equation model, *Brain Behav*. 2020Nov;10(11):e01835. doi: 10.1002/brb3.1835. Epub 2020 Sep 23.
36. Yang, H., Wang, C., Poon, LC. Novel Corona virus infection and pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020; 55(4):435-37.

■ Research Article

Risk factors for acute kidney injury in octogenarians undergoing open-heart surgery: Decreasing mortality and morbidity

Açık kalp ameliyatı geçiren ileri yaştaki hastalarda akut böbrek hasarı için risk faktörleri

✉ Deniz Sarp Beyazpinar*, ✉ Mehmet Emir Erol

Cardiovascular Surgery Department, Etlik City Hospital, Ankara, Turkey

ABSTRACT

Aim: Our study's goal is, to determine the risk factors for acute kidney injury in octogenarians undergoing open-heart surgery to decrease mortality and morbidity by enhancing accurate patient selection in the preoperative period.

Material and Methods: Between January 2017-December 2022, 678 patients analyzed retrospectively. The patient groups were divided as follows: < 70 years old = control group, 70–80 years old = septuagenarian group, and > 80 years old = octogenarian group. Age, sex, ethnicity, EuroSCORE, preoperative serum creatinine levels, postoperative first-month serum creatinine levels, dialysis requirements, and first-year mortality parameters were analyzed.

Results: 206 patients has included into study, with 94 patients in the control group (79 male), 29 patients in the septuagenarian group (22 male), and 83 patients in the octogenarian group (70 male). There was a statistically significant difference between the groups based on preoperative serum creatinine. Of the 26 patients requiring renal replacement therapy, 6 were in the control group, 3 were in the septuagenarian group, and 17 were in the octogenarian group. There was a statistically significant difference between groups based on requiring renal replacement therapy, and 11 of the patients requiring renal replacement therapy died. Of the 22 patients who died overall, 4 were in the control group, 3 were in the septuagenarian group, and 15 were in the octogenarian group.

Conclusion: In the senior patient group, the best approach for optimal patient selection is to ensure meticulous surgical technique and myocardial protection.

Keywords: cardiac surgical procedures, coronary artery bypass grafting, renal replacement therapy, acute kidney injury, octogenarian

Corresponding author*: Deniz Sarp Beyazpinar, Cardiovascular Surgery Department, Etlik City Hospital, Ankara, Turkey.

Email: dsarpbeyazpinar@gmail.com

Orcid: 0000-0001-5415-7036

Doi: 10.18663/tjcl.1441211

Received: 25.02.2024 accepted: 15.03.2024

ÖZ

Amaç: Bu çalışmadaki amacımız ileri yaştaki hasta grubunda açık kalp cerrahisi sonrasında akut böbrek yetmezliğinin risk faktörlerinin belirlenmesi ve doğru hasta seçimi yaparak bu hasta grubunda mortalite ve morbiditeyi azaltmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2017-aralık 2022, 678 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalar yaşlarına göre < 70 yaş = kontrol grubu, 70–80 yaş = septuagenarian grubu, ve > 80 yaş = octogenarian grubu olarak ayrılmıştır. Yaş, cinsiyet, demografik özellikler, Euroskor, preoperatif serum kreatinin düzeyi, postoperatif 1. aydaki serum kreatinin düzeyleri, diyaliz ihtiyacı ve bir yıllık mortalite parametre-leri analiz edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya toplam 206 hasta dahi edilmiştir, bu hastalardan 94'u kontrol grubu (79 erkek), 29 hasta septuagenarian grubu (22 erkek), ve 83 hasta octogenarian grubu (70 erkek). Grupların preo-peratif serum kreatinin düzeylerinde istatistiksel olarak fark vardır. 26 hastanın renal replasman tedavi-si ihtiyacı olmuştur, bunların 6'si kontrol grubunda, 3'u septuagenarian grubunda, ve 17'si ise octoge-narian grubundadır. Renal replasman tedavisi açısından gruplar arasında istatistiksel fark vardır, ve re-nal replasman tedavisi alan hastaların 11 ölmüştür. Toplamda 22 hasta ölmüştür, bunların 4'u kontrol grubunda, 3'u septuagenarian grubunda, ve 15'i ise octogenarian grubundadır.

Sonuç: İleri yaştaki hasta grubunda doğru hasta seçimi, titiz bir cerrahi ve kusursuz miyokardiyal ko-ruma mortalite ve morbiditeyi ciddi azaltmaktadır.

Anahtar kelimeler: Kalp cerrahisi prosedürleri, koroner arter bypass greftleme, böbrek replasman tedavisi, akut böbrek hasarı, ileri yaş

Introduction

The average lifespan of societies has increased over time due to enhancements in medical technologies and therapies. Consequently, both the incidence of chronic diseases (e.g., coronary artery disease and degenerative heart valve disease) and the age of patients who undergo open-heart surgery because of these diseases have increased. A study conducted in Germany found that while the average age of patients who underwent open-heart surgery was 55.8 years in 1990, in 2007, this number increased to 68.6 years (1). In the USA, the number of octogenarians undergoing operations increased 67% from 1987 to 1990 (1). Gummert et al. stated that, 50.8% of patients who underwent open-heart surgery were above 69 years old, while 11.85% of these patients were above the age of 80 (2). Alexander et al. stated that 6.7%–7.0% of patients undergoing heart surgery are above the age of 80 (3).

For patients undergoing open-heart surgery, acute kidney injury (AKI) is an important cause of mortality and morbidity in both the short and long terms (4). AKI development also increases the average time spent in the intensive care unit (ICU), the average number of admission days until discharge, and overall medical expenses (4). While the average risk for AKI development in patients who undergo open-heart surgery is 3%–37%, a study conducted by the Mayo Clinic between 2003 and 2005 found this ratio to be 47% in octogenarians who underwent open-heart surgery (5).

In illumination of these data, it is evident that the average age

of the patients we will be operating on in the near future is going to increase. The mortality and morbidity of open-heart surgery conducted on senior patients is higher than that of younger patients for several reasons, such as increased fragility in older patients, deterioration in organ functions, and comorbidities (4). Current mortality and morbidity rates in open-heart surgery have dramatically decreased thanks to advancements in myocardial protection methods, surgical techniques, extracorporeal circulation equipment, and anesthesiology practices.

Certain changes occur in vascular morphology and function with aging. Decreased vascular wall thickness and dilation in great vessels, changes in the vascular wall matrix, and increased elastolytic and collagenolytic activity cause hardening of the vessels with age (6,7). While the contractility of the heart decreases due to structural changes in myocardial cells, mural connective tissue, and heart valves, decreases in the number of myocytes with an accompanying increase in the dimensions of the remaining ones increase the myocyte apoptosis rate (7,8). The objectives of our investigation encompassed elucidating the risk factors associated with AKI. Occurrence among undergoing open heart surgery, subsequently, ameliorating both mortality and morbidity rates in this demographic by refining the process of preoperative patients selection to ensure greater precision.

Material and Methods

After ethics committee approval, in line with the 1975 Helsinki

Protocol, the data of 678 patients who underwent coronary artery bypass surgery with elective cardiopulmonary bypass (CPB) between January 2017 and December 2022 were analyzed retrospectively. Exclusion criteria were a history of previous open-heart surgery, preoperative intraaortic balloon pump requirement, pre-operative dialysis requirement, additional procedures in the same session, and emergency surgery. After the exclusion, 206 patients enrolled to the study. The patient groups were divided as follows: < 70 years old = control group (CG), 70–80 years old = septuagenarian group (SG), and > 80 years old = octogenarian group (OG). Age, sex, ethnicity, Euroscore, preoperative serum creatinine levels (sCr), postoperative first-month sCr levels, requiring dialysis, and first-year mortality parameters were obtained and analyzed. The AKI classification and dialysis requirement assessments were performed according to Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) criteria (Table 1).

Table 1: Kidney Disease Improving Global Outcomes criteria for Acute Kidney Injury

Stage	Serum Creatinine Level	Urine Output
1	1, 5–1, 9 times or ≥ 0.3 mg/dl increase in sCr	< 0.5 ml/kg/h in the last 6–12 hours
2	2–2, 9 times increase in sCr	< 0.5 ml/kg/h for ≥ 12 hours
3	3 times or more increase in basal sCr or sCr level above 4 mg/dl or Requiring RRT	< 0.3 ml/kg/h for ≥ 24 hours or scrobendi anuria for ≥ 12 hours

The Euroscore classification system was used for preoperative risk assessment (Table 2).

Table 2: Euroscore Risk Assessment Classification Score

Parameters	Points
Age	60–64 1 65–69 2 ≥ 70 3
Sex	Male 0 Female 1
COPD	1
PVD	2
Previous cardiac surgery	3
Renal insufficiency (sCr > 2.26)	3
Dialysis dependency	5
Active endocarditis	3
Insulin dependent diabetes mellitus	2
Critical preoperative state	LVEF 30–50: 1 > 30: 3
Pulmonary hypertension	> 40 mmHg 2
Thoracic aortic surgery	5
Post MI VSD	5

Statistical Analysis

We performed our statistical analysis using IBM SPSS 22.0 software (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). The Chi-square test, Mann–Whitney U test, and Kruskal–Wallis test were used to compare the groups. A probability value of $p < 0.05$ was considered significant. Data were expressed as mean values and standard deviations for continuous variables and as percentages for categorical variables.

Results

There were 94 patients in the CG (79 males, 84.04%), 29 patients in the SG (22 males, 75.86%), and 83 patients in the OG (70 males, 84.34%). The perioperative parameters are given in Table 3. There was no statistically significant difference between the groups based on sex. The preoperative sCr levels were 0.971 ± 0.188 mg/dl in the CG, 0.943 ± 0.254 mg/dl in the SG, and 1.165 ± 0.263 mg/dl in the OG. There was a statistically significant difference between the groups based on preoperative sCr levels ($p = 0.001$). The average Euroscore points were 3.31 ± 2.16 points for the CG, 4.55 ± 2.68 points for the SG, and 5.45 ± 1.25 points for the OG. There was a statistically significant difference between the groups based on the preoperative Euroscore risk classification points ($p = 0.001$).

Table 3: Perioperative parameters

Group	CPB duration (mins)	Aortic Cross-clamp Duration (mins)	Number of Bypasses Done
CG	64.40 ± 16.85	61.94 ± 13.89	4.37 ± 1.88
SG	77.86 ± 12.55	62.55 ± 14.59	4.58 ± 1.36
OG	87.62 ± 12.86	55.07 ± 16.29	4.14 ± 1.68

There was no statistically significant difference between the groups regarding aortic cross-clamp duration ($p = 0.157$) and numbers of bypasses done ($p = 0.751$), while there was a statistically significant difference regarding duration of CPB ($p = 0.002$).

Of the 26 (12.62%) patients requiring renal replacement therapy (RRT), 6 (6.38%) were in the CG, 3 (10.34%) were in the SG, and 17 (20.48%) were in the OG. There was a statistically significant difference between groups based on requiring RRT ($p = 0.01$), and 11 (42.3%) of the patients who required RRT died. Of the 22 (10.67%) patients who died overall, 4 (4.25%) were in the CG, 3 (10.34%) were in the SG, and 15 (18.07%) were in the OG. There was a statistically significant difference in terms of mortality between the groups.

Consequently, CPB duration ($p = 0.045$), preoperative sCr level ($p = 0.004$), Euroscore ($p = 0.001$), and age ($p = 0.002$) were

determined as risk factors for AKI development. Risk factors for mortality were determined to be AKI development ($p = 0.001$), the stage of AKI ($p = 0.001$), requiring RRT ($p = 0.001$), age ($p = 0.026$), CPB duration ($p = 0.015$), Euroscore ($p = 0.002$), and preoperative sCr level ($p = 0.006$).

Discussion

Coronary artery bypass grafting (CABG) surgery mortality rates depend on the patient group and comorbidities. Mortality and morbidity following CABG can be reduced if early precautions are taken in the preoperative and perioperative periods using accurate scoring and classification systems. For this reason, our clinic uses the Euroscore risk classification system in the preoperative period and the KDIGO criteria to closely monitor the risk of AKI development in the postoperative period.

Open-heart surgery is the second most common etiology of AKI development in ICUs (9). Early recognition and prevention of AKI are crucial since it is an important risk factor for mortality and morbidity. KDIGO criteria are more sensitive compared to Acute Kidney Injury Network (AKIN) and the risk of renal failure, injury to the kidney, failure of kidney function, loss of kidney function, and end-stage renal failure (RIFLE) criteria in terms of predicting in-hospital mortality and AKI diagnosis (10,11). Rosner et al. found female sex, impaired left ventricular functions, congestive heart failure, diabetes mellitus, peripheral artery disease, preoperative intraaortic balloon pump (IABP) requirement, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), emergency surgery, and preoperative high sCr levels to be risk factors (12). We did not include emergency surgeries or patients in a critical state during the preoperative period in our study. Additionally, we found sex to be a risk factor for AKI development, requiring RRT, and mortality. Preoperative sCr levels and high Euroscore risk classification points were determined to be risk factors for AKI development, requiring RRT, and mortality. Reid et al.'s study reached similar results to ours (12).

A noted problem with the Euroscore risk classification system is that the risk point for age does not change after 70 years. There was a statistically significant difference in terms of the risk of AKI development, requiring RRT, and mortality between the SG and OG groups. For these reasons, clinics that use the Euroscore risk classification system in the preoperative period should consider this fact for patients over 70 years of age.

Our study found the risk for AKI development following CABG to be 36.89%. This rate is parallel to previous studies reporting rates between 10% and 47% for AKI development (1,3,8,12). As Spanish researchers and our study have similarly shown, the risk for AKI development increases as the average age of the patient group increases, and AKI development increases mortality. In our study, 23.28% of patients who developed AKI died. The mortality rate is around 30%–60% in patients who require RRT (12,13). Similarly, we identified this rate as 42.3%. Palomba et al. found that mortality increased 7.9 times in patients who developed AKI with a requirement for dialysis following open-heart surgery (13). In our study, similar to Brown et al. and many other studies in the literature, age was an important risk factor for AKI development following open-heart surgery (5). Deschka et al. demonstrated that age and mortality are directly proportional, similar to our study (14). The main reason for this relationship is that senior patients have a more limited tissue and organ reserve compared to younger patients (15).

Prolonged CPB duration is an important predictor of AKI development (16). Similar to the literature, our study showed a statistically significant, directly proportional relationship between prolonged CPB duration and AKI development, requiring RRT, and mortality.

The number of bypasses lengthens CPB time and aortic cross-clamp duration (2,5,14), but in our study, the number of bypasses done and aortic cross-clamp duration were found to have no statistically significant relationship with AKI development, requiring RRT, and mortality. Mao et al.'s findings were parallel to those in our study in that they also found no statistically significant relationship between the number of bypasses done during CABG and AKI development/mortality (17). Similarly, a study by Wang et al. found no relationship between AKI development/mortality and prolonged aortic cross-clamp duration for octogenarians undergoing combined cardiac procedures with CABG (18).

Our study included patients who underwent open heart surgery with CPB. Many studies in the literature have shown that beating heart surgery is superior to the conventional method in terms of mortality and morbidity (e.g., atrial fibrillation, neurological complications, delirium, AKI, requiring RRT) (5,14,19). This is mainly because systemic inflammatory responses, myocardial injuries, and cerebral injuries caused



by CPB are significantly decreased in older patients during beating heart surgery (20). However, many articles have stated that there is no statistically significant difference in terms of mortality between these two methods (20–22).

The most important factors in the reduction of AKI development in octogenarians during the post-operative period are surgical techniques, medical technological advancements, accurate preoperative assessment, and correct anesthesiological management (23,24). Despite these advancements, the mortality rate in this patient group is higher than in non-AKI patients. A deeper understanding of the pathogenesis of AKI, an accurate determination of risk factors in the preoperative period, and early recognition accompanied by early intervention/treatment can help protect these patients and make open-heart surgery on octogenarian patients safer.

In conclusion, in the senior patient group, the best approach for optimal patient selection is to ensure meticulous surgical technique, hemostasis and excellent anesthesiological management and myocardial preservation (24). Additionally, preoperative and postoperative success requires a personal treatment regime with the utmost cooperation between the cardiac surgeon, anesthesiologist, cardiologist, and geriatrician.

References

- Peterson ED, DeLong ER, Muhlbaier LH, et al. Predicting mortality following bypass surgery in the elderly: results from the Cooperative Cardiovascular Project. *Circulation* 1995;92(Suppl I): 637–644.
- Gummert JF, Funkat A, Beckmann A, et al. Cardiac surgery in Germany during 2009. A report on behalf of the German society for thoracic and cardiovascular surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2010;58(7): 379–386. (DOI: 10.1055/s-0030-1250294)
- Alexander KP, Anstrom KJ, Muhlbaier LH, et al. Outcomes of cardiac surgery in patients age \geq 80 years: results from the National Cardiovascular Network. *Journal of the American College of Cardiology* 2000;35(3): 731–738. (DOI: 10.1016/s0735-1097(99)00606-3)
- Hansen MK, Gammelager H, Jacobsen CJ, et al. Acute kidney injury and long-term risk of cardiovascular events after cardiac surgery: a population-based cohort study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015;29(3): 617–625. (DOI: 10.1053/j.jvca.2014.08.020)
- Brown JR, Kramer RS, MacKenzie TA, Coca SG, Sint K, Parikh CR. Determinants of acute kidney injury duration after cardiac surgery: an externally validated tool. *Ann Thorac Surg* 2012;93(2): 570–576. (DOI: 10.1016/j.athorasc.2011.11.004)
- Lakatta EG. Cardiovascular aging research: the next horizons. *Journal of the American Geriatrics Society* 1999;47 (5): 613–625. (DOI: 10.1111/j.1532-5415.1999.tb02579.x)
- Koc M, Kutsal A. Vascular aging. *Turkish Journal of Geriatrics* 2015;2: 156–161.
- Olivetti G, Melissari M, Capasso JM, Anversa P. Cardiomyopathy of the aging human heart. Myocyte loss and reactive cellular hypertrophy. *Circulation Research* 1991;68(6): 1560–1568. (DOI: 10.1161/01.res.68.6.1560)
- Mao H, Katz N, Ariyanon W, et al. Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Blood Purif.* 2014;37(Suppl 2): 34–50. (DOI:10.1159/000361062).
- Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kid Int Suppl.* 2012;2(1): 1–138. (DOI:10.1038/kisup.2012.1).
- Khawaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(2): 179–184. (DOI: 10.1159/000339789)
- Ried M, Puehler T, Haneya A, Schmid C, Diez C. Acute kidney injury in septua- and octogenarians after cardiac surgery. *BMC Cardiovascular Disorders* 2011;11(1):52. <http://www.biomedcentral.com/1471-2261/11/52>. (doi:10.1186/1471-2261-11-52)
- Palomba H, Castro I, Neto ALC, Lage S, Yu L. Acute kidney injury prediction following elective cardiac surgery: AKICS Score *Kidney Int.* 2007 Sep;72(5): 624–31. (DOI: 10.1038/sj.ki.5002419). Epub 2007 Jul 11.
- Deschka H, Schreier R, El-Ayoubi L, et al. Prolonged intensive care treatment of octogenarians after cardiac surgery: a reasonable economic burden? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;17(3): 501–6. (DOI:10.1093/icvts/ivt229)
- Mézière A, Paillaud E, Plaud B. Anesthesia in the elderly. *Presse Med.* 2013;42(2): 197–201. (DOI:10.1016/j.lpm.2012.07.040)
- Li Z, Fan G, Zheng X, et al. Risk factors and clinical significance of acute kidney injury after on-pump or off-pump coronary artery bypass grafting: a propensity score-matched study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2019;28(6): 893–899. (DOI:10.1093/icvts/ivy353)
- Mao MA, Thongprayoon C, Wu YF, et al. Incidence, severity, and outcomes of acute kidney injury in octogenarians following heart valve replacement surgery. *Int Journal of Nephrology* 2015: 1-8. (DOI:10.1155/2015/237951).

18. Wang W, Bagshaw SM, Norris CM, Zibdawi R, Zibdawi M, MacArthur R. Association between older age and outcome after cardiac surgery: a population-based cohort study. *Journal of Cardi-othoracic Surgery* 2014;9(1): 1-9. (DOI:10.1186/s13019-014-0177-6)
19. Zangrillo A, Crescenzi G, Landoni G, et al. Off-pump coronary artery bypass grafting reduces postoperative neurologic complications compared to CPB. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2005;19(2): 193–6. (DOI:10.1053/j.jvca.2005.01.030)
20. Paparella D, Brister SJ, Buchanan MR. Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: a re-view. *Intensive Care Med.* 2004;30(10): 1873–81. (DOI:10.1007/s00134-004-2388-0)
21. Saleh HZ, Shaw M, Fabri BM, Chalmers JAC. Does avoidance of cardiopulmonary bypass confer any benefits in octogenarians undergoing coronary surgery? *Interactive Cardiovascular and Thora-cic Surgery* 2011;12(3): 435–439. (DOI:10.1510/icvts.2010.249789)
22. LaPar DJ, Bhamidipati CM, Reece TB, Cleveland JC, Kron IL, Ailawadi G. Is off-pump coronary artery bypass grafting superior to conventional bypass in octogenarians? *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2011;141(1): 81–90. (DOI:10.1016/j.jtcvs.2010.09.012)
23. Nicolini F, Agostinelli A, Vezzani A, et al. The evolution of cardiovascular surgery in elderly patients: a review of current options and outcomes. *BioMed Research International* 2014;Article ID 736298: 10 pages. (DOI:10.1155/2014/736298).
24. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Lin J, Mao MA, Qian Q. Acute kidney injury in octogena-rians after heart valve replacement surgery: a study of two periods over the last decade. *Clinical Kidney Journal* 2017;10(5): 648–654. (DOI: 10.1093/ckj/sfx016).

■ Research Article

Variations in the frequency of streptococcal tonsillopharyngitis among children after COVID-19

Çocuklarda COVID-19 sonrası streptokokal tonsillofarenjit sıklığındaki değişiklikler

Y Yunus Nas^{*1,2}, Y Süveyda Gözüküçük²

¹Department of Pediatric Health and Diseases, Hisar Hospital Intercontinental, Istanbul, Turkey,

²Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Hisar Hospital Intercontinental, Istanbul, Turkey.

ABSTRACT

Aim: Comprehensive data on the variations in the frequency of *Streptococcus pyogenes* (GAS) tonsillopharyngitis before and after the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic are still insufficient. This study aimed to investigate the changes in the frequency of GAS in children before, during, and after the COVID-19 period.

Material and Methods: This retrospective study included 13,061 patients diagnosed with a pre-diagnosis of bacterial tonsillopharyngitis based on clinical findings, between June 2018 and June 2023. All patients were administered the Strep A antigen test, and throat swab samples were collected. Patients were divided into three groups based on their hospital admission dates. Group 1, pre-COVID-19 pandemic period (1 January 2018 – 10 March 2020); Group 2, during the COVID-19 pandemic when strict measures were enforced (11 March 2020 – 30 June 2021); and Group 3, the period after the lifting of COVID-19 pandemic measures (1 July 2021 – 30 June 2023).

Results: The prevalence of GAS in the entire population was 23.2% (n=3024). Among the groups, Group 3 had the highest ratio of GAS cases, followed by Group 1, and then Group 2 (Group 1: 18.1%, Group 2: 6.0%, Group 3: 29.6%, $p < 0.001$). During the period characterized by stringent measures against the COVID-19 pandemic, a significant reduction in the frequency of GAS was observed in comparison to the pre-COVID-19 era. However, with the relaxation of COVID-19-related restrictions, particularly in the last quarter of 2022 and the spring of 2023, there was a marked increase in the frequency of GAS.

Conclusion: In children, the frequency of GAS significantly decreases with COVID-19 isolation measures. However, a rebound increase is observed following the relaxation of these isolation measures.

Keywords: Group A β -hemolytic streptococcus; COVID-19; strep A rapid test; tonsillopharyngitis

Corresponding Author*: Yunus Nas, Department of Pediatric Health and Diseases, Hisar Hospital Intercontinental, Istanbul, Turkey.

E-mail: y.nas@outlook.com

Orcid: 0009-0003-5012-1222

Doi: 10.18663/tjcl.1440105

Received: 20.02.2024 accepted: 25.02.2024

ÖZ

Amaç: Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) pandemisi öncesi ve sonrasında *Streptococcus pyogenes* (GAS) tonsillofarenjit sıklığında yaşanan değişikliklere ilişkin kapsamlı veriler yetersizdir. Bu çalışmada, COVID-19 dönemi öncesi, sırası ve sonrasında çocuklarda GAS sıklığında meydana gelen değişiklikleri incelemeyi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu retrospektif çalışmaya, Haziran 2018 ile Haziran 2023 tarihleri arasında klinik bulgularla bakteriyel tonsillofarenjit ön tanısı alan 13,061 çocuk hasta dahil edildi. Tüm hastalara Strep A antijen testi yapılmış ve boğaz sürüntü örnekleri toplanmıştır. Hastalar, hastaneye başvuru tarihlerine göre üç gruba ayrıldı: Grup 1, COVID-19 pandemisi öncesi dönem (1 Ocak 2018 - 10 Mart 2020); Grup 2, COVID-19 pandemisi sırasında sıkı önlemlerin uygulandığı dönem (11 Mart 2020 - 30 Haziran 2021); ve Grup 3, COVID-19 pandemisi önlemlerinin kaldırıldığı dönem (1 Temmuz 2021 - 30 Haziran 2023).

Bulgular: Tüm popülasyonda GAS prevalansı %23.2 (n=3024) idi. Gruplar arasında, Grup 3 en yüksek GAS sıklığına sahipken, bunu Grup 1 ve ardından Grup 2 izledi (Grup 1: %18.1, Grup 2: %6.0, Grup 3: %29.6, p < 0.001). COVID-19 pandemisine karşı katı önlemlerin alındığı dönemde, COVID-19 öncesi döneme kıyasla GAS sıklığında önemli bir azalma gözlemlendi. Ancak, COVID-19 ile ilişkili kısıtlamaların gevşetilmesiyle, özellikle 2022'nin son çeyreği ve 2023 ilkbaharında, GAS sıklığında belirgin bir artış saptandı.

Sonuçlar: Çocuklarda, GAS sıklığı COVID-19 izolasyon önlemleriyle önemli ölçüde azaldı. Ancak, bu izolasyon önlemlerinin gevşetilmesinin ardından ani bir artış gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Grup A Beta-Hemolitik Streptokok; COVID-19; hızlı strep A testi; tonsillofarenjit

Introduction

Streptococcus pyogenes (Group A beta-hemolytic streptococcus [GAS]), the most common cause of tonsillopharyngitis in the childhood age group, is a significant cause of mortality and morbidity due to its ability to cause complications such as acute rheumatic fever and acute poststreptococcal glomerulonephritis following infection [1, 2]. It has been reported that infections caused by GAS lead to over half a million deaths worldwide annually [3]. The transmission of the disease often occurs through droplet infection from other patients with GAS tonsillitis, and occasionally from asymptomatic carriers [4]. Therefore, crowded environments play a significant role in the spread of the pathogen [5].

In fact, viral infections persist as the leading cause of acute tonsillopharyngitis cases [6]. The burden of GAS can be heightened by viral infections that become complicated with bacterial infections either simultaneously or afterward [7]. During the 1918 influenza pandemic, *Streptococcus pneumoniae* and GAS were the most frequently observed bacteria in lung biopsies [8]. In the 2009 H1N1 influenza outbreak, GAS, a significant cause of bacterial superinfection, was associated with high mortality rates [9, 10]. At the beginning of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic, numerous countries reported a significantly

decreased incidence of invasive GAS disease cases during 2020 and 2021 [11-13]. However, during the years 2022 and 2023, several European countries reported an increase in invasive GAS disease cases [12-16]. This increase is attributed to the easing of non-pharmaceutical interventions (NPIs) such as wearing masks, adhering to social distancing rules, and closing schools, which were enforced to combat the COVID-19 pandemic [12, 13]. However, comprehensive data on the variations in the frequency of GAS tonsillopharyngitis before and after the COVID-19 pandemic are still insufficient.

We hypothesized that the measures taken at the onset of the COVID-19 pandemic and the subsequent relaxation of these measures in the following years could lead to variations in the frequency of GAS. This study aimed to investigate the changes in the frequency of GAS in children before, during, and after the COVID-19 period.

Material and Methods

This retrospective study was conducted on patients who admitted to the Department of Pediatric Health and Diseases of the Hisar Intercontinental Hospital, between June 2018 and June 2023. The study was approved by the Hisar Intercontinental Hospital Ethics Committee (Date: 22.09.2023, Decision No: 23-48) and was carried out in accordance with the relevant ethical guidelines and the Helsinki Declaration (2013 Brazil revision).



Due to the retrospective design of the study, the local ethics committee waived the necessity for informed consent.

In this study, 15,594 patients under the age of 18 who admitted to the hospital during the aforementioned years, and were suspected of having bacterial tonsillopharyngitis, were retrospectively evaluated. Suspicion of bacterial tonsillopharyngitis included symptoms such as sore throat, fever, hyperemia or exudate on the tonsils, headache, nausea, vomiting, abdominal pain, and petechial rashes on the soft palate. Inclusion criteria were patients under 18 years of age presenting with high fever and sore throat, who were found upon physical examination to have high fever, hyperemia in the tonsils and pharynx, and/or membranes detected in pediatric patients. Patients with a previous history of tonsillitis or related complications such as rheumatic fever and poststreptococcal glomerulonephritis, those who have recently used antibiotics or received immunosuppressive therapy, those who have received a tonsillectomy, and patients without a confirmed diagnosis through throat culture were excluded from the study. After applying the exclusion criteria, 13,061 patients who underwent a strep A antigen test and had their diagnosis confirmed by throat culture were included.

At the time of the patients' outpatient clinic visits, their demographic information and laboratory results were documented. All patients were administered the Strep A antigen test (QuickVue+, Quidel Corp, San Diego, California, USA), and throat swab samples were collected. Throat swabs were taken solely from both tonsils and the posterior pharyngeal wall, as recommended in the guidelines [17]. The sensitivity and specificity of the Strep A antigen test have been reported as 92% and 86%, respectively [18]. Concurrently, inoculation for throat swabs on sheep blood agar was carried out in the clinical microbiology laboratory. The culture plates were evaluated for beta-hemolytic colonies after an incubation at 37 °C period of 24-48 hours. After 24 -48 hours of incubation growth of typical beta-hemolytic colonies were observed. Presumptive identification of *S. pyogenes*, was performed by using Gram positive, catalase test negative, bacitracin susceptibility and PYR activity. A definitive diagnosis was made positive Lancefield group A antigen test. The frequency of GAS was calculated based on cases with positive throat swab samples.

The first case of COVID-19 in Turkey was identified on March 11, 2020, followed by the implementation of strict measures to combat the pandemic. These measures included mandatory mask-wearing, social isolation, halting of air travel, curfews, shifting to online learning, the temporary closure of cafes and restaurants, and the cancellation of public events. Pandemic measures

began to be lifted on June 1, 2021, transitioning the country into a normalcy process after more than a year of restrictions and pandemic management efforts [19, 20]. Accordingly, patients were divided into three groups based on their hospital admission dates. Group 1, pre-COVID-19 pandemic period (1 January 2018 – 10 March 2020); Group 2, during the COVID-19 pandemic when strict measures were enforced (11 March 2020 – 30 June 2021); and Group 3, the period after the lifting of COVID-19 pandemic measures (1 July 2021 – 30 June 2023).

Statistical analysis

All data were analyzed with IBM SPSS Statistics for Windows 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Numerical data determined to be normally distributed based on the results of Kolmogorov-Smirnov tests are given as mean \pm standard deviation while non-normally distributed variables are given as median (min – max). For comparisons between groups, Kruskal-Wallis H test (post-hoc test: Dunn's test) were used in line with the normality of the considered distribution. Categorical variables are given as numbers and percentages, and inter-group comparisons were conducted with Chi-square and Fisher exact tests. Time series analysis was conducted to evaluate the changes and trends in the frequency of GAS. Significance was accepted at $P < 0.05$ (*) for all statistical analyses.

Results

The study population consisted of a total of 13,061 pediatric patients, including 6,270 girls (48%) and 6,791 boys (52%). The median age of the patients was 5 years (range = 1 month - 17 years), with the majority being between the ages of 5-9 years (43.2%). It was determined that the majority of patients presented to the hospital during the winter season. The prevalence of GAS in the entire population was 23.2% (n=3024) (Table 1). The sensitivity and specificity of the Strep A antigen test were determined to be 93.1% and 89.2%, respectively.

The gender distribution among groups was similar. However, the median age of children admitted to the hospital (Group 1: 55 months vs. Group 2: 52 months vs. Group 3: 62 months, $p < 0.001$), and the ratio of children aged 5 and above were found to be higher in Group 3 compared to other groups. In the spring and summer periods, the rate of hospital admissions was higher in Group 2 compared to other groups, while the admission rate was lower in the winter. In the autumn, the rate of hospital admissions was found to be higher in Group 3 compared to other groups (Group 1: 15.9% vs. Group 2: 15.4% vs. Group 3: 20.3%, $p < 0.001$). The ratio of cases with GAS was higher in Group 2 compared to Group 1. In Group 3, the ratio of cases with GAS was higher than in the other groups (Group 1: 18.1% vs. Group 2: 6.0% vs. Group 3: 29.6%, $p < 0.001$) (Table 1).

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients.

Variables	All population n = 13061	Group 1 n = 6366	Group 2 n = 469	Group 3 n = 6226	p
Sex, n (%)					
Girl	6270 (48.0)	3032 (47.6)	219 (46.7)	3019 (48.4)	0.568
Boy	6791 (52.0)	3334 (52.4)	250 (53.3)	3207 (51.6)	
Age, months	60 (1-215)	55 (1-214)	52 (3-213)	62 (1-215)	<0.001*
<1 years, n (%)	702(5.4)	426(6.7)	27(5.8)	249(4.0)	<0.001*
1-4 years, n (%)	4159(31.8)	2280(35.8)	193(41.2)	1686(27.1)	
5-9 years, n (%)	5647(43.2)	2599(40.8)	165(35.2)	2883(46.3)	
10-14 years, n (%)	2062(15.8)	897(14.1)	72(15.4)	1093(17.6)	
15-18 years, n (%)	491(3.8)	164(2.6)	12(2.6)	315(5.1)	
Season of presentation, n (%)					
Summer	1488 (11.4)	732 (11.5)	120 (25.6)	636 (10.2)	<0.001*
Autumn	2346 (18.0)	1011 (15.9)	72 (15.4)	1263 (20.3)	
Winter	613 (47.6)	3475 (54.6)	41 (8.7)	2697 (43.3)	
Spring	3014 (23.1)	1148 (18.0)	236 (50.3)	1630 (26.2)	
GAS, n (%)					
No	10037(76.8)	5214(81.9)	441(94.0)	4382(70.4)	<0.001*
Yes	3024(23.2)	1152(18.1)	28(6.0)	1844(29.6)	

Numerical variables were shown as mean ± standard deviation or median (IQR). Categorical variables were shown as numbers (%). * P <0.05 shows statistical significance. Bold characters indicate differences between groups. GAS, Streptococcus pyogenes.

The fluctuations in the frequency of GAS across different months and years are depicted in Figure 1. During the period characterized by stringent measures against the COVID-19 pandemic, a significant reduction in the frequency of GAS was observed in comparison to the pre-COVID-19 era. However, with the relaxation of COVID-19-related restrictions, particularly in the last quarter of 2022 and the spring of 2023, there was a marked increase in the frequency of GAS. Additionally, time series analysis revealed a sharp upward trend in the rate of GAS during the period when COVID-19 measures were relaxed (Figure 2).

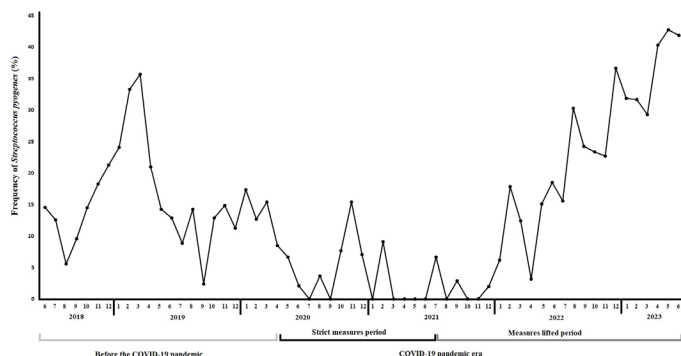


Figure 1. Frequency of Streptococcus pyogenes among children pre- and post-COVID-19 onset.

The 5-9 year age group exhibited the highest frequency of GAS infections before the COVID-19 pandemic's onset. During the period of stringent COVID-19 restrictions, an increase in the incidence of GAS infections was observed in the 1-4 year age group. Nevertheless, with the relaxation of COVID-19 precautions, the age demographics of GAS infections in children aligned with pre-pandemic observations (Figure 3).

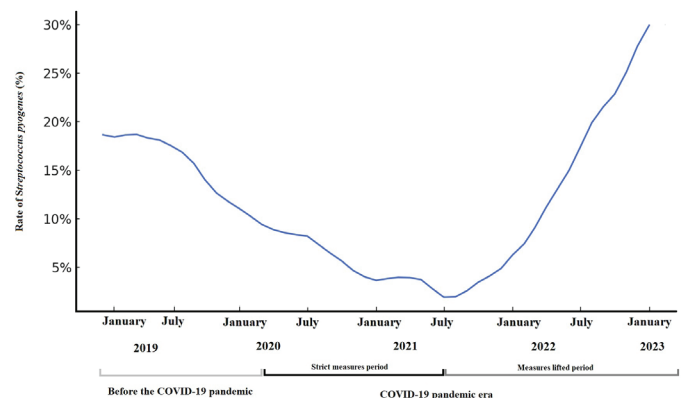


Figure 2. Trend of Streptococcus pyogenes ratios among children over time.

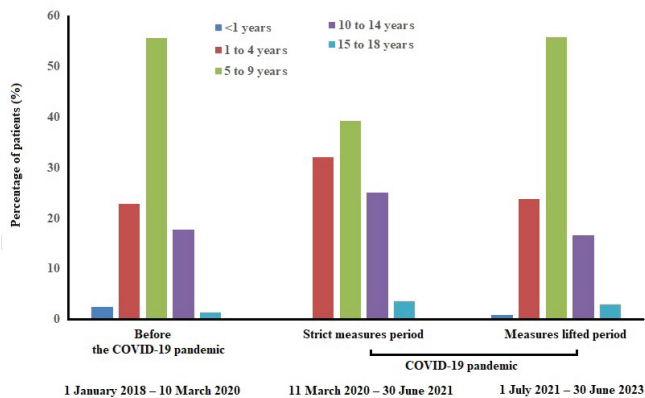


Figure 3. Age-wise distribution of cases with detected *Streptococcus pyogenes* pre- and post-COVID-19 onset.

Discussion

GAS is the most common bacterial cause of tonsillopharyngitis, although polymicrobial infections and viral pathogens can also lead to the condition [21]. To the best of our knowledge, this is the largest study to evaluate the differences in the frequency of GAS infections in the pediatric population in Turkey before and after the pandemic. This study revealed that GAS occurrences notably declined during the enforcement of strict COVID-19 protocols but surged past pre-pandemic levels once these measures were relaxed.

During the pre-pandemic period, the prevalence of GAS was around 18%, which falls within the previously reported range of 10-30% in Turkey [22-26]. However, the frequency of GAS infections showed a sharp decline in the early stages of the pandemic. Recent studies have shown that strategies to reduce COVID-19 infection have led to a decrease in the frequency of GAS pharyngitis [27, 28]. In a study conducted in the United States on children, it was reported that the frequency of GAS pharyngitis significantly decreased over the 21-month period since the beginning of the COVID-19 pandemic (Pre-mitigation period: 28.9% vs. Mitigation period: 17.3%, $p < 0.001$) [27]. A study conducted in France reported that the prevalence of GAS in children with tonsillopharyngitis was 43.4% before the COVID-19 pandemic, but it decreased to 23.7% in the early period following the pandemic [29]. This outcomes aligns with prior studies showing how COVID-19 preventive non-NPIs have affected children's respiratory infections, leading to a significant reduction in conditions like bronchiolitis and influenza during the pandemic's initial stages [30].

In the current study, a sharp increase in the frequency of GAS infections was detected during the period when COVID-19 pandemic measures were relaxed. In the existing literature,

changes in the frequency of GAS infections before and after the COVID-19 periods have been rarely evaluated. A study in France reported that the frequency of GAS approached pre-COVID-19 ratio (43.4%) during the late COVID-19 period when NPIs were relaxed (39.3%) [29]. Studies carried out in Italy, Germany, and Spain have also documented comparable results [12, 31, 32]. The observed increase in GAS infections is thought to be associated with the concept of "immunity debt." Reducing long-term exposure to viruses or bacteria can lead to an increase in the number of individuals susceptible to infection and a decrease in collective immunity within the community, thereby raising the risk of outbreaks [33]. Additionally, co-infections can cause a significant increase in the incidence of GAS infections. In the influenza pandemic periods of 1918 and 2009, GAS infections were identified in a substantial fraction of cases [8-10]. Furthermore, respiratory viruses can increase the risk of secondary pathogens and, by breaking the respiratory barrier, can heighten the risk of invasive GAS [34]. A study in Australia on children reported that the incidence of invasive GAS infections was 3.7 per 100,000 before the pandemic, dropped below 1.0 per 100,000 during the pandemic period of NPIs restrictions, and increased to 4.9 per 100,000 during the pandemic period when NPIs were relaxed [13]. Additionally, this study reported that approximately 48% of the cases were positive for respiratory virus co-infection [13]. GAS studies conducted on children in England, an unusual increase in the rates of invasive GAS infections towards the end of 2022 was reported, and respiratory viral co-infection was diagnosed in approximately 50% of the cases [35, 36]. In the current study, although invasive GAS infections were not evaluated, the high prevalence of GAS infections observed during the period when COVID-19 measures were relaxed may be associated with respiratory viral co-infection.

A further important finding from this study is the detection of non-seasonal rises in GAS infection frequencies amid the easing of COVID-19 restrictions. Previous studies have shown that GAS infections peak during the winter and early spring, experiencing their lowest point in late summer and autumn [37, 38]. In this study, the frequency of GAS infections also peaked during the winter and early spring periods before the COVID-19 pandemic. Even though there was a significant drop in GAS infection frequency amidst the strict COVID-19 containment measures, GAS infections reached their peak in the late fall and end of winter. Despite observing seasonal rises in GAS infections during periods of relaxed COVID-19 restrictions, notable peaks were specifically observed at the end of summer 2022 and at

the beginning of summer 2023. Prior to the COVID-19 outbreak, there was a tendency for GAS infections to decline in the spring and summer; however, a significant surge was noted in these seasons of 2022 and in the spring of 2023. Previous studies in children have also reported that following the relaxation of COVID-19 restrictions, many pathogens caused non-seasonal outbreaks at higher rates than before the COVID-19 pandemic [15, 39]. The seasonal fluctuations in GAS frequency pre- and post-COVID-19 pandemic could significantly be influenced by age distributions. Studies conducted before the COVID-19 pandemic have shown that the frequency of GAS infections was highest among the 5-14 age group [40, 41]. Consistent with the literature, this study showed that the 5-9 year age group experienced the highest prevalence of GAS infections prior to the onset of the COVID-19 pandemic. However, a notable rise was observed in the 1-4 year age bracket during the strict COVID-19 containment measures. On the other hand, in the period when COVID-19 measures were relaxed, the age profiles of children diagnosed with GAS infections were akin to those observed before the pandemic. This underscores the dynamic nature of infectious diseases, where public health interventions can lead to shifts in disease patterns across different age groups. This study had some significant limitations. This study utilized a single-center, retrospective design, which may lead to variations in GAS prevalence across different geographic areas. Additionally, due to the retrospective nature of the study, long-term follow-up of the patients could not be conducted.

Conclusions

In children, the frequency of GAS tonsillopharyngitis significantly decreases with COVID-19 isolation measures. However, a rebound increase is observed following the relaxation of these isolation measures. It is our view that the escalation in GAS transmission might originate from an increase in droplet spread, owing to the lack of mask usage and lack of adherence to social distancing protocols.

Conflict of Interest/ Funding

The study received no financial support from any individual or organization, and the authors declare no conflict of interest.

References

1. Mustafa Z, Ghaffari M. Diagnostic methods, clinical guidelines, and antibiotic treatment for Group A Streptococcal Pharyngitis: A narrative review. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:563627.
2. Shaikh N, Leonard E, Martin JM. Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2010;126:e557-564.
3. Walker MJ, Barnett TC, McArthur JD, et al. Disease manifestations and pathogenic mechanisms of Group A Streptococcus. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27:264-301.
4. Smith KL, Hughes R, Myrex P. Tonsillitis and tonsilloliths: Diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2023;107:35-41.
5. Avire NJ, Whiley H, Ross K. A Review of Streptococcus pyogenes: Public health risk factors, prevention and control. *Pathogens.* 2021;10:248.
6. Windfuhr JP, Toepfner N, Steffen G, Waldfahrer F, Berner R. Clinical practice guideline: Tonsillitis I. Diagnostics and nonsurgical management. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273:973-987.
7. Herrera AL, Huber VC, Chaussee MS. The association between invasive Group A Streptococcal diseases and viral respiratory tract infections. *Front Microbiol.* 2016;7:342.
8. Morens DM, Fauci AS. The 1918 influenza pandemic: insights for the 21st century. *J Infect Dis.* 2007;195:1018-1028.
9. Zakikhany K, Degail MA, Lamagni T, et al. Increase in invasive Streptococcus pyogenes and Streptococcus pneumoniae infections in England, December 2010 to January 2011. *Euro Surveill.* 2011;16:19785.
10. Jean C, Louie JK, Glaser CA, et al. Invasive Group A streptococcal infection concurrent with 2009 H1N1 influenza. *Clin Infect Dis.* 2010;50:e59-62.
11. Prasad N, Rhodes J, Deng L, et al. Changes in the incidence of invasive bacterial disease during the COVID-19 pandemic in the United States, 2014-2020. *J Infect Dis.* 2023;227:907-916.
12. Cobo-Vazquez E, Aguilera-Alonso D, Carrasco-Colom J, Calvo C, Saavedra-Lozano JPed GASnWG. Increasing incidence and severity of invasive Group A streptococcal disease in Spanish children in 2019-2022. *Lancet Reg Health Eur.* 2023;27:100597.
13. Abo YN, Oliver J, McMinn A, et al. Increase in invasive Group A Streptococcal disease among Australian children coinciding with northern hemisphere surges. *Lancet Reg Health West Pac.* 2023;41:100873.
14. WHO. Increased incidence of scarlet fever and invasive Group A Streptococcus infection – multi-country. 15 December 2022 [cited 2024 15 January]; Available from: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON429>.
15. Johannesen TB, Munkstrup C, Edslev SM, et al. Increase in invasive Group A Streptococcal infections and emergence of novel, rapidly expanding sub-lineage of the virulent Streptococcus pyogenes M1 clone, Denmark, 2023. *Euro Surveill.* 2023;28:2300291.



16. van der Putten BCL, Vlamincxx BJM, de Gier B, Freudenburg-de Graaf W, van Sorge NM. Group A Streptococcal meningitis with the M1UK variant in the Netherlands. *JAMA*. 2023;329:1791-1792.
17. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of Group A Streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2012;55:1279-1282.
18. Solvik UO, Boija EE, Ekvall S, et al. Performance and user-friendliness of the rapid antigen detection tests QuickVue Dipstick Strep A test and DIAQUICK Strep A Blue Dipstick for pharyngotonsillitis caused by *Streptococcus pyogenes* in primary health care. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40:549-558.
19. Barlas G, Ozturk H, Pehlivanurk G, Aydin S. Turkey's response to COVID-19 pandemic: strategy and key actions. *Turk J Med Sci*. 2021;51:3150-3156.
20. Ilhan MN, Tuzun H, Kilic R, Yildirim N. Nonpharmaceutical interventions in Turkey and worldwide during COVID-19 pandemic. *Turk J Med Sci*. 2021;51:3207-3214.
21. Sidell D, Shapiro NL. Acute tonsillitis. *Infect Disord Drug Targets*. 2012;12:271-276.
22. Yilmaz F, Karabay O, Ince NK, Ekerbicer H, Kocoglu E. [Effectiveness of rapid antigen test with throat gargle in detecting Group A beta-hemolytic streptococci]. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg*. 2008;18:280-283.
23. Candan ED, Neslihan İ, Taner A. Factors affecting the incidence of Group A B-Hemolytic Streptococci isolated from throat culture. *Haceteppe Journal of Biology and Chemistry*. 2022;50:25-30.
24. Yücel S, Güdücüoğlu H, Parlak M, Bayram Y. The frequency of Group A Beta-Hemolytic Streptococci (AGBHS) growing in throat cultures by years. *Van Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2021;14:258-263.
25. Ozkaya-Parlakay A, Uysal M, Kara A. Group A Streptococcal tonsillopharyngitis burden in a tertiary Turkish hospital. *Turk J Pediatr*. 2012;54:474-477.
26. Furuncuoğlu Y, Başar M, Alici Ö, Bayiz Ü. The incidence of Group A Beta Hemolytic Streptococci in patients with acute exudative tonsillitis in Istanbul a 14-year period. *Journal of Istanbul Faculty of Medicine*. 2016;79:16-18.
27. Boyanton BLJ, Snowden JN, Frenner RA, Rosenbaum ER, Young HL, Kennedy JL. SARS-CoV-2 infection mitigation strategies concomitantly reduce Group A Streptococcus pharyngitis. *Clin Pediatr (Phila)*. 2023;62:683-687.
28. Flores-Perez P, Gerig N, Cabrera-Lopez MI, et al. Acute bronchiolitis during the COVID-19 pandemic. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2022;40:572-575.
29. Cohen JF, Rybak A, Werner A, et al. Surveillance of noninvasive group A Streptococcus infections in French ambulatory pediatrics before and during the COVID-19 pandemic: a prospective multicenter study from 2018-2022. *Int J Infect Dis*. 2023;134:135-141.
30. Rybak A, Levy C, Angoulvant F, et al. Association of nonpharmaceutical interventions during the COVID-19 pandemic with invasive pneumococcal disease, pneumococcal carriage, and respiratory viral infections among children in France. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e2218959.
31. Mangioni D, Fox V, Saltini P, et al. Increase in invasive Group A Streptococcal infections in Milan, Italy: A genomic and clinical characterization. *Front Microbiol*. 2023;14:1287522.
32. Wolters M, Berinson B, Degel-Brossmann N, et al. Population of invasive Group A streptococci isolates from a German tertiary care center is dominated by the hypervirulent M1(UK) genotype. *Infection*. 2023. Epub ahead of print. doi: 10.1007/s15010-023-02137-1.
33. Cohen R, Ashman M, Taha MK, et al. Pediatric Infectious Disease Group (GPIP) position paper on the immune debt of the COVID-19 pandemic in childhood, how can we fill the immunity gap? *Infect Dis Now*. 2021;51:418-423.
34. Lu Q, Yu D, Yang Y. Group A Streptococcus is still at large. *J Clin Med*. 2023;12:2739.
35. Wrenn K, Blomquist PB, Inzoungou-Massanga C, et al. Surge of lower respiratory tract Group A Streptococcal infections in England in winter 2022: Epidemiology and clinical profile. *Lancet*. 2023;402:93.
36. Guy R, Henderson KL, Coelho J, et al. Increase in invasive group A streptococcal infection notifications, England, 2022. *Euro Surveill*. 2023;28:2200942.
37. Kennis M, Tagawa A, Kung VM, et al. Seasonal variations and risk factors of *Streptococcus pyogenes* infection: a multicenter research network study. *Ther Adv Infect Dis*. 2022;9:20499361221132101.
38. Lamagni TL, Darenberg J, Luca-Harari B, et al. Epidemiology of severe *Streptococcus pyogenes* disease in Europe. *J Clin Microbiol*. 2008;46:2359-2367.
39. Taylor A, Whittaker E. The changing epidemiology of respiratory viruses in children during the COVID-19 pandemic: A Canary in a COVID time. *Pediatr Infect Dis J*. 2022;41:e46-48.
40. Mponponsuo K, Church DL, Lu SJ, et al. Age and sex-specific incidence rates of Group A Streptococcal pharyngitis between 2010 and 2018: a population-based study. *Future Microbiol*. 2021;16:1053-1062.
41. Yildiz I, Gonullu E, Soysal A, Oner CN, Karabocuoglu M. The epidemiology of influenza virus infection and Group A Streptococcal pharyngitis in children between 2011 and 2018 in an outpatient pediatric clinic. *Cureus*. 2023;15:e33492.

■ Research Article

Evaluation of syphilis screening results in donors applying to a transfusion center of a tertiary hospital

Üçüncü Basamak Bir Hastanenin Transfüzyon Merkezine Başvuran Donörlerde Sifiliz Tarama Sonuçlarının Değerlendirilmesi

 Yavuz Cekli

Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara Gülhane Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

Abstract

Aim: In blood banking, the significance of diagnosing syphilis, a condition caused by *Treponema pallidum*, cannot be overstated. It necessitates the adoption of the most appropriate algorithm for catching possible cases among donors, thereby minimizing donor loss. The World Health Organization in 2003, and the European Centre for Disease Prevention and Control in 2010, advised starting syphilis screenings with Treponemal tests. This study aimed to investigate the outcomes of confirmatory tests conducted on blood donor candidates with reactive Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) test results in syphilis screening.

Material and Methods: In this retrospective study, 69,127 donors who applied as blood donors to the blood bank of Ankara Gülhane Training and Research Hospital between 2014 and 2021 were examined. Specimens from donor candidates who tested reactive in the syphilis screening test were dispatched to the Microbiology Reference Laboratory of the Turkey Public Health Institution for verification tests. The Fluorescent Treponemal Antibody Absorption (FTA-ABS) or *Treponema Pallidum* Hemagglutination Assay (TPHA) tests were utilized as the verification tests.

Results: Reactive test results were obtained repeatedly in 128 donors (0.18%). As a confirmatory test, TPHA was administered to 32 donors, resulting in 11 positive outcomes (34.3%) (False positivity ratio = 65.7%). FTA-ABS was performed as a verification test on 96 donors, with 59 (61.4%) testing positive (False positivity ratio = 38.6%). Out of 48 donors with an ELISA signal-to-cutoff ratio above five, the FTA-ABS test was conducted on 42, yielding 41 positive and one negative result.

Conclusion: The transmission of *Treponema pallidum* through blood transfusion is a significant adverse event, so the most suitable tests should be used for the screening of blood donors. This study suggests that using FTA-ABS as a confirmatory test for ELISA-reactive donors improves syphilis detection accuracy.

Keywords: Blood donor screening; confirmatory tests; syphilis; *Treponema pallidum*

Corresponding Author*: Yavuz Cekli, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara Gülhane Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

Orcid: 0000-0002-0925-925X

E-mail: yavuzcekli@yahoo.com

Doi: 10.18663/tjcl.1445369

Received: 29.02.2024 accepted: 19.03.2024

ÖZ

Amaç: Kan bankacılığında *Treponema pallidum*'un neden olduğu sifiliz tanısı halk sağlığı açısından önemlidir. Donörler arasındaki olası vakaların yakalanması ve böylece donör kaybının en aza indirilmesi için en uygun algoritmanın benimsenmesi gerekmektedir. 2003 yılında Dünya Sağlık Örgütü ve 2010 yılında Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi, sifiliz taramalarına *Treponemal* testlerle başlanmasını tavsiye etti. Bu çalışmada, kan bağışçısı adaylarında sifiliz taramasında reaktif Enzime Bağlı İmmüno sorbent Test (ELISA) sonuçları ile yapılan doğrulayıcı testlerin sonuçlarının araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada, 2014-2021 yılları arasında Ankara Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesinin kan bankasına kan bağışçısı olarak başvuran 69.127 bağışçı incelendi. Sifiliz tarama testinde reaktif çıkan donör adaylarından alınan örnekler, doğrulama testleri için Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarı'na gönderildi. Doğrulama testleri olarak Floresan *Treponemal* Antikor Emilimi (FTA-ABS) veya *Treponema Pallidum* Hemaglutinasyon Testi (TPHA) testleri kullanıldı.

Bulgular: 128 donörde (%0,18) tekrar tekrar reaktif test sonuçları elde edildi. Doğrulayıcı bir test olarak 32 donöre TPHA uygulandı ve 11 pozitif sonuç (%34,3) elde edildi (Yanlış pozitiflik oranı = %65,7). FTA-ABS, doğrulama testi olarak 96 donörde yapıldı ve 59'unun (%61,4) testi pozitif çıktı (Yanlış pozitiflik oranı = %38,6). ELISA sinyal-kesme oranı beşin üzerinde olan 48 donörden 42'sinde FTA-ABS testi yapıldı ve 41 pozitif ve bir negatif sonuç elde edildi.

Sonuçlar: Kan transfüzyonu ile ilişkili *Treponema pallidum* bulaşması önemli bir istenmeyen olay olduğundan, kan donörlerinin taranması için en uygun testlerin kullanılması gerekmektedir. Bu çalışma, FTA-ABS'nin ELISA-reaktif donörler için doğrulayıcı bir test olarak kullanılmasının, sifiliz tespit doğrulanmasını arttırdığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Kan donör taraması; doğrulama testleri; sifiliz; *Treponema pallidum*

Introduction

Syphilis remains a significant public health issue worldwide. The disease is caused by *Treponema pallidum* (*T. pallidum*), a spirochete bacterium, transmitted either sexually or from mother to infant [1]. According to data from the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), there were 133,495 new cases of syphilis reported in the United States in 2020. The number of patients in the primary and secondary stages, which are highly infectious, rose by 6.8% in 2020 compared to the figures from the 2000s [2]. In our country, there were a total of 3,533 reported cases in 2022, marking an increase of approximately 7.7 times compared to the numbers from 2010 [3].

Serologic tests for diagnosing syphilis fall into two categories: *treponemal* and *non-treponemal* tests. These serologic tests are currently the most effective tools for screening and diagnosing syphilis; they can indicate the disease's stage, monitor treatment response, and may be the sole evidence of disease in cases of latent infection [4]. *Non-treponemal* tests detect immunoglobulin M (IgM) and immunoglobulin G (IgG) antibodies produced against lipid antigens, such as cardiolipin and lecithins, that are released due to cell damage

from both the host and the bacterium. These antibodies are typically detectable from the sixth week of infection [5]. The tests, which can provide quantitative results, include the Rapid Plasma Reagin (RPR) and the Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) tests. A fourfold decrease in titers in these tests is interpreted as a successful treatment response [6].

The ability to detect antibodies against *T. pallidum* antigens using automated methods such as the Enzyme Immunoassay (EIA) and the Chemiluminescence Immunoassay (CLIA) has highlighted the importance of *treponemal* tests as a primary screening tool. Consequently, the World Health Organization (WHO) in 2003 and the European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) in 2010 recommended initiating syphilis screening with *treponemal* tests [7, 8]. There are three different diagnostic algorithms for syphilis: the classical algorithm, the reverse algorithm, and the ECDC algorithm, each selected based on the tests used in screening and confirmation. Since each algorithm has its own set of advantages and disadvantages, there is no definitive guidance on which one should be universally applied. Therefore, this study aimed to investigate the outcomes of confirmatory tests conducted on blood donor candidates with reactive ELISA test results in syphilis screening.

Material and Methods

This retrospective study was conducted on patients who admitted to the Blood Center of the Ankara Gülhane Training and Research Hospital, between January 2014 and December 2021. The study was approved by the Ankara Gülhane Training and Research Hospital Ethics Committee (Date: 16.05.2023, Decision No: 2023-213) and was carried out in accordance with the relevant ethical guidelines and the Helsinki Declaration (2013 Brazil revision). Due to the retrospective design of the study, the local ethics committee waived the necessity for informed consent.

In this study, 69,127 donors under the age of 18 who admitted to the Blood Center of the hospital during the aforementioned years were retrospectively evaluated. The Architect i2000SR EIA test was used as a routine screening test for HIV Ag/Ab complex, anti-HCV, syphilis ELISA, HBsAg, and anti-HBc in serum samples from all individuals applying to the blood bank as donors. A concentration of ≥ 1 mIU/ml in serum samples was considered reactive for the syphilis antibody.

According to the National Guidelines for the Preparation, Use, and Quality Assurance of Blood and Blood Components, donors with reactive results from syphilis screening tests were classified under "recurrent reactivity" if any of the repeated tests remained reactive after two additional tests using the same method. According to the definition in the same guideline, results that corresponded to 10% of the threshold were considered 'indeterminate', and the specimen's screening test result was recorded as 'reactive'. Donor samples that exhibited recurrent reactive results were forwarded to the Microbiology Reference Laboratory of the Public Health Agency of Turkey for confirmatory testing. Confirmatory tests were conducted using either FTA-ABS IgG/IgM (Euroimmun, Germany) or TPHA (Plasmatec, UK).

Statistical analysis

All data were analyzed with IBM SPSS Statistics for Windows 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Numerical data determined to be normally distributed based on the results of Kolmogorov-Smirnov tests are given as mean \pm standard deviation while non-normally distributed variables are given as median (min – max). Categorical variables are given as numbers and percentages.

Results

Between 2014 and 2021, all 69,127 donors screened for syphilis using ELISA were first-time donors, and 0.18% of them (n=128) had recurrent reactive test results. The annual numbers of positive syphilis screening tests, as part of the conducted microbiological screening tests, are shown in

Figure 1. The mean age of these donors was 41.8 ± 8.6 years, and the vast majority were male (93.7%, n=120). Additionally, the majority of the donors were married (89.8%) and had an education level of high school or below (64.8%) (Table 1).

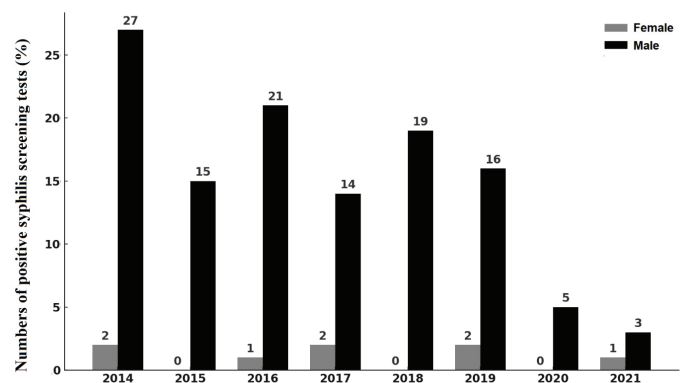


Figure 1. The annual numbers of positive syphilis screening tests.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of donors who admitted to the blood center of the hospital.

Variables	All population n = 128
Age, years	41.8 \pm 8.6
Gender, n (%)	
Female	8 (6.3)
Male	120 (93.7)
Marital status, n (%)	
Married	115 (89.8)
Not married	13 (10.2)
Education level, n (%)	
\leq High school	83 (64.8)
>High school	45 (35.2)
FTA-ABS, n (%)	n = 96
Positivity	59 (61.4)
Negative	37 (38.6)
TPHA, n (%)	n = 32
Positivity	11 (34.3)
Negative	21 (65.7)

Numerical variables were shown as mean \pm standard deviation. Categorical variables were shown as numbers (%). FTA-ABS, Fluorescent Treponemal Antibody Absorption; TPHA, Treponema Pallidum Hemagglutination Assay.

TPHA was conducted as a confirmatory test on 32 donors, with 11 donors (34.3%) yielding positive results. The ELISA test result for 65.7% of the donors who underwent TPHA as a confirmatory test was assessed as false positive. Additionally, FTA-ABS was administered as a confirmatory test to 96 donors, of which 59 donors (61.4%) received positive results. The ELISA test result for 38.6% of the donors who underwent FTA-ABS as a confirmatory test was considered false positive.

The FTA-ABS IgM result was negative in all 37 donors with a negative FTA-ABS IgG. Among the 58 donors with a positive FTA-ABS IgG, the FTA-ABS IgM result was positive in 5 donors. Additionally, the FTA-ABS IgM result was positive in 1 donor whose FTA-ABS IgG was at the limit value (Table 2).

Table 2. Summary of FTA-ABS test results

FTA-ABS IgM	FTA-ABS IgG		
	Negative n = 37	Positive n = 58	At the Limit n = 1
Negative, n (%)	37 (100)	53 (91.4)	0
Positive, n (%)	0	5 (8.6)	1 (100)

Categorical variables were shown as numbers (%). FTA-ABS, Fluorescent Treponemal Antibody Absorption; TPHA, Treponema Pallidum Hemagglutination Assay.

Among the donors, 10 had screening test results classified as "indeterminate" according to the national guideline. For confirmatory testing, 5 of these donors were tested with FTA-ABS and the remaining 5 with TPHA. Among the 5 donors who underwent FTA-ABS, 3 tested positive and 2 tested negative. Of the 5 donors tested with TPHA, 2 were positive and 3 were negative.

There were 48 donors with an ELISA signal-to-cutoff value above 5. Of these, 42 were tested with FTA-ABS, resulting in 41 positive and 1 negative outcome. Among the same group of 48 donors, 6 were tested for TPHA, with 5 testing positive and 1 testing negative.

Discussion

In the traditional approach to syphilis diagnosis, a non-treponemal test is initially employed for screening purposes. This method, however, is susceptible to a range of factors that can lead to false-positive results. Such factors include the presence of other infections (for instance, HIV), autoimmune disorders, recent vaccinations, intravenous drug use, pregnancy, and older age [9]. Despite these challenges, the classical algorithm dictates that a positive result from a non-treponemal test should be followed up with a treponemal test for confirmation. A diagnosis of syphilis is considered when both tests return positive results. Over time, the prevalence of the classical algorithm's use has waned. This decline can be attributed to several reasons: non-treponemal tests demand interpretative expertise that is not universally available, the process is time-consuming, which limits its utility in rapid screening scenarios [10]. Moreover, the sensitivity of non-treponemal tests may diminish in patients at the very early or late stages of syphilis, thereby reducing their effectiveness in accurately diagnosing the disease [11]. These limitations

underscore the need for alternative diagnostic strategies that can overcome the shortcomings of the classical algorithm.

The reverse algorithm, increasingly adopted in recent years, inverts the traditional approach to syphilis screening. This methodology initiates with a treponemal test to screen for syphilis. Upon obtaining a positive result, a non-treponemal test is then conducted to confirm the diagnosis. The integration of treponemal tests into automated systems has significantly streamlined the screening process, particularly in facilities handling large volumes of samples, such as blood banks. In 2011, the CDC reported the reverse algorithm as a complementary method to the classical algorithm for diagnosing syphilis in the United States [12]. The reverse algorithm is a valuable diagnostic tool for detecting both early and latent infections. However, it has some limitations. One major drawback is that treponemal tests, integral to this algorithm, are unable to distinguish between current and past infections. This ambiguity necessitates the administration of an additional treponemal test when results from treponemal and non-treponemal tests do not align [13]. Following a positive outcome on the second treponemal test, healthcare professionals may consider initiating treatment for individuals without a history of prior treatment. Conversely, for those with a documented history of treatment and no a new history of suspicious sexual contact, it is not recommended to proceed with a new course of treatment [14].

The ECDC recommends the use of treponemal tests for both screening and confirmation of syphilis [15]. Follow-up treatment of patients diagnosed with this algorithm is conducted according to non-treponemal tests. In our study, syphilis testing using ELISA was conducted on 69,127 blood donors, and 0.18% of the donors had recurrent reactive test results. Compared to reports from other countries, our result was lower than Ethiopia (1,820 per 100,000) [16], India (1,623.7 per 100,000) [17], China (326.8 per 100,000) [18], and Eritrea China (600 per 100,000) [19], but higher than Brazil (140 per 100,000) [20], USA (54.6 per 100,000) [21], and Israel (47 per 100,000) [22]. The discrepancy among various studies may be attributed to variations in the total sample size, the study period, the seroprevalence of syphilis in the local general population, and the test kits used. We attributed the lower syphilis screening positivity in our center to the fact that sexually transmitted disease prevention methods are well implemented in our country and access to treatment is easy. In a study in which 27,365 blood donors were examined in

Turkey, 32 (0.12%) syphilis screening test positive donors were detected and a similar result was obtained in our center [23].

In the study conducted by Lee et al. [24], which involved samples collected from 4,771 individuals, the seroprevalence according to the traditional algorithm was 1.1%, while it was 4.2% with other algorithms. It was noted that the lower seroprevalence achieved through the classical algorithm might pose a threat to public health [24]. Peng et al. reported that the sensitivity and specificity of the classical algorithm were low. They found that the reverse algorithm and ECDC algorithms had a 99.99% concordance and suggested that it was more appropriate to use Enzyme Immunoassay or CLIA tests instead of T. Pallidum Particle Agglutination for screening purposes [25]. At our center, syphilis screening for donor candidates applying for blood donation is conducted using the treponemal test with the ELISA method. For the confirmation of patients whose treponemal test results are recurrently reactive, a second treponemal test is performed on serum samples in the Microbiology Reference Laboratory. TPHA or FTA-ABS was used as a confirmatory test. FTA-ABS demonstrates higher sensitivity in the diagnosis of syphilis compared to TPHA and is often the first test to return positive results [26]. In our study, the rate of false positivity in ELISA tests among donors with reactive screening test results was 65.7% when confirmation was performed with TPHA, and 36.4% when confirmation was performed with FTA-ABS. There is no specific standardization for employing TPHA or FTA-ABS as confirmatory tests across different periods. This lack of standardization hinders effective interpretation of the differences in false positive rates observed in donors who underwent confirmation with TPHA and FTA-ABS in our study. In our study, the positivity rate in the group confirmed with FTA-ABS was higher compared to the group confirmed with TPHA. The selection of confirmatory tests for patients with positive or indeterminate ELISA test results can vary. Among the donors, 10 had indeterminate syphilis screening results; of these, 3 positive donors were confirmed with FTA-ABS and 2 positive donors were confirmed with TPHA. Simultaneously, antibody detection of 1 mIU/mL and above is regarded as a reactive result, yet the positivity rate of the confirmation test varies according to the antibody titer. In the group of 48 donors who exhibited an ELISA signal cut-off value greater than 5, 95.8% received positive results in their confirmatory tests, whereas 4.2% received negative results. While the false positive rate in the group with an ELISA signal cut-off value

of 5 and above was low, further research is needed for more accurate and precise results.

This study had some significant limitations. This study utilized a single-center, retrospective design, which may lead to variations in syphilis seroprevalence across different geographic areas. Furthermore, the results of Enzyme Immunoassay and CLIA were compared across various populations.

Conclusions

Our study indicates that while the initial reactive ELISA tests for syphilis in blood donors at our tertiary hospital transfusion center show a relatively low incidence rate (0.18%), the subsequent confirmatory tests reveal significant differences in false positivity rates between TPHA and FTA-ABS. Specifically, TPHA showed a higher false positivity ratio compared to FTA-ABS, suggesting that FTA-ABS may be a more accurate confirmatory test, especially for cases with an ELISA signal-to-cutoff ratio above five. These findings underscore the importance of using more specific verification tests to reduce the number of healthy donors incorrectly excluded from blood donation due to false positive syphilis screening results. Implementing FTA-ABS as a primary confirmatory test could enhance blood safety and donor retention rates, aligning with global health recommendations for syphilis testing in blood banks.

Conflict of Interest/ Funding

The study received no financial support from any individual or organization, and the authors declare no conflict of interest.

Ethics Approval

The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki, and was approved by the Ankara Gülhane Training and Research Hospital Ethics Committee (Date: 16.05.2023, Decision No: 2023-213).

Informed Consent

The need for informed consent was waived under the approval of the Local Ethics Committee due to the retrospective design.

Availability of Data and Material: The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author, [Y.Ç.].

Authors' contribution

Concept – Y.Ç., Design- Y.Ç., Data collection and/or processing - Y.Ç., Analysis and/or interpretation - Y.Ç., Writing – Y.Ç. All authors read and approved the final version of the manuscript.

References






1. Tsimis ME, Sheffield JS. Update on syphilis and pregnancy. *Birth defects research*. 2017;109:347-352.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2020. Access address: <https://www.cdc.gov/std/statistics/2020/2020-SR-4-10-2023.pdf>, Access date: 10.01.2024.
3. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar ve Erken Uyarı Dairesi Başkanlığı. Sifiliz İstatistik. 2022. Access address: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/bulasici-hastalıklar-ve-erken-uyari-db/Dokumanlar/Istatistikler/sifiliz_istatistikleri.pdf, Access date: 10.01.2024.
4. Singh AE, Romanowski B. Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features. *Clinical microbiology reviews*. 1999;12:187-209.
5. Soreng K, Levy R, Fakile Y. Serologic testing for syphilis: benefits and challenges of a reverse algorithm. *Clinical microbiology newsletter*. 2014;36:195-202.
6. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports*. 2015;64:1.
7. World Health Organization. Guidelines for the management of sexually transmitted infections. Switzerland 2003. Access address: <https://applications.emro.who.int/aiecf/web79.pdf>, Date of access: 20.02.2024
8. French P, Gomberg M, Janier M, Schmidt B, van Voorst Vader P, Young H. IUSTI: 2008 European guidelines on the management of syphilis. *International journal of STD & AIDS*. 2009;20:300-309.
9. Tuddenham S, Katz SS, Ghanem KG. Syphilis laboratory guidelines: performance characteristics of nontreponemal antibody tests. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71:21-42.
10. Huh HJ, Chung J-W, Park SY, Chae SL. Comparison of automated treponemal and nontreponemal test algorithms as first-line syphilis screening assays. *Annals of laboratory medicine*. 2016;36:23.
11. Binder SR, Theel ES. Syphilis testing algorithms: A review. *World Journal of Immunology*. 2016;6:1-8.
12. Control CfD, Prevention. Discordant results from reverse sequence syphilis screening—five laboratories, United States, 2006-2010. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. 2011;60:133-137.
13. Loeffelholz MJ, Binnicker MJ. It is time to use treponema-specific antibody screening tests for diagnosis of syphilis. *J Clin Microbiol*. 2012;50:2-6.
14. Ghanem KG. Management of adult syphilis: key questions to inform the 2015 centers for disease control and prevention sexually transmitted diseases treatment guidelines. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;61:S818-S836.
15. Janier M, Unemo M, Dupin N, Tiplica G, Potočník M, Patel R. 2020 European guideline on the management of syphilis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2021;35:574-588.
16. Kebede E, Getnet G, Enyew G, Gebretsadik D. Transfusion Transmissible Infections Among Voluntary Blood Donors at Dessie Blood Bank, Northeast Ethiopia: Cross-Sectional Study. *Infect Drug Resist*. 2020;13:4569-4576.
17. Kumari S. Prevalence and trends of hepatitis B virus, Hepatitis C virus, Human immunodeficiency virus 1, 2 and syphilis infections among blood donors in a regional transfusion center in Punjab, India: A 3 years study. *Indian J Sex Transm Dis AIDS*. 2020;41:22-29.
18. Chen X, Liu Q, Sun P, Yuan S, Liao H, Zhang X. Prevalence of Syphilis Infections Among Volunteer Blood Donors in Jinan Blood Center, China: A 15-Year Retrospective Study. *Infect Drug Resist*. 2022;15:6431-6440.
19. Siraj N, Achila OO, Issac J, et al. Seroprevalence of transfusion-transmissible infections among blood donors at National Blood Transfusion Service, Eritrea: a seven-year retrospective study. *BMC infectious diseases*. 2018;18:1-9.
20. Baiao AM, Kupek E, Petry A. Syphilis seroprevalence estimates of Santa Catarina blood donors in 2010. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2014;47:179-185.
21. Kane MA, Bloch EM, Bruhn R, Kaidarova Z, Murphy EL. Demographic determinants of syphilis seroprevalence among U.S. blood donors, 2011-2012. *BMC Infect Dis*. 2015;15:63.
22. Vera L, Milka D, Nurith SL, Eilat S. Prevalence and Incidence of Syphilis among Volunteer Blood Donors in Israel. *J Blood Transfus*. 2014;2014:154048.
23. PARLAK M, ÖZLÜK S, DEMİR C, RAĞBETLİ C. Kan Donörlerinde HBsAg, Anti-HCV, Anti-HIV ve Sifiliz Seroprevalansı. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2015;17:1-6.
24. Lee S, Yu H-J, Lim S, Park H, Kwon M-J, Woo H-Y. Evaluation of the Elecsys syphilis electrochemiluminescence immunoassay as a first-line screening test in the reverse algorithms for syphilis serodiagnosis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2019;80:98-104.
25. Peng J, Lu Y, Yu H, et al. Analysis of 2 reverse syphilis testing algorithms in diagnosis of syphilis: a large-cohort prospective study. *Clinical Infectious Diseases*. 2018;67:947-953.
26. Morshed MG, Singh AE. Recent trends in the serologic diagnosis of syphilis. *Clinical and vaccine immunology*. 2015;22:137-147.

To cite this article: Mutlu Bilgic N, Caliskan Z, Saruhan MA, Ozturk O, Ozdil K. Effectiveness and safety of peroral endoscopic myotomy in patients with achalasia. Turk J Clin Lab 2024; 1: 123-130

■ Research Article

Effectiveness and safety of peroral endoscopic myotomy in patients with achalasia

Akalazya Hastalarında Peroral Endoskopik Miyotominin Etkinliği ve Güvenliği

 Nermin Mutlu Bilgic*¹,  Zuhal Caliskan¹,  Mehmet Ali Saruhan¹,  Oguzhan Ozturk²,
 Kamil Ozdil²

¹Department of Gastroenterology, University of Health Sciences, Umraniye Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey,

²Department of Gastroenterology, Biruni University Hospital, Istanbul, Turkey.

Abstract

Aim: This study aimed to present the outcomes in terms of efficacy and complications of the POEM procedure in adult patients diagnosed with achalasia and to investigate the potential effects of traditional risk factors such as age, gender, and obesity on these outcomes.

Material and Methods: A total of 51 patients who underwent a POEM procedure were retrospectively evaluated from January 2021 to July 2023. The main outcome measured was the rate of clinical success, determined by achieving an Eckardt score of 3 or lower two months after the procedure. Secondary outcomes involved any adverse events, ICU admissions, and the presence of reflux symptoms at the two-month post-procedure mark.

Results: The mean age of the patients was 49.3 ± 13.3 years, and the duration of symptoms ranged between 6 months and 10 years. Preoperative median Eckardt scores were 9, ranging between 5 and 12. At the 2nd month post-procedure, 96.1% of patients had an Eckardt score of 3 or lower, with a median reduction of 8 points (IQR = 6 – 8, $p < 0.001$). Among the patients, 13.7% encountered adverse events, comprising 3.9% with pneumomediastinum, 1.9% with mediastinitis, and 1.9% with intra-tunnel bleeding. At the 2nd month post-procedure, 17.6% of patients exhibited reflux esophagitis. No mortality was observed in any of the patients.

Conclusion: POEM is an effective, safe, and minimally invasive treatment for achalasia that represents a promising therapeutic option, offering symptomatic relief, improved quality of life, and boasting a high clinical success rate. Although a small percentage of patients experienced adverse events, these were manageable and did not result in mortality.

Keywords: Achalasia, endoscopy, per-oral endoscopic myotomy, myotom

Corresponding Author*: Nermin Mutlu Bilgic, Department of Gastroenterology, University of Health Sciences, Umraniye Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey.

E-mail: drnerminmutlu@yahoo.com.tr

Orcid: 0000-0003-0486-1767

Doi: 10.18663/tjcl.1443948

Received: 27.02.2024 accepted: 18.03.2024

ÖZ

Amaç: Bu çalışma, akalazya tanısı almış yetişkin hastalarda POEM prosedürünün etkinlik ve komplikasyonlar açısından sonuçlarını sunmayı ve yaş, cinsiyet ve obezite gibi geleneksel risk faktörlerinin bu sonuçlar üzerindeki potansiyel etkilerini araştırmayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2021'den Temmuz 2023'e kadar POEM prosedürü geçiren toplam 51 hasta geriye dönük olarak değerlendirildi. Ana sonlanım noktası, prosedürden iki ay sonra Eckardt skorunun 3 veya daha düşük olmasıyla belirlenen klinik başarı oranı olarak değerlendirildi. İkincil sonlanım noktaları, herhangi bir advers olay, yoğun bakım ünitesine kabul ve prosedür sonrası iki ayda reflü semptomlarının varlığı olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı $49,3 \pm 13,3$ yıl idi ve semptomların süresi 6 ay ile 10 yıl arasında değişiyordu. Ameliyat öncesi medyan Eckardt skorları 9 idi ve 5 ile 12 arasında değişiyordu. Prosedür sonrası 2. ayda hastaların %96,1'i 3 veya daha düşük bir Eckardt skoruna sahipti, medyan 8 puanlık bir azalma ile (IQR = 6 – 8, $p < 0.001$). Hastaların %13,7'si advers olaylarla karşılaştı, bunların %3,9'u pnömomediastinum, %1,9'u mediastinit ve %1,9'u tünel içi kanama içeriyordu. Prosedür sonrası 2. ayda hastaların %17,6'sı reflü özofajiti sergiledi. Hiçbir hastada mortalite gözlenmedi.

Sonuçlar: POEM, akalazya için etkili, güvenli ve minimal invaziv bir tedavi olup, semptomatik rahatlama, yaşam kalitesinde iyileşme sunan ve yüksek klinik başarı oranı ile umut verici bir terapötik seçenek olarak öne çıkmaktadır. Düşük oranda gözlenen advers olaylar yönetilebilir düzeydeydi ve mortaliteye neden olmadı.

Anahtar Kelimeler: Akalazya, endoskopi, peroral endoskopik miyotomi, miyotomi

Introduction

Achalasia is a primary esophageal motility disorder characterized by the failure of the lower esophageal sphincter (LES) to relax and the loss of esophageal peristalsis. The disorder causes complaints like difficulty swallowing both solids and liquids, regurgitation, loss of weight, and chest pain [1]. Achalasia occurs at an incidence rate of between 0.3 and 1.63 cases annually per 100,000 adults, with a prevalence of 10 cases per 100,000 people each year [2, 3]. The existing treatment choices, including botulinum toxin injections, pneumatic dilation, Heller laparoscopic myotomy (LHM), and peroral endoscopic myotomy (POEM), are aim to ease symptoms and decreasing pressure in the lower esophagus. Among these approaches, especially POEM, has garnered considerable interest in recent years [4].

Introduced in 2008 as a minimally invasive procedure for treating achalasia, the use of POEM has rapidly spread worldwide. POEM offers efficacy comparable to surgical myotomy, leading to improvements in symptoms, esophageal emptying, and quality of life [5]. Recent meta-analysis studies have reported that POEM demonstrates high success rates and low complication risks in the treatment of achalasia [6, 7]. However, these studies also indicate that POEM can lead to complications such as pneumothorax or pneumoperitoneum,

and they highlight the lack of sufficient data and inconsistent reporting on reflux esophagitis [6, 7]. Moreover, the success of POEM and its complication risks may be associated with traditional risk factors such as age, gender, or obesity [8]. On the other hand, there is still a lack of sufficient data on the long-term outcomes of POEM [9, 10].

This study aimed to present the outcomes in terms of efficacy and complications of the POEM procedure in adult patients diagnosed with achalasia and to investigate the potential effects of traditional risk factors such as age, gender, and obesity on these outcomes.

Material and Methods

This retrospective study was conducted between January 2021 to July 2023 on adult achalasia patients at the Gastroenterology Clinic of XXXX Training and Research Hospital. The study was approved by the XXX Hospital's Ethics Committee Committee (Date: 10.08.2023, Decision No: 292) and was carried out in accordance with the relevant ethical guidelines and the Helsinki Declaration (2013 Brazil revision). Written informed consent was obtained from all participants.

This study involved 51 adult patients diagnosed with achalasia using high-resolution manometry (HRM) and treated with POEM. Patients with typical symptoms of achalasia such as dysphagia, regurgitation,

chest pain, and weight loss underwent endoscopic and radiological examinations. Following these examinations, HRM was applied, and the diagnosis and type of achalasia were determined according to the American College of Gastroenterology (ACG) guidelines [1]. The patients' demographic characteristics were recorded at the time of presentation. The patients were divided into three groups according to their ages: young adults (25-44 years), middle-aged adults (45-64 years), and old adults (≥ 65 years). The Eckardt score was calculated based on patient complaints [11]. Additionally, the pre-procedure weights, body mass indexes, and HRM findings of all patients were documented. HRM findings were classified as normal (Integrated Relaxation Pressure - IRP value < 15 mmHg), suboptimal (due to being conducted with a water system HRM, issues related to the catheter, such as channel occlusion, as well as patient-related reasons for intolerance or lack of cooperation), and high (IRP ≥ 15 mmHg).

All patients were initiated on a liquid diet for 2 to 3 days before the procedure. In the 24 hours leading up to the procedure, they followed a nil per os (NPO) regimen and started on prophylactic antibiotics. The procedures were conducted with patients in a supine position and under general anesthesia. Initially, esophagogastroduodenoscopy (EGD) (Fujinon EG 590, Japan) was performed to pinpoint crucial anatomical markers. Carbon dioxide gas was used during the procedures. The gastroesophageal junction, known as the Z-line, was located first. Following this, a blend of normal saline and methylene blue was administered into the submucosal layer, 10 cm above this reference point. After the initial steps, a 2-cm longitudinal incision was created on the mucosal surface utilizing the Olympus triangle knife. The ESG 300 (Olympus, Japan) electrocautery device was used in all procedures. Subsequently, the same instrument's dissection and coagulation capabilities were employed to form a submucosal tunnel, which was extended down to 2 cm beneath the cardia, setting the stage for the myotomy phase. Pulse cut slow (effect 2/40 watt) mode and spray COA (effect 2/40 watt) mode was applied during submucosal tunneling. The posterior myotomy was executed using the ENDO CUT® Q setting, with Effect 3, a Cutting Duration of 2, and an Interval of 4. The incisions commenced 1 to 2 cm beneath the mucosal entry point and were extended towards the cardia, contingent upon the achalasia subtype. The extent of the myotomy varied, spanning 7 to 10 cm for Types I and II achalasia, and was adjusted according to manometric findings for Type III, generally reaching up to 12 cm. Prior to the procedure, the esophagus was cleansed with 20 mL of gentamycin.

Subsequently, between five and seven hemostatic clips were applied to seal the mucosal incision. The procedural steps are depicted in Figure 1.

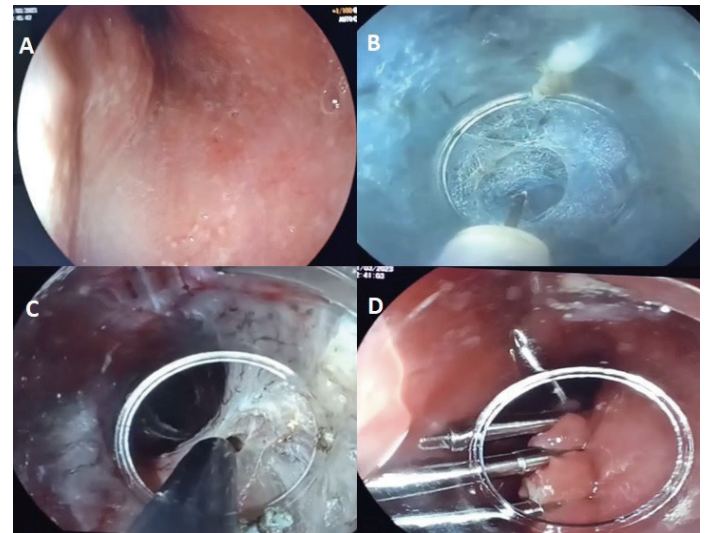


Figure 1. Steps of peroral endoscopic myotomy. (A) Esophageal mucosa before the intervention, (B) submucosal tunneling with the coagulation knife, (C) myotomy using the Olympus triangle knife and (D) mucosal closure with hemostatic clips

Post-procedure, all patients were extubated in the Endoscopy unit, maintained on NPO (nothing by mouth), initiated on analgesics and antiemetics, and continued on antibiotic treatment. All patients were administered trifold after 4-6 hours, and those who developed atelectasis achieved full recovery. In patients who developed pneumoperitoneum, decompression was achieved through underwater drainage, and this procedure was effective in all cases. In the initial 24-hour period post-procedure, the patient was monitored with no oral intake and followed by an endoscopic examination to assess the clips. Subsequently, the patient was allowed to consume clear liquids. Patients' oral intake was regulated for five days, and if no complications arose, they were discharged from the ward on the fifth day. Post-discharge, patients underwent endoscopic and HRM evaluations at the 1st and 3rd months. Concurrently, Eckardt scores and weight changes were also monitored.

Statistical analysis

All analyses were conducted using IBM SPSS Statistics for Windows 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) and Medcalc 11.4.2 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium) software. The normal distribution of numerical variables was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test. Data exhibiting a normal distribution were presented as mean \pm standard deviation, and

comparisons between groups were made using the Student's T-test. Non-normally distributed data were displayed as median (interquartile range (IQR): 25-75 percentiles) and comparisons between groups were conducted using the Mann-Whitney U test. Changes in clinical findings at the 3rd month post-operation were evaluated using the paired T-test for normally distributed data, the Wilcoxon test for non-normally distributed data, and the Marginal Homogeneity Test for categorical data. Value of $P < 0.05$ were considered statistically significant.

Results

The ages of the patients ranged between 18 and 80 years (mean 49.3 ± 13.3 years), and the duration of symptoms ranged between 6 months and 10 years (median 3 years). The ratio of patients experiencing significant dysphagia symptoms to both solids and liquids was 86.3%. Nine patients (17.6%) had a history of balloon dilation, and two patients (4%) had a history of medical treatment. Of the patients, 5 (9.8%) had classic Type I achalasia, 44 (86.3%) had Type II achalasia, and 2 (3.9%) had Type III achalasia. Demographic and clinical characteristics of patients are shown in Tables 1.

Variables	Results n = 51
Age, years	49.3 ± 13.3
Gender, n (%)	
Female	23 (45.1)
Male	28 (54.9)
Height, cm	168.4 ± 11.3
Weight, kg	70.4 ± 16.4
BMI, kg/m ²	24.6 ± 4.4
Obesity, n (%)	11 (21.6)
Duration of symptoms, years	3 (1.5-5.0)
Dysphagia, n (%)	
Solid	7 (13,7)
Solid & Liquid	44 (86.3)
Time of diagnosis, year	0.3 (0.2-1.0)
Type of achalasia, n (%)	
Type 1	5 (9.8)
Type 2	44 (86.3)
Type 3	2 (3.9)
Previous treatment, n (%)	
No	40 (78.4)
Balloon dilatation	9 (17.6)
Medical treatment	2 (4.0)

The data are expressed as the mean ± SD or median (IQR) or number (%). BMI, body mass index.

The POEM procedure was successfully carried out in all of the patients. The preoperative Eckardt scores of the patients varied, ranging from 5 to 12 points (median = 9, IQR = 7 – 11). At the 2nd month post-procedure, 96.1% of patients had an Eckardt score of 3 or lower, ranged between 0 and 4 points (median = 0, IQR = 0 – 1) (Figure 2). The reduction in scores post-treatment varied from 1 to 12 points, with the median reduction being 8 points (IQR = 6 – 8, $p < 0.001$). Additionally, there was a significant increase in the mean weight of the patients at the two-month post-operation (Table 2).

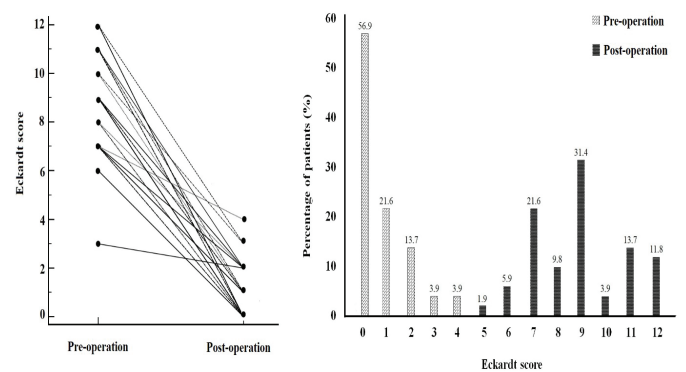


Figure 2. Post-operative Eckardt score changes and distributions

Variables	Baseline n = 51	3 months Post-operation n = 51	p
Eckardt score	9 (7-11)	0 (0-1)	<0.001*
HRM / IRP, n (%)			
Normal	-	49 (95.1)	<0.001*
Suboptimal	-	2 (3.9)	
High	51 (100.0)	-	
Weight, kg	70.4 ± 16.4	71.1 ± 14.6	<0.001*

The data are expressed as the mean ± SD or median (IQR) or number (%). BMI, body mass index; HRM, high-resolution manometry; IRP,

In terms of adverse events, no complications were detected in 44 patients (86.3%). Among the seven patients with complications, atelectasis was detected in three, pneumomediastinum in two, mediastinitis in one, and intra-tunnel bleeding in another. The patient who experienced intra-tunnel bleeding was monitored in the ICU (Table 3). Following successful management of the bleeding, the patient was subsequently discharged. No mortality was observed in any of the patients. The median operation time was 40 minutes (range: 25-60 minutes), and the median hospital stay was 8 days (range: 5-12 days). During their follow-up, reflux esophagitis was identified in 9 patients (17.6%) (Table 3).

Table 3. Adverse events after the operation and during the two-month follow-up period.

Variables	Results n = 51
Complication, n (%)	7 (13.7)
Atelectasia	3 (5.9)
Pneumomediastinum	2 (3.9)
Mediastinitis	1 (1.9)
Intra-tunnel bleeding	1 (1.9)
Hospitalized in ICU, n (%)	1 (1.9)
Two-month follow-up	
Reflux esophagitis, n (%)	9 (17.6)

The data are expressed as number (%). ICU, intensive care unit.

In those who developed complications compared to those who did not, the rate of young adults was higher (54.2% vs. 20.5%, $p < 0.05$), while the rate among middle-aged adults was lower (14.3% vs. 54.5%, $p < 0.05$). Other demographic and clinical features did not show a correlation with the development of complications (Table 4).

Table 4. Findings related to complications.

Variables	Complication		p
	No n = 44	Yes n = 7	
Age, years	50.5 ± 12.2	41.3 ± 17.8	0.086
Young adult	9 (20.5)	4 (54.1)	0.047*
Middle-aged adults	24 (54.5)	1 (14.3)	
Old adults	11 (25.0)	2 (28.6)	
Gender, n (%)			
Female	21 (47.7)	2 (28.6)	0.591
Male	23 (52.3)	5 (71.4)	
Height, cm	167.8 ± 10.7	171.9 ± 15.1	0.389
Weight, kg	70.9 ± 17.2	67.0 ± 10.4	0.562
BMI, kg/m ²	25.0 ± 4.6	22.7 ± 2.7	0.216
Obesity, n (%)	10 (22.7)	1 (14.3)	0.992
Duration of symptoms, years	3 (1.5-5.0)	3 (1.5-4.0)	0.862
Dysphagia, n (%)			
Solid	8 (18.2)	-	0.503
Solid & Liquid	36 (81.8)	7 (100.0)	
Time of diagnosis, year	0.3 (0.2-1.0)	0.2 (0.1-0.4)	0.102
Type of achalasia, n (%)			
Type 1	5 (11.4)	-	0.364
Type 2	38 (86.4)	6 (85.7)	
Type 3	1 (2.3)	1 (14.3)	
Previous treatment, n (%)			
No	34 (77.3)	6 (85.7)	0.225
Balloon dilatation	9 (20.5)	-	
Medical treatment	1 (2.3)	1 (14.3)	
Eckardt score	9 (7-10)	9 (8-11)	0.445

The data are expressed as the mean ± SD or median (IQR) or number (%). * P < 0.05 shows statistical significance. BMI, body mass index.

The rate of solid and liquid dysphagia was higher in those who developed reflux esophagitis compared to those who did not (54.2% vs. 20.5%, $p < 0.05$). Other demographic and clinical features did not show a correlation with the development of reflux esophagitis (Table 5).

Table 5. Findings related to reflux esophagitis.

Variables	Reflux esophagitis		p
	No n = 44	Yes n = 7	
Age, years	50.0 ± 13.0	46.0 ± 12.8	0.420
Young adult	11 (26.2)	2 (22.2)	0.521
Middle-aged adults	19 (45.2)	6 (66.7)	
Old adults	12 (28.6)	1 (11.1)	
Gender, n (%)			
Female	21 (50.0)	2 (22.2)	0.250
Male	21 (50.0)	7 (77.8)	
Height, cm	168.0 ± 11.0	170.7 ± 13.4	0.512
Weight, kg	70.0 ± 17.0	71.7 ± 16.9	0.801
BMI, kg/m ²	24.7 ± 4.7	24.3 ± 3.0	0.802
Obesity, n (%)	9 (21.4)	2 (22.2)	0.999
Duration of symptoms, years	3 (1.5-4)	3 (1-5)	0.971
Dysphagia, n (%)			
Solid	4 (9.5)	4 (44.4)	0.035*
Solid & Liquid	38 (90.5)	5 (55.6)	
Time of diagnosis, year	0.3 (0.2-1.0)	0.3 (0.2-0.5)	0.761
Type of achalasia, n (%)			
Type 1	4 (9.5)	1 (11.1)	0.478
Type 2	37 (88.1)	7 (77.8)	
Type 3	1 (2.4)	1 (11.1)	
Previous treatment, n (%)			
No	35 (83.3)	5 (55.6)	0.029*
Balloon dilatation	7 (16.7)	2 (22.2)	
Medical treatment	-	2 (22.2)	
Eckardt score	9 (7-10)	9 (7-11)	0.894
Complication, n (%)	6 (14.3)	1 (11.1)	0.999

The data are expressed as the mean ± SD or median (IQR) or number (%). * P < 0.05 shows statistical significance. BMI, body mass index.

Discussion

POEM was first introduced by Ortega et al. in 1980, marking a significant milestone in the treatment of achalasia. This pioneering approach showed promising results; the patients in this cohort experienced symptom improvement that was on par with the outcomes of Heller myotomy, a more established surgical intervention at the time [12]. However, it wasn't until 2010 that Inoue et al. significantly refined this procedure and presented it as a groundbreaking alternative for treating achalasia [13]. Prior to POEM's introduction, various treatment strategies were commonly employed. Some of these were

conservative, involving medications like calcium channel antagonists and nitrates to lower esophageal pressure. Others targeted the lower esophageal sphincter (LES) more directly, such as endoscopic pneumatic dilatation, botulinum toxin injection, or Heller's myotomy. Each of these traditional methods had its limitations [14]. Among the frequently used treatments, pneumatic dilation was linked with the recurrence of symptoms and an increased risk of gastroesophageal reflux disease (GERD) following the procedure [15, 16]. Botulinum toxin injections, another minimally invasive approach feasible under endoscopic guidance, only offered short-term relief, necessitating repeat procedures which could culminate in substantial treatment costs [17]. Surgical myotomy, though highly effective, came with its own set of drawbacks. It was invasive, required hospitalization, often entailed an additional fundoplication procedure to reduce the likelihood of postoperative GERD, and carried a risk of intraoperative esophageal perforation [18].

The minimally invasive approach, brief duration of hospitalization, and enduring therapeutic outcomes have made POEM a widely accepted alternative therapy for achalasia [6, 7]. In our study, POEM achieved a technical success rate of 100% and a clinical success rate of 96%, which corresponds with the rates mentioned in previous studies [6, 7, 19-22]. Despite the short follow-up period in our study, studies with follow-up periods between 1-5 years have demonstrated that POEM maintains a consistent clinical success rate within the range of 82-90% [23-26]. Moreover, this success rate remained unchanged even in patients who had previously received treatment. This consistency with previous studies reporting the safety and efficacy of POEM in complex achalasia cases [23, 24, 27, 28]. The rate of complication in our study (13.7%) was within the range reported in the literature (6% to 17%) [7, 29, 30]. Atelectasis was observed in 6% of the cases and was the most common complication. Studies involving both pediatric and adult patients has indicated that the incidence of atelectasis ranges from 7% to 21% [30-33]. Studies indicate that this adverse event, as well as pneumomediastinum, could be associated with gas-related complications [33, 34]. On the other hand, the rate of complications such as infection or bleeding in POEM procedures is notably low, typically ranging between 0.3% to 2.7% [35-37]. Besides, the prevalence of GERD, a significant long-term adverse event of POEM, has been reported in various meta-analysis studies to range between 8.5% and 19% [38-40]. In this study, the frequency of Reflux esophagitis was 17.6% during the two-month follow-up of the patients. While the adverse events profile of this study

indicates that POEM is generally safe, it also underscores that both short- and long-term outcomes of POEM can be closely associated with the patient's profile.

Some studies have reported that male gender, either young or advanced age, manometric subtype 3, and duration of symptoms might be potential risk factors in the prognosis of achalasia patients treated with POEM [9, 30, 41-43]. However, there are studies that report contrary findings [30, 42, 44]. In the current study, neither the duration of symptoms nor previous treatments were associated with the development of complications. However, younger adult patients exhibited a higher rate of complications. Moreover, the majority of patients who developed complications belonged to this age group. On the other hand, male patients and those with type 3 achalasia were also found to be more prone to complications. In addition to patients who had received previous treatments, these patients were also susceptible to reflux esophagitis [45, 46]. Therefore, despite high success rates of POEM in various patient profiles, there may be a need for criteria specific to patient selection concerning both short- and long-term complications.

The current study had several notable limitations. The study primarily had a single-center, retrospective design and involved a comparatively small cohort of subjects. Secondly, the study was characterized by a short follow-up period. Lastly, perioperative findings were not included in the study. These factors could potentially introduce bias in assessing both the success and the short and long-term outcomes of POEM, affecting the identification of potential risk factors.

Conclusion

POEM is an effective, safe, and minimally invasive treatment for achalasia that represents a promising therapeutic option, offering symptomatic relief, improved quality of life, and boasting a high clinical success rate. Although a small percentage of patients experienced adverse events, these were manageable and did not result in mortality. The occurrence of reflux esophagitis in a subset of patients highlights the need for ongoing monitoring and management of potential postoperative complications.

Conflict of Interest/ Funding: Funding: The study received no financial support from any individual or organization, and the authors declare no conflict of interest.

Ethics Approval

The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki, and was approved by the Umraniye Training and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee (Date: 10.08.2023, Decision No: 292).

Informed Consent

The need for informed consent was waived under the approval of the Local Ethics Committee due to the retrospective design.

Availability of Data and Material: The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author.

Authors' contribution

Concept – N.M.B. and K.O., Design- N.M.B., Z.C., and K.O., Supervision - Z.C., Data collection and/or processing - N.M.B., Z.C., M.A.S., O.O., and K.O., Analysis and/or interpretation - N.M.B., Z.C., M.A.S., O.O., and K.O., Writing – N.M.B., Critical review- Z.C., M.A.S., O.O., and K.O. All authors read and approved the final version of the manuscript.

References

1. Vaezi MF, Pandolfino JE, Yadlapati RH, Greer KB, Kavitt RT. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Achalasia. *Am J Gastroenterol.* 2020;115:1393-1411.
2. Sadowski DC, Ackah F, Jiang B, Svenson LW. Achalasia: incidence, prevalence and survival. A population-based study. *Neurogastroenterol Motil.* 2010;22:e256-261.
3. Vaezi MF, Felix VN, Penagini R, et al. Achalasia: from diagnosis to management. *Ann NY Acad Sci.* 2016;1381:34-44.
4. Arora Z, Thota PN, Sanaka MR. Achalasia: current therapeutic options. *Ther Adv Chronic Dis.* 2017;8:101-108.
5. Jawaid S, Draganov PV, Yang D. Esophageal POEM: the new standard of care. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:47.
6. Dirks RC, Kohn GP, Slater B, et al. Is peroral endoscopic myotomy (POEM) more effective than pneumatic dilation and Heller myotomy? A systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2021;35:1949-1962.
7. Barbieri LA, Hassan C, Rosati R, Romario UF, Correale L, Repici A. Systematic review and meta-analysis: Efficacy and safety of POEM for achalasia. *United European Gastroenterol J.* 2015;3:325-334.
8. Queneherve L, Vauquelin B, Berger A, Coron E, Olivier R. Risk factors for clinical failure of peroral endoscopic myotomy in achalasia. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:1099533.
9. Onimaru M, Inoue H, Fujiyoshi Y, et al. Long-term clinical results of per-oral endoscopic myotomy (POEM) for achalasia: First report of more than 10-year patient experience as assessed with a questionnaire-based survey. *Endosc Int Open.* 2021;9:E409-E416.
10. Petrov RV, Fajardo RA, Bakhos CT, Abbas AE. Peroral endoscopic myotomy: techniques and outcomes. *Shanghai Chest.* 2021;5.
11. American Society for Gastrointestinal Endoscopy PC, Chandrasekhara V, Desilets D, et al. The American Society for Gastrointestinal Endoscopy PIVI (Preservation and Incorporation of Valuable Endoscopic Innovations) on peroral endoscopic myotomy. *Gastrointest Endosc.* 2015;81:1087-1100 e1081.
12. Ortega JA, Madureri V, Perez L. Endoscopic myotomy in the treatment of achalasia. *Gastrointest Endosc.* 1980;26:8-10.
13. Inoue H, Minami H, Kobayashi Y, et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Endoscopy.* 2010;42:265-271.
14. Costantini M, Salvador R, Costantini A. Esophageal Achalasia: Pros and Cons of the Treatment Options. *World J Surg.* 2022;46:1554-1560.
15. Eckardt VF, Gockel I, Bernhard G. Pneumatic dilation for achalasia: late results of a prospective follow up investigation. *Gut.* 2004;53:629-633.
16. Min YW, Lee JH, Min BH, Lee JH, Kim JJRhee PL. Association between gastroesophageal reflux disease after pneumatic balloon dilatation and clinical course in patients with achalasia. *J Neurogastroenterol Motil.* 2014;20:212-218.
17. Campos GM, Vittinghoff E, Rabl C, et al. Endoscopic and surgical treatments for achalasia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2009;249:45-57.
18. de Moura ETH, Jukemura J, Ribeiro IB, et al. Peroral endoscopic myotomy vs laparoscopic myotomy and partial fundoplication for esophageal achalasia: A single-center randomized controlled trial. *World J Gastroenterol.* 2022;28:4875-4889.
19. Facciorusso A, Singh S, Abbas Fehmi SM, Annese V, Lipham J, Yadlapati R. Comparative efficacy of first-line therapeutic interventions for achalasia: a systematic review and network meta-analysis. *Surg Endosc.* 2021;35:4305-4314.
20. Ahmed Y, Othman MO. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for achalasia. *J Thorac Dis.* 2019;11:S1618-S1628.
21. Shieh TY, Chen CC, Chou CK, et al. Clinical efficacy and safety of peroral endoscopic myotomy for esophageal achalasia: A multicenter study in Taiwan. *J Formos Med Assoc.* 2022;121:1123-1132.
22. Leung LJ, Ma GK, Lee JK, et al. Successful Design and Implementation of a POEM Program for Achalasia in an Integrated Healthcare System. *Dig Dis Sci.* 2023;68:2276-2284.
23. Li QL, Wu QN, Zhang XC, et al. Outcomes of per-oral endoscopic myotomy for treatment of esophageal achalasia with a median follow-up of 49 months. *Gastrointest Endosc.* 2018;87:1405-1412 e1403.
24. Nabi Z, Ramchandani M, Chavan R, et al. Per-oral endoscopic myotomy for achalasia cardia: outcomes in over 400 consecutive patients. *Endosc Int Open.* 2017;5:E331-E339.






25. Campagna RAJ, Cirera A, Holmstrom AL, et al. Outcomes of 100 Patients More Than 4 Years After POEM for Achalasia. *Ann Surg.* 2021;273:1135-1140.
26. Vespa E, Pellegatta G, Chandrasekar VT, et al. Long-term outcomes of peroral endoscopic myotomy for achalasia: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy.* 2023;55:167-175.
27. Nabi Z, Ramchandani M, Chavan R, et al. Peroral endoscopic myotomy in treatment-naive achalasia patients versus prior treatment failure cases. *Endoscopy.* 2018;50:358-370.
28. Rai M, Woo M, Bechara R. The Canadian POEM Experience: The First 50 Patients. *J Can Assoc Gastroenterol.* 2021;4:110-114.
29. Lois AW, Oelschlager BK, Wright AS, Templeton AW, Flum DRFarjah F. Use and Safety of Per-Oral Endoscopic Myotomy for Achalasia in the US. *JAMA Surg.* 2022;157:490-497.
30. Haito-Chavez Y, Inoue H, Beard KW, et al. Comprehensive Analysis of Adverse Events Associated With Per Oral Endoscopic Myotomy in 1826 Patients: An International Multicenter Study. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:1267-1276.
31. Chen WF, Li QL, Zhou PH, et al. Long-term outcomes of peroral endoscopic myotomy for achalasia in pediatric patients: a prospective, single-center study. *Gastrointest Endosc.* 2015;81:91-100.
32. Cai MY, Zhou PH, Yao LQ, Zhu BQ, Liang L Li QL. Thoracic CT after peroral endoscopic myotomy for the treatment of achalasia. *Gastrointest Endosc.* 2014;80:1046-1055.
33. Nabi Z, Reddy DN, Ramchandani M. Adverse events during and after per-oral endoscopic myotomy: prevention, diagnosis, and management. *Gastrointest Endosc.* 2018;87:4-17.
34. Bang YS, Park C. Anesthetic Consideration for Peroral Endoscopic Myotomy. *Clin Endosc.* 2019;52:549-555.
35. Lee JY, Lim CH, Kim DH, et al. Adverse Events Associated With Peroral Endoscopic Myotomy Affecting Extended Hospital Stay: A Multi-center Retrospective Study in South Korea. *J Neurogastroenterol Motil.* 2022;28:247-254.
36. Wang Y, Liu ZQ, Xu MD, et al. Clinical and endoscopic predictors for intraprocedural mucosal injury during per-oral endoscopic myotomy. *Gastrointest Endosc.* 2019;89:769-778.
37. Werner YB, von Renteln D, Noder T, et al. Early adverse events of per-oral endoscopic myotomy. *Gastrointest Endosc.* 2017;85:708-718 e702.
38. Schlottmann F, Lockett DJ, Fine J, Shaheen NJ, Patti MG. Laparoscopic Heller Myotomy Versus Peroral Endoscopic Myotomy (POEM) for Achalasia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg.* 2018;267:451-460.
39. Repici A, Fuccio L, Maselli R, et al. GERD after per-oral endoscopic myotomy as compared with Heller's myotomy with fundoplication: a systematic review with meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2018;87:934-943 e918.
40. Akintoye E, Kumar N, Obaitan I, Alayo QA, Thompson CC. Peroral endoscopic myotomy: a meta-analysis. *Endoscopy.* 2016;48:1059-1068.
41. Oude Nijhuis RAB, Prins LI, Mostafavi N, van Etten-Jamaludin FS, Smout ABredenoord AJ. Factors Associated With Achalasia Treatment Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18:1442-1453.
42. Evensen H, Smastuen MC, Schulz A, et al. One year comprehensive prospective follow-up of achalasia patients after peroral endoscopic myotomy. *Ann Med.* 2021;53:2225-2233.
43. Liao Y, Xiao TY, Wu YF, et al. Endoscopic ultrasound-measured muscular thickness of the lower esophageal sphincter and long-term prognosis after peroral endoscopic myotomy for achalasia. *World J Gastroenterol.* 2020;26:5863-5873.
44. Pham KD, Lauritzen SS, Tjora E, et al. The outcome of primary per oral endoscopic myotomy (POEM) for treatment of achalasia: Norwegian single-center experience with long-term follow-up. *Scand J Surg.* 2023;112:3-10.
45. Rassoul Abu-Nuwar M, Eriksson SE, Sarici IS, et al. GERD after Peroral Endoscopic Myotomy: Assessment of Incidence and Predisposing Factors. *J Am Coll Surg.* 2023;236:58-70.
46. Shiwaku H, Sato H, Shimamura Y, et al. Risk factors and long-term course of gastroesophageal reflux disease after peroral endoscopic myotomy: A large-scale multicenter cohort study in Japan. *Endoscopy.* 2022;54:839-847.

To cite this article: Aladag N, Kaya Tuna M, Akın S. Diagnostic Performance of Scoring Systems in Non-Biliary Acute Pancreatitis Prognosis: A Comparative Analysis of Ranson and Balthazar Scores. Turk J Clin Lab 2024; 1: 131-137

■ Research Article

Diagnostic Performance of Scoring Systems in Non-Biliary Acute Pancreatitis Prognosis: A Comparative Analysis of Ranson and Balthazar Scores

Nonbilyer Akut Pankreatit Prognozunda Skorlama Sistemlerinin Tanısal Performansı: Ranson ve Balthazar Skorlarının Karşılaştırmalı Analizi

 Nazire Aladağ*¹,  Müjgan Kaya Tuna²,  Seydahmet Akın¹

¹Department of Internal Medicine, University of Health Sciences, Kartal Dr Lutfi Kırdar City Hospital, Istanbul, Turkey

²Department of Obesity, University of Health Sciences, Kartal Dr Lutfi Kırdar City Hospital, Istanbul, Turkey

Abstract

Aim: The Ranson score (RS) and the Balthazar Computed Tomography Severity Index (CTSI) are commonly used to predict the severity and prognosis of acute pancreatitis (AP). However, the diagnostic superiority of these scoring systems in predicting the prognosis of non-biliary AP remains unclear. Therefore, this study aimed to compare the RS and CTSI in predicting the prognosis of non-biliary AP.

Material and Methods: This retrospective study included 67 non-biliary AP patients who were followed at the Internal Medicine clinic of Hospital, between January 2021 and May 2023. The RS and CTSI were calculated based on the laboratory and radiological findings of the patients. The endpoints consisted of prolonged hospitalization (≥ 8 days), complications, and mortality.

Results: The mean age of the patients was 50.1 ± 8.3 years, and the majority were male (59.7%). Complications developed in 11.9% of the patients, prolonged hospitalization occurred in 26.9%, and death occurred in 6%. In predicting the risk of prolonged hospitalization and complications, CTSI exhibited superior diagnostic performance compared to RS (the area under the curve (AUC) = 0.590 vs. 0.856, $p < 0.05$ for prolonged hospitalization, 0.615 vs. 0.786, $p < 0.05$ for complications), while RS showed superior diagnostic performance in predicting the risk of mortality (AUC = 0.952 vs. 0.698, $p < 0.05$).

Conclusion: In the prognosis of non-biliary AP, both scoring systems have different diagnostic advantages compared to each other, and their combined use may provide more reliable results for the endpoints.

Keywords: Acute Pancreatitis, Balthazar score, Complication, Ranson score, Prognosis

Corresponding Author*: Nazire Aladağ, Department of Internal Medicine, University of Health Sciences, Kartal Dr Lutfi Kırdar City Hospital, Istanbul, Turkey.

Orcid: 0000-0002-4100-3860

E-mail: drnazirealadag@yahoo.com

Doi: 10.18663/tjcl.1450667

Received: 11.03.2023 accepted: 21.03.2024

ÖZ

Amaç: Akut pankreatitli hastalarda ciddiyetin ve prognozunu tahmin edilmesinde Ranson skoru (RS) ve Balthazar Bilgisayarlı Tomografi Şiddet İndeksini (CTSI) yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, bu skorlama sistemlerinin biliyer olmayan akut pankreatitin prognozunu tahmin etmedeki tanısal üstünlükleri belirsizliğini korumaktadır. Bu nedenle, bu çalışmada nonbiliyer AP'nin prognozunu tahmin etmede RS ve CTSI'yi karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Bu retrospektif çalışmaya, Ocak 2021 ile Mayıs 2023 arasında İç Hastalıkları kliniğinde takip edilen 67 nonbiliyer AP hastası dahil edildi. RS ve CTSI, hastaların laboratuvar ve radyolojik bulgularına dayanarak hesaplanmıştır. Son noktalar, uzun süreli hastanede yatış (≥ 8 gün), komplikasyonlar ve mortaliteden oluşmaktadır.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 50.1 ± 8.3 yıl olup, çoğunluğu erkek (%59.7) idi. Hastaların %11.9'unda komplikasyon gelişti, %26.9'unda uzun süreli hastanede yatış meydana geldi ve %6'sında ölüm gözlemlendi. Uzun süreli hastanede yatış ve komplikasyon riskini tahmin etmede CTSI, RS'ye göre üstün tanısal performans sergiledi (uzun süreli hastanede kalma için eğri altındaki alan (AUC) = 0.590 vs. 0.856, $p < 0.05$, komplikasyonlar için AUC = 0.615 vs. 0.786, $p < 0.05$), ancak RS mortalite riskini tahmin etmede daha üstün tanısal performans gösterdi (AUC = 0.952 vs. 0.698, $p < 0.05$).

Sonuç: Nonbiliyer AP'nin prognozunda her iki skorlama sisteminin birbirine göre farklı tanısal avantajları vardır ve bunların kombine kullanımı son noktalar için daha güvenilir sonuçlar sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Akut Pankreatit, Balthazar skoru, Komplikasyon, Ranson skoru, Prognoz

Introduction

Acute pancreatitis (AP) is characterized by abdominal pain that radiates from the epigastrium to the back, representing the sudden and severe inflammation of the pancreas [1]. This condition is typically diagnosed through a combination of patient symptoms, elevated serum amylase and lipase levels, and imaging studies such as ultrasonography and computed tomography (CT) scans [2]. AP is known for its highly variable clinical course, posing significant risks for prolonged hospitalization, complications, and high mortality rates among patients [3]. Therefore, early-stage risk stratification and prognosis determination are crucial for planning appropriate treatment strategies and managing patient care effectively.

Various scoring systems have been developed to assess the severity and prognosis of AP. Among these scoring systems, the Ranson score (RS) and Balthazar CT severity index (CTSI) are widely employed for their diagnostic performance [4]. The RS consider clinical and laboratory findings at admission and within the first 48 hours to predict disease severity and mortality risk. Conversely, the CTSI is a scoring system based on the appearance of the pancreas and the extent of necrosis [5]. Both scoring systems aim to stratify patients according to their risk of complications and mortality, guiding clinical management and resource allocation.

Despite their widespread use, the diagnostic accuracy and

prognostic performance of these scoring systems have been subjects of debate, prompting comparative analyses to ascertain their reliability and predictive value [6-9]. However, the diagnostic superiority of these scoring systems in predicting the prognosis of non-biliary AP, specifically regarding prolonged hospitalization, complications, and mortality risk, remains unclear. Therefore, this study aimed to compare the RS and CTSI in predicting the prognosis of non-biliary AP.

Material and Methods

This retrospective study was conducted on AP patients who admitted to the Internal Medicine clinic of the University of Health Sciences, Kartal Dr Lütfi Kırdar City Hospital, between January 2021 and May 2023. The study was approved by the University of Health Sciences, Kartal Dr Lütfi Kırdar City Hospital Ethics Committee (Date: 25.01.2023, Decision No: 2022/514/242/4) and was carried out in accordance with the relevant ethical guidelines and the Helsinki Declaration (2013 Brazil revision). Due to the retrospective design of the study, the local ethics committee waived the necessity for informed consent.

Study Population

In this study, 182 patients who were admitted to the Internal Medicine outpatient clinic of the hospital due to AP during the aforementioned years were retrospectively evaluated. The criteria for diagnosing AP included at least two of the following: (a) abdominal pain indicative of AP, characterized

by acute, severe epigastric pain that often radiates to the back; (b) serum amylase and/or lipase levels elevated to three times above the upper normal limit; and (c) diagnostic imaging showing characteristic AP features on CT [10]. The inclusion criteria were patients over 18 years of age, those with a documented diagnosis of non-biliary AP, and those with a compatible primary diagnosis. Patients with an undocumented diagnosis of AP, those with the presence of gallstones or biliary sludge in ultrasound or CT scans, those with any chronic illness, patients who died within 48 hours of admission, and those with incomplete data were excluded from the study. After applying the exclusion criteria, the study enrolled 67 patients diagnosed with non-biliary AP.

Assessments of Data

Demographic, clinical, and imaging findings for all patients were retrospectively collected from patient files or the hospital's patient information system. The imaging findings were obtained from ultrasound at the time of patient presentation and from contrast-enhanced CT images within the first 48 hours following the presentation.

The calculation of CTSI was performed based on findings of CT images [11]. This involved the synthesis of the Balthazar score, which rates the severity of pancreatitis from levels A to E, alongside an assessment of the extent of pancreatic necrosis. Specifically, the Balthazar rating system assigns a score ranging from 0 (A, indicating a normal pancreatic condition) to 4 (E, indicating multiple, ambiguous fluid collections around the pancreas). The scores are distributed as follows: 0 for a normal condition, 1 for pancreatic enlargement, 2 for signs of inflammation in the pancreatic and surrounding adipose tissue, 3 for the presence of a singular, undefined fluid collection around the pancreas, and 4 for multiple indistinct fluid accumulations. Additionally, the analysis includes categorizing the severity of pancreatic necrosis into four levels: no necrosis (scored as 0), necrosis covering up to 30% of the area (scored as 2), necrosis extending over 30% to 50% (scored as 4), and necrosis surpassing 50% of the pancreatic tissue (scored as 6) [11].

The total RS was calculated using data from the first 48 hours [12]. Initially, upon hospital admission, the assessment incorporates five parameters: age (>55 years), white blood cell count (>16,000 cells/mm³), blood glucose (\geq 200 mg/dL), aspartate aminotransferase (\geq 250 IU/L), and lactate dehydrogenase (>350 IU/L). After 48 hours, the remaining six parameters are as follows: a serum calcium level below

8.0 mg/dL, a drop in hematocrit of 10% or greater, arterial partial pressure of oxygen at or below 60 mmHg, an increase in blood urea nitrogen by 5 mg/dL or more despite receiving intravenous fluids, a base excess of 4 mEq/L or greater, and an accumulation of fluids exceeding 6 liters [12].

Definitions

For patients with a history of alcohol intake within 48 hours before symptoms began and no indications of other causes, the diagnosis was alcoholic AP. The diagnosis was considered as hypertriglyceridemic AP for patients whose serum triglyceride levels exceed 1000 mg/dL or who typically have an underlying dyslipidemia (Type I, IV, or V), and no indications of other causes. When a detailed examination of clinical and medication histories, along with initial tests, did not uncover causative factors, the etiology was classified as idiopathic.

The classification of AP severity followed the latest version of the Atlanta classification [10]. Accordingly, the absence of organ failure and local or systemic complications was defined as mild AP. The moderately severe AP characterized by temporary organ failure, the occurrence of local complications, or the exacerbation of comorbid conditions. Severe AP was identified by continuous organ failure lasting over 48 hours. The determination of organ failure involved obtaining a score of two or higher in any of the three systems (respiratory, cardiovascular, or renal) according to the modified Marshall scoring criteria [13]. A prolonged hospital stay was defined as a stay of 8 days or more.

Statistical analysis

All data were analyzed with IBM SPSS Statistics for Windows 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Numerical data determined to be normally distributed based on the results of Kolmogorov-Smirnov tests are given as mean \pm standard deviation while non-normally distributed variables are given as median (min – max). Categorical variables are given as numbers and percentages. For comparing numerical variables between groups, depending on the normality of distribution, the Student's T-test or the Mann-Whitney U test was employed. For the comparison of categorical data, the Chi-square test and Fisher's exact Chi-square test were utilized. The diagnostic performance of scoring systems in predicting the prognosis of AP was evaluated using the area under the curve (AUC) in ROC Curve analysis. Threshold values were determined by the Youden index method. Significance was accepted at $P < 0.05$ (*) for all statistical analyses.

Results

The mean age of the patients was 50.1 ± 8.3 years (range: 33 – 64 years), and the majority were male (59.7%, $n = 40$). In terms of the etiology of AP, hyperlipidemia was the most frequently observed cause (34.3%), followed by alcohol (31.4%), and idiopathic (29.8%) etiologies. According to the Atlanta classification, forty-six (68.7%) patients were classified as “mild AP”, 11 (16.4%) as “moderately severe AP”, and 10 (14.9%) as “severe AP.” The mean RS was 2.0 ± 1.7 (range = 0 to 10), and mean CTSI was 2.2 ± 1.4 (range = 0 to 5). According to the RS, the frequency of severe AP was 37.3%, while it was 16.4% according to the CTSI. The demographic and clinical characteristics of the patients were shown in Table 1.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients with non-biliary acute pancreatitis.

Variables	All population n = 67
Age, years	50.1 ± 8.3
Male gender, n (%)	40 (59.7)
Tobacco use, n (%)	43 (64.2)
Alcohol use, n (%)	18 (26.9)
Etiology, n (%)	
Hyperlipidemia	23 (34.3)
Alcoholic	21 (31.4)
Idiopathic	20 (29.8)
Others	3 (4.5)
Laboratory finding	
Hematocrit, %	38.5 ± 7.2
Amilaz, U/L	1658.1 ± 1211.3
Lipase, IU/L	1840.5 ± 1548.6
AST, U/L	263.6 ± 210.8
ALT, U/L	233.7 ± 201.2
BUN, mg/dL	28.2 ± 14.6
Severity of AP	
Moderately severe	11 (16.4)
Severe	10 (14.9)
Scoring systems	
Ranson score	2.0 ± 1.7
Mild, n (%)	42 (62.7)
Severe, n (%)	25 (37.3)
CTSI	2.2 ± 1.4
Mild, n (%)	56 (83.6)
Intermediate, n (%)	11 (16.4)

Numerical variables were shown as mean \pm standard deviation. Categorical variables were shown as numbers (%). ALT: alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; AP, acute pancreatitis; BUN, blood urea nitrogen; CTSI, computed tomography severity index.

Regarding complications associated with AP, acute renal failure was observed in 3.0% of patients ($n = 2$), while abscess, sepsis, pseudocyst, ascites, and hematoma each occurred in 1.5% of patients ($n = 1$ for each condition). The total rate of complications was identified as 11.9%. The mean duration of hospitalization was 6.4 ± 4.8 days (range = 2-22 days) and prolonged hospitalization occurred in 26.9% of the patients. Exitus occurred in 6% of the patients ($n = 4$) (Table 2).

Table 2. Complication, length of stay and survival findings in patients with non-biliary acute pancreatitis.

Variables	All population n = 67
Complication, n (%)	8 (11.9)
ARF	2 (3.0)
Abscess	1 (1.5)
Sepsis	1 (1.5)
Cholangitis	1 (1.5)
Pseudocyst	1 (1.5)
Ascites	1 (1.5)
Hematoma	1 (1.5)
Length of stay, days	6.4 ± 4.8
< 8 days	49 (73.1)
≥ 8 days	18 (26.9)
Mortality, n (%)	4 (6.0)

Numerical variables were shown as mean \pm standard deviation. Categorical variables were shown as numbers (%). ARF, acute renal failure.

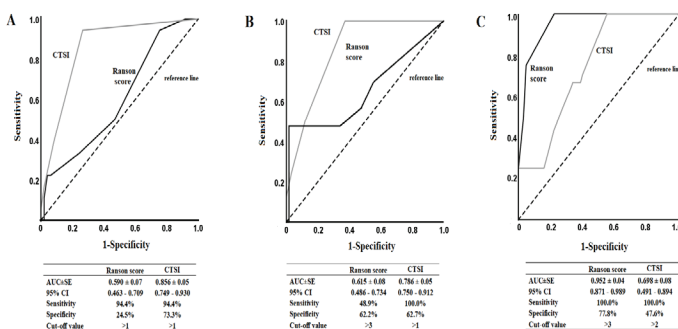
According to the RS, although the mortality ratio was higher in the severe group compared to the mild group (16.0% vs. 0%, $p = 0.018$), the rate of prolonged hospitalization and complications did not show a significant difference. According to the CTSI, although the mortality ratio in the moderate group did not significantly differ compared to the mild group (9.1% vs. 5.4%, $p = 0.218$), the rate of prolonged hospitalization (63.6% vs. 19.6%, $p = 0.006$) and complications (36.4% vs. 7.1%, $p = 0.218$) were higher in the moderate group (Table 3).

No significant relationship was found between RS and CTSI ($r = 0.016$, $p = 0.715$). The diagnostic performance of the Ranson score and CTSI for outcome endpoints was evaluated using ROC Curve analysis. In predicting the risk of prolonged hospitalization and complications, CTSI exhibited superior diagnostic performance compared to RS (AUC: 0.590 vs. 0.856, $p < 0.05$ for prolonged hospitalization, 0.615 vs. 0.786, $p < 0.05$ for complications), while RS showed superior diagnostic performance in predicting the risk of mortality (AUC: 0.952 vs. 0.698, $p < 0.05$) (Figure 1).

Table 3. Distribution of complication and survival findings according to the severity of the Ranson's and Balthazar's scoring systems.

Variables	Ranson score		p	CTSI		p
	Mild group n = 42	Severe group n = 25		Mild group n = 56	Moderate group n = 11	
Age, years	49.2 ± 8.6	50.8 ± 7.8	0.490	50.5 ± 8.2	49.8 ± 8.3	0.365
Gender, n (%)						
Female	15 (35.7)	12 (44.0)	0.325	23 (41.1)	4 (36.4)	0.773
Male	27 (64.3)	13 (52.0)		33 (58.9)	7 (63.6)	
Length of stay, days						
< 8 days	32 (76.2)	17 (68.0)	0.571	45 (80.4)	4 (36.4)	0.008*
≥ 8 days	10 (23.8)	8 (32.0)		11 (19.6)	7 (63.6)	
Complication, n (%)	3 (7.1)	5 (20.0)	0.238	4 (7.1)	4 (36.4)	0.021*
Mortality, n (%)	0	4 (16.0)	0.032*	3 (5.4)	1 (9.1)	0.999

Numerical variables were shown as mean ± standard deviation. Categorical variables were shown as numbers (%). CTSI, computed tomography severity index


Figure 1. Diagnostic performance of Ranson's score and Balthazar computed tomography severity (CTSI) in predicting prolonged hospitalization, complications, and mortality.

Discussion

The results of this study demonstrate that the RS shows superior diagnostic performance in predicting the risk of mortality in patients with non-biliary AP, while the CTSI offers better predictive capabilities for prolonged hospitalization and complications. These findings indicate that scoring systems in non-biliary AP prognosis can exhibit different diagnostic performances for various endpoints.

In this study, hyperlipidemia was the leading cause in the etiology of non-biliary AP. Hyperlipidemia accounts for a broad spectrum ranging from 1-38% in patients suffering from AP [14-17]. It is known that advancing age, being male, and the use of tobacco and alcohol are potential risk factors for hyperlipidemia [18]. In this study, the mean age of the patients was in the early fifties, and the majority being male, with a significant portion also using tobacco and alcohol. Although no gender predominance is found in the etiology of AP, male individuals may be more susceptible to alcoholic and hyperlipidemia etiologies due to alcohol and tobacco use [19]. Furthermore, male gender has been reported as a significant risk factor

associated with the formation of pancreatic pseudocysts in AP [20]. On the other hand, the prevalence of AP is notably variable across different demographic features of patients, particularly increasing among middle-aged and elderly cohort [21]. Therefore, etiological differences of non-biliary AP may be associated with the characteristic features of the patients.

There were no significant differences in age and gender based on the severity of RS and CTSI. Also, no significant correlation was found between RS and CTSI. There are conflicting findings in the current literature regarding the correlation between the RS and the CTSI. Some studies have reported a positive correlation between RS and CTSI, whereas other studies have indicated the absence of a significant relationship [22, 23]. There may not be a significant correlation between radiological findings and the presence of organ dysfunction [24]. CTSI classifies the severity of AP based on morphological findings and inflammatory changes, whereas RS are based on laboratory and clinical findings [11, 12]. The various components utilized in computing the RS and CTSI can significantly impact both their correlation and the differences in the diagnostic performance regarding the severity and outcomes of AP.

In their investigation into the efficacy of predictive markers for severe AP, Cho et al. [23] have reported that the RS and the CTSI possess similar AUC values (0.69 vs. 0.69, $p > 0.05$), indicating comparable overall diagnostic performance between the two scales. However, they elucidated distinct strengths in each scoring systems: the RS demonstrated superior sensitivity (85.7% vs. 66.7%), making it more effective in identifying patients who are likely to develop severe AP, whereas the CTSI exhibited greater specificity (44.3% vs. 67.1%), thus providing a more accurate exclusion of non-severe cases [23]. Although the CTSI is considered superior to other scoring systems in identifying necrotic tissue and predicting the severity of AP, the RS has a better performance in terms of predicting

organ failure [7, 25]. The presence of non-perfused areas in the pancreas on contrast-enhanced CT scans is indicative of pancreatic necrosis and is associated with a poor prognosis in AP. It has been reported that the CTSI has a better diagnostic performance in predicting local complications compared to the RS [25, 26]. However, conflicting results have been reported regarding the diagnostic performances of both scoring systems in outcomes such as prolonged hospital stay and mortality. In a retrospective study conducted on 121 AP patients, a significant relationship was reported between prolonged hospitalization, mortality and CTSI, but no relationship with RS [27]. A prospective study involving 185 AP patients demonstrated that RS had a superior diagnostic performance compared to CTSI in predicting both the severity of AP (AUC values: 0.94 for RS vs. 0.84 for CTSI, $p < 0.05$) and mortality (AUC values: 0.95 for RS vs. 0.83 for CTSI, $p < 0.05$) [28]. In another retrospective study involving 100 AP patients, it was reported that there is a significant association between mortality and severe RS, and a significant relationship between pancreatic necrosis and severe CTSI [29]. These studies demonstrate that these scoring systems may exhibit different diagnostic performances for various endpoints of AP. There was a study indicating that there is no significant relationship between mortality and the RS in patients with non-biliary AP, however, the CTSI was not included in the study [30]. In the current study, patients with non-biliary acute pancreatitis who had a severe experienced a higher mortality rate, whereas no significant relationship was found between a severe CTSI and mortality. Additionally, in predicting mortality, RS exhibited higher AUC and specificity compared to the CTSI, but their sensitivities were similar. This suggests that for outcomes of AP, both scoring systems could exhibit different threshold values. In predicting mortality, the threshold value for the RS score was determined to be >3 , consistent with severity classification, while it was identified as >2 for the CTSI. A previous study indicated that a CTSI ≥ 5 is linked with prolonged hospital and higher mortality rates [27]. In this study, the CTSI scoring system displayed superior diagnostic performance in predicting prolonged hospitalization and complications, while no significant relationship was found between these endpoints and the RS. The RS, a composite marker comprising clinical and biochemical parameters, reflects the systemic status of the patient and thus serves as a reliable indicator of mortality. This score is determined at the time of diagnosis and within the first 48 hours, a period during which the development of parenchymal necrosis is not yet complete. This could explain its lesser predictive value for complications compared to the CTSI, which assesses severity based on local complications [29].

Limitations

This study had some significant limitations. This study utilized a single-center, retrospective design, which may lead to

variations in etiological and severity of AP. Additionally, in this study, other prognostic scoring systems for AP such as the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), Bedside Index of Severity in AP (BISAP), Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE)-II score, and Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) were not evaluated [31, 32]. Finally, there was no access to data on the long-term follow-up of the patients. In light of these limitations, there is a need for studies with a multicentric, prospective design that incorporates more comprehensive scoring systems.

Conclusions

This study reveal that while both RS and CTSI scoring systems provide valuable insights into non-biliary AP patient outcomes, they exhibit differing strengths in prognostic prediction. All fatalities occurred in patients categorized under the severe RS group. Additionally, the RS score exhibited superior diagnostic performance in predicting mortality risk compared to CTSI. Conversely, the CTSI was found to be more effective in predicting the likelihood of prolonged hospitalization and the occurrence of complications. In the prognosis of non-biliary AP, both scoring systems have different diagnostic advantages compared to each other, and their combined use may provide more reliable results for the endpoints.

Conflict of Interest/ Funding

The study received no financial support from any individual or organization, and the authors declare no conflict of interest.

Ethics Approval

The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki, and was approved by the University of Health Sciences, Kartal Dr Lutfi Kırdar City Hospital Ethics Committee (Date: 25.01.2023, Decision No: 2022/514/242/4).

Informed Consent

The need for informed consent was waived under the approval of the Hospital Ethics Committee due to the retrospective design.

Availability of Data and Material

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author, [N.A.].

Authors' contribution

Concept – N.A., Design- N.A., Data collection and/or processing – N.A., M.K.T., and S.A., Analysis and/or interpretation - N.A., M.K.T., and S.A., Writing – N.A. Critical review- M.K.T., and S.A. All authors read and approved the final version of the manuscript.

References

1. Cruz-Santamaria DM, Taxonera C, Giner M. Update on pathogenesis and clinical management of acute pancreatitis. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2012;3:60-70.
2. Szatmary P, Grammatikopoulos T, Cai W, et al. Acute Pancreatitis: Diagnosis and Treatment. *Drugs.* 2022;82:1251-1276.

3. Wu BU. Prognosis in acute pancreatitis. *CMAJ*. 2011;183:673-677.
4. Li Y, Zhang J, Zou J. Evaluation of four scoring systems in prognostication of acute pancreatitis for elderly patients. *BMC Gastroenterol*. 2020;20:165.
5. Wahab S, Khan RA, Ahmad I, Wahab A. Imaging and clinical prognostic indicators of acute pancreatitis: a comparative insight. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2010;40:283-287.
6. Hu JX, Zhao CF, Wang SL, et al. Acute pancreatitis: A review of diagnosis, severity prediction and prognosis assessment from imaging technology, scoring system and artificial intelligence. *World J Gastroenterol*. 2023;29:5268-5291.
7. Lee DW, Cho CM. Predicting Severity of Acute Pancreatitis. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58:787.
8. Adam G, Koçak E, Çınar C, et al. Evaluation of CT severity index, Ranson and APACHE II and Ranson scores for clinical course and mortality in mechanically ventilated patients depend to severe pancreatitis. *Van Medical Journal*. 2017;24:238-243.
9. Miko A, Vigh E, Matrai P, et al. Computed Tomography Severity Index vs. Other Indices in the Prediction of Severity and Mortality in Acute Pancreatitis: A Predictive Accuracy Meta-analysis. *Front Physiol*. 2019;10:1002.
10. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62:102-111.
11. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology*. 1990;174:331-336.
12. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Localio SA. Objective early identification of severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1974;61:443-451.
13. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med*. 1995;23:1638-1652.
14. Papachristou GI, Machicado JD, Stevens T, et al. Acute pancreatitis patient registry to examine novel therapies in clinical experience (APPRENTICE): an international, multicenter consortium for the study of acute pancreatitis. *Ann Gastroenterol*. 2017;30:106-113.
15. Valdivielso P, Ramirez-Bueno A, Ewald N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. *Eur J Intern Med*. 2014;25:689-694.
16. Zhu Y, Pan X, Zeng H, et al. A Study on the Etiology, Severity, and Mortality of 3260 Patients With Acute Pancreatitis According to the Revised Atlanta Classification in Jiangxi, China Over an 8-Year Period. *Pancreas*. 2017;46:504-509.
17. Sekimoto M, Takada T, Kawarada Y, et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2006;13:10-24.
18. Feng L, Nian S, Tong Z, et al. Age-related trends in lipid levels: a large-scale cross-sectional study of the general Chinese population. *BMJ Open*. 2020;10:e034226.
19. Weiss FU, Laemmerhirt F, Lerch MM. Etiology and Risk Factors of Acute and Chronic Pancreatitis. *Visc Med*. 2019;35:73-81.
20. Fan L, Jiang Y, Kong X, et al. Risk factors analysis for the formation of pancreatic pseudocysts in acute pancreatitis. *Chinese Journal of Pancreatology*. 2018;6:20-24.
21. Marta K, Lazarescu AM, Farkas N, et al. Aging and Comorbidities in Acute Pancreatitis I: A Meta-Analysis and Systematic Review Based on 194,702 Patients. *Front Physiol*. 2019;10:328.
22. Lujano-Nicolas LA, Perez-Hernandez JL, Duran-Perez EG, Serralde-Zuniga AE. Corelation among clinical, biochemical and tomographic criteria in order to evaluate the severity in acute pancreatitis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2010;102:376-380.
23. Cho JH, Kim TN, Chung HH, Kim KH. Comparison of scoring systems in predicting the severity of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2015;21:2387-2394.
24. Imrie CW. Prognostic indicators in acute pancreatitis. *Can J Gastroenterol*. 2003;17:325-328.
25. Ong Y, Shelat VG. Ranson score to stratify severity in Acute Pancreatitis remains valid - Old is gold. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;15:865-877.
26. Tüzün A, Dalbaşı E, Gül M. The Role Of Apache II, Ranson And Balthazar Scoring Systems On Morbidity In Patients With Acute Biliary Pancreatitis. *Kocaeli Medical Journal*. 2020;9:124-130.
27. Leung TK, Lee CM, Lin SY, et al. Balthazar computed tomography severity index is superior to Ranson criteria and APACHE II scoring system in predicting acute pancreatitis outcome. *World J Gastroenterol*. 2005;11:6049-6052.
28. Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, et al. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:435-441; quiz 442.
29. Prajapati R, Manay P, Sugumar K, Rahandale V, Satoskar R. Acute pancreatitis: predictors of mortality, pancreatic necrosis and intervention. *Turk J Surg*. 2021;37:13-21.
30. Koç Z, Akin S, Boyuk B, Keskin Ö. Comparison of Ranson Criteria and HAPS Score for Prognosis of Patients with Clinical Monitoring due to Non-biliary Acute Pancreatitis. *South Clin Ist Euras*. 2023;34:8-11.
31. Khanna AK, Meher S, Prakash S, et al. Comparison of Ranson, Glasgow, MOSS, SIRS, BISAP, APACHE-II, CTSI Scores, IL-6, CRP, and Procalcitonin in Predicting Severity, Organ Failure, Pancreatic Necrosis, and Mortality in Acute Pancreatitis. *HPB Surg*. 2013;2013:367581.
32. Tee YS, Fang HY, Kuo IM, Lin YS, Huang SF, Yu MC. Serial evaluation of the SOFA score is reliable for predicting mortality in acute severe pancreatitis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e9654.

■ Review

Anesthesia Management in transvaginal ultrasound guided oocyte retrieval procedure: A mini review

Transvajinal ultrason eşliğinde oosit toplama işleminde anestezi yönetimi: Mini derleme

id Selin Erel*, id Beyza Buyukgebiz Yesil, id Berrin Gunaydin

Department of Anesthesiology and Reanimation, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Turkey

ABSTRACT

Anesthesia/analgesia management in oocyte retrieval procedures plays a pivotal role in ensuring patient comfort, safety, and procedural success in in vitro fertilization treatment. This mini review addresses pre-/periprocedural considerations, choice of anesthesia techniques and anesthetic drugs to provide adequate pain relief and comfort tailored to individual patient needs, through conscious sedation, regional anesthesia, or general anesthesia in patients scheduled for transvaginal ultrasound guided oocyte retrieval. Clinicians must consider patient comorbidities, medication history, and procedural requirements when selecting anesthesia techniques.

Keywords: oocyte retrieval; anesthesia; analgesia; sedation; in vitro fertilization

ÖZ

Oosit toplama işlemlerinde anestezi/analjezi yönetimi, in vitro fertilizasyon tedavisinde hasta konforunun, güvenliğinin ve prosedürel başarının sağlanmasında çok önemli bir rol oynamaktadır. Bu mini derleme, transvajinal ultrason eşliğinde oosit toplanması planlanan hastalarda bilinçli sedasyon, rejyonel anestezi veya genel anestezi yoluyla bireysel hasta ihtiyaçlarına göre yeterli analjezi ve konfor sağlamak için işlem öncesi/işlem sırasındaki hususları, anestezi tekniklerinin ve anestezi ilaçlarının seçimini ele almaktadır. Klinisyenler anestezi tekniklerini seçerken hastanın komorbiditelerini, ilaç kullanımlarını ve prosedürel gereklilikleri göz önünde bulundurmalıdır.

Anahtar Kelimeler: oosit toplama; anestezi; analjezi; sedasyon; in vitro fertilizasyon

Corresponding Author*: Selin Erel, Department of Anesthesiology and Reanimation, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Turkey

Orcid: 0000-0002-6040-9815

E-mail: selinereel@yahoo.com

Doi: 10.18663/tjcl.1446951

Received: 04.03.2024 accepted: 06.03.2024

Introduction

In recent years, reduced maternal morbidity and mortality have resulted in a paradigm shift toward addressing infertility as a new challenge. In vitro fertilization (IVF) has emerged as a promising treatment option that requires ovarian stimulation, transvaginal ultrasound-guided oocyte retrieval (TUGOR) procedure, laboratory fertilization, and embryo transfer [1]. Retrieving oocytes from the ovary via the transvaginal route is a vital and pivotal process in IVF treatment, offering a more conservative and expeditious option than laparoscopic retrieval [2]. Although this procedure offers numerous advantages, it has challenging issues, including pain relief, patient comorbidities, and anxiety during oocyte retrieval procedures, which are exacerbated by hormonal manipulations that are necessary for the procedure [3].

As a result, anesthesia technique plays a crucial role in ensuring patient comfort, safety, and effective procedural outcomes. The severity of pain and level of comfort experienced by the patient are linked to the quantity of follicles that need to be collected and the duration of the procedure [4]. A shorter technique would have less impact on the quality of the oocytes and embryos [5]. To prevent medication accumulation in the follicular fluid, anesthetic approaches for oocyte retrieval should utilize agents with rapid onset and recovery features, which are typically performed on day case basis [4].

Pre/peri-procedural Considerations

Regardless of the anesthetic technique used, routine preoperative examinations should be performed. The cause of subfertility can alter anesthetic management. For example, a high body mass index is a common cause of subfertility, and obese patients may have an increased risk of regurgitation, difficult airway, increased opioid sensitivity, and frequent desaturation during the procedure [6]. Before initiating IVF therapy, it is important to address any existing conditions, such as anemia, any infections, or hypo/hyperthyroidism, and seek medical consultation. Additionally, severe endometriosis can cause persistent pelvic pain, requiring more effective pain management strategies [7].

Anesthesia techniques for transvaginal ultrasound guided oocyte retrieval (TUGOR)

Anesthetic choices include sedation under monitored anesthesia care (MAC), general anesthesia, and regional/local anesthesia. Effective pain relief is necessary for the immobilization and prevention of vascular puncture as well as for patient comfort. The most suitable approach should be customized to meet the preferences of both patients and clinicians. In the most recent Cochrane Review, Kwan et al., examined 24 randomized controlled trials (RCT) involving 3160

patients in five comparisons, no particular method or technique was found to be superior in providing effective conscious sedation and analgesia for pain management during and after TUGOR. However, the combined use of sedation and analgesia, including opioids, along with supplementary approaches such as paracervical block (PCB) or acupuncture, resulted in superior pain relief compared with using any single approach alone [8].

Monitored Anesthesia Care and Moderate Sedation

Monitored anesthesia care is a type of anesthesia provided by an experienced anesthesia provider during diagnostic or therapeutic treatment. In moderate sedation, a qualified physician guides or primarily administers sedative and/or analgesic drugs to ensure that the patient responds intentionally to verbal commands, either alone or with gentle tactile stimulation [9]. Various approaches for MAC and moderate sedation combined with analgesia used for TUGOR appear to result in improved pain relief compared to using a single modality alone [8]. Monitored anesthesia care and moderate sedation are generally simple to administer, and medications are well-tolerated and ideally suited for ambulatory settings. The challenge lies in anticipating periods of increased surgical stimulation to adjust drug doses while maintaining spontaneous ventilation [7]. The use of entropy monitors can significantly reduce the amount of anesthetics used and the need for postoperative analgesia for TUGOR [10]. Target-controlled infusion (TCI) is a widely used system designed to maintain a specific target plasma drug concentration through the application of standard pharmacokinetic equations. The TCI has been employed during TUGOR becoming a commonly utilized method in contemporary practice [11-13]. Coskun et al. demonstrated that TCI of remifentanyl at 1.5 or 2 ng/mL could provide early recovery [11]. The optimal approach should be tailored to the specific needs of patients, anesthesia providers, and available resources.

General Anesthesia

Most anesthetics used in general anesthesia are found in follicular fluid, and volatile halogenated agents and nitrous oxide interfere with reproductive physiology in vitro [14]. However, according to a few studies, it may be a safer option for anesthesiologists to maintain the airway and prevent movement [4, 15]. As the uterus becomes more relaxed after general anesthesia, the clinician can more easily aspirate a large number of ovarian follicles, unlike during moderate sedation, when ovarian extraction may be hampered by a constricted myometrium [4]. General anesthesia may be recommended for highly anxious patients or in scenarios where an extended procedure duration is expected, particularly for the retrieval of a substantial number of oocytes. A laryngeal mask airway or mask anesthesia may generally be preferred in such situations. Various techniques for the maintenance of anesthesia,

including volatile anesthetics and total intravenous anesthesia, may be utilized and supplemented with opioids for pain relief. However, in women with active gastroesophageal reflux disease, securing the airway through endotracheal intubation, which is facilitated by the administration of muscle relaxants, is necessary [6]. Despite the benefits of general anesthesia, it is crucial to recognize its drawbacks, including prolonged recovery time and a higher risk of postoperative nausea and vomiting, which may delay the patient's discharge [15]. In addition, to prevent potential harm of general anesthesia medications, the duration of general anesthesia should be minimized [16].

Regional/Local Anesthesia

• Paracervical and preovarian blocks

Preovarian and paracervical blocks provide local anesthesia around the vaginal cervix and fornicular areas. Thus, pain during needle insertion and even the postoperative period is minimized. These blocks are frequently used with conscious sedation [8]. However, the optimal medication or technique combination remains controversial. According to Gunaydin et al.'s study comparing remifentanyl infusion alone with remifentanyl infusion plus PCB resulted in higher plasma remifentanyl concentrations without PCB [17]. In a previous similar study, the addition of PCB to IV remifentanyl infusion demonstrated superior pain relief and diminished the incidence of nausea compared with IV remifentanyl infusion alone [18]. Patients should be informed that using these techniques neither increases nor decreases the pregnancy success rate.

• Neuraxial blocks

Neuraxial blocks, either spinal or epidural, should encompass at least the upper section of the vaginal wall and pelvic viscera [19]. Spinal anesthesia provides excellent surgical conditions by inducing sensory and motor blocks. A Cochrane review showed higher pregnancy rates in spinal anesthesia than in conscious sedation with PCB [8]. A study comparing spinal anesthesia and general anesthesia found higher pregnancy rates in the spinal anesthesia group [20]. Administering a segmental block with epidural anesthesia, blocking the lower abdominal region while sparing the lower extremities, enables the patient to maintain comfort and analgesia while retaining the ability to move the lower extremities and walk [19]. The advantages of neuraxial block, including limited systemic absorption and minimal impact on oocytes, must be considered alongside potential adverse effects such as headache, back pain, urinary retention, hypotension, epidural/spinal hematoma, abscess, or nerve injury [5]. Spinal and epidural anesthesia may be advantageous when general anesthesia is avoided, in patients with morbid obesity, moderate-to-severe obstructive sleep apnea, gastroesophageal reflux disease, or inadequate fasting time.

Acupuncture

Acupuncture activates the body's endogenous opioid system, which can result in an increase in β -endorphin levels. This can provide antidepressant, anxiolytic, and sympatho-inhibitory effects, and it has been used in combination with various conscious sedation techniques and paracervical/preovarian block to enhance pain relief during TUGOR [8]. Compared to sedation, patients in the electroacupuncture group tolerated procedures well. However, higher pain scores were reported in this group [21]. In Gejervall et al.'s randomized study including 160 women, electroacupuncture could not be routinely recommended, but it may be a viable non-pharmacological option for women seeking alternative methods [22].

Anesthetic Agents for Transvaginal Ultrasound Guided Oocyte Retrieval

Propofol, thiopentone, etomidate

Propofol displayed no detrimental effects on oocyte and embryo quality, fertilization, pregnancy, and live birth rates, making it an adequate anesthetic for oocyte retrieval with quick onset and recovery compared to thiopentone [23, 24]. Although one RCT showed no substantial differences in fertilization rates between high- and low-dose propofol, the clinical pregnancy rate in the high-dose group was significantly lower [16, 25].

Etomidate, at a dose of 0.25 mg/kg, has been reported to impair ovarian endocrine function within 10 minutes of administration and, thus it is not recommended for oocyte retrieval procedures [26].

Opioids

Analgesia can be provided for oocyte retrieval using morphine, meperidine, fentanyl, remifentanyl, and alfentanil. Even at high doses, none of these compounds demonstrated toxicity or negative effects on oocyte retrieval. In recent years, remifentanyl has shown great promise because of its short half-life and rapid onset of action [11, 17]. In a retrospective cohort study involving 2127 oocyte retrieval procedures, intramuscular administration of alfentanil achieved the lowest pain scores, followed by intravenous fentanyl and non-sedative oral analgesics [27].

Benzodiazepines

Benzodiazepines have sedative, anxiolytic, and amnesic effects. Midazolam is the most widely used benzodiazepine for TUGOR. A trace amount of benzodiazepine was detected in the follicular fluid sample, but no harmful consequences were observed [28]. Their synergistic effect with opioids enables the use of reduced doses of both drugs. However, the risk of apnea and respiratory depression may increase with co-administration of opioids and benzodiazepines. Physicians must recognize the potential risk of depression in the

respiratory center, which may result in respiratory depression or arrest, especially after the painful stimulus has ceased [29]. Women with high levels of anxiety, low perceived control, or negative prior gynecological encounters tended to report higher pain scores [30]. Therefore, the administration of an anxiolytic to relieve pain during oocyte retrieval can lower the required analgesic dose.

Dexmedetomidine

The presence of any drugs in the cumulus cells of the ovary might have a critical effect on oocyte maturation and fertilization by releasing and/or mediating signals to oocytes when used during TUGOR. There has been an experimental study demonstrating the dexmedetomidine's less apoptotic effects in terms of caspase-3 activity in oocyte cumulus cells than that of propofol in a rat ovulation induction model [31].

Therefore, dexmedetomidine, a highly selective α -2 adrenoreceptor agonist, having dose-dependent sedative, hypnotic, analgesic, and sympathetic-blocking properties and lacking respiratory inhibiting effects have been also used with propofol and midazolam for TUGOR [32, 33].

Nitrous Oxide

Nitrous oxide impairs methionine synthetase, which in turn limits the amount of thymidine available for DNA synthesis in dividing cells such as embryos and oocytes [34]. However, during oocyte retrieval, oocytes are not exposed to N₂O for a prolonged duration because of their low solubility and slow deactivation of methionine in the liver. Some studies have demonstrated that nitrous oxide increases the success rate of IVF by lowering the concentration of other potentially harmful and less diffusible anesthetic drugs [35]. However, the introduction of propofol and remifentanyl in subsequent years, known for their patient- and embryo-friendly profiles, has reduced the appeal of nitrous oxide. Hence, the effects of N₂O on IVF outcomes remain unclear.

Volatile halogenated agents

The use of volatile halogenated compounds has been demonstrated to hinder DNA synthesis and mitosis in cell cultures, leading to the absence of proper cytoplasmic separation during mitosis and a subsequent increase in irregular mitotic figures [36]. Deleterious effects (embryo development, blastocyte formation, genotoxic effects, and low pregnancy and delivery rates) of halogenated fluorocarbons on IVF outcomes have been demonstrated by most studies, despite the use of volatile anesthetics for both general anesthesia and MAC [4]. Isoflurane, in particular, has been found to have adverse effects on in vitro embryonic development [37]. Sevoflurane has been linked to the induction of genotoxic effects in ovarian cells, although its influence on reproductive outcomes remains undetermined [38]. Additionally, these volatile agents may influence IVF outcomes

by elevating prolactin levels, which are associated with impaired oocyte development and uterine receptivity [39].

Side Effects, Complications, and Postoperative Management

Ovarian hyperstimulation syndrome

Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) is a condition characterized by an excessive response that results in enlargement of ovarian cysts, abdominal distention, and fluid shifting from the intravascular space to the peritoneum. This can lead to the development of ascites, pericardial and pleural effusions, and generalized edema. Some complications associated with OHSS include thromboembolism, adnexial torsion, lobar pneumonia, acute respiratory distress syndrome, and pulmonary embolism [40]. The incidence is 0.2-2% per cycle [41]. The OHSS is an important complication of IVF because of its hemodynamic effects. Upon diagnosis, prioritizing the treatment of OHSS is advisable, as elevated intra-abdominal pressure and loss of intravascular volume can alter the hemodynamic response to anesthesia.

Fever may be attributed to ovarian stimulation, which is commonly observed in IVF patients. It typically resolves with acetaminophen. However, if the temperature remains persistently high after the procedure, the patient may require hospitalization for further examination and treatment.

Postoperative Pain

Postoperative pain, if present, can typically be alleviated with simple analgesics such as acetaminophen or nonsteroidal anti-inflammatory drugs. However, opioid use may be necessary for severe pain. Pain may become more pronounced if the procedure is prolonged or if more than six eggs are retrieved. Women with previous negative experiences or longer procedures should be considered at a high risk of perioperative pain [30]. Despite the lack of agreement on the ideal scale for measuring pain, the majority of RCTs have used the visual analogue scale. [42]. Patients receiving diclofenac sodium had significantly reduced pain scores before discharge, which did not compromise the treatment outcomes [43]. However, if the pain persists and the patient develops rebound tenderness, clinicians should suspect major organ or tissue damage, or rupture.

Postoperative Nausea and Vomiting

The use of volatile anesthetics, opioids, and ovarian manipulation leads to peritoneal irritation and contributes to nausea and/or vomiting. After documenting a 34.6% incidence of nausea in the first observational study using remifentanyl infusion plus PCB, the 2nd comparative study demonstrated that combined approach reduced the likelihood of nausea and vomiting (42% versus 20% in remifentanyl infusion alone versus remifentanyl infusion plus PCB, respectively) [18, 44]. The

reason for the higher incidence of nausea and vomiting was explained in a further study comparing plasma remifentanil concentrations of the groups (remifentanil infusion alone versus remifentanil infusion plus PCB) which was significantly higher in the remifentanil infusion group alone with respect to the remifentanil infusion plus PCB (3.1 ng/mL versus 2.6 ng/mL) (17). In order to prevent nausea and vomiting, antiemetic medications such as ondansetron, cyclizine, and metoclopramide are typically used, and in some cases, rescue therapy may be required during the recovery.

Conclusion

The anesthetist's goal is to provide adequate pain relief and comfort tailored to individual patient needs through conscious sedation, regional anesthesia, or general anesthesia in patients scheduled for TUGOR. Despite increase in the ongoing research on the impact of anesthetics on IVF outcomes, further investigations with standard methodologies are required. Clinicians must consider patient comorbidities, medication history, and procedural requirements when selecting anesthesia techniques. Furthermore, anesthesia duration should be fair enough to avoid the anesthesia related risks for best IVF outcome.

Conflict of Interest statement

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

Funding statement

The authors received no financial support for the article.

References

1. Healy MW, Hill MJ, Levens ED. Optimal oocyte retrieval and embryo transfer techniques: where we are and how we got here. *Semin Reprod Med* 2015;33(2):83-91.
2. The ESHRE Working Group on Ultrasound in ART, D'Angelo A, Panayotidis C et al. Recommendations for good practice in ultrasound: oocyte pick up(+). *Hum Reprod Open* 2019; 2019(4): hoz025.
3. Thanikachalam P, Govindan DK. Pain Management during ultrasound guided transvaginal oocyte retrieval - A narrative review. *J Hum Reprod Sci* 2023;16(1):2-15.
4. Sharma A, Borle A, Trikha A. Anesthesia for in vitro fertilization. *J Obstet Anaesth Crit Care* 2015; 5(2): 62-72.
5. Guasch E, Gómez R, Brogly N, Gilsanz F. Anesthesia and analgesia for transvaginal oocyte retrieval. Should we recommend or avoid any anesthetic drug or technique? *Curr Opin Anaesthesiol* 2019;32(3):285-90.
6. Egan B, Racowsky C, Hornstein MD, Martin R, Tsen LC. Anesthetic impact of body mass index in patients undergoing assisted reproductive technologies. *J Clin Anesth* 2008; 20(5): 356-63.
7. Lew E, Nagarajan S: Anesthetic choices in IVF practice. In: *Practical Problems in Assisted Conception*, Cheong Y, Li T-C, Tulandi T (eds). Cambridge: Cambridge University Press; 2018: 97-101.
8. Kwan I, Wang R, Pearce E, Bhattacharya S. Pain relief for women undergoing oocyte retrieval for assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5(5):CD004829.
9. American Society of Anesthesiologists CoE. Statement on Distinguishing Monitored Anesthesia Care ("MAC") from Moderate Sedation/Analgesia (Conscious Sedation) 2023 [updated October 18, 2023]. Available from: <https://www.asahq.org/standards-and-practice-parameters/statement-on-distinguishing-monitored-anesthesia-care-from-moderate-sedation-analgesia>.
10. Tewari S, Bhadoria P, Wadhawan S, Prasad S, Kohli A. Entropy vs standard clinical monitoring using total intravenous anesthesia during transvaginal oocyte retrieval in patients for in vitro fertilization. *J Clin Anesth* 2016; 34: 105-12.
11. Coskun D, Gunaydin B, Tas A, Inan G, Celebi H, Kaya K. A comparison of three different target-controlled remifentanil infusion rates during target-controlled propofol infusion for oocyte retrieval. *Clinics (Sao Paulo)* 2011; 66(5): 811-5.
12. Coskun D, Gunaydin B, Tas Tuna A, Celebi H, Kaya K, Erdem A. Bolus fentanyl coadministered with target controlled infusion of propofol for oocyte retrieval. *J Reprod Med* 2017; 62: 641-6.
13. Morue HI, Raj-Lawrence S, Saxena S, Delbaere A, Engelman E, Barvais LA. Placebo versus low-dose ketamine infusion in addition to remifentanil target-controlled infusion for conscious sedation during oocyte retrieval: A double-blinded, randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2018; 35(9): 667-74.
14. Matsota P, Kaminioti E, Kostopanagiotou G. Anesthesia related toxic effects on in vitro fertilization outcome: burden of proof. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 475362.
15. David H. Chestnut CAW, Lawrence C Tsen, Warwick D Ngan Kee, Yaakov Beilin, Jill Mhyre, Brian T. Bateman, Naveen Nathan. *Chestnut's Obstetric Anesthesia: Principles and Practice*. 6th ed. Elsevier Health Sciences; 2019: 336-49.
16. Haikin Herzberger E, Levy O, Sun B et al. General anesthesia with propofol during oocyte retrieval and in vitro fertilization outcomes: retrospective cohort study. *Sci Rep* 2023; 13(1): 8021.
17. Gunaydin B, Ozulgen IK, Ozturk E, Tekgul ZT, Kaya K. Remifentanil versus remifentanil with paracervical block on plasma remifentanil concentrations and pulmonary function tests for transvaginal ultrasound-guided oocyte retrieval. *J Opioid Manag* 2007; 3(5): 267-72.
18. Öztürk E, Günaydin B, Karabacak O et al. Remifentanil infusion and paracervical block combination versus remifentanil infusion alone during in vitro fertilisation (IVF). *Turk J Med Sci* 2006; 36(2).
19. Vlahos NF, Giannakikou I, Vlachos A, Vitoratos N. Analgesia and anesthesia for assisted reproductive technologies. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105(3): 201-5.

20. Azmude A, Agha'amou S, Yousefshahi F et al. Pregnancy outcome using general anesthesia versus spinal anesthesia for in vitro fertilization. *Anesth Pain Med* 2013; 3(2): 239-42.
21. Humaidan P, Stener-Victorin E. Pain relief during oocyte retrieval with a new short duration electro-acupuncture technique-an alternative to conventional analgesic methods. *Hum Reprod* 2004; 19(6): 1367-72.
22. Gejervall AL, Stener-Victorin E, Möller A, Janson PO, Werner C, Bergh C. Electro-acupuncture versus conventional analgesia: a comparison of pain levels during oocyte aspiration and patients' experiences of well-being after surgery. *Hum Reprod* 2005; 20(3): 728-35.
23. Goutziomitrou E, Venetis CA, Kolibianakis EM et al. Propofol versus thiopental sodium as anaesthetic agents for oocyte retrieval: a randomized controlled trial. *Reprod Biomed Online* 2015; 31(6): 752-9.
24. Jarahzadeh MH, Jouya R, Mousavi FS, Dehghan-Tezerjani M, Behdad S, Soltani HR. Propofol or thiopental sodium in patients undergoing reproductive assisted technologies: Differences in hemodynamic recovery and outcome of oocyte retrieval: A randomized clinical trial. *Iran J Reprod Med* 2014; 12(1): 77-82.
25. Zitta M, Mata A, Santiago G, Gómez MH, Sánchez Sarmiento CA, Avendaño C. Deleterious impact of propofol on in vitro fertilization. a prospective randomized trial. *Fertil Steril* 2013; 100(3): 11.
26. Heytens L, Devroey P, Camu F, Van Steirteghem AC. Effects of etomidate on ovarian steroidogenesis. *Hum Reprod* 1987; 2(2): 85-90.
27. Buisman E, Roest I, Van der Steeg JW, Smeenk MJ, Koks CAM. Pain scores during oocyte retrieval for IVF/ICSI: A retrospective cohort study comparing three different analgesia protocols. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2022; 51(6): 102394.
28. Swanson RJ, Leavitt MG. Fertilization and mouse embryo development in the presence of midazolam. *Anesth Analg* 1992; 75(4): 549-54.
29. Roest I, Buisman E, Van der Steeg JW, Koks CAM. Different methods of pain relief for IVF and ICSI oocyte retrieval - A Dutch survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019; 4: 100065.
30. Frederiksen Y, Mehlsen MY, Matthiesen SM, Zachariae R, Ingerslev HJ. Predictors of pain during oocyte retrieval. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2017; 38(1): 21-9.
31. Tuna AT, Kocayigit H, Demir G et al. Investigation of apoptotic effect of propofol, dexmedetomidine and medetomidine on oocyte cumulus granulosa cells in rats. *JARSS* 2023; 31(1): 50-4
32. Al-Sirsi MH, Abu al-Ghar WM, Maklid AK. The emergence profile of propofol sedation compared with dexmedetomidine injection during ultrasound-guided oocyte pickup for in-vitro fertilization. *Ain-Shams J Anaesthesiol* 2015; 8(3): 327-33.
33. Elnabtity AM, Selim MF. A prospective randomized trial comparing dexmedetomidine and midazolam for conscious sedation during oocyte retrieval in an in vitro fertilization program. *Anesthest Essays Res* 2017; 11(1): 34-9.
34. Gernez E, Lee GR, Niguet JP, Zerimech F, Bennis A, Grzych G. Nitrous oxide abuse: Clinical outcomes, pharmacology, pharmacokinetics, toxicity and impact on metabolism. *Toxics* 2023; 11(12).
35. Hadimioglu N, Aydogdu Titiz T, Dosemeci L, Erman M. Comparison of various sedation regimens for transvaginal oocyte retrieval. *Fertil Steril* 2002; 78(3): 648-9.
36. Szyfter K, Szulc R, Mikstacki A, Stachecki I, Rydzanicz Mg, Jalouszynski P. Genotoxicity of inhalation anaesthetics: DNA lesions generated by sevoflurane in vitro and in vivo. *J Appl Genet* 2004; 45(3): 369-74.
37. Zhang L, Zhang Y, Hu R et al. Isoflurane inhibits embryonic stem cell self-renewal and neural differentiation through miR-9/E-cadherin signaling. *Stem Cells Dev* 2015; 24(16): 1912-22.
38. Chai D, Cheng Y, Jiang H. Fundamentals of fetal toxicity relevant to sevoflurane exposures during pregnancy. *Int J Dev Neurosci* 2019; 72: 31-5.
39. Orak Y, Tolun Fİ, Bakacak M et al. Effects of propofol versus sevoflurane on postoperative pain and neuroendocrine stress response in oocyte pickup patients. *Pain Res Manag* 2021; 2021: 1-9.
40. Grossman LC, Michalakis KG, Browne H, Payson MD, Segars JH. The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome: an unrecognized compartment syndrome. *Fertil Steril* 2010; 94(4): 1392-8.
41. Binder H, Dittrich R, Einhaus F et al. Update on ovarian hyperstimulation syndrome: Part 1--Incidence and pathogenesis. *Int J Fertil Womens Med* 2007; 52(1): 11-26.
42. Buisman E, Grens H, Wang R et al. Trends in research on pain relief during oocyte retrieval for IVF/ICSI: a systematic, methodological review. *Hum Reprod Open* 2022; 2022(1): hoac006.
43. Kailasam C, Hunt LP, Ryder I, Bhakri I, Gordon UD. Safety and effectiveness of diclofenac sodium in assisted reproduction treatment: a randomized prospective double-blind study. *Reprod Biomed Online* 2008; 16(5): 724-9.
44. Kaya K, Ozturk E, Tuncer B, Gunaydin B. Remifentanyl infusion and paracervical block combination for transvaginal ultrasound guided oocyte retrieval. *Turk J Med Sci* 2005; 35: 99-105.

■ Olgu sunumu

Amyand Hernia: Olgu Sunumu

Case Report: Amyand Hernia

Doğan Öztürk^{*1}, Bülent Öztürk², Sibel Özkara², Raşit Levent Mermer²

¹Department of General Surgery, Atatürk Sanatoryum Training and Research Hospital, Ankara, Turkey,

²Department of General Surgery, Atatürk Sanatoryum Training and Research Hospital, Ankara, Turkey.

ÖZ

Herni kesesi içinde appendiks vermiformisin bulunması ilk defa Claudius Amyand tarafından tanımlanmış olup Amyand hernisi olarak bilinir. Claudius Amyand 1736 yılında 11 yaşındaki bir erkek çocuğu ameliyat etmiş ve sağ inguinal herni kesesinde perforate appendiks saptanması üzerine apendektomi yapmıştır. Ayrıca bu literatürde bildirilen ilk apendektomidir. Bu çalışmada 32 yaşında inguinal herni tanısı ile operasyona alınan erkek hastada intraoperatif herni kesesi içinde appendiks vermiformis bulunan Amyand hernisi olgumuzu sunduk. Amyand hernisi preoperatif tanısı zor olan nadir görülen bir inguinal herni şeklidir.

Anahtar kelimeler: akut apandisit, amyand, sherni, inguinal herni

ABSTRACT

The presence of appendix vermiformis in the hernia sac was first described by Claudius Amyand and is known as Amyand's hernia. Claudius Amyand operated on an 11-year-old boy in 1736 and performed an appendectomy upon detection of a perforated appendix in the right inguinal hernia sac. Also, this was the first appendectomy reported in the literature. In this study, we present our case of Amyand's hernia with appendix vermiformis in the intraoperative hernia sac in a 32-year-old male patient who was operated on with the diagnosis of inguinal hernia. Amyand's hernia is a rare form of inguinal hernia that is difficult to diagnose preoperatively.

Keywords: acute appendicitis, amyand hernia, inguinal hernia

Sorumlu Yazar*: Doğan Öztürk, Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara,

Orcid: 0000-0003-1754-9246

E-posta: drdoganozturk@hotmail.com

Doi: 10.18663/tjcl.1318814

Geliş Tarihi: 23.06.2023 Kabul Tarihi: 24.10.2023

Giriş

Kasık fıtığı içerisinde appendiks vermiformise rastlanması Amyandhernisi olarak isimlendirilmektedir. Fıtık kesesi içerisinde apendiks görülme oranı %1 iken, inkarsere inguinal hernilerde akut apandisit görülme oranı %0.13-0.62'dir. Ameliyat öncesi tanısı zordur(1,2). Apendiks normal lokalizasyonunda iken bile akut apandisitte yanlış tanı oranı %10 iken apendiks atipik yerleşiminde, özellikle de bir fıtık kesesi içinde bulunduğu durumda tanı daha da zorlaşır.

Olgu

32 yaşında erkek hasta, genel cerrahi polikliniğine kasıkta ağrı ve şişkinlik şikayetiyle başvurdu. Sağ kasığa yayılan karın ağrısı şikayeti mevcuttu. Fizik muayenesinde sağ inkarsere inguinal herni saptandı. Barsak sesleri hiperaktifti. Karında distansiyon ve sağ alt kadranda ve fıtık bölgesinde hassasiyet mevcuttu. Ancak defans ve rebound yoktu. Rektal tuşe normal olarak değerlendirildi. Lökosit sayısı 11.103/ mm³ idi ve diğer laboratuvar testlerinde özellik yoktu. Yüzeysel ultrasonografisinde; "Sağ inguinal kanalda valsalva ile artış gösteren mezenterik yağlı doku ile uyumlu görünüm dikkati çekmiştir" olarak raporlandı. Operasyona alınan hastanın sağ inguinal bölgede yapılan mayo insizyonu ile katlar geçilerek inguinal kanal explore edildi. Kord ve elemanları asıldıktan sonra kordüzerinde herni kesesine ulaşıldı. Kese açıldıktan sonra içerisinde omentum ile birlikte apendiks ve reaksiyonel sıvı olduğu görüldü. (Resim 1) . Ameliyatta, fıtık kesesi açıldı. Bunun bir sliding herni olduğu ve içinde de apendiks olduğu görüldü. Çapı ve boyu artmış ve ödemli olan apendiks "akut apandisit" olarak değerlendirildi. Perforasyon tespit edilmedi. Herniyotomiden apendektomi yapıldı ve yüksekligasyonu takiben meshli herni onarımı uygulandı. Spesmen patolojik incelemeye gönderildi. Hasta postoperatif 4. günde şifa ile taburcu edildi (Resim 1).

Tartışma

Herni, batin içindeki herhangi bir organın batin duvarındaki bir defektten dışarı doğru yer değiştirmesi olarak tanımlanır. Inguinal herni kesesinde normal bir apendiks varlığı yaygın değildir ve tüm ekstremital hernilerin % 1'ini oluşturur.(6) Erkeklerde kadınlara göre sık görülmekte olup Amyand fıtığının büyük çoğunluğu sağ inguinal bölgede, az bir kısmı ise sol inguinal bölgede yerleşim göstermektedir. Amyand fıtığı olan kadın hastalar postmenopozaldır ve genellikle femoral herni mevcuttur(7,10). Amyand fıtığında, apendiks vermiformisinin inflamasyonundan sorumlu tutulan nedenler, ya inkarsereasyonun direkt etkisi ile apendiks inflamasyonu ya da karın kaslarının kasılması sonucu karın içi basıncın artması ve kronik fıtıklarda oluşmuş yapışıklıklar sonucunda apendiks vermiformisinin mezosunun sıkışarak apendiks kanlanmasının bozulmasına ve inflamasyona ve dolayısıyla bakteriyel kolonizasyon artışına neden olmasıdır(5,11).

Aslında Amyand fıtığı bir türsliding tipi fıtıktır. Peritoneal kesenin bir duvarını karın içi bir organın oluşturduğu tip 1 fıtık en sık görülen sliding fıtık tipidir. Bu tipte, fıtık kesesi içinde sigmoid kolon, çekum ve apendiks daha sık rastlanır. Ancak diğer tip sliding fıtıklarda fıtık kesesi içinde apendiks nadir görülür(7). Amyand herninin preoperatif tanısı zordur. Fıtık kesesi içinde enflamasyon ancak kese açıldıktan sonra tespit edilebilir(5). Çünkü hastanın anamnez ve fizik muayenesindeki bulgular daha çok bir inkarsere fıtık olgusunu düşündürür. Herni kesesi içerisindeki apendiks varlığını göstermek için bilgisayarlı tomografi ya da ultrasonografi kullanılabilir . Tomografi preoperatif teşhis koymanın belki de tek yoludur ancak inkarsere hernilerde tomografi rutinde uygulanan bir yöntem değildir. Buna karşın Luchs ve ark. preoperatif olarak tomografi ile tanı koydukları iki olgu bildirmişlerdir. Ancak ameliyat öncesi dönemde Amyand fıtığı tanısı koymak oldukça güç olup, doğru tanı genellikle operasyon esnasında konulur(8,9,10).

Tedavisinin düzenlenmesi amacıyla yaptıkları sınıflamada, Losanoff ve Basson, Amyand hernisini 4 tipe ayırmışlardır (11). Bu sınıflamaya göre Tip 1 hernilerde apendiks normal, tip 2 hernilerde akut apandisit mevcut ancak enflamasyon kesede sınırlı, tip 3 hernilerde akut apandisit peritonit'e neden olmuş, tip 4 hernilerde ise, akut apandisit ile beraber başka abdominal patolojiler de mevcuttur. Amyand hernide tedavi cerrahidir ancak uygulanacak prosedür olgunun durumuna bağlıdır. Inguinal kesi ile herniyotomiden apendektomi ve herninin tamiri en uygun yöntemdir. Ancak şüpheli olgularda direkt laparotomi yolu tercih edilebilir(4). Fıtık onarımı ise eksploratris laparotomi sonrası aynı seansta yapılabilir. Herniorafii için sentetik greftler kullanılabilir. Ancak süperatif enflamasyon ve perforasyon gibi kontamine olgularda, bu materyallerin yara enfeksiyonu riskini artırması ve apendiks stump fistülüne yol açabilmeleri nedeniyle anatomik onarım tercih edilmektedir.

Sonuç

Bizim olgumuzda perforasyon ve süperasyon olmadığı için meshli onarımı tercih ettik. Sonuç olarak Amyand herni özellikle ileri yaşlarda daha sık rastlanan nadir bir inguinal herni çeşitidir. Hayatı tehdit edici olabilir. Preoperatif tanınması zordur ve tanı genellikle ameliyat esnasında konulur. Genel cerrahlar bu hastalığın tedavisi ve takibi konusunda bilgi sahibi olmalıdırlar. Tedavisi cerrahidir ve mümkün ise apendektomi ile fıtık onarımı aynı insizyonla yapılmalıdır. Bazı yazarlar prostetik materyallerin yara enfeksiyonu riskini arttırdığı ve apendiks güdüğü fistülüne yol açabilmesi nedeniyle anatomik onarımı tercih etmektedir(5). Buna rağmen, özellikle Tip 1 grubunda apendektomi ve prostetik materyal ile onarımın aynı seansta güvenlikli yapılabileceği kanaatindeyiz.

Etik Kurul Onayı

Görsellerin kullanımı için kurum onayı alınmıştır. Hasta Onamı: Yazılı onamı bu çalışmaya katılan hastadan alınmıştır. Hakem Değerlendirme Süreci: Dışarıdan hakemli.

Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarların beyan edecekleri herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek

Yazarlar bu çalışmaya için herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Yazar Katkıları

Yazarların tümü, makalenin tasarımına, yürütülmesine ve analizine katkıda bulduklarını ve son halini onayladıklarını beyan eder.

Kaynaklar

1. Logan MT, Nottingham JM. Amyand's hernia: a case report of an incarcerated and perforated appendix within an inguinal hernia and review of the literature. *Am Surg* 2001;67:628-629.
2. House MG, Goldin SB, Chen H. Perforated Amyand's hernia. *South Med J*. 2001;94:496-498
3. Luchs JS, Halpern D, Katz DS. Amyand's hernia: prospective CT diagnosis. *J Comput Assist Tomogr*. 2000;24:884-886
4. Solecki R, Matyja A, Milanowski W. Amyand's hernia: a report of two cases. *Hernia*. 2003;7:50-51
5. Pellegrino JM, Feldman SD. Case report: acute appendicitis in an inguinal hernia. *N J Med* 1992; 89: 225-6.
6. Thomas WEG, Vowles KGJ, Williamson RCN: Appendicitis in external herniae. *Ann R Coll Surg* 1982; 64: 121-2

7. Öztürk E, Garip G, Yılmazlar T. Amyand herni. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg* 2004;30: 225-6
8. D Alia C, LoSchiavo MG, Tonante A, Taranto F, Gagliano E, Bonanno L, et al. Amyand's hernia: a case report and review of the literature. *Hernia* 2003;7(2):89-91
9. Koseoglu B, Bakan V, Nem O, Bilici S, Demirtas I. A patient with an unusual complication of sliding inguinal hernia: Stercoral appendiceal fistula. *J Pediatr Surg* 2002;37(5):E13
10. Zissin R, Brautbar O, Shapiro-Feinberg M. CT diagnosis of acute appendicitis in a femoral hernia. *Br J Radiol* 2000;73(873):1013-4.
11. Uçaner B, Öztaş M., Peker Y. S. Olgu Sunumu: Amyand Herni. *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi*. 2021; 8(): 60-61.



Etik kurallar: Klinik araştırmaların protokolü etik komitesi tarafından onaylanmış olmalıdır. İnsanlar üzerinde yapılan tüm çalışmalarında, "Yöntem ve Gereçler" bölümünde çalışmanın ilgili komite tarafından onaylandığı veya çalışmanın Helsinki İlkeler Deklarasyonuna (www.wma.net/e/policy/b3.htm) uyularak gerçekleştirildiğine dair bir cümle yer almalıdır. Çalışmaya dahil edilen tüm insanların bilgilendirilmiş onam formunu imzaladığı metin içinde belirtilmelidir. Turkish Journal of Clinics and Laboratory gönderilen yazıların Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yapıldığını, kurumsal etik ve yasal izinlerin alındığını varsayacak ve bu konuda sorumluluk kabul etmeyecektir.

Çalışmada "Hayvan" ögesi kullanılmış ise yazarlar, makalenin Gereç ve Yöntemler bölümünde Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (www.nap.edu/catalog/5140.html) prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmek zorundadır.

Teşekkür yazısı: Varsa kaynaklardan sonra yazılmalıdır.

Maddi destek ve çıkar ilişkisi: Makale sonunda varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve varsa bu kuruluşların yazarlarla olan çıkar ilişkileri belirtilmelidir. (Olmaması durumu da "Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur" şeklinde yazılmalıdır.

Kaynaklar: Kaynaklar makalede geliş sırasına göre yazılmalıdır. Kaynaktaki yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 3 isim yazılıp ve ark. ("et al") eklenmelidir. Kaynak yazımı için kullanılan format Index Medicus'ta belirtilen şekilde olmalıdır (www.icmje.org). Kaynak listesinde yalnızca yayınlanmış ya da yayınlanması kabul edilmiş veya DOI numarası almış çalışmalar yer almalıdır. Dergi kısaltmaları "Cumulated Index Medicus" ta kullanılan stile uymalıdır. Kaynak sayısının araştırmalarda 25 ve derlemelerde 60, olgu sunumlarında 10, editöre mektupta 5 ile sınırlandırılmasına özen gösterilmelidir. Kaynaklar metinde cümle sonunda nokta işaretinden hemen önce köşeli parantez kullanılarak belirtilmelidir. Örneğin [4,5]. Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur. Yerli ve yabancı kaynakların sentezine önem verilmelidir.

Şekil ve tablo başlıkları: Başlıklar kaynaklardan sonra yazılmalıdır.

4. Şekiller: Her biri ayrı bir görüntü dosyası (jpg) olarak gönderilmelidir.

Makalenin basıma kabulünden sonra "Dizginin ilk düzeltme nüshası" sorumlu yazara e-mail yoluyla gönderilecektir. Bu metinde sadece yazım hataları düzeltilcek, ekleme çıkartma yapılmayacaktır. Sorumlu yazar düzeltmeleri 2 gün içinde bir dosya halinde e-mail ile yayın idare merkezine bildirecektir.

Kaynak Yazım Örnekleri

Dergilerden yapılan alıntı;

Özpolat B, Gürpınar ÖA, Ayva EŞ, Gazyağcı S, Niyaz M. The effect of Basic Fibroblast Growth Factor and adipose tissue derived mesenchymal stem cells on wound healing, epithelization and angiogenesis in a tracheal resection and end to end anastomosis rat model. Turk Gogus Kalp Dama 2013; 21: 1010-19. Kitaptan yapılan alıntı;

Tos M. Cartilage tympanoplasty. 1st ed. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag; 2009.

Tek yazar ve editörü olan kitaptan alıntı;

Neinstein LS. The office visit, interview techniques, and recommendations to parents. In: Neinstein LS (ed). Adolescent Health Care. A practical guide. 3rd ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1996: 46-60.

Çoklu yazar ve editörü olan kitaptan alıntı;

Schulz JE, Parran T Jr: Principles of identification and intervention. In:Principles of Addicton Medicine, Graham AW, Shultz TK (eds). American Society of Addiction Medicine, 3rd ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1998:1-10.

Eğer editör aynı zamanda kitap içinde bölüm yazarı ise;

Diener HC, Wilkinson M (editors). Drug-induced headache. In: Headache. First ed., New York: Springer-Verlag;1988:45-67.

Doktora/Lisans Tezinden alıntı;

Kılıç C. General Health Survey: A Study of Reliability and Validity. PhD Thesis, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Psychiatrics, Ankara; 1992.

Bir internet sitesinden alıntı;

Sitenin adı, URL adresi, yazar adları, ulaşım tarihi detaylı olarak verilmelidir.

DOI numarası vermek;

Joos S, Musselmann B, Szecsenyi J. Integration of Complementary and Alternative Medicine into Family Practice in Germany: Result of National Survey. Evid Based Complement Alternat Med 2011 (doi: 10.1093/ecam/nep019).

Diğer referans stilleri için "ICMJE Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References" sayfasını ziyaret ediniz.

Bilimsel sorumluluk beyanı: Kabul edilen bir makalenin yayınlanmasından önce her yazar, araştırmaya, içeriğinin sorumluluğunu paylaşmaya yetecek boyutta katıldığını beyan etmelidir. Bu katılım şu konularda olabilir:

- a. Deneylerin konsept ve dizaynlarının oluşturulması, veya verilerin toplanması, analizi ya da ifade edilmesi;
- b. Makalenin taslağının hazırlanması veya bilimsel içeriğinin gözden geçirilmesi
- c. Makalenin basılmaya hazır son halinin onaylanması.

Yazının bir başka yere yayın için gönderilmediğinin beyanı: "Bu çalışmanın içindeki materyalin tamamı ya da bir kısmının daha önce herhangi bir yerde yayınlanmadığını, ve halihazırda da yayın için başka bir yerde değerlendirilmede olmadığını beyan ederim. Bu, 400 kelimeye kadar olan özetler hariç, sempozyumlar, bilgi aktarımları, kitaplar, davet üzerine yazılan makaleler, elektronik formatta gönderimler ve her türden ön bildirimleri içerir."

Sponsorluk beyanı: Yazarlar aşağıda belirtilen alanlarda, varsa çalışmaya sponsorluk edenlerin rollerini beyan etmelidirler:

1. Çalışmanın dizaynı
2. Veri toplanması, analizi ve sonuçların yorumlanması
3. Raporun yazılması

Kontrol listesi:

1. Editöre sunum sayfası (Sorumlu yazar tarafından yazılmış olmalıdır)
2. Başlık sayfası (Makale başlığı/kısa başlık Türkçe ve İngilizce, Yazarlar, kurumları, sorumlu yazar posta adresi, tüm yazarların e-mail adresleri, sorumlu yazarın telefon numarası)
3. Makalenin metin sayfası (Makale başlığı/kısa başlık Türkçe ve İngilizce, Özet/anahtar kelimeler, Summary/keywords, makale metni, kaynaklar, tablo ve şekil başlıkları, tablolar, şekiller)
4. Tablo ve grafikler metin içinde olmalıdır.
5. Şekiller (En az 300 dpi çözünürlükte) ayrı bir veya daha fazla dosya halinde gönderilmelidir.



Turkish Journal of Clinics and Laboratory - Türk Klinik ve Laboratuvar Dergisi

Tip dergilerine gönderilecek makalelerin standart gereksinimleri ile ilgili tüm bilgileri www.icmje.org internet adresinde bulabilirsiniz

Amaç ve kapsam: "Turkish Journal of Clinics and Laboratory", hakemli, açık erişimli ve periyodik olarak çıkan, DNT Ortadoğu Yayıncılık A.Ş. ye ait bir dergidir. Hedefimiz uluslararası bir tabanda hastalıkların teşhis ve tedavisinde yenilikler içeren yüksek kalitede bilimsel makaleler yayınlamaktır. Yılda dört kez çıkan bir bilimsel bir tıp dergisidir. Hakemli bir dergi olarak gelen yazılar konsültanlar tarafından, öncelikle, biyomedikal makalelere ait Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Komitesi (www.icmje.org adresinden ulaşılabilir) tarafından tanımlanan standart gereksinimler ile ilgili ortak kurallara uygunluğu açısından değerlendirilir. Tıbbın her dalı ile ilgili retrospektif/prospektif klinik ve laboratuvar çalışmalar, ilginç olgu sunumları, davet üzerine yazılan derlemeler, editöre mektuplar, orijinal görüntüler, kısa raporlar ve cerrahi teknik yazılarını yayımlayan bilimsel, uluslararası hakemli bir dergidir. Başka bir dergide yayımlanmış veya değerlendirilmek üzere gönderilmiş yazılar veya dergi kurallarına göre hazırlanmamış yazılar değerlendirme için kabul edilmez.

On-line makale gönderimi: Tüm yazışmalar ve yazı gönderimleri [dergipark](http://dergipark.gov.tr/tjcl) üzerinden <http://dergipark.gov.tr/tjcl> yapılmalıdır. Yazı gönderimi için detaylı bilgi bu internet adresinden edinilebilir. Gönderilen her yazı için özel bir numara verilecek ve yazının alındığı e-posta yolu ile teyid edilecektir. Makalelerin "full-text" pdf formuna <http://dergipark.gov.tr/tjcl> linkinden ulaşılabilir.

Açık erişim politikası: Turkish Journal of Clinics and Laboratory açık erişimi olan bir dergidir. Kullanıcılar yazıların tam metnine ulaşabilir, kaynak gösterilerek tüm makaleler bilimsel çalışmalarda kullanılabilir.

Aşağıdaki rehber dergiye gönderilen makalelerde aranan standartları göstermektedir. Bu uluslararası format, makale değerlendirme ve basım aşamalarının hızla yapılmasını sağlayacaktır.

Yazarlara Bilgi: Yazıların tüm bilimsel sorumluluğunu yazar(lar)a aittir. Editör, yardımcı editör ve yayıncı dergide yayınlanan yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmez.

Dergi adının kısaltması: Turk J Clin Lab

Yazışma adresi: Yazılar e-mail yoluyla sorumlu yazar tarafından, [Dergipark](http://dergipark.gov.tr) ta yer alan Turkish Journal of Clinics and Laboratory linkine girip kayıt olduktan sonra gönderilmelidir.

Makale dili: Makale dili Türkçe ve İngilizcedir. İngilizce makaleler gönderilmeden önce profesyonel bir dil uzmanı tarafından kontrol edilmelidir. Yazıdaki yazım ve gramer hataları içerik değişmeyecek şekilde İngilizce dil danışmanı tarafından düzeltilmelidir. Türkçe yazılan yazılarda düzgün bir Türkçe kullanımı önemlidir. Bu amaçla, Türk Dil Kurumu Sözlük ve Yazım Kılavuzu yazım dilinde esas alınmalıdır.

Makalenin başka bir yerde yayımlanmamıştır ibaresi: Her yazar makalenin bir bölümünün veya tamamının başka bir yerde yayımlanmadığını ve aynı anda bir diğer dergide değerlendirilme sürecinde olmadığını, editöre sunum sayfasında belirtmelidirler. 400 kelimedenden az özetler kapsam dışıdır. Kongrelerde sunulan sözlü veya poster bildirilerin, başlık sayfasında kongre adı, yer ve tarih verilerek belirtilmesi gereklidir. Dergide yayımlanan yazıların her türlü sorumluluğu (etik, bilimsel, yasal, vb.) yazarlara aittir.

Değerlendirme: Dergiye gönderilen yazılar format ve plagiarizm açısından değerlendirilir. Formata uygun olmayan yazılar değerlendirilmeden sorumlu yazara geri gönderilir. Bu tarz bir zaman kaybının olmaması için yazım kuralları gözden geçirilmelidir. Basım için gönderilen tüm yazılar iki veya daha fazla yerli/yabancı hakem tarafından değerlendirilir. Makalelerin değerlendirilmesi, bilimsel önemi, orijinalliği göz önüne alınarak yapılır. Yayına kabul edilen yazılar editörler kurulu tarafından içerik değiştirilmeden yazarlara haber verilerek yeniden düzenlenebilir. Makalenin dergiye gönderilmesi veya basıma kabul edilmesi sonrası isim sırası değiştirilemez, yazar ismi eklenip çıkartılamaz.

Basıma kabul edilmesi: Editör ve hakemlerin uygunluk vermesi sonrası makalenin gönderim tarihi esas alınarak basım sırasına alınır. Her yazı için bir doi numarası alınır.

Yayın hakları devri: <http://www.dergipark.ulakbim.gov.tr/tjclinlab> adresi üzerinden online olarak gönderilmelidir. 1976 Copyright Act'e göre, yayımlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı yayıncıya aittir.

Makale genel yazım kuralları: Yazılar Microsoft Word programı (7.0 ve üst versiyon) ile çift satır aralıklı ve 12 punto olarak, her sayfanın iki yanında ve alt ve üst kısmında 2,5 cm boşluk bırakılarak yazılmalıdır. Yazı stili Times New roman olmalıdır. "System International" (SI) unitler kullanılmalıdır. Şekil tablo ve grafikler metin içinde refere edilmelidir. Kısaltmalar, kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilmelidir. Türkçe makalelerde %50 bitişik yazılmalı, aynı şekilde İngilizcelerde de 50% bitişik olmalıdır. Türkçede ondalık sayılarda virgül kullanılmalı (55,78) İngilizce yazılarda nokta (55.78) kullanılmalıdır. Derleme 4000, orijinal çalışma 2500, olgu sunumu 1200, editöre mektup 500 kelimeyi geçmemelidir. Özet sayfasından sonraki sayfalar numaralandırılmalıdır.

Yazının bölümleri

1. Sunum sayfası: Yazının Turkish Journal of Clinics and Laboratory'de yayınlanmak üzere değerlendirilmesi isteğinin belirtildiği, makalenin sorumlu yazarı tarafından dergi editörüne hitaben gönderdiği yazıdır. Bu kısımda makalenin bir bölümünün veya tamamının başka bir yerde yayımlanmadığını ve aynı anda bir diğer dergide değerlendirilme sürecinde olmadığını, maddi destek ve çıkar ilişkisi durumu belirtmelidir.

2. Başlık sayfası: Sayfa başında gönderilen makalenin kategorisi belirtilmelidir (Klinik analiz, orijinal çalışma, deneysel çalışma, olgu sunumu vs).

Başlık: Kısa ve net bir başlık olmalıdır. Kısaltma içermemelidir. Türkçe ve İngilizce yazılmalı ve kısa başlık (running title) Türkçe ve İngilizce olarak eklenmelidir. Tüm yazarların ad ve soyadları yazıldıktan sonra üst simge ile 1' den itibaren numaralandırılıp, unvanları, çalıştıkları kurum, klinik ve şehir yazar isimleri altına eklenmelidir.

Bu sayfada "sorumlu yazar" belirtilmeli isim, açık adres, telefon ve e-posta bilgileri eklenmelidir.

Kongrelerde sunulan sözlü veya poster bildirilerin, başlık sayfasında kongre adı, yer ve tarih verilerek belirtilmesi gereklidir.

3. Makale dosyası: (Yazar ve kurum isimleri bulunmamalıdır)

Başlık: Kısa ve net bir başlık olmalıdır. Kısaltma içermemelidir. Türkçe ve İngilizce yazılmalı ve kısa başlık (running title) Türkçe ve İngilizce olarak eklenmelidir.

Özet: Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır. Orijinal çalışmalarda özetler, Amaç (Aim), Gereç ve Yöntemler (Material and Methods), Bulgular (Results) ve Sonuçlar (Conclusion) bölümlerine ayrılmalı ve 250 sözcüğü geçmemelidir. Olgu sunumları ve benzerlerinde özetler, kısa ve tek paragraflık olmalıdır (150 kelime), Derlemelerde 300 kelimeyi geçmemelidir.

Anahtar kelimeler: Türkçe ve İngilizce özetlerin sonlarında bulunmalıdır. En az 3 en fazla 6 adet yazılmalıdır. Kelimeler birbirlerinden noktalı virgül ile ayrılmalıdır. İngilizce anahtar kelimeler "Medical Subject Headings (MESH)" e uygun olarak verilmelidir. (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). Türkçe anahtar kelimeler "Türkiye Bilim Terimleri" ne uygun olarak verilmelidir (www.bilimterimleri.com). Bulunmaması durumunda birebir Türkçe tercümesi verilmelidir.

Metin bölümleri: Orijinal makaleler; Giriş, Gereç ve Yöntemler, Bulgular, Tartışma olarak düzenlenmelidir. Olgu sunumları; Giriş, Olgu sunumu, Tartışma olarak düzenlenmelidir. Şekil, fotoğraf, tablo ve grafiklerin metin içinde geçtiği yerler ilgili cümlelerin sonunda belirtilmeli metin içine yerleştirilmemelidir. Kullanılan kısaltmalar altındaki açıklamada belirtilmelidir. Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalıdır ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir. Tablolar metin sonuna eklenmelidir. Resimler/fotoğraf kalitesi en az 300dpi olmalıdır.